

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 7

№ 1

2008



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 7

№1

2008

**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), 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, 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Козловский В.И., Сероухова О.П.

Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией

5

Гистология, эмбриология, клеточная биология

Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н., Мяделец В.О., Стефаненко Е.В., Аблецова Ю.П., Грушин В.Н.

Сравнительная характеристика клеток Лангерганса производных кожи у человека и белой крысы

12

Патофизиология

Ходос О.А., Гидранович Л.Г., Сачек М.М.

Особенности протеолиза в ткани головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

24

Милош Т.С., Максимович Н.Е., Куровская Ю.Г.

Роль оксида азота, окислительного стресса в патогенезе нарушений развития потомства при экспериментальном введении липополисахарида

32

Анатомия

Бурак Г.Г., Самсонова И.В.

Аномалии строения и топографии позвоночных артерий: анатомо-клинические аспекты

39

Кардиология

Журова О.Н., Подпалов В.П., Солодков А.П.

Комбинированная терапия периндоприлом и бетаксололом больных артериальной гипертензией I степени с дисфункцией эндотелия

46

Внутренние болезни

Бахтинова Е.А.

Сократительная функция миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочной гипертензией

53

Конорев М.Р., Матвеев М.Е., Брель О.М., Лаппо Ж.Н.

Полипы двенадцатиперстной кишки: эндоскопическая и морфологическая диагностика, принципы классификации

60

Акушерство и гинекология

Лысенко О.В., Рандаренко И.Г., Бресский А.Г.

Применение арттерапии в акушерской практике

66

CONTENTS

Review

Kozlovsky V.I., Seroukhova O.P.

Microcirculatory disorders in patients with arterial hypertension

Histology, embriology and cellular biology

Myadelets O.D., Kichigina T.N., Myadelets V.O., Stefanenko E.V., Abletsova Y.P., Grushin V.N.

The comparative characteristic of the skin appendages Langerhan's cells in human beings and white rats

Pathophysiology

Khodos O.A., Gidranovich L.G., Sachek M.M.

Peculiarities of brain tissue proteolysis in rats on chronic alcohol intoxication

Milosh T.S., Maksimovich N.E., Kurovskaya Y.G.

Nitric oxide role in the pathogenesis of posterity development disturbances on experimental introduction of lipopolysaccharide

Anatomy

Burak G.G., Samsonova I.V.

Structure and topography anomalies of vertebral arteries: anatomo-clinical aspects

Cardiology

Zhurova O.N., Podpalov V.P., Solodkov A.P.

Perindopril and betaxolol combined treatment of patients with the 1st degree arterial hypertension and endothelial dysfunction

Internal medicine

Bakhtinova E.A.

Myocardium contractile function in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary hypertension

Konorev M.R., Matveyenko M.E., Brel O.M., Lappo Zh.N.

Duodenal polyps: endoscopic and morphological diagnosing, principles of classification

Obstetrics and gynecology

Lysenko O.V., Randarenko I.G., Bressky A.G.

Art therapy application in obstetrical practice

Рандаренко И.Г., Лысенко О.В., Смирнова И.В. Компьютерный скрининг риска развития фетоплацентарной недостаточности у беременных	70	Randarenko I.G., Lysenko O.V., Smirnova I.V. Computer screening of fetoplacental insufficiency development risk in pregnant women
Педиатрия		Pediatrics
Лярская Н.В. Современные методы диагностики гастро- эзофагеальной рефлюксной болезни у детей	74	Lyarskaya N.V. Modern methods of diagnosing gastro-esophageal reflux disease in children
Онкология		Oncology
Маньковская С.В., Демидчик Ю.Е. Перестройки протоонкогена c-ret в клетках папиллярного рака щитовидной железы	82	Mankovskaya S.V., Demidchik Y.E. Rearrangements of protooncogene c-ret in papillary carcinoma cells of thyroid gland
Инфекционные и паразитарные болезни		Infectious and parasitic diseases
Голубцов В.В., Крылов Ю.В. Сравнительная клинко-морфологическая харак- теристика хронического вирусного гепатита С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени	89	Golubtsov V.V., Krylov Y.V. Comparative clinicomorphological characteristic of chronic viral hepatitis C with the persistence of herpetic infection in the liver and without it
Психиатрия		Psychiatry
Богданов А.С. Гипохолестеринемия и поведение человека	95	Bogdanov A.S. Hypocholesterolemia and human behaviour
Экология и гигиена		Ecology and hygiene
Черкасова О.А., Бурак И.И., Радишевич А.А., Уразова Н.И., Лопатнева И.И. Биоцидная активность электролизного раствора гипохлорита натрия и электрохимически активи- рованного раствора анолита нейтрального	103	Cherkasova O.A., Burak I.I., Radishevich A.A., Urazova N.I., Lopatneva I.I. Biocidal activity of electrolysis solution of sodium hypochlorite and electrochemically activated anolyte neutral solution
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school
Хейдоров В.П., Коневалова Н.Ю. Химическая кинетика в медико-фармацевтических исследованиях и образовании	113	Kheydorov V.P., Konevalova N.Y. Chemical kinetics in medicopharmaceutical researches and education
Церковский А.Л. Гендерные особенности идентичности в само- описаниях студентов-медиков	121	Tserkovsky A.L. Gender peculiarities of identity in self-specifications of medical students
Научные съезды и конференции	127	Scientific congresses and conferences
Правила для авторов	129	Instructions for authors

РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра факультетской терапии*

Резюме. В обзоре литературы показано, что у больных артериальной гипертензией отмечаются выраженные расстройства микроциркуляции. Они связаны с изменением сосудистого тонуса, а также реологических свойств крови. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией вносит дополнительный вклад в прогрессирование заболевания (повышение артериального давления) за счет возрастания вязкостно-динамического сопротивления потоку крови, что в конечном итоге влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе жизненно важных. Повышение агрегации тромбоцитов, эритроцитов, адгезия лейкоцитов к эндотелию, снижение деформируемости эритроцитов являются основными факторами, зачастую блокирующими кровоток в микрососудах и нарушая кровоток в жизненно важных органах. Показано, что состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления, в связи с чем это может являться потенциальной терапевтической мишенью у больных артериальной гипертензией. Назначение при артериальной гипертензии лекарственных препаратов с позиции их влияния на микроциркуляторное русло позволит разработать дифференцированный и индивидуализированный подход к непростой задаче лечения таких пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция, реологические расстройства.

Abstract. This literature review shows that patients with arterial hypertension have marked microcirculatory disorders, which are connected with changes in vascular resistance and rheological properties of blood. The syndrome of the increased viscosity of blood in patients with arterial hypertension makes an additional contribution to the progression of the disease (increase of arterial pressure) due to the increase of viscous-dynamic resistance to the blood stream, that eventually influences the condition of internal organs perfusion, including vitally important ones. Increased platelet and erythrocyte aggregation, adhesion of leukocytes to the endothelium and decreased red blood cell (RBC) deformability are the most important factors often leading to blood flow blockage and to the disturbances of vital organs perfusion. Microcirculatory parameters are shown to be the basic factors determining the value of peripheral vascular resistance. Therefore this can be a potentially new way of treating patients with arterial hypertension. The administration in arterial hypertension of medicinal preparations with regard for their influence on microcirculatory channel will allow to elaborate the differentiated and individualized approach to not a simple task of such patients treatment.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота ее в общей популяции достигает 25-30% [1]. АГ является серьезной проблемой здравоохранения в большинстве стран, причиной временной и стойкой нетрудоспособности, инвалидизации, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Повышение артериального давления в течение длительного времени при отсутствии адекватной антигипертензивной терапии приводит к поражению органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, сетчатки глаза). При этом АГ – один из наиболее значимых факторов риска развития инфаркта миокарда и ОНМК [3].

Данные Фремингемского исследования убедительно показали, что наличие АГ в 2-4 раза повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности, острого

нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца и хронической почечной недостаточности.

В патогенезе поражения органов-мишеней при АГ принимают участие многие механизмы (клеточные и гуморальные), а также расстройство функционирования сосудистой системы на разных ее уровнях [1]: макро – и микроциркуляции. При этом наблюдается широкий комплекс и патофизиологических, и морфологических нарушений вследствие ремоделирования артерий различного калибра [4], в т.ч. нарушение процессов микроциркуляции [5].

Целью данного обзора является рассмотрение основных причин расстройств микроциркуляции у больных АГ как возможных «мишеней» медикаментозных воздействий.

У больных АГ выявляются различные изменения микроциркуляции по сравнению со здоровыми: периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые нарушения, например неравномерность калибра венул и артериол, извитость микрососудов, агрегация эритроцитов [6], замедление скорости кровотока с признаками неполной его блокады [7].

Основная роль в оказании сопротивления кровотоку принадлежит мелким артериям и артериолам [8]. Ремоделирование резистивных сосудов, включающее гипертрофию меди, утолщение стенки и уменьшение просвета сосудов сопровождаются стабилизацией расстройств микроциркуляции. Структурно-функциональные изменения проявляются усилением вазоконстрикции и снижением способности к вазодилатации, что обусловлено уменьшением синтеза вазодилатирующих и/или увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций [9].

В повышении сопротивления кровотоку в микроциркуляторном русле также имеет значение снижение плотности артериол на единицу ткани – феномен разрежения [10]. Разрежение капилляров считают одним из отличительных признаков АГ наряду с сосудистым ремоделированием [11].

Таким образом, состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопро-

тивления, в связи с чем это может представлять важную патофизиологическую проблему и являться потенциальной терапевтической мишенью [1, 12]. Изменения микроциркуляции у больных АГ по существу системные [11].

Нарушения реологических свойств крови при АГ

У больных АГ нарушения микроциркуляции могут быть связаны не только с патологией микрососудов, но и с нарушением тока крови и реологическими расстройствами [13].

Синдром повышенной вязкости крови у больных с АГ вносит дополнительный вклад в прогрессирование заболевания (повышение артериального давления) за счет возрастания вязкостно-динамического сопротивления потоку крови, а нарушения реологических свойств эритроцитов усиливают ухудшение перфузии органов и тканей.

Доказано, что общее периферическое сопротивление зависит и от тонуса резистивных сосудов, и от вязкости крови [14]. Mchedlishvili G. (2004) полагает, что факторы, детерминирующие сопротивление кровотоку в микроциркуляции, распределяются следующим образом: индуцированная агрегация эритроцитов > их деформируемость > гематокрит [15].

К повышению вязкости крови приводят увеличение гематокрита [16, 17, 18, 19], агрегация эритроцитов (скорость спонтанной реакции [13], прочность агрегатов [6, 7, 17, 20]) и снижение их деформируемости [13].

За последние годы появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при АГ. Однако роль дисфункции эндотелия в формировании этих изменений изучена недостаточно. В частности, до сих пор не установлено, являются ли дисфункция и повреждение эндотелия при АГ следствием или патогенетическим фактором её развития [21].

Эритроциты и АГ

При артериальной гипертензии наиболее существенные изменения претерпевает

эритроцитарное звено реологии, демонстрируя различный вклад нарушений агрегации и деформируемости эритроцитов в повышение вязкости крови, а также зависимость сдвигов этих показателей от тяжести заболевания.

Подсчитано, что в организме человека циркулирует 25000 млрд. эритроцитов в общей сети капилляров длиной 500 км и игнорировать их вклад как субъекта вязкостного сопротивления кровотоку методически неверно [14, 22].

Специфическим феноменом расстройства клеточной реологии при АГ является нарушения деформируемости эритроцитов [17, 13, 23, 14, 24], которые прогрессируют вместе со стадийностью заболевания, достигая максимальной степени выраженности при развитии осложнений, т.е. при поражении органов-мишеней [18].

Сиссо G. и соавт. (1999) установили, что снабжение тканей кислородом при гипертензии особенно страдает при поражении сосудов, которое в высокой степени коррелирует со снижением деформируемости эритроцитов [13].

Деформируемость отражает способность эритроцитов изменять форму под действием внешних сил [25].

В физиологических условиях эритроциты способны значительно деформироваться, не меняя объема и площади поверхности, что имеет чрезвычайное значение для поддержания оптимальной диффузии газов [26].

У больных с АГ наблюдается дискфериическая трансформация эритроцитов с увеличением содержания в популяции эритроцитов патологических форм, что существенно уменьшает возможность принятия эритроцитами эллипсоидной формы в капиллярах и нарушает микроциркуляцию, при этом именно деформируемость эритроцитов и их дискфериическая трансформация является более специфичным показателем при АГ, а агрегация эритроцитов в большей степени характерна для случаев осложнения АГ [18]. Повышение жесткости мембраны эритроцитов у больных АГ может быть обусловлено увеличением молярного отношения в мембране коэффициента холестерин/ фосфолипиды, накоплени-

ем вторичных продуктов перекисного окисления липидов, вторичными компенсаторно-приспособительными процессами в мембране эритроцитов в условиях циркуляции их в организме при высоких, свойственных АГ напряжениях сдвига [27].

Lee S.S. и соавт. (2006), тем не менее, основываясь на результатах своей экспериментальной работы, делают вывод о том, что при высоком давлении в сосудах эритроциты становятся более «растяжимыми» [28].

Агрегация эритроцитов является одним из наиболее важных факторов, определяющих нарушение реологических свойств крови [17], возрастание общего периферического сопротивления и повышение артериального давления [29].

Причины, по которым происходит агрегация эритроцитов при АГ, на наш взгляд, в литературе пока четко не обозначены.

Известно, что агрегация эритроцитов происходит с участием крупномолекулярных белков, образующих мостики между клетками. Увеличение концентрации крупномолекулярных белков (фибриноген, α - и β -глобулины, криоглобулины, иммуноглобулины) в плазме приводят к усилению агрегации эритроцитов. Препятствуют агрегации отрицательный электрокинетический заряд эритроцитов и альбумин, конкурирующий с высокомолекулярными белками за сорбционные центры, но не создающий мостики между эритроцитами вследствие малой молекулярной массы. Изменение соотношения альбумины/глобулины является наиболее частой причиной изменения агрегационных свойств эритроцитов [25].

Агрегация эритроцитов при гипертензии коррелирует с повышенным содержанием в крови фибриногена и белков плазмы [30].

Предполагают, что у больных артериальной гипертензией нарастание агрегации эритроцитов может служить маркером возможных последующих осложнений. Zannad F. и соавт. в 1988 г. показали, что масса левого желудочка в высокой степени коррелирует с агрегацией эритроцитов и общей вязкостью плазмы [31]. На сегодняшний день также установлена связь между «жесткостью» эритроцитов и индексом массы миокарда левого желудочка [9].

Суммируя вышесказанное, можно говорить о том, что именно снижение деформируемости эритроцитов и повышение их агрегации являются определяющим гемореологическим фактором, ответственным за повышение вязкости крови и, как следствие, общего периферического сопротивления у больных с артериальной гипертензией.

Тромбоциты и АГ

Общепринятые концепции патогенеза АГ недостаточно учитывают вклад нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в формировании артериальной гипертензии и нарушение центральной и периферической гемодинамики [32].

Тромбоциты играют немаловажную роль в патогенезе АГ [33]: активация их сопровождается изменением выделения вазоактивных медиаторов, провоцирующих локальный вазоспазм и увеличивающих агрегацию тромбоцитов [34].

Определено, что у больных АГ с выраженным на 20% и более относительно средних величин систолическим артериальным давлением наблюдается высокая спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, установлена взаимосвязь между ранним подъемом АД и отмечаемой в эти часы повышенной агрегацией тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови [35, 36].

Тромбоциты больных АГ отличаются повышенным содержанием кальция и сниженным содержанием магния в цитоплазме [37], в литературе также отмечается повышение чувствительности их к АДФ и арахидоновой кислоте [38]. У больных АГ повышен уровень маркера функциональной активности тромбоцитов – β -тромбоглобулина [39].

В последнее время в литературе все чаще появляются публикации, позволяющие делать выводы, что повышение агрегационной способности тромбоцитов имеет место и при неосложненном течении АГ у пожилых [40] и является одним из наиболее значимых изменений при т.н. «мягкой» гипертензии, в то время как для «умеренной» ги-

пертензии более характерными можно считать снижение деформируемости и повышение агрегации эритроцитов [20]. Gabbasov Z., Parfyonova Ye (1998) обнаружили повышение агрегации тромбоцитов только при сочетании гипертрофии левого желудочка с немой ишемией миокарда [41].

Dockrell M.E.C. и колл. (1999) показали, что повышение агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина является весьма вероятным маркером предрасположенности к артериальной гипертензии [36].

Лейкоциты, их роль в микроциркуляции при АГ

В последние годы представления об изменениях гемореологических параметров при АГ получили дальнейшее развитие благодаря возросшему вниманию ученых к вопросу о роли лейкоцитов в динамике кровотока в микрососудах [42].

Полагают, что роль лейкоцитов в определении реологических свойств крови определяются следующим:

1. Повышенный объем лейкоцита, превосходящий объем эритроцита.
2. Относительная жесткость лейкоцита, т.е. его малая деформируемость по сравнению с эритроцитом.
3. Способность лейкоцита к адгезии к стенкам сосудов.

Предполагается, что именно эти особенности определяют в 2-3 раза более медленное прохождение лейкоцита по стеклянному капилляру по сравнению с эритроцитом [42].

Особое значение в реологии крови в микрососудах имеет способность лейкоцитов к адгезии к стенке кровеносных сосудов. К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова (2004) [42] считают, что явления адгезии лейкоцитов служат главной причиной нарушения микроциркуляции при различных патологических условиях [19]. При этом активированные лейкоциты синтезируют и секретируют различные биологически активные вещества (метаболиты арахидоновой кислоты, факторы роста, протеазы, активные формы кислорода, цитокины и др.), оказывающие влияние на сосудистую проницаемость, тонус

сосудов, хемотаксис, повреждение тканей, тромбоз, ангиогенез. Лейкоциты также могут вызывать обструкцию микроциркуляторного русла на участке ишемии и дальнейшее снижение тканевого кровотока [43].

Поскольку на процесс ремоделирования сосудов оказывает влияние и инфильтрация меди сосуда клетками воспаления, как было отмечено выше, можно говорить о важной, хотя на сегодняшний день и недостаточно изученной роли лейкоцитов в патогенезе АГ.

Установлено, что острые повышения АД у больных АГ сопровождаются активацией лейкоцитов крови и достоверным повышением адгезивных и агрегационных свойств лейкоцитов по сравнению со здоровыми людьми [43]; [9]. Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением циркулирующих в крови эндотелиоцитов – маркера повреждения эндотелия [43]. Кроме того, при увеличении адгезивной активности лейкоцитов у больных АГ достоверно повышается частота развития событий, включающих инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы [43].

Е.В. Шляхто и соавт. (2004) при исследовании реологических свойств крови больных АГ показали увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, адгезионной способности нейтрофилов, представительства интегриновых рецепторов на лимфоцитах и моноцитах, экспрессии Fas-рецепторов, что свидетельствует о повышении функциональной активности лейкоцитов при АГ, а изменение вязкостных показателей крови и функциональной активности лейкоцитов утяжеляет гемодинамические нарушения при АГ и может способствовать ремоделированию миокарда, сосудов [9].

Другие исследователи отмечают, что повышение функциональной активности лейкоцитов при АГ тесно связано с нарушениями антиадгезионных свойств эндотелия, дополнительным повреждением эндотелиального барьера под влиянием протеолитических ферментов и активных форм кислорода, высвобождающихся в процессе активации клеток [44].

Нельзя, на наш взгляд, игнорировать и тот факт, что клетки крови оказывают влияние друг на друга. Активация лейкоцитов

способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов и, в конечном итоге, нарушению микроциркуляции [43]. Некоторые исследователи [45] обращают внимание на тот факт, что тромбоциты при активации высвобождают ряд факторов, которые являются медиаторами для лейкоцитарно-лейкоцитарных и лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, что обеспечивает возрастание степени адгезии лейкоцитов к эндотелию. Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением агрегации эритроцитов [43]; [46], возможно, за счет увеличения краевого стояния лейкоцитов и/или стабилизации их прикрепления к эндотелию. Формирование агрегатов эритроцитов в осевом потоке венул увеличивает радиальную миграцию лейкоцитов. Эритроциты способствуют начальному взаимодействию лейкоцитов с эндотелием сосудов, увеличивая число столкновений лейкоцитов и частоту связывания с эндотелием, а также снижая скорость вращения лейкоцитов [43].

Влияние некоторых плазменных факторов на процессы микроциркуляции

Фибриноген является независимым фактором риска ИБС и её осложнений [47]. Среди возможных причин, лежащих в основе этой ассоциации, обсуждается роль фибриногена в повышении вязкости крови и снижении скорости кровотока, особенно в стенозированных участках артерий [48].

В большинстве ранних эпидемиологических исследований [49] была обнаружена достоверная сильная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена. В более поздних работах описана преимущественно слабая корреляция [50]. По всей видимости, фибриноген не является независимым предиктором повышения АД [21].

Рядом исследователей отмечено повышение фактора Виллебранда при артериальной гипертензии [51], особенно в сочетании с микроальбуминурией [52]. Правда, Verhaar с соавторами нашел увеличение фактора Виллебранда лишь у пациентов со злокачествен-

ной гипертонией. В то же время у больных с эссенциальной и почечной гипертензией такого повышения отмечено не было, что авторы объясняют отсутствием распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов [53].

Заключение

Таким образом, изменения микроциркуляции при АГ сложны и многообразны. Выше показано, что они могут быть связаны не только с патологией самих микрососудов, но и с нарушением тока крови, различными реологическими расстройствами, что в конечном итоге влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе жизненно важных. Однако до настоящего времени практически отсутствуют данные о влиянии выявленных расстройств при АГ на прогноз.

Основной целью лечения больных АГ является не только снижение АД, но и защита органов-мишеней, поэтому назначение лекарственных препаратов с позиции их влияния на микроциркуляторное русло является актуальным дифференцированным и индивидуализированным подходом к непростой задаче лечения таких пациентов.

Литература

1. Маколкин, В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / В. И. Маколкин // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 83-85.
2. Барт, Б. Я. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: Результаты многоцентрового клинического исследования и практическая реализация их использования в поликлинических условиях / Б. Я. Барт, Е. В. Кудина, Б. Н. Мамцев // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 60-64.
3. Mac Mahon, S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease / S. Mac Mahon // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
4. Состояние микроциркуляции при гипертензионной болезни / В. И. Маколкин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 60-67.
5. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension / F. Jung [et al.] // Clin. Investig. – 1993. – Vol. 71. – N 2. – P. 132-138.
6. Абрамович, С. Г. Особенности микроциркуляции и сосудистой реактивности у пожилых больных с гипертензионной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / С. Г. Абрамович // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 23-25.
7. Состояние микроциркуляции, гемостаза и реологические свойства крови при гриппе и других ОРВИ у больных гипертензионной болезнью / Б. П. Богомолов [и др.] // Тер. архив. – 2001. – № 11. – С. 7-11.
8. Imig, J. D. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension / J. D. Imig, G. L. Anderson // Ibid. – 1991. – Vol. 17. – P. 317-322.
9. Шляхто, Е. В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертензионной болезнью / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева, Е. А. Лясникова // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 20-23.
10. Struijker, A. Microcirculation in hypertension / A. Struijker, H. A. Boudier // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 32-37.
11. Гогин, Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Е. Е. Гогин // Тер. архив. – 2006. – № 4. – С. 5-9.
12. Levy, B. I. The importance of microcirculation and tissue perfusion in hypertension / B. I. Levy // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – N 5. – P. 1-6.
13. Cicco, G. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirrelli // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21. – N 3-4. – P. 169-177.
14. Шабанов, В. А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертензионной болезнью / В. А. Шабанов, Е. В. Терехина, В. А. Костров // Тер. архив. – 2001. – № 10. – С. 70-73.
15. McHedlishvili, G. Basic factors determining the hemorheological disorders in the microcirculation / G. McHedlishvili // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30. – N 3-4. – P. 179-180.
16. Baskurt, O. K. Blood rheology and hemodynamics / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – Vol. 29. – N 5. – P. 435-450.
17. Hemorheological alterations in hypertensive patients / P. Foresto [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35. – N 1-2. – P. 135-138.
18. Evaluation of hemorheological parameters and red cell morphology in hypertension / V. Turchetti [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21. – N 3-4. – P. 285-289.
19. Lipowsky, H. H. Microvascular rheology and hemodynamics / H. H. Lipowsky // Microcirculation. – 2005. – Vol. 12. – N 1. – P. 5-15.
20. Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension / E. Konstantinova [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35. – N 1-2. – P. 135-138.
21. Система гемостаза и артериальная гипертензия / Т. Е. Цимбалова [и др.] // [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/cardio/hemhyp.htm>. – Дата доступа: 25.10.2007.
22. Barshtein, G. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis / G. Barshtein, R. Ben-Ami, S. Yedgar // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. – N 4. – P. 743-752.
23. Blood rheology in men with essential hypertension and capillary rarefaction / G. Ciuffetti [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16, N 8. – P. 533-537.

24. Петухов, И. В. Возможность использования оценки состояния деформируемости эритроцитов в прогнозировании формирования артериальной гипертензии / И. В. Петухов // Мед. Новости. – 2004. – № 4. – С. 71-73.
25. Соловьева, Т. И. Микрогемореологические нарушения: характеристика и клиническое значение / Т. И. Соловьева, Е. А. Лукина // Тер. Архив. – 2006. – № 2. – С. 87-91.
26. Ивенс, И. Механика и термодинамика биологических мембран / И. Ивенс, Р. Скейлак. – М.: Мир, 1982 – 256 с.
27. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук – 2001. – Т.32. – №3. – С. 66-78.
28. Association between arterial stiffness and the deformability of red blood cells (RBCs) / S. S. Lee [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 34. – N 4. – P. 475-481.
29. On the interrelationships between erythrocyte aggregation, plasma viscosity and the total peripheral resistance in arterial hypertension / S. Stoeff [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30. – N 3 – 4. – P. 439-441.
30. Razavian, S. M. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension / S. M. Razavian // Hypertension. – 1992. – Vol. 20. – N 2. – P. 247-252.
31. Zannad, F. Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy / F. Zannad // J. Hypertens. – 1988. – Vol. 6. – N 4. – P. 293-297.
32. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных гипертонической болезнью / К. Ю. Конколь [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – № 1. – С. 7-8.
33. Willoughby, S. Platelets and cardiovascular disease / S. Willoughby, A. Holmes, J. Loscalzo // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2002. – Vol. 1. – N 4. – P. 273-288.
34. Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients / Kin Kyoko [et al.] // Geriatrics and Gerontology International. – 2004. – N 4. – P. 206–214.
35. Ощепкова, Е. В. Утренний подъем АД (по данным суточного мониторинга) и агрегация тромбоцитов у больных гипертонической болезнью / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Л. В. Филатова // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 47-51.
36. Dockrell, M. E. C. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure / M. E. C. Dockrell, B. R. Walker, J. P. Moon // Am. J. Hypertens. – 1999. – Vol. 12. – P. 115-119.
37. Touyz, R. M. Intracellular Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^{+} and K^{+} in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: relation to blood pressure / R. M. Touyz, F. J. Milne, S. G. Reinach // Clin. and Exp. Hypertens. – 1992. – Vol. 14, N 6. – P. 1189–1209.
38. Lechi, C. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effect of cyclooxygenase blockade / C. Lechi // J. Human Hypertens. – 1989. – N 7. – P. 160-161.
39. Gleerup, G. V. J. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients / G. V. J. Gleerup, K. Winther // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – N 4. – P. 266-270.
40. Носов, В. П. Снижение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В. П. Носов, Н. Н. Боровков, О. Г. Батюкова // Клиническая медицина. – 2005. – № 12. – С. 32-36.
41. Association of platelet function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, transient myocardial ischemia, and coronary artery disease / Ye. Gabbasov [et al.] // Platelets. – 1998 – Vol. 9. – N 3-4. – P. 191-195.
42. Иванов, К. П. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии / К. П. Иванов, Н. Н. Мельникова // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 3-9.
43. Козловский, В. И. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии / В. И. Козловский, А. В. Акуленок // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 5-13.
44. Моисеева, О. М. Сердечный фиброз и функциональная активность лейкоцитов у больных гипертонической болезнью / О. М. Моисеева, Г. М. Алешина, Т. Г. Иванова // Вестник РАМН. – 2006. – № 8. – С. 3-7.
45. Wagner, Denisa D. Platelets in Inflammation and Thrombosis / D. Wagner Denisa, C. Peter Burger // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 2131-2137.
46. Abbitt, K. B. The influence of hematological and rheological properties of the blood on leukocyte adhesion, studied in a whole blood, in vitro flow system / K. B. Abbitt, G. B. Nash // J. Physiol. Proc. – 2000. – P. 142-143.
47. Lee, A. J. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study / A. J. Lee // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 69, N 4. – P. 338-342.
48. Born, G. V. R. Fibrinogen: How to explain its risk factor status // Hemostasis, Inflamm. and Cardiovasc. Disease: abstr. 3rd Int. Fibrinogen Symp. Ulm, May 3–4, 1996 / G. V. R. Born // Fibrinolysis. – 1996. – Vol. 10, N1. – Suppl. – P. C1.
49. Kennel, W. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kennel [et al.] // JAMA. – 1987. – Vol. 258 – P. 1183-1186.
50. Lowe, G. D. O. Epidemiology of haematocrit, white cell count, red cell aggregation and fibrinogen: the Glasgow Monica Study / G. D. O. Lowe // Clin. Hemorheol. – 1992. – Vol. 12. – P. 535-544.
51. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension / A. D. Blann [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1993. – Vol. 7. – P. 107–111.
52. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli [et al.] // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 14–18.
53. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin / M. C. Verhaar [et al.] // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 145-150.

Поступила 17.01.2008 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА ПРОИЗВОДНЫХ КОЖИ У ЧЕЛОВЕКА И БЕЛОЙ КРЫСЫ

МЯДЕЛЕЦ О.Д.*, КИЧИГИНА Т.Н.*, МЯДЕЛЕЦ В.О.***, СТЕФАНЕНКО Е.В.***,
АБЛЕЦОВА Ю.П.*, ГРУШИН В.Н.*

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”;

кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии;*

*кафедра дерматовенерологии***;*

*управление по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз****

Резюме. В работе дана сравнительная характеристика клеток Лангерганса волосяных фолликулов, сальных и потовых желез кожи белых крыс и человека. Установлено, что при определенных различиях (характер расположения в эпителиальном пласте, количественные характеристики, отсутствие потовых желез у крыс) в целом имеются большие сходства морфофункциональных характеристик этих клеток у человека и крысы. В обоих случаях клетки Лангерганса располагаются в базальном слое наружного корневого влагалища и сальных желез. В потовых железах человека обнаруживаются клетки, имеющие морфологию клеток Лангерганса других эпителиальных образований кожи. Клетки Лангерганса волосяных фолликулов при помощи протяженных отростков имеют обширные связи с микроциркуляторным руслом дермы и расположенными в ней соединительнотканными клетками, а также с нервными волокнами фолликула, в том числе с его полисадным нервным аппаратом. Клетки Лангерганса воронки волосяных фолликулов проникают при помощи отростков также в межфолликулярный эпидермис, где контактируют с нервными волокнами. Все эти факты позволяют прийти к заключению, что клетки Лангерганса волосяных фолликулов и кожных желез включены в местную диффузную нейроиммуноэндокринную систему кожи (МДНИЭС). При псориазе и псориатической эритродермии наблюдаются существенные качественные и количественные нарушения со стороны клеток Лангерганса производных кожи.

Ключевые слова: производные кожи, волосы, сальные и потовые железы, клетки Лангерганса, псориаз, псориатическая эритродермия.

Abstract. The comparative characteristic of Langerhan's cells of the hair follicles, sebaceous and sweat glands of humans and white rats is given in this paper. It is found out that in spite of insignificant differences (character of location in the epithelium, quantitative characteristics, absence of sweat glands in rats) there are considerable similarities of the morphological features of these cells in humans and rats. In both cases Langerhan's cells are situated in the basal layer of the outer root sheath and sebaceous glands. In the human sweat glands there are cells that have the morphology of Langerhan's cells of other epithelial structures of the skin. Langerhan's cells of hair follicles have wide connections with dermal microcirculation and connective tissue cells and nerves due to long processes. Langerhan's cells of the hair follicles penetrate into the interfollicular epidermis where they contact with the nerve fibers. All these facts enable the conclusion that Langerhan's cells of the hair follicles and skin glands are included in the local diffuse neuroimmunoendocrinous system (LDNIES) of the skin. In psoriasis and psoriatic erythrodermia significant qualitative and quantitative changes are observed in Langerhan's cells of the skin appendages.

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. – Мяделец О.Д.

Клетки Лангерганса (КЛ) являются антигенпрезентирующими клетками макрофагической природы, развивающимися из стволовой клетки крови. Они представляют собой первую линию защиты организма на пути антигенов внешней среды. Эти клетки участвуют в иммунных реакциях организма, разветвляющихся как в коже, так и в периферических органах иммунной системы [1, 2, 4, 5, 7].

В предыдущих собственных исследованиях, выполненных на лабораторных крысах, показано, что значительная часть КЛ эпидермиса при помощи своих отростков связана с гемомикроциркуляторным руслом сосочкового слоя дермы [4, 5]. Одновременно к некоторым КЛ эпидермиса очень близко подходят свободные нервные окончания эпидермиса. Такие нервные окончания при приближении к КЛ формируют на конце булавовидные утолщения. В исследованиях других авторов подобная связь установлена и для клеток Лангерганса эпителия влагалищной части шейки матки [8].

В настоящее время имеются сведения о секреторной активности КЛ эпидермиса. Эти клетки продуцируют ряд гуморальных факторов и имеют морфологию секреторных клеток [9-12, 16]. Выявленные нами связи КЛ эпидермиса с гемомикроциркуляторным руслом дермы и нервными окончаниями дали возможность предположить, что на них замыкаются три основных регуляторных системы организма: иммунная, нервная и эндокринная [4]. В последнее время успешно разрабатываются представления о так называемой местной диффузной нейроиммуноэндокринной системе (МДНИЭС) кожи, которая на местном уровне реализует защитные реакции организма и тесно связана с защитными механизмами всего организма [7]. В таком случае можно говорить о роли КЛ эпидермиса не только в защитных реакциях кожи, но и в регуляции гомеостаза всего организма, а изменения в их популяции использовать как критерии тяжести заболевания, эффективности лечения и с прогностической целью. В собственных работах [4, 5] показано, что в популяции КЛ эпидермиса человека при воспалительных и он-

кологических заболеваниях, а также при хронических дерматозах происходят существенные изменения: нарушается их характер распределения в эпидермальном пласте, возрастает количество, снижается активность АТФазы, теряется связь с микроциркуляторным руслом и др. Эти изменения прямо пропорциональны тяжести патологического процесса и могут свидетельствовать о существенных изменениях в местной нейроиммуноэндокринной системе и в защитных реакциях всего организма. Поэтому было высказано предположение о возможности использования количественных и качественных изменений КЛ при патологических процессах для оценки тяжести течения заболевания, его прогноза и эффективности лечебных мероприятий.

Из собственных работ [4, 5], а также работ других авторов [13, 17] известно, что КЛ локализуются не только в межфолликулярном эпидермисе, но и в эпителии наружного корневого влагалища, сальных железах и протоках потовых желез. Однако детальное описание этих клеток, связи их с другими структурами кожи отсутствует. Вместе с тем, хорошо известно, например, что волосяной фолликул и волос в целом являются высокочувствительным сенсорным аппаратом, реагирующим на малейшие раздражители. Одновременно кожные железы активно участвуют в поддержании не только местного, локального гомеостаза, но и гомеостаза на уровне всего организма и испытывают на себе действие ряда гормонов (последнее, в частности, относится к сальным железам). Поэтому вопрос отношения КЛ производных кожи к местной нейроиммуноэндокринной системе имеет важное теоретическое и практическое значение [4].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение клеток Лангерганса производных кожи у крыс в условиях нормы, а также у человека в условиях нормы и при псориазе.

Методы

У человека КЛ выявляли в коже предплечья. Материал для исследования получали в морге Управления по Витебской области

государственной службы медицинских судебных экспертиз от трупов 12 погибших в результате ДТП людей, не страдавших при жизни кожными, воспалительными и хроническими невоспалительными заболеваниями, а также от 20 больных-добровольцев, страдающих псориазом и псориатической эритродермией и находящихся на лечении в Витебском областном кожно-венерологическом диспансере. Кожу для исследования в последнем случае получали путем трепанобиопсии под местным обезболиванием. При этом биопсийный материал представлял собой полнослойный участок кожи площадью 0,5 см². У интактных крыс КЛ определяли в коже межлопаточной области. Для этого после наркотизации животных этиловым эфиром и декапитации из указанной области вырезали полнослойный участок кожи площадью около 1 см². Полученный материал разрезали на две равные части. Одну часть фиксировали в формалине и заливали в парафин для изготовления обзорных гистологических препаратов путем

окраски срезов гематоксилином и эозином. Криостатные срезы толщиной 15 мкм готовили из замороженного в жидком азоте материала и использовали для постановки реакции на АТФазу по методу Вакстейн-Мейзеля в модификации Робинса-Брендона, являющейся селективной для визуализации КЛ [14].

Результаты и обсуждение

Крысы.

Волосяные фолликулы. Клетки Лангерганса выявляются в верхних отделах наружного волосяного влагалища в его базальном слое, реже супрабазально. Клетки имеют отростчатую форму и дают интенсивную реакцию на АТФазу (Рис. 1, а). Ядра в клетках не определяются из-за равномерно интенсивной и гомогенной окраски перикариона. Протяженные отростки КЛ также дают интенсивную реакцию на фермент и направлены в стороны от тела, а также в более внутренние слои эпителия влагалища. У некоторых клеток отростки направлены в сторону базальной

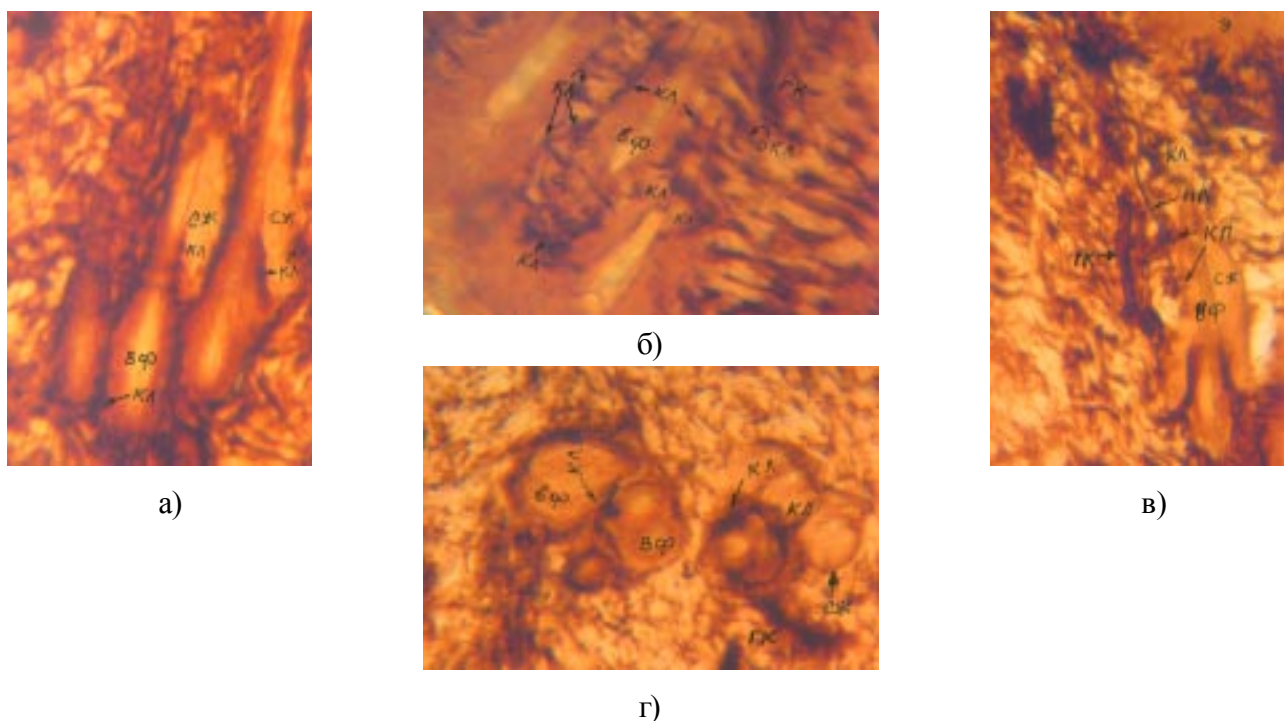


Рис. 1. Клетки Лангерганса эпителия наружного корневого (волосяного) влагалища и сальных желез крысы. Реакция на АТФазу. Увел. $\times 400$.

а - общий вид; б - проникновение отростков КЛ в перифолликулярную соединительную ткань дермы; в - контакт КЛ с нервным волокном; г - периферические срезы групповых волосяных фолликулов.

Видны КЛ, отростки которых контактируют с несколькими волосяными фолликулами.

КЛ - клетка Лангерганса; ВФ - волосяной фолликул; ОКЛ - отростки клеток Лангерганса;

ГК - гемокapилляр; НВ - нервное волокно; Э - межфолликулярный эпидермис.

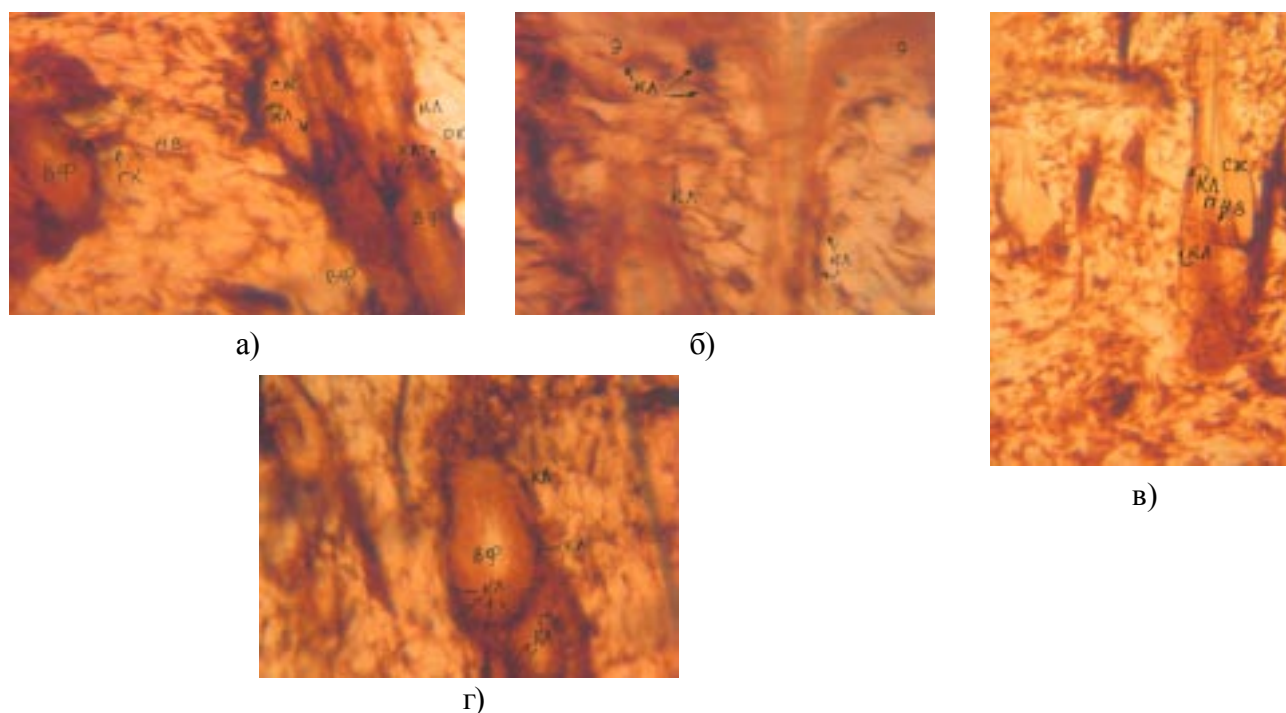


Рис. 2. Связи КЛ эпителия наружного корневого влагалища крысы и сальных желез со структурами дермы и эпидермиса. Реакция на АТФазу. Увел.: а, б - $\times 400$, в, г - $\times 200$.

а - взаимодействие КЛ волосяных фолликулов с помощью отростков с эпителием сальных желез, гемомикроциркуляторным руслом и нервными волокнами; б - взаимодействие КЛ эпителия наружного корневого влагалища с соединительнотканными клетками дермы и межфолликулярным эпидермисом; в - взаимодействие КЛ эпителия наружного корневого влагалища с нервными волокнами полисадного аппарата; г - большое количество КЛ в эпителии наружного корневого влагалища вблизи волосяной луковицы. ПНВ - нервные волокна полисадного типа.

Остальные обозначения - см. выше.

мембраны. При этом они выходят за ее пределы, проникая в перифолликулярную соединительную ткань (Рис. 1, б). В некоторых случаях с клетками контактируют нервные волокна, проникающие в эпителий влагалища (Рис. 1, в). В отдельных случаях отростки КЛ формируют в эпителии достаточно густую сеть.

Размеры, форма и плотность расположения клеток различны. Некоторые клетки имеют веретеновидную форму и два боковых отростка, отходящих в стороны и идущих на границе с перифолликулярной соединительной тканью. Проникая в соединительную ткань, клетки могут связываться с перифолликулярным капиллярным руслом. Эта картина особенно хорошо заметна на поперечных сечениях волосяных фолликулов (Рис. 1, г).

В ряде случаев расположение клеток Лангерганса в эпителии наружного корневого влагалища крайне неравномерное. Они могут формировать небольшие скопления в

одной части корневого влагалища и полностью отсутствовать в другой, рядом расположенной его части.

Как известно [5], у крыс волосяные фолликулы формируют группы. В их состав входят несколько волосяных фолликулов. В таких группах нами обнаружено, что одна клетка Лангерганса может посылать свои отростки в несколько отдельных волосяных фолликулов (Рис. 1, г, 2, а), связывая их. Кроме того, обнаруживаются КЛ, которые одновременно тесно взаимодействуют как с эпителием наружного корневого влагалища, так и с эпителием сальных желез (Рис. 2, а).

На рис. 2, а видно одновременное взаимодействие КЛ эпителия наружного корневого влагалища с гемомикроциркуляторным руслом и с нервным волокном.

В месте перехода эпителия корневого влагалища в межфолликулярный эпидермис наблюдается также переход и отростков КЛ из

эпителия наружного корневого влагалища в эпидермис. Клетки Лангерганса начальных отделов волосяного фолликула дают длинные отростки в межфолликулярный эпидермис, причем с этими отростками тесно контактируют тончайшие нервные волокна. Кроме того, КЛ начальных отделов волосяного фолликула при помощи отростков связаны с дермой и тесно контактируют с соединительнотканскими клетками (Рис. 2, б). В ряде случаев удается обнаружить тесную связь клеток Лангерганса с полисадным нервным аппаратом волосяного фолликула (Рис. 2, в).

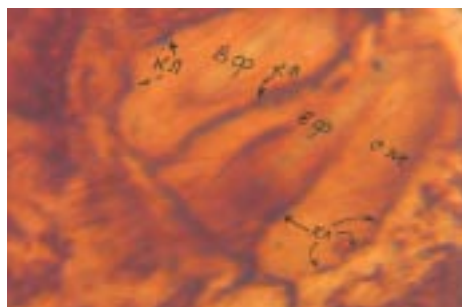
В самой глубокой части наружного волосяного влагалища, расположенного в подкожно-жировой клетчатке, встречаются лишь единичные КЛ. Однако в анагеновых волосах, т.е. волосах, находящихся в фазе роста и проникающих далеко в подкожную клетчатку, встречается достаточно большое количество клеток Лангерганса с максимальной активностью АТФазы (Рис. 2, г).

Как известно из данных литературы [13], волосяная луковица является иммунологически привилегированной зоной волосяного фолликула. В ней в норме экспрессия антигенов I и II класса главного комплекса гистосовместимости на эпителиоцитах существенно снижена или эти антигены отсутствуют вообще. Одновременно здесь отсутствуют и антигенпредставляющие клетки Лангерганса. Это создает иммунную привилегию волосяной луковицы и толерантность к ней собственной иммунной системы. Интересно, что при таком заболевании, как гнездная алопеция, происходит изменение антигенного спектра кератиноцитов волосяных луковиц и влагалищ. У больных гнездной алопецией в кератиноцитах луковицы обнаруживаются не только антигены I и II класса главного комплекса гистосовместимости, но и другие антигены [13]. Авторы при помощи иммунолюминесцентного метода с использованием меченых моноклональных антител исследовали кожу здоровых людей, лиц с нелеченной гнездной алопецией и лиц, страдающих гнездной алопецией и получавших лечение контактным аллергеном дифенипроном. Показано, что у здоровых людей антигены главного комплек-

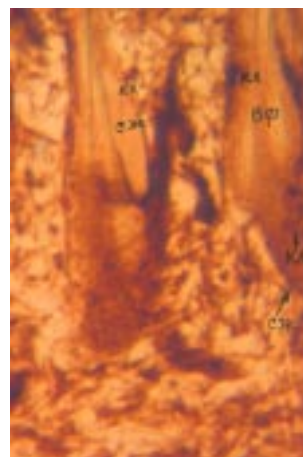
са гистосовместимости выявляются в эпидермальных кератиноцитах и в эпителии над воронкой волос. У больных с нелеченной гнездной алопецией антигены I и II класса главного комплекса гистосовместимости обнаруживаются в эпителии волосяной луковицы, в которой появлялись также дендритные антигенпредставляющие клетки. Обнаружено полное, частичное или фокальное свечение в 67% анагеновых фолликулах для HLA-DR-антигенов (маркеры КЛ) и в 52% случаев для HLA-DG-антигенов. Лимфоидные инфильтраты вокруг окрашенных на HLA-DR волосяных фолликулов были более интенсивными, чем вокруг HLA-DG анагеновых фолликулов. Телогеновые фолликулы экспрессировали антигены главного комплекса гистосовместимости в меньшей степени. Вокруг этих фолликулов лимфоидные инфильтраты более крупные, чем вокруг анагеновых волос. Ни в одном из контрольных образцов, полученных от здоровых лиц, специфическое свечение не обнаружено.

Приведенные выше сведения мы попытались привлечь для объяснения факта появления клеток Лангерганса в эпителии волосяной луковицы анагеновых волос. На наш взгляд, этот факт может свидетельствовать о подготовке анагеновых волос к катагену и экзогену, т.е. к деструкции, выпадению и смене волос. Ингибирование анагена вызывают многие факторы, к том числе и иммунные, такие, как ИЛ-1, ИЛ-6. Как известно, ИЛ-1 продуцируется клетками Лангерганса, а ИЛ-6 - макрофагами и, очевидно, клетками Лангерганса [15]. В стадии катагена активируются макрофаги, которые формируют развитые псевдоподии и начинают активно фогоцитировать коллагеновые волокна, расположенные вблизи базальной мембраны наружного корневого влагалища. Таким образом, можно предположить, что клетки Лангерганса в поздних анагеновых волосяных фолликулах запускают процесс экзогена волос и их смену, т.е. допустить аутоиммунный компонент в смене волос.

Сальные железы. Клетки Лангерганса выявляются также в сальных железах, входящих в состав пило-себоцейного комплекса. Они имеют здесь несколько менее выражен-



а)



б)

Рис. 3. КЛ сальных желез и волосяных фолликулов крысы. Реакция на АТФазу.

Увел.: а - х400, б - х200.

а - КЛ пило-себоцейного комплекса; б - скопление КЛ в эпителии концевой отдела СЖ.

ную отростчатую форму, однако интенсивность АТФазной реакции в них такая же высокая, как и в КЛ волосяных фолликулов. Тела клеток располагаются в ростковом (базальном) слое эпителия желез, на самой границе с соединительной тканью (Рис. 3, а). Клетки имеют слабоотростчатую форму: содержат 1-2 отростка, отходящих в стороны от клеточного тела и идущих по внутренней поверхности базальной мембраны. Интенсивность АТФазы в клетках субмаксимальная или максимальная как в теле, так и в отростках, однако в некоторых случаях на месте расположения ядра имеется проветление. В некоторых случаях клетки Лангерганса связаны одновременно и с эпителием наружного волосяного влагалища, и с эпителием концевой отдела сальной железы. Иногда клетки формируют небольшие скопления в эпителии концевых отделов (Рис. 3, б). В сальных железах обнаружены также КЛ, проникающие с помощью отростков в перигландулярную соединительную ткань. Вместе с тем, не удалось обнаружить взаимодействие КЛ сальных желез с нервными волокнами.

По современным представлениям [5], все железы кожи человека и других млекопитающих имеют двойную иннервацию: к ним подходят как адренергические, так и холинергические симпатические нервные волокна, хотя в количественном отношении преобла-

дают адренергические волокна. При этом холинергические волокна контактируют с наружной стороной базальной мембраны секреторного эпителия, формируя густую сеть, тогда как адренергические нервные волокна пробивают базальную мембрану и контактируют непосредственно с секреторными клетками. Таким образом, нервный аппарат желез кожи весьма богат, тем не менее нервные волокна, контактирующие с клетками Лангерганса, в данной работе не обнаружены, хотя такие контакты с позиций гипотезы ДНИЭС представляются весьма логичными. Возможно, необходимы более тщательные поиски этих контактов с использованием различных методов исследования.

Человек.

Волосяные фолликулы. В отличие от крыс, у человека клетки Лангерганса расположены не только в базальном слое наружного корневого влагалища, но и в супрабазальном слое. Таким образом, сохраняется ситуация, обнаруживаемая в интерфолликулярном эпидермисе, в котором, в отличие от аналогичного эпидермиса крыс, тела КЛ располагаются не только в базальном, но и на разном уровне в шиповатом слое. Клетки имеют строение, аналогичное таковому КЛ эпидермиса (Рис. 4, а, б)). Активность формента в перикарионах клеток высокая, однако при удалении клеток от базальной мембраны она может быть

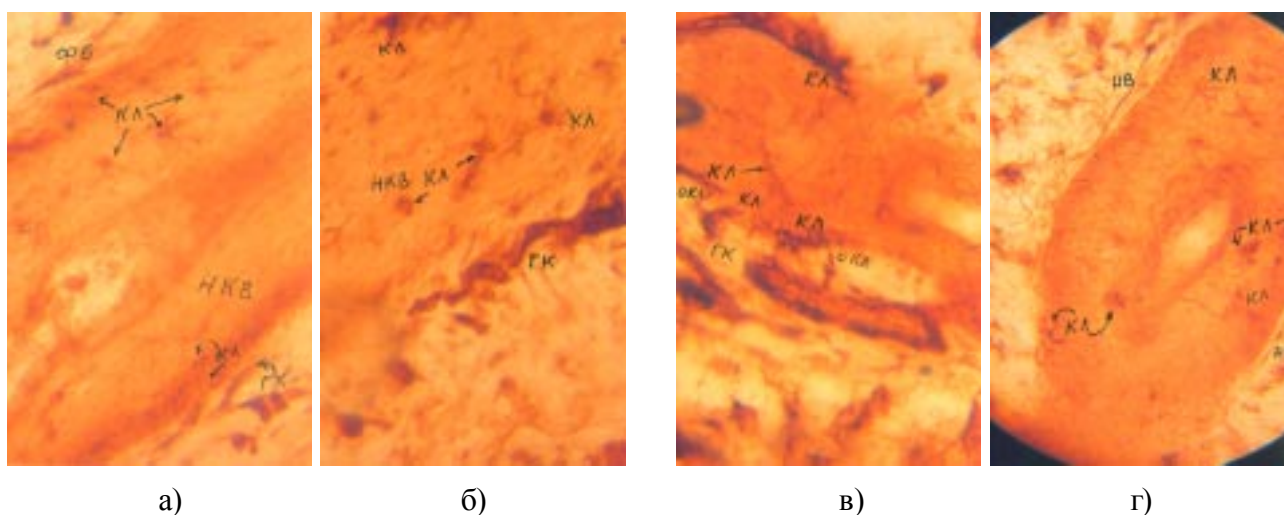


Рис. 4. КЛ эпителия наружного корневого влагалища волосяных фолликулов человека. Реакция на АТФазу. Увел. х 400.

а-в - взаимодействие КЛ с гемомикроциркуляторным руслом дермы при помощи отростков;
г - взаимодействие КЛ с нервными волокнами. НКВ - наружное корневое влагалище;
ФБ - фибробласт. Остальные обозначения см. выше.

значительно ниже, чем в клетках, расположенных базально и супрабазально. В отличие от КЛ крыс, в КЛ человека в часто отчетливо контурирует ядро из-за более низкой интенсивности АТФазы. В некоторых случаях клетки располагаются в базальном слое очень плотно, давая сплошную линию. Отростки клеток могут проникать в дерму и вступать в контакт с капиллярным руслом (Рис. 4, в). В то же время, с клетками контактируют проникающие в наружное корневое влагалище нервные волокна (Рис. 4, г).

Особенно высокая плотность клеток Лангерганса наблюдается в эпидермисе волосяной воронки. Здесь они могут формировать небольшие скопления (Рис. 5, а). Поскольку волосяная воронка является входными воротами для антигенов, в том числе и микроорганизмов [3, 6], то увеличение количества антигенпредставляющих клеток в выстилающем ее эпителии может иметь большое значение для реализации иммунных процессов.

Нам не удалось получить срезы на уровне припухлости наружных волосяных влагалищ, которая является его иммунологически привилегированной зоной, однако показано, что количество клеток Лангерганса снижает-

ся по направлению к более глубоким его отделам.

Сальные железы. В сальных железах обнаружены КЛ, расположенные на уровне росткового слоя альвеол. Они в отдельных случаях дают высокую (до максимального окрашивания) активность АТФазы и имеют выраженную отростчатую форму. Однако встречаются также клетки с умеренной активностью фермента (Рис. 5, б). Клетки располагаются на уровне базального и более глубоких слоев концевых отделов сальных желез и практически не отличаются от КЛ этих желез у крыс. Эти клетки так же, как и КЛ других локализаций, контактируют с микроциркуляторным руслом. В области впадения выводных протоков альвеол в волосяную воронку плотность КЛ возрастает. Клетки, располагающиеся в более глубоких слоях эпителия концевых отделов сальных желез, постепенно теряют активность АТФазы и превращаются в «клетки-тени». По всей видимости, они подвергаются деструкции параллельно с себоцитами и вместе с ними превращаются в кожное сало.

Потовые железы. В концевых отделах потовых желез среди судорифероцитов, обладающих очень низкой активностью АТФазы

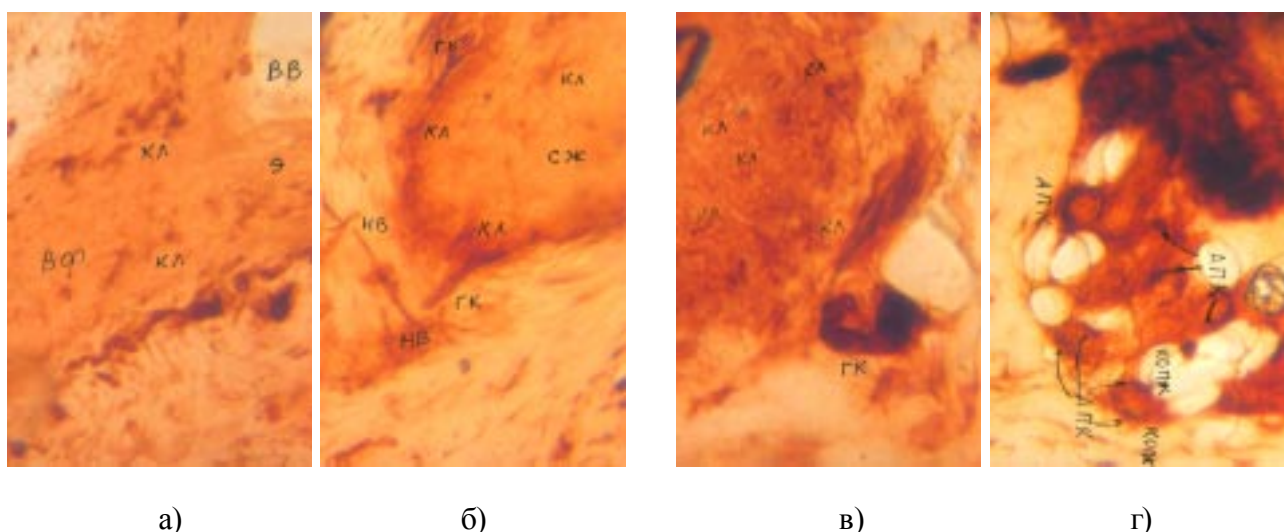
(иногда в виде следов), выявляются клетки с максимальной или субмаксимальной активностью фермента. Ядра этих клеток часто АТФазонегативны. Клетки удалены от просвета концевой отдела и находятся на уровне базальной мембраны. Часть этих клеток не имеет отростков, тогда как для другой части характерна выраженно отростчатая форма (Рис. 5, в). В выводных протоках также встречаются АТФазопозитивные клетки. Они локализуются на уровне базального слоя эпителия протока, имеют выраженную отростчатую форму. Активность АТФазы в клетках достигает максимальных значений (4 усл. ед.).

При псориазе клетки Лангерганса волосяных фолликулов претерпевают выраженные изменения. Они теряют упорядоченное расположение, лежат не только на уровне супрабазального слоя, но и в глубоких слоях волосяного влагалища. При этом расположенные базально клетки теряют выраженную отростчатую форму, связи с другими структурами кожи и между собой. Некоторые клетки хотя и сохраняют отростчатую форму, но в них резко снижается активность АТФазы и они приобретают вид клеток-теней (Рис. 5, г).

В сальных железах при псориазе клетки Лангерганса также теряют отростчатую форму, округляются. При этом в них снижается активность АТФазы. В концевых отделах и выводных протоках потовых желез клетки Лангерганса при псориазе не определяются или определяются в виде теней. В целом при псориазе КЛ волосяных фолликулов и желез отличаются резко выраженным полиморфизмом.

При псориаптической эритродермии изменения со стороны КЛ волосяных фолликулов еще более выражены. Количество этих клеток в эпителии наружного корневого влагалища несколько возрастает, однако активность в них АТФазы снижается, в связи с чем большее количество этих клеток приобретает вид клеток-теней.

По современным представлениям, как отмечалось выше, поддержание гомеостаза осуществляется при тесном взаимодействии трех основных регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Развитие этих представлений привело к созданию новой отрасли биологии - нейроиммунофизиологии. Сформированы представления о так называ-



емой диффузной нейроиммуноэндокринной системе - ДНИЭС, определены ее звенья в различных периферических органах (периферическая, или местная ДНИЭС, МДНИЭС). В коже как органе с ярко выраженной пограничной функцией существование такой системы особенно важно [7].

Тот факт, что клетки Лангерганса, локализующиеся в производных кожи человека и животных, при некоторых различиях имеют значительное сходство, может свидетельствовать об общих механизмах реализации системой кожных покровов барьерно-защитной функции у млекопитающих. Как известно, у них кожный покров имеет существенные отличия от кожного покрова других представителей животного мира. Наличие КЛ в сальных, потовых железах, волосяных фолликулах и в интерфолликулярном эпидермисе кожи человека позволяет говорить о существовании в эпителиальных образованиях кожи единой разветвленной системы антигенпредставляющих клеток. У крыс также имеется аналогичная система с тем отличием, что в связи с отсутствием у них потовых желез отсутствует и аналогичная субпопуляция КЛ.

В связи с этим интересны данные J. Thomas et al. [17], иммуногистохимическими методами оценивавшие нормальное распределение клеток Лангерганса в коже различных анатомических регионов. Ими установлено, что пул клеток Лангерганса значительно выше в оволосенной коже, чем в коже подошвы и ладони. Авторами обнаружены клетки Лангерганса как в волосяных фолликулах, где их число уменьшается от поверхности к глубоким отделам, так и в сальных и потовых железах. Авторы полагают, что иммунологические свойства кожи в норме не могут быть одинаковы по всей поверхности кожи и, возможно, этот факт находится в связи с варьированием расположения некоторых кожных нарушений, имеющих иммунологическую основу. По нашему убеждению, колебания количества КЛ в эпидермисе и производных кожи разных регионов тела можно связать с состоянием в этих регионах других звеньев барьерно-защитного комплекса кожного покрова. В коже с толстым роговым слоем, обладающим выраженными барьерно-

защитными свойствами и препятствующим проникновению антигенов внешней среды, не требуется большое количество антигенпредставляющих клеток, тогда как в интерфолликулярном эпидермисе и особенно в эпителии волосяной воронки оно должно быть максимальным, поскольку здесь антигенам значительно легче проникнуть в организм.

Таким образом, эпидермис в области волосяной воронки и дистальная часть наружного корневого влагалища содержат иммунокомпетентные клетки Лангерганса, призванные осуществлять защитные иммунные реакции в области наиболее вероятного проникновения антигенов, какова является волосяная воронка.

Из литературы и по данным настоящей работы видно, что в конечных участках выводных протоков потовых желез также обнаруживаются клетки Лангерганса. Представляют интерес данные R. Paus et al. [13], согласно которым воронка волоса и конечная трубка потовых желез, являясь структурами с разной морфологией и иммунными характеристиками, в определенной степени близки с функциональной точки зрения как участвующие в реэпителизации кожи при повреждениях, а также с точки зрения транспорта антигенов и привлечения клеток иммунных инфильтратов. По данным авторов, количество КЛ в эпителии воронки волоса сопоставимо с их численностью в межфолликулярном эпидермисе, тогда как в устьях потовых желез количество этих клеток снижено. Следовательно, в устьях потовых желез следует ожидать иную, чем в устьях волос, иммунную ситуацию. Возможно, здесь следует учесть имеющий место факт механического удаления микроорганизмов с секретлируемым потом, а также действие на них антибактериальных факторов пота: иммуноглобулинов А, G, D; трансферрина, церулоплазмينا, оросомукоида, сывороточного преальбумина, изоцима [6].

Нами обнаружены АТФазопозитивные клетки в концевых отделах потовых желез. Нельзя с полной уверенностью сказать, что эти клетки являются КЛ, хотя они имеют морфологию, весьма схожую с морфологией таковых. Если подтвердится их принадлеж-

ность к КЛ, то можно будет говорить о весьма широкой зоне распространения клеток Лангерганса в кожном покрове, фактически захватывающей все его уровни и составные части. Это обстоятельство может иметь очень большое значение, поскольку путями проникновения антигенов в организм через кожный покров является не только (и даже не столько) межфолликулярный эпидермис, но и волосные воронки, протоки потовых и свободных сальных желез [3, 6].

По представлениям ряда авторов [7], в состав кожной МДНИЭС, как и во многих органах, входит несколько звеньев: эндокринное, представленное клетками диффузной эндокринной системы (ДЭС); нервное, состоящее из пептидергических нейронов; местной иммунной защиты, образованной совокупностью макрофагов, в том числе и клеток Лангерганса, лимфоцитов, плазмочитов и тканевых базофилов. Клетки ДЭС и пептидергические нейроны выделяют целый ряд схожих гормонов: соматостатин, вещество Р, нейротензин, вазоинтестинальный полипептид, эндорфины и др. Через них нервное звено способно регулировать деятельность клеток ДЭС. Так как в процессе внешнего обмена через эпидермис могут поступать чужеродные вещества, обладающие антигенными свойствами, клетки ДЭС и нервные элементы имеют тесные связи с клетками местной иммунной системы. Выделяемые клетками ДЭС и тканевыми базофилами биогенные амины, пептидные гормоны и простагландины регулируют в очаге иммунного воспаления процессы микроциркуляции, метаболизма, пролиферацию фибробластов, функциональную деятельность иммунокомпетентных клеток, и, таким образом, МДНИЭС кожи принимает активное участие в регуляции внешнего обмена и барьерной функции эпителиальных и соединительных тканей организма. В коже представителями ДЭС являются клетки Лангерганса, а также клетки Меркеля эпидермиса и эпителия волосных фолликулов, которые вырабатывают указанные пептидные гормоны [9-11, 16].

Комплекс иммунокомпетентных клеток в коже разнообразен, они локализуются во всех ее слоях. К ним относятся внутриэпидер-

мальные макрофаги (клетки Лангерганса), внутриэпидермальные лимфоциты, прежде всего $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты; тучные клетки, лимфоциты, гранулоциты и макрофаги дермы. В последнее время установлено наличие в коже пептидергических нервных волокон. Все эти данные подтверждают наличие в коже компонентов ДНИЭС [7]. КЛ в своем онтогенезе имеют две основные фазы развития. Первая фаза называется сторожевой. В ходе ее клетки осуществляют захват и процессинг антигенов, но при этом обладают низкой активирующей способностью по отношению к Т-лимфоцитам. Тем не менее считается, что вынесенные на поверхность КЛ чужеродные антигены пептидной природы в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости распознаются и элиминируются $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами. Во вторую фазу КЛ осуществляют миграцию в регионарные лимфоузлы. При этом они в значительной степени теряют фагоцитарную активность, но взамен приобретают выраженную способность стимулировать «наивные» Т-лимфоциты, становясь зрелыми антигенпредставляющими клетками. Таким образом, КЛ активируют систему Т-клеток поэтапно: вначале стимулируется подсистема $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, не отличающаяся высокой специфичностью по отношению к чужеродным антигенам, и лишь затем включается подсистема высокоспецифичных к ним $\alpha\beta$ -Т-клеток. Об этих двух подсистемах имеет смысл сказать более подробно.

Как известно, на поверхности Т-лимфоцитов помимо специфических CD-антигенов имеется Т-клеточный рецептор (ТкР) для антигена. Различают два типа ТкР. ТкР 1 типа образован цепями α и β , тогда как ТкР второго типа - цепями γ и δ . В соответствии с типом ТкР все Т-лимфоциты подразделяют на $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты. Примерно 90-95% Т-лимфоцитов периферической крови представляют собой $\alpha\beta$ -Т-клетки, и только 5-10% их являются $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами. В тканях, напротив, преобладают $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты, которые имеют дендритическую форму. Как установлено, $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты являются обычным клеточным компонентом эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, составляя значитель-

ную (но не исключительную) часть Т-клеток эпителиальных покровов [7,15]. При этом они приобретают особый репертуар рецепторов, специфичных к определенным бактериальным и вирусным антигенам. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты защищают слизистые оболочки и кожу (Т-линия защиты) от инфекционных агентов, сдерживая их распространение до тех пор, пока не включится механизм, основанный на распознавании антигенов микроорганизмов в комплексе с молекулами гистосовместимости $\alpha\beta$ -Т-клетками. Этот процесс обычно осуществляется в регионарных лимфоузлах. При этом $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты воспринимают не только антигены микроорганизмов, но и белки теплового шока (хит-протеины), как чужеродные, так и собственные, образующиеся в клетках очага бактериальной инфекции. В ответ на эти антигенные стимулы происходит размножение данных лимфоцитов. В определенных условиях $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты могут выступать и в качестве антигенпредставляющих клеток. Одновременно под действием нейроиммуноэндокринных факторов кератиноцитов и клеток Лангерганса $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты способны превращаться в цитотоксические клетки. Цитолиз, реализуемый этими клетками, обычно не ограничивается клетками-мишенями, имеющими антигенные детерминанты, а распространяется и на другие клетки. Предполагается тесное взаимодействие $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов с клетками Лангерганса эпидермиса.

Таким образом, КЛ не только реализуют местные защитные реакции в коже в ответ на внедрение антигена, но и связывают между собой различные уровни этих реакций в организме.

В наших исследованиях и в исследованиях других авторов [4,5] показана тесная связь клеток Лангерганса волосяных фолликулов с микроциркуляторным руслом дермы с помощью протяженных отростков. Одновременно достаточно часто к этим клеткам подходят нервные окончания, проникающие в наружное корневое влагалище из дермы. Создается впечатление, что на клетке Лангерганса замыкаются все основные регуляторные системы организма: нервная, эндокринная, иммунная и гемоциркуляторная. Являясь им-

мунокомпетентными клетками (внутриэпидермальными макрофагами), клетки Лангерганса вместе с тем тесно взаимодействуют с кератиноцитами, клетками Меркеля и меланоцитами эпидермиса, с клетками дермы. Данное обстоятельство может иметь большой смысл, т.к. волос является высокочувствительным рецепторным аппаратом [4]. Это позволяет под иным углом зрения взглянуть на проблему реализации кожей барьерно-защитных функций. Очевидно, должно существовать несколько уровней реализации указанных функций, что может зависеть от характера и интенсивности действия повреждающего фактора. При незначительных воздействиях достаточно включения защитных механизмов на уровне эпидермиса. Более интенсивные воздействия потребуют вовлечения все возрастающей части всего органа, в том числе и волоса с его сверхвысокой чувствительностью, а затем, в случае необходимости, других органов (лимфоузлов, селезенки и т.д.) и, наконец, всего организма. Степень задействования защитных сил организма может быть реализована с участием ДНИЭС кожи.

Заключение

1. Несмотря на некоторые различия клеток Лангерганса производных кожи у человека и крысы, касающиеся их расположения в эпителиальном пласте волосяных фолликулов, имеются и существенные общие признаки данных клеток. Они проявляются в их выраженной отростчатости, экспрессии высокой активности АТФазы, наличии контактов при помощи отростков друг с другом, а также с клетками соединительной ткани, нервными волокнами и микрососудами дермы и гиподермы.

2. Количество КЛ в волосяных фолликулах постепенно уменьшается от волосяной воронки к волосяной луковице, в которой эти клетки отсутствуют. В анагеновых волосах крыс количество КЛ в волосяной луковице велико, что позволяет предположить участие их в иммунологической подготовке волос к последующим катагену и экзогену.

3. КЛ выявляются в базальном слое эпителия концевых отделов сальных желез кры-

сы, а также в базальном и супрабазальном слоях концевых отделов сальных желез человека. Они обнаруживаются и в выводных протоках потовых желез человека (у крыс потовые железы отсутствуют). В эпителии концевых отделов потовых желез человека выявлены клетки с морфологией КЛ.

4. При псориазе и псориагической эритродермии в клетках Лангерганса производных кожи человека наблюдаются выраженные изменения, которые носят характер патологических.

Литература

1. Быков, В. Л. Дендритные антигенпредставляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях / В. Л. Быков // Арх. патол. – 1997. – Т. 59, N 2. – С. 71-75.
2. Быков, В. Л. Функциональная морфология клеток Лангерганса женского репродуктивного тракта / В. Л. Быков // Морфология. – 1977. – Т. 111, № 2. – С. 7-17.
3. Кундиев, Ю. И. Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений / Ю. И. Кундиев. – Киев: Здоровья, 1975. – 200 с.
4. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М.: Медицинская литература, 2006. – 734 с.
5. Мяделец, О. Д. Морфофункциональные изменения клеток Лангерганса эпидермиса человека при некоторых воспалительных и онкологических заболеваниях / О. Д. Мяделец, В. В. Полчанинова, И. И. Федоренко // Морфология. – 1999. – Т. 116. – Вып. 6. – С. 58-63.
6. Нобл, У. К. Микробиология кожи / У. К. Нобл. – М.: Медицина, 1986. – 494 с.
7. Смирнова, О. С. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения / О. О. Смирнова, И. М. Кветной, И. В. Князькин. – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2005. – 285 с.
8. Edwards, J. N. T. Langerhans cells and lymphocyte subsets in the female genital tract / J. N. T. Edwards, H. B. Morris // Brit. J. Obst. Gynaecol. – 1985. – Vol. 92, N 1. – P. 974-982.
9. Gaudillere, A. Presense of somatostatin in human normal epidermis / A. Gaudillere, L. Misery, C. Bernard // Br. J. Dermatol. – 1997. – Vol. 137, N 3. – P. 376-380.
10. Jakob, T. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin / T. Jakob, J. Ring, M. C. Udey // J. Allergy Clin Immunol. – 2001. – Vol. 108, N 5. – P. 688-696.
11. Lampert, R. W. Langerhans cell expression of neuropeptide Y and peptide YY / R. W. Lampert, K. Campton, W. Ding // Neuropeptides. – 2002. – Vol. 36, N 4. – P. 246-251.
12. Misery, L. Expression of somatostatin on Langerhans cells / L. Misery, A. Gaudillere, D. Schmitt // Adv. Exp. Med. Biol. – 1995. – Vol. 378, N 1. – P. 109-110.
13. Paus, R. Generation and cycling remodeling of the hair follicle immune system in mice / R. Paus, C. van der Veen, S. Eichmuller // J. Invest. Dermatol. – 1998. – Vol. 111. – P. 7-18.
14. Robins, P. A modification of the adenosintriphosphatase method to demonstrated epidermal Langerhans cells / P. Robins, D. K. Brandon // Stain. Technol. – 1981. – Vol. 56, N 52. – P. 87-89.
15. Roitt, I. Immunology / I. Roitt, J. Brostoff, D. Male // Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 582 с.
16. Staniek, V. Expression of neuropeptides of human epidermal Langerhans cells / V. Staniek, L. Misery, C. Dezutter-Dambuyant // Adv. Exp. Med. Biol. – 1995. – Vol. 378, N 1. – P. 147-150.
17. Thomas, J. A. Immunological and histochemical analysis of regional variations of epidermal Langerhans cell in normal human skin / J. Thomas, M. Biggerschaff, J. Sloane // Histochem J. – 1984. – N 5. – P. 507-519.

Поступила 21.09.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОЛИЗА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ХОДОС О.А.*, ГИДРАНОВИЧ Л.Г.*, САЧЕК М.М.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра органической химии,*

*кафедра общей и клинической фармакологии***

Резюме. Изучена активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации длительностью четыре месяца. Выявлено, что алкоголь оказывает влияние на активность указанных протеиназ и их ингибиторов в ткани головного мозга. Показано, что при хронической алкогольной интоксикации и развитии абстинентного синдрома происходит увеличение активности трипсиноподобных протеиназ головного мозга. Активность цистеиновых протеиназ снижается под воздействием этанола, но увеличивается в период формирования абстинентного синдрома. Эндогенные ингибиторы трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ не способны эффективно контролировать высвобождающиеся протеолитические ферменты, высокая активность которых может привести к выраженным деструктивным процессам и служить одной из причин алкогольного поражения головного мозга.

Ключевые слова: *протеиназы, ингибиторы, хроническая алкогольная интоксикация, головной мозг.*

Abstract. The activity of trypsin-like and cysteine proteinases and their endogenous inhibitors in brain tissue extract of rats on chronic alcohol intoxication during four months was studied. Changes in the activity of proteinases and their inhibitors in brain tissue were found. The results of this study indicate that trypsin-like proteinases activity increased in the brain tissue on chronic alcohol intoxication and during the period of abstinence syndrome development. Our findings suggest that chronic ethanol exposure decreased the activity of cysteine proteinases and increased their activity during the period of abstinence syndrome development in the brain tissue extract of rats. Endogenous inhibitors of trypsin-like and cysteine proteinases were unable to control inactivation of released proteinases effectively. Therefore, high activity of proteinases can lead to destructive processes and can be one of the reasons of alcohol injury of the brain.

Алкоголизм является одной из наиболее актуальных медицинских и социально-демографических проблем современного общества [1, 2]. Алкогольные интоксикации вносят весомый вклад в общую смертность населения Восточной Европы – до 20 – 30% за последние 10 – 15 лет [3]. Смертность, обусловленная последствиями злоупотребления алкоголем содержащими жидкостями, уступает в мировой статистике лишь травмам, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [4]. В нашей стране разработана Госу-

дарственная программа национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма на 2006 – 2010 годы, призванная снизить показатели заболеваемости алкоголизмом в Беларуси, а также обеспечить научные исследования в области профилактики пьянства, алкоголизма и связанных с ними последствий [5].

К особенностям хронического воздействия алкоголя следует отнести значительное многообразие патогенетических механизмов, обуславливающих его токсическое действие. Этиловый спирт легко растворяется в липидах, поэтому одним из наиболее чувстви-

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Нижненабережная, д. 19, кв. 28, тел. (8029) 298-48-12. - Ходос О.А.

ных органов к воздействию этанола является головной мозг, с поражением структурных компонентов которого связаны психическая зависимость человека от алкоголя, развитие абстинентного синдрома, а также нарушения в функционировании других жизненно важных органов и систем [6, 7, 8]. Этанол влияет на функции основных нейромедиаторных и нейромодуляторных систем, активирует N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы, чрезмерная стимуляция которых сопровождается нейротоксическими эффектами [8, 9]. При алкогольной интоксикации изменяется уровень биологически активных пептидов, который во многом определяется изменением активности ферментов их обмена – фенилметилсульфонилфторид-ингибируемой карбоксипептидазы и карбоксипептидазы H [8, 9]. Известно, что этанол снижает уровень специфического протеина мозга, который стимулирует рост нейронов (фактор роста мозга) и нарушает экспрессию гена bcl-2, который ингибирует апоптоз [9, 10]. Нейротоксичность этанола и его способность вызывать апоптотическую нейродегенерацию связывают также с активацией цистеиновой протеиназы каспазы-3 [11, 12, 13]. Недавние исследования показали, что под влиянием алкоголя в головном мозге повышается активность протеолитических ферментов кальпаинов [14, 15], что может привести к повреждению структурных белков клеточной мембраны с последующей дегенерацией нервных клеток [16]. Однако, несмотря на интенсивные исследования в данной области, значение протеолиза в головном мозге при хронической алкогольной интоксикации, участие протеиназ в формировании абстинентного синдрома остаются недостаточно изученными.

Целью нашей работы являлось изучение активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Методы

Исследования проводились на самцах крыс линии Wistar массой тела 250-300 грамм,

содержащихся на нормированном рационе в условиях вивария. В опытах использовали контрольную и две опытные группы экспериментальных животных. Модель хронической алкогольной интоксикации предполагала потребление животными опытной группы 30% раствора этанола через поилки (в качестве единственного источника питья) в течение четырех месяцев [17]. Животные контрольной группы (группа 1) получали водопроводную воду. Забой опытных животных осуществляли сразу после потребления этилового спирта (группа 2) и через сутки после лишения алкоголя в период развития абстинентного синдрома (группа 3). Концентрацию этилового спирта в крови экспериментальных животных контролировали с помощью метода газовой хроматографии путем анализа равновесной парогазовой фазы над жидкостью, для чего использовали газовый хроматограф «Цвет 500М» с пламенно-ионизационным детектором. В основу определения концентрации этанола в крови был положен метод, разработанный в Институте биохимии АН БССР (Гродно) [18], который был модифицирован нами в части объема микропроб и времени термостатирования. Для проведения исследований использовали стальную колонку длиной 2 м, которую заполняли полисорбом-1 с размером частиц 0,2–0,4 мм. Анализ проводили при температуре испарителя 150°C, температура детектора и термостата колонок составляла 125°C. В качестве газа-носителя использовали гелий. Расход водорода соответствовал 25 мл/мин, расход гелия – 30 мл/мин. Время выхода пика этанола составило 3 минуты.

В крови экспериментальных животных контрольной группы присутствия этанола в пробах не выявлено. Уровень этанола в крови животных, получавших 30% раствор этанола в качестве единственного источника питья, составил 2,33 г/л, ДИ от 0,44 до 2,84 г/л, а через 24 часа после лишения алкоголя он снизился до 0,13 г/л, ДИ от 0,075 до 0,47 г/л. Различие концентрации этанола в указанных группах было статистически значимым ($p=0,005$).

Крыс декапитировали, извлекали на холоду головной мозг и гомогенизировали его полушария с помощью стеклянного гомогени-

затора. Условия получения гомогената и экстракта ткани головного мозга отрабатывали экспериментально [19]. Гомогенизацию ткани головного мозга проводили в дистиллированной воде в соотношении 1:9, экстракцию осуществляли в течение 24 часов на холоду. Гомогенаты центрифугировали в течение 30 минут при 3000 оборотах в минуту, осадок отбрасывали. Содержание белка в экстрактах определяли по методу Лоури [20]. Активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга крыс определяли спектрофотометрически по интенсивности расщепления высокостабильного в растворе, низкомолекулярного хромогенного субстрата N- α -бензоил-D, L-аргинин-пара-нитроанилида (БАПНА). Исследование активности трипсиноподобных протеиназ проводили по методу Erlanger B. и др. [21]. Для определения активности ингибиторов трипсиноподобных протеиназ использовали метод, предложенный Хватовым Т.А. и Беловой В.Б. [22], для цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов – метод Lenney J.F. [23]. Данные методы были модифицированы нами для исследования интенсивности протеолиза в экстрактах ткани головного мозга

[19]. Активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ выражали в нмоль/ч•мг белка, активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ выражали в нмоль/с•мг белка.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. При проверке степени достоверности межгрупповых различий был использован U-критерий Манна – Уитни [24]. При представлении результатов приводится медиана, 95% доверительный интервал (ДИ) для каждой из групп и точное значение уровня статистической значимости (p) [24].

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что активность трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани головного мозга крыс контрольной группы составила 33,27 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 15,98 до 74,08 нмоль/ч•мг белка (рис.1). При хронической алкогольной интоксикации активность трипсиноподобных протеиназ соответствовала 94,67 нмоль/ч•мг белка, при ДИ от 28,29 до 162,13 нмоль/ч•мг белка, а в период формирования абстинентного синдрома –

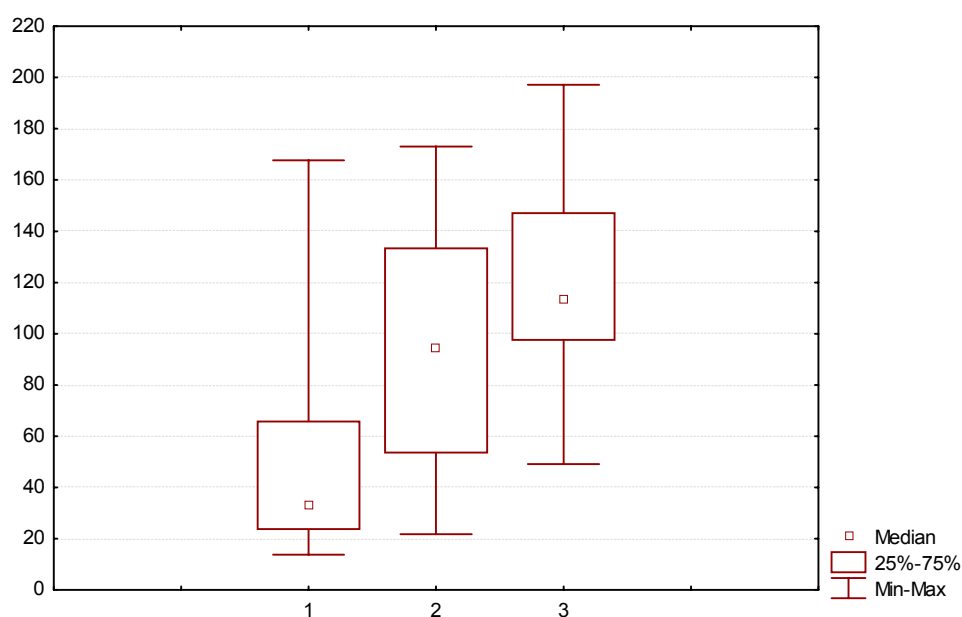


Рис.1. Активность трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани головного мозга крыс, нмоль/ч•мг белка. 1, 2, 3 – номера групп экспериментальных животных.

113,47 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 93,93 до 164,44 нмоль/ч•мг белка. Полученные результаты указывают на то, что по сравнению с контрольной группой происходит увеличение активности трипсиноподобных протеиназ на 184,55% при хронической алкогольной интоксикации в течение четырех месяцев ($p=0,041$) и на 241,05% при формировании синдрома отмены алкоголя ($p=0,002$).

Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани головного мозга экспериментальных животных контрольной группы составила 0,42 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,39 до 0,59 нмоль/с•мг белка. Результаты изучения активности ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани головного мозга крыс, подвергнутых декапитации в период алкогольной интоксикации, показали, что она достигает 0,48 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,42 до 0,62 нмоль/с•мг белка (рис.2). При формировании синдрома отмены этанола активность ингибиторов трипсиноподобных протеиназ соответствовала 0,34 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,28 до 0,41 нмоль/с•мг белка. По сравнению с контрольной группой наблюдалось снижение активности эндогенных ингибиторов трипсино-

подобных протеиназ в период развития абстинентного синдрома на 19,04% ($p=0,006$), тогда как при хронической алкогольной интоксикации не было выявлено статистически значимых по сравнению с контролем различий их активности ($p=0,173$).

Выявлено, что активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в контрольной группе составляет 8,89 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 3,33 до 13,82 нмоль/ч•мг белка (рис.3). При хронической алкогольной интоксикации активность цистеиновых протеиназ соответствует 5,45 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 4,09 до 7,81 нмоль/ч•мг белка, а в период формирования абстинентного синдрома - 15,83 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 10,26 до 22,96 нмоль/ч•мг белка. Обнаружено снижение активности кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в экстрактах ткани головного мозга крыс на 38,69% при хронической алкогольной интоксикации в течение четырех месяцев ($p=0,029$) и увеличение их активности по сравнению с контрольной группой на 78,06% при формировании синдрома отмены алкоголя ($p=0,001$).

Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в контрольной груп-

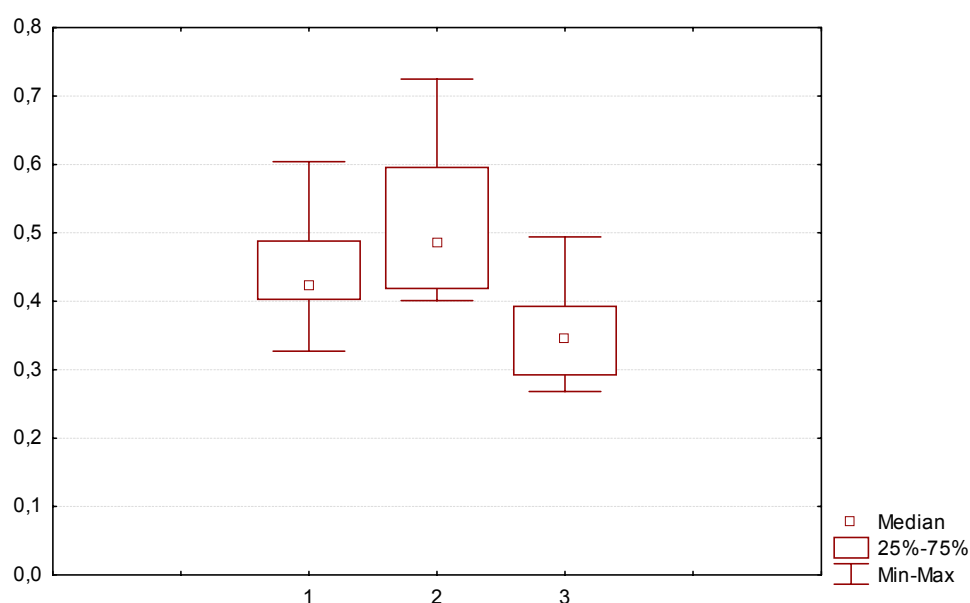


Рис.2. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани головного мозга крыс, нмоль/с•мг белка. 1, 2, 3 – номера групп экспериментальных животных.

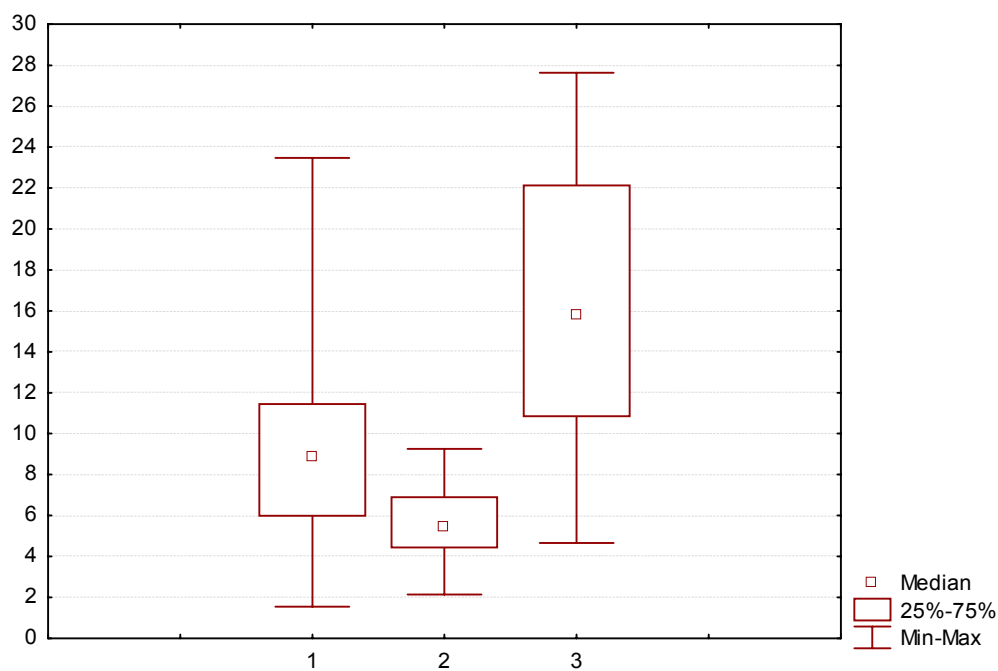


Рис.3. Активность цистеиновых протеиназ в экстракте ткани головного мозга крыс, нмоль/ч•мг белка. 1, 2, 3 – номера групп экспериментальных животных.

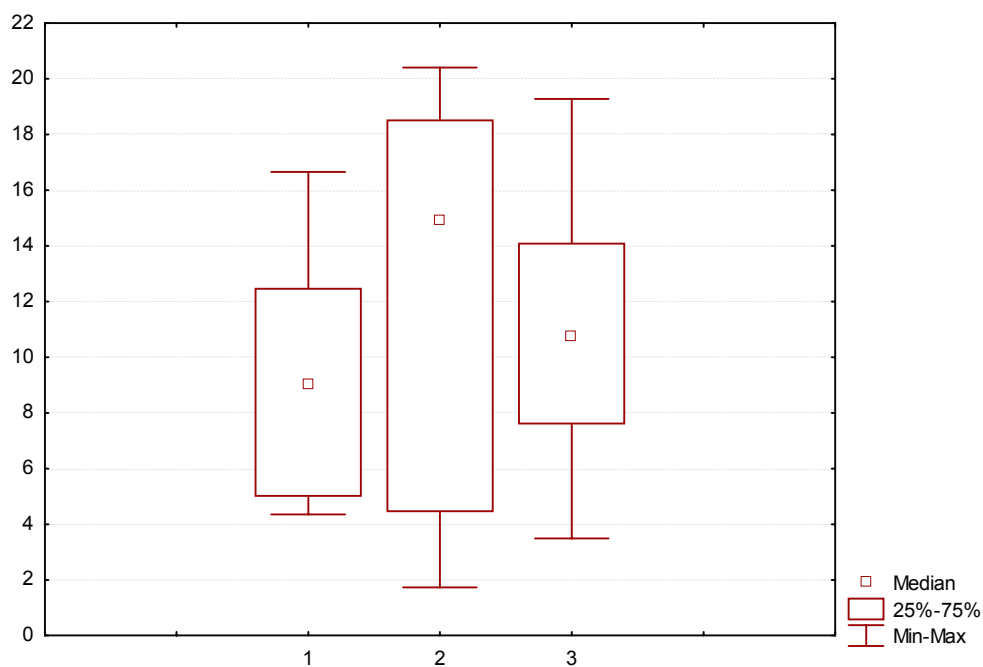


Рис.4. Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ в экстракте ткани головного мозга крыс, нмоль/с•мг белка. 1, 2, 3 – номера групп экспериментальных животных.

пе составила 8,98 нмоль/с•мг белка, ДИ от 4,64 до 12,48 нмоль/с•мг белка. При хронической алкогольной интоксикации активность ингибиторов цистеиновых протеиназ соответствовала 14,90 нмоль/с•мг белка, ДИ от 3,33 до 19,15 нмоль/с•мг белка, в период формирования абстинентного синдрома – 10,76 нмоль/с•мг белка, ДИ от 5,99 до 15,14 нмоль/с•мг белка. Различия активности эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ не были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой экспериментальных животных ни при хронической интоксикации этиловым спиртом ($p=0,356$), ни в период развития синдрома отмены алкоголя ($p=0,538$) (рис.4).

Таким образом, при хронической алкогольной интоксикации и развитии абстинентного синдрома происходит увеличение активности трипсиноподобных протеиназ. Согласно литературным данным этанол нарушает процесс сборки лизосом в клетках, поэтому в результате алкогольной интоксикации может происходить формирование лизосом с дефектной мембраной [16]. Следствием синтеза таких лизосом является высвобождение протеолитических ферментов и нарушение равновесия между активностью протеиназ и их эндогенных ингибиторов. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ не изменяется при хронической интоксикации этанолом, но с развитием синдрома отмены алкоголя снижается, что указывает на нарушение баланса протеиназы/ингибиторы в ткани головного мозга. Снижение эффективности контроля активности трипсиноподобных протеиназ их эндогенными ингибиторами на фоне возрастающей интенсивности протеолиза может привести к необратимому повреждению мозговой ткани.

Активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ при хронической алкогольной интоксикации несколько снижается, а при формировании синдрома отмены алкоголя значительно возрастает, тогда как изменение активности их эндогенных ингибиторов не является статистически значимым. Снижение активности цистеиновых протеиназ при хронической алкогольной интоксика-

ции может быть связано с известной способностью этанола повышать pH внутри лизосом [16]. Смещение лизосомального pH в щелочную область, вероятно, способствует снижению активности кислых цистеиновых протеиназ под влиянием этанола, тогда как активность трипсиноподобных протеиназ определяется при нейтральном значении pH и на нее данный факт, видимо, не оказывает существенного влияния. В период абстинентного синдрома изменения активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов наиболее выражены. При формировании синдрома отмены алкоголя обнаруживается дисбаланс в системе протеиназы/ингибиторы, усиливается протеолиз. Эндогенные ингибиторы трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ не способны эффективно контролировать активность протеолитических ферментов, максимальную в период формирования абстинентного синдрома, что, вероятно, усиливает негативное влияние со стороны протеиназ на клетки головного мозга за счет усиления деструкции белков в этот период. Повышение активности трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ способно привести к выраженным деструктивным процессам, что в свою очередь может явиться одной из причин алкогольного поражения головного мозга.

Таким образом, хроническая интоксикация этиловым спиртом оказывает влияние на активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов, нарушает баланс в системе протеиназы/ингибиторы, усиливает протеолиз в ткани головного мозга крыс.

Заключение

1. При хронической алкогольной интоксикации и развитии абстинентного синдрома увеличивается активность трипсиноподобных протеиназ экстрактов ткани головного мозга крыс (контрольная группа – 33,27 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 15,98 до 74,08 нмоль/ч•мг белка, хроническая алкогольная интоксикация – 94,67 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 28,29 до 162,13 нмоль/ч•мг белка ($p=0,041$), при развитии абстинентного синдрома – 113,47 нмоль/ч•мг

белка, ДИ от 93,93 до 164,44 нмоль/ч•мг белка, $p=0,002$).

2. Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ экстракта ткани головного мозга крыс не изменяется при хронической алкогольной интоксикации (контрольная группа – 0,42 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,39 до 0,59 нмоль/с•мг белка, хроническая алкогольная интоксикация – 0,48 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,42 до 0,62 нмоль/с•мг белка, $p=0,173$). В период развития синдрома отмены алкоголя активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ снижается по отношению к контрольной группе и составляет 0,34 нмоль/с•мг белка, ДИ от 0,28 до 0,41 нмоль/с•мг белка ($p=0,006$).

3. Изменение активности кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ экстрактов ткани головного мозга крыс имеет разнонаправленный характер: снижается по сравнению с контролем при хронической алкогольной интоксикации (контрольная группа – 8,89 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 3,33 до 13,82 нмоль/ч•мг белка, хроническая алкогольная интоксикация – 5,45 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 4,09 до 7,81 нмоль/ч•мг белка, $p=0,029$) и возрастает при формировании абстинентного синдрома до 15,83 нмоль/ч•мг белка, ДИ от 10,26 до 22,96 нмоль/ч•мг белка ($p=0,001$).

4. Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ экстрактов ткани головного мозга крыс не изменяется по сравнению с контрольной группой животных (8,98 нмоль/с•мг белка, ДИ от 4,64 до 12,48 нмоль/с•мг белка) ни при хронической алкогольной интоксикации (14,90 нмоль/с•мг белка, ДИ от 3,33 до 19,15 нмоль/с•мг белка, $p=0,356$), ни при развитии синдрома отмены алкоголя (10,76 нмоль/с•мг белка, ДИ от 5,99 до 15,14 нмоль/с•мг белка, $p=0,538$).

5. При хронической алкогольной интоксикации выявлен дисбаланс в системе протеиназы/ингибиторы, который в большей степени выражен в период формирования абстинентного синдрома.

Литература

1. Александров, А. А. Выявление расстройств, вызванных употреблением алкоголя, в общемедицинской практике / А. А. Александров // Медицина. – 2007. – № 1. – С. 12 – 15.
2. Жарко, В. И. Состояние здоровья населения Республики Беларусь и стратегия развития здравоохранения / В. И. Жарко, В. З. Черепков, А. К. Цыбин // Здравоохранение. – 2007. – № 1. – С. 4 – 13.
3. Стикли, А. Алкогольные отравления в странах Восточной Европы в 1870–2002 гг. / А. Стикли, Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. – 2007. – № 2. – С. 46 – 50.
4. Судебно-медицинские аспекты патоморфологии внутренних органов при алкогольной интоксикации / Ю. И. Пиголкин [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2000. – № 3. – С. 34 – 37.
5. Государственная программа национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма на 2006 – 2010 годы: утверждена постановлением Совета Министров Республики Беларусь, № 556 от 27.04.2006 г. [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2007. – Режим доступа: <http://www.minzdav.by/med/gospgrm/gsp7.htm>. – Дата доступа: 15.10.07.
6. Шорманов, С. В. Структурные изменения головного мозга больных хроническим алкоголизмом / С. В. Шорманов // Архив патологии. – 2006. – № 1 – С. 19 – 22.
7. Дамулин, И. В. Алкогольная дегенерация мозжечка / И. В. Дамулин // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 2 – С. 44 – 47.
8. Влияние хронического потребления этанола на активность основных карбоксипептидаз в отделах мозга пренатально алкоголизированных крыс / А. Н. Вернигора [и др.] // Нейрохимия. – 2003. – № 1. – С. 56 – 59.
9. Разводовский, Ю. Е. Алкогольное поражение мозга / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. – 2006. – № 1 – С. 13 – 17.
10. GABA receptor activation at medullary sympathetic neurons contributes to postexercise hypotension / R. Kajekar [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – N 282. – P. H1615 – H1624.
11. Ethanol Induces Cell Death by Activating Caspase-3 in the Rat Cerebral Cortex / J. Y. Han [et al.] // Molecules and Cells. – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 189 – 195.
12. Differential modulation of apoptosis associated proteins by ethanol in rat cerebral cortex and cerebellum / Y. Rajgopal [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 470, N 3. – P. 117 – 124.
13. Apoptotic effect of caspase-3 cleaved tau in hippocampal neurons and its potentiation by tau FTDP-mutation N279K / L. Fasulo [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 3 – 13.
14. Calpain activation and alpha-spectrin cleavage in rat brain by ethanol / Y. Rajgopal [et al.] // Neurosci. Lett. – 2002. – Vol. 321, N 3. – P. 187 – 191.
15. Spectrin and calpain: a «target» and a «sniper» in the pathology of neuronal cells / A. Czogalla [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62, N 17. – P. 1913 – 1924.

16. Intracellular Proteolytic Systems in Alcohol-Induced Tissue Injury / M. Terrence [et al.] // *Alcohol Research and Health*. – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 317-324.
17. Попова, Э. Н. Изменение нейронов хвостатого ядра при экспериментальном алкоголизме / Э. Н. Попова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1997. – № 7. – С. 66 – 69.
18. Шишкин, С. Н. Оптимизация техники определения уровня эндогенного этанола в крови и тканях человека и экспериментальных животных / С. Н. Шишкин, Ю. М. Островский, П. С. Пронько // *Вопросы медицинской химии*. – 1988. – № 5. – С. 129 – 133.
19. Ходос, О. А. Исследование активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга крыс / О. А. Ходос // *Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: сборник научных статей науч.-практ. конф., Гомель, 1 - 2 дек. 2005 г. / Гомельский гос. мед. ун-т; редкол.: С. В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 128 – 130.*
20. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265-275.
21. Erlanger, B. F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / B. F. Erlanger, N. Kokowsky, M. Cohen // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1961. – Vol. 95, N 2. – P. 271-278.
22. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В.Б. Хватов, Т.А. Белова. – М., 1981. – 27 с.
23. Thermostable endogenous inhibitors of cathepsins B and H / J. F. Lenney [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1979. – Vol. 101, N 1. – P. 153 – 161.
24. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Минск: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

*Поступила 20.12.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.*



РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ ПОТОМСТВА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

МИЛОШ Т.С., МАКСИМОВИЧ Н.Е., КУРОВСКАЯ Ю.Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника», женская консультация № 5

Резюме. В опытах на 117 беременных крысах с внутримышечным введением липополисахарида *E. coli* «Sigma» в разные сроки беременности и 116 крысятах установлено участие окислительного стресса и оксида азота в генезе нарушений физического развития потомства, формирования двигательных рефлексов, анемии. Эмбриотоксичность и нарушение развития нервной системы у потомства крыс отмечаются в наибольшей степени при введении ЛПС в период эмбриогенеза, а ухудшение физического развития – в период плацентации. Введение ЛПС в стадии завершения органогенеза проявлялось наименьшими нарушениями. Коррекция нарушений в системе «мать-плод», при действии в период беременности микробного компонента должна быть направлена на устранение гиперпродукции оксида азота, окислительного стресса как важных звеньев патогенеза нарушений, имеющих место у потомства при этой патологии.

Ключевые слова: беременность, липополисахарид, физическое развитие, оксид азота, окислительный стресс.

Abstract. On 117 pregnant rats with intramuscular introduction of lipopolysaccharide (LPS) *E. coli* «Sigma» in different periods of pregnancy and 116 rat-cubs it was revealed, that oxidative stress and increased production of nitric oxide participate in the pathogenesis of the disturbances of physical development, locomotive reflexes formation and anemia.

Embryotoxicity and the disturbances of the nervous system development in rat-cubs are observed in the highest degree when lipopolysaccharides are introduced in the period of embryogenesis, and deterioration of physical development – in the period of placentation. The disturbances on LPS introduction at the stage of organogenesis completion were the slightest. The correction of the disturbances in the system «mother-fetus» on microbial component action in the period of pregnancy should be directed at the elimination of hyperproduction of nitric oxide, oxidative stress, as important links in the pathogenesis of the disturbances, occurring in posterity in this pathology.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ № B06M-083.

Инфекция продолжает оставаться одной из наиболее распространенных причин патологии в акушерской практике, часто приводя к нарушениям беременности, а также к перинатальной патологии.

В Республике Беларусь внутриутробная инфекция плода занимает 3-е место среди при-

чин перинатальной смертности. Ее роль в структуре ранней неонатальной смертности в последние годы возросла до 24,6%, у доношенных новорожденных – до 33,6%, а в структуре перинатальной смертности увеличилась в 1,36 раза, в том числе у доношенных новорожденных – в 1,86 раза [10].

Инфекционное заболевание выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных новорожденных и у 70% недоношенных детей. С проявлениями внутриутробной инфекции

Адрес для корреспонденции: 230015, Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, р.тел. 8-0152-74-24-94, сот.тел. 8-029-35-4-35-68. - Милош Т.С.

рождается от 10-53% детей. Перинатальная смертность при беременности, осложненной инфекцией, составляет 6,6-6,8%. Последствия внутриутробной инфекции имеют большую медицинскую и социальную значимость, их лечение и профилактика пока не разработаны.

В последние годы изменилась структура инфекционной заболеваемости беременных, плода и новорожденного, резко возросла роль условно-патогенных микроорганизмов, в том числе грамотрицательных микроорганизмов, а также возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем, грибов [1]. Как известно, многие из эффектов грамотрицательных микроорганизмов на развивающийся плод обусловлены действием их липополисахаридных (ЛПС) компонентов или эндотоксинов. Патогенез нарушений у плода при беременности, осложненной инфекцией, обусловлен как непосредственно действием токсических факторов микроорганизмов, так и возникновением иммунного конфликта между организмами матери и плода [9], образованием повреждающих цитокинов. Учитывая, что инфекционная патология при беременности остается на достаточно высоком уровне, необходим поиск новых звеньев патогенеза и обоснование путей коррекции этой патологии.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об активирующем действии ЛПС на активность окислительных процессов [4]. Окислительный стресс выступает как патогенетический фактор ЛПС интоксикации и гибели организма при сепсисе. Однако роль окислительных процессов в патогенезе нарушений в системе «мать-плод» при действии ЛПС не изучена. В то же время известно, что в период беременности происходит ряд нейро-эндокринных перестроек, которые могут оказывать влияние на формирование оксидантно-антиоксидантного статуса в период беременности [7].

Открытие способности ЛПС активизировать индуцируемую изоформу NO-синтазы в клетках макрофагальной природы обуславливает целесообразность проведения исследований в направлении изучения роли оксида азота (NO) в генезе вышеотмеченных нарушений у плода. В настоящее время этот вопрос не изучен.

Изучение активности окислительных процессов и продукции NO при введении ЛПС в период беременности экспериментальным животным, на наш взгляд, является актуальным для выяснения роли окислительного стресса и NO в генезе развития нарушений у развивающегося потомства при инфицированной беременности.

Не исключено, что оксид азота, обладающий свободнорадикальными свойствами, может участвовать в генезе перинатальной патологии, в том числе и через участие в окислительном и нитрозативном стрессе.

Целью исследований явилось изучение активности окислительных процессов и продукции оксида азота в патогенезе нарушений развития потомства при экспериментальном введении ЛПС.

Методы

Экспериментальные животные в количестве 68 белых беспородных крыс массой 200-250 г были разделены на 6 групп (3 опытных и 3 контрольных). Опытным крысам (n=47) внутримышечно вводили ЛПС (*E. coli* «Sigma») в дозе 0,4 мг/кг в разные сроки беременности: животным 1-й опытной группы (n=13) препарат вводили на 2-5 сутки (период эмбриогенеза), животным 2-й опытной группы (n=17) - на 11-14 сутки (период плацентации), животным 3-й опытной группы (n=17) - на 17-18-е сутки (период завершения органогенеза). Выявление беременных крыс осуществляли по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке (1-й день беременности). Крысы контрольных групп (n=21) по 7 крыс в каждой группе в аналогичные сроки беременности внутримышечно получали эквивалентное количество изотонического раствора NaCl: контроль 1, контроль 2, контроль 3 соответственно.

У 45 беременных крыс (24 крысы опытных и 21 крысы контрольных групп) оценивали прибавку веса за период беременности (с 1-х по 20-е сутки) и изучали состояние потомства (73 крысят опытных групп и 43 - контрольных групп): количество крысят в помете, вес, а также оценивали в постнатальном периоде их физическое развитие (прирост массы тела, отлипание ушей, появление шерсти,

прорезывание резцов, открытие глаз), созревание сенсорно–двигательных рефлексов (переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, избегание обрыва, маятниковый рефлекс, поднятие головы и передних лап, ползание, опора на задние конечности, подъем всего тела, двигательная активность, реакция на акустический стимул, обонятельная реакция, мышечная сила) и координацию движения (переворачивание в воздухе, удержание на вращающемся цилиндре, спонтанная двигательная активность) [2, 3, 13].

Также у новорожденных крысят определяли содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови на 1-е, 5-е, 12-е сутки постнатального развития. Подсчет содержания эритроцитов осуществляли в сетке Горяева общепринятым методом, определение гемоглобина – фотометрически на КФК-3 гемоглобинцианидным методом.

Взятие материала (крови и плацент) для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40–60 мг/кг). Плазму крови получали путем центрифугирования крови, забранной из общей сонной артерии с добавлением гепарина (20 ЕД/мл), при 3000 об/мин в течение 20 минут.

У 49 крыс (24 крысы опытных групп и 25 крыс контрольных групп) изучена продукция оксида азота на основании определения уровня нитритов и нитратов $[NO_x]$ в плазме крови с помощью реактива Грисса и кадмия общепринятым фотометрическим методом на КФК-3 при $\lambda=525$ нм [14].

Для оценки активности окислительных процессов в организме беременных крыс, получавших ЛПС, оценивали степень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровень показателей антиоксидантной защиты (АОЗ). Определение показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния выполнено в плазме крови и плаценте 47 крыс (24 крысы опытных групп и 23 крысы контрольных групп).

Определение активности ПОЛ осуществляли спектрофотометрически (СФ-46, ЛОМО, Россия) по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ). Содержание

ДК оценивали по интенсивности УФ-поглощения при длине волны 232–234 нм конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [6]. Определение МДА осуществляли в реакции с тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре при длинах волн 532 нм и 580 нм. Уровень ОШ определяли по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта при длинах волн возбуждения и эмиссии 344 нм и 440 нм соответственно [15].

Состояние АОЗ оценивали по концентрации ретинола и α -токоферола в плазме крови, а также ретинола, α -токоферола и каталазы в плаценте. Содержание ретинола определяли по интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 335 нм и длине волны флуоресценции (эмиссии) 460 нм, содержание α -токоферола – по интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длинах волн возбуждения и флуоресценции 292 нм и 325 нм соответственно на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» [11]. Активность каталазы определяли колориметрическим методом, основанным на реакции солей молибдена с перекисью водорода, генерируемой каталазой [5]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований у 46% беременных крыс с введением ЛПС в 1-й период беременности установлено ее прерывание, с введением ЛПС в период плацентации прерывание беременности отмечено у 24% крыс, с введением ЛПС в период завершения органогенеза – у 6% крыс. Таким образом, введение ЛПС в период имплантации оказывает наиболее выраженный эмбриотоксический эффект.

У крыс с введением ЛПС отмечали более низкую прибавку массы тела, особенно у крыс, получавших ЛПС в 1-й и 2-й периоды. Так, прибавка массы тела крыс, получавших ЛПС, за период беременности составила: после введения препарата в период эмбриогенеза – $84,3 \pm 2,97$ г ($n=7$, $p<0,05$), что меньше, чем у

крыс 1-й контрольной группы – $106,4 \pm 5,08$ г ($n=7$), после введения ЛПС в период плацентации – $85,7 \pm 2,54$ г ($n=7$, $p<0,001$), в контроле 2 – $106,4 \pm 3,89$ г ($n=7$), после введения ЛПС в период завершения органогенеза – $91,0 \pm 4,88$ г ($n=10$, $p<0,05$), в контроле 3 – $106,4 \pm 5,08$ г ($n=7$).

В помете крыс, получавших ЛПС в 1-й период беременности, количество крысят составило $7,6 \pm 0,46$ ($n=8$, $p<0,001$), что меньше, чем у крыс 1-й контрольной группы ($11,5 \pm 0,46$, $n=8$), у крыс, получавших ЛПС во 2-й период – $7,5 \pm 0,63$ ($n=8$, $p<0,001$), во 2-й контрольной группе – $11,1 \pm 0,35$ ($n=8$), а у крыс с введением ЛПС в период органогенеза – $9,5 \pm 0,73$ ($n=8$), в контроле 3 – $11,3 \pm 0,37$ ($n=8$). Таким образом, количество крысят в помете крыс, получавших ЛПС во все периоды беременности, было меньше, чем в контроле; наименьшее количество крысят отмечалось у крыс, получавших препарат в периоды эмбриогенеза и плацентации.

Определение динамики веса крысят в постнатальном периоде выявило следующие изменения. Вес новорожденных крысят 1-й опытной группы составил $5,6 \pm 0,05$ г ($n=17$), в 1-й контрольной группе – $5,9 \pm 0,14$ г ($n=13$) (табл.1). Через сутки прирост веса крысят опытной группы составил 10,7% ($p<0,05$), что

было меньше, чем у крысят в контроле (16,9%), на 5 сутки – 26,8% ($p<0,001$), в контроле – 54,2%, на 7-е сутки – 30,4% ($p<0,001$), в контроле – 100% ($n=15$), на 12-е сутки – 250% ($p<0,05$), в контроле – 280% ($n=11$), на 20-е сутки – 432% ($p>0,05$), в контроле – 470% ($n=10$).

Таким образом, крысята 1-й опытной группы отставали в весе от контрольных до 20-х суток постнатального развития. Изучение формирования двигательной активности у крысят этой группы выявило значительное отставание (на 5-6 суток) от крысят 1-й контрольной группы.

Вес новорожденных крысят опытной группы крыс, получавших ЛПС в период плацентации, составил $5,1 \pm 0,13$ г ($n=7$, $p<0,001$), в контроле – $6,1 \pm 0,07$ г ($n=8$). На 2-е сутки прирост веса крысят опытной группы составил 9,8% ($p<0,001$), что ниже, чем в контроле (16,4%), на 5 сутки – 37% ($p<0,001$), в контроле – 50,8%, на 7-е сутки – 45,1% ($p<0,001$), в контроле – 90,2%, на 12-е сутки – 224% ($p<0,001$), в контроле – 269%, на 20-е сутки – 298% ($p<0,001$), в контроле – 472%.

Появление других показателей физического развития у крысят 2-й опытной группы также запаздывало: отлипание ушей отмечалось на 4 сутки постнатального периода (в

Таблица 1

Масса тела (г) у потомства крыс, получавших липополисахарид (ЛПС) в различные сроки беременности ($M \pm m$)

Группы животных	0 сут.	2 сут.	5 сут.	7 сут.	12 сут.	20 сут.
Контроль 1	$5,9 \pm 0,14$ ($n=13$)	$6,9 \pm 0,17$ ($n=8$)	$9,1 \pm 0,35$ ($n=14$)	$11,8 \pm 0,58$ ($n=15$)	$22,4 \pm 0,43$ ($n=11$)	$33,6 \pm 2,11$ ($n=10$)
Контроль 2	$6,1 \pm 0,07$ ($n=8$)	$7,1 \pm 0,11$ ($n=8$)	$9,2 \pm 0,33$ ($n=14$)	$11,6 \pm 0,79$ ($n=10$)	$22,5 \pm 0,41$ ($n=11$)	$34,9 \pm 2,31$ ($n=10$)
Контроль 3	$6,2 \pm 0,07$ ($n=7$)	$7,1 \pm 0,11$ ($n=8$)	$9,4 \pm 0,36$ ($n=14$)	$11,8 \pm 0,73$ ($n=10$)	$22,2 \pm 0,36$ ($n=11$)	$32,7 \pm 1,75$ ($n=10$)
Опыт 1 (ЛПС, 1-й период)	$5,6 \pm 0,05^*$ ($n=17$)	$6,2 \pm 0,12^*$ ($n=6$)	$7,1 \pm 0,19^{**}$ ($n=34$)	$7,3 \pm 0,25^{**}$ ($n=16$)	$19,6 \pm 0,58^*$ ($n=13$)	$29,8 \pm 1,04$ ($n=8$)
Опыт 2 (ЛПС, 2-й период)	$5,1 \pm 0,13^{**}$ ($n=7$)	$5,6 \pm 0,22^{**}$ ($n=7$)	$7,0 \pm 0,09^{**}$ ($n=6$)	$7,4 \pm 0,19^{**}$ ($n=28$)	$16,5 \pm 1,10^{**}$ ($n=11$)	$20,3 \pm 1,32^{**}$ ($n=10$)
Опыт 3 (ЛПС, 3-й период)	$5,5 \pm 0,22^*$ ($n=8$)	$5,8 \pm 0,42^*$ ($n=8$)	$7,3 \pm 0,12$ ($n=7$)	$10,3 \pm 0,22$ ($n=8$)	$19,3 \pm 0,24$ ($n=11$)	$27,9 \pm 0,47$ ($n=8$)

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,001$ - различия между показателями опытных и контрольных групп.

контрольной группе - на 2-е сутки), появление шерсти происходило на 6-7-е сутки (в контрольной группе - на 5-е сутки), прорезывание резцов - на 11-е сутки (в контрольной группе - на 8-е сутки), открытие глаз - на 16-17-е сутки (в контрольной группе - на 15-е сутки). Также у потомства крыс, получавших в период беременности ЛПС, выявлено отставание созревания сенсорно-двигательных рефлексов и координации движения в период вскармливания на 3-4 суток от крысят контрольной группы.

Вес новорожденных крысят группы крыс, получавших ЛПС в 3-й период беременности (период завершения органогенеза), составил $5,5 \pm 0,22$ г ($n=8$, $p<0,05$), в контрольной группе - $6,2 \pm 0,07$ г ($n=7$), через сутки прирост массы тела крысят опытной группы составил 5,5% ($p<0,05$), что так же, как и в 1-й опытной группе, значительно меньше, чем у крысят контрольной группы (15%), на 5 сутки - 33% ($p>0,05$), в контроле - 52%, на 7-е сутки - 87% ($p>0,05$), в контроле - 90%, на 12-е сутки - 251% ($p>0,05$), в контроле - 258%, на 20-е сутки - 407% ($p>0,05$), в контроле - 427%.

Изучение формирования двигательной активности у крысят этой группы выявило отставание формирования рефлексов на двое суток.

У потомства крыс, получавших ЛПС в период эмбриогенеза, наблюдали более низкие показатели массы тела до 7-х суток постнатального развития, у крысят, родившихся от самок крыс, получавших ЛПС в период плацентации, более низкие показатели массы тела отмечались до 12-х суток жизни. Крысята, рожденные от крыс, получавших препарат в период завершения органогенеза, практически не отставали в прибавке массы тела от крысят контрольной группы.

Изучение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови у опытных крысят в постнатальном периоде выявило наличие анемии (табл. 2). Видно, что у новорожденных крысят, рожденных от крыс с введением ЛПС, содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови было более низким во все исследуемые сроки постнатального периода по сравнению со значениями этого показателя в контроле, причем более значительные нарушения, после введения ЛПС, отмечались в период плацентации.

В результате изучения продукции оксида азота установлено повышенное содержание нитритов и нитратов в плазме крови крыс, получавших ЛПС во 2-й период до $99,5 \pm 4,7$ мкМ/л ($n=24$, $p<0,001$), в контроле - $33,5 \pm 2,9$ мкМ/л ($n=25$), что указывает на уча-

Таблица 2

Содержание эритроцитов (Эр) и гемоглобина (Hb) в крови потомства крыс, получавших липополисахарид (ЛПС) ($M \pm m$)

Группы животных	0-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	Эр ($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	Эр ($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	Эр ($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)
Контроль 1	$3,1 \pm 0,15$ ($n=8$)	$121 \pm 7,8$ ($n=6$)	$2,6 \pm 0,12$ ($n=6$)	$115 \pm 4,5$ ($n=6$)	$2,8 \pm 0,11$ ($n=6$)	$124 \pm 1,6$ ($n=6$)
Контроль 2	$2,6 \pm 0,09$ ($n=9$)	$126 \pm 3,6$ ($n=6$)	$2,5 \pm 0,15$ ($n=6$)	$117 \pm 4,3$ ($n=6$)	$2,9 \pm 0,21$ ($n=6$)	$127 \pm 1,0$ ($n=6$)
Контроль 3	$2,4 \pm 0,04$ ($n=9$)	$133 \pm 5,9$ ($n=6$)	$2,3 \pm 0,14$ ($n=6$)	$116 \pm 4,8$ ($n=6$)	$2,7 \pm 0,20$ ($n=6$)	$125 \pm 1,2$ ($n=6$)
Опыт 1 (ЛПС, 1-й период)	$2,1 \pm 0,17^*$ ($n=6$)	$123 \pm 3,06$ ($n=6$)	$1,7 \pm 0,11^{**}$ ($n=8$)	$90 \pm 3,9^{**}$ ($n=8$)	$2,4 \pm 0,18$ ($n=8$)	$95 \pm 5,5^{**}$ ($n=6$)
Опыт 2 (ЛПС, 2-й период)	$1,6 \pm 0,11^{**}$ ($n=7$)	$101 \pm 6,3^*$ ($n=7$)	$1,8 \pm 0,08^{**}$ ($n=12$)	$83 \pm 3,0^{**}$ ($n=9$)	$2,3 \pm 0,08^*$ ($n=10$)	$96 \pm 3,9^{**}$ ($n=8$)
Опыт 3 (ЛПС, 3-й период)	$2,3 \pm 0,23^*$ ($n=6$)	$99 \pm 2,12^{**}$ ($n=6$)	$1,9 \pm 0,10^*$ ($n=6$)	$92 \pm 1,3^{**}$ ($n=10$)	$2,8 \pm 0,27$ ($n=6$)	$117 \pm 1,8^*$ ($n=6$)

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,001$ - различия между показателями опытных и контрольных групп.

Таблица 3

Содержание нитритов и нитратов (NO_x), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), ретинола, α-токоферола в плазме крови беременных крыс после введения липополисахарида, ЛПС (M±m)

Группы животных	NO _x (μM/л)	ДК (ΔD233 ЕД/мл)	МДА (мкМ/л)	ОШ (ЕД/мл)	Ретинол (мМ/л)	α-токоферол (мкМ/л)
Контроль	33,5±2,92 (n=25)	1,2 ±0,09 (n=23)	1,6±0,10 (n=20)	137,8±3,10 (n=17)	4,9±0,31 (n=23)	24,8±0,13 (n=20)
ЛПС	99,5±4,65** (n=24)	2,1±0,13** (n=21)	2,9±0,22** (n=19)	148,5±2,26* (n=24)	3,6±0,17* (n=17)	22,1±0,65** (n=22)

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,001 - различия между показателями опытной и контрольной групп.

ствие оксида азота в патогенезе нарушений в системе «мать-плод» при введении эндотоксина (табл. 3).

Изучение показателей, характеризующих прооксидантно-антиоксидантное состояние в организме беременных самок крыс, получавших в период беременности ЛПС, выявило увеличение активности ПОЛ на фоне уменьшения АОЗ, что свидетельствует об окислительном стрессе как одном из возможных звеньев патогенеза нарушений, возникающих у потомства при действии в период беременности микробного компонента (табл.3, 4).

Так, концентрация ДК в плазме крови у крыс, получавших ЛПС, возросла на 75% (p<0,001) по сравнению с контролем, а в плаценте – на 71% (p<0,001). Концентрация МДА в плазме крови увеличилась на 81% (p<0,001), в плаценте – на 139% (p<0,05). Содержание ОШ в плазме крови увеличилось на 7,8% (p<0,05), в плаценте – на 47% (p<0,05).

Содержание ретинола в плазме крови у самок крыс с введением ЛПС уменьшилось на 27% (p<0,05), по сравнению с контролем, в плаценте – на 31% (p<0,05), содержание α-токоферола в плазме крови снизилось на 11% (p<0,001), в плаценте на 11% (p<0,05), активность каталазы в плаценте повысилась на 220% (p<0,05), что свидетельствует об уменьшении антиоксидантного резерва в организме беременных крыс после введения ЛПС как в плазме крови так и в плаценте.

Таким образом, комплекс проведенных исследований по изучению развития потомства крыс с введением ЛПС, изменений содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, продукции оксида азота, активности окислительных процессов у беременных крыс показал, что генез нарушений развития потомства крыс с введением ЛПС в постнатальном периоде опосредован повышенной продукцией оксида азота и активизацией окислительных процессов в организме

Таблица 4

Содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), ретинола, α-токоферола и каталазы в плаценте беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС) (M±m)

Группы животных	ДК (ΔD233/г)	МДА (нМ/г)	ОШ (ЕД/г)	Ретинол (мМ/г)	α-токоферол (мкМ/г)	Каталаза (мкМ H ₂ O ₂ / г белка/с)
Контроль	6,8± 0,61 (n=11)	5,6±1,19 (n=8)	92,4±4,46 (n=12)	83,0±3,17 (n=12)	142,1±12,88 (n=13)	0,5±0,06 (n=13)
ЛПС	11,6±0,65** (n=8)	13,4±0,92* (n=9)	136,2±1,88* (n=10)	57,1 ±3,61* (n=7)	126,6±2,12* (n=6)	1,6 ±0,26* (n=6)

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,001 - различия между показателями опытной и контрольной групп.

матери. Учитывая, что ЛПС – один из основных компонентов грамотрицательных бактерий, очевидно, что эти факторы участвуют в патогенезе нарушений при инфицированной беременности.

Заключение

1. Введение ЛПС беременным крысам приводит к ряду изменений в системе «мать–плод», что проявляется прерыванием беременности, нарушением физического развития потомства и формирования двигательной активности, а также развитием анемии в постнатальном периоде.

2. Эмбриотоксичность и нарушение развития нервной системы у потомства крыс отмечаются в наибольшей степени при введении ЛПС в период эмбриогенеза, а ухудшение физического развития – в период плацентации. Введение ЛПС в стадии завершения органогенеза проявлялось наименьшими нарушениями.

3. Значительное отставание рефлекторной активности и координации движений, отражающих созревание нервной системы, у потомства крыс происходит после введения ЛПС в период эмбриогенеза.

4. Увеличение концентрации стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов в плазме крови, а также показателей перекисного окисления липидов и снижение показателей антиоксидантной защиты в плазме крови и плаценте крыс, получавших в период беременности липополисахарид, свидетельствуют об участии оксида азота и окислительного стресса в генезе нарушений у потомства при воздействии эндотоксина.

5. Коррекция нарушений в системе «мать–плод», при действии в период беременности микробного компонента, должна быть направлена на устранение гиперпродукции оксида азота, окислительного стресса как важных звеньев патогенеза нарушений, имеющих место у потомства при этой патологии.

Литература

1. Боровкова, Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода /

- Е. И. Боровкова, И. С. Сидорова // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – № 2. – С. 20–24.
2. Буреш, Я. Методики и основание эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. М. Хьюстон. – М.: Высш.шк., 1991. – 400 с.
3. Воронина, Т. А. Характеристика фармакологических свойств феназепама / Т. А. Воронина, Ю. И. Вихляев // *Феназепам*. – Киев: Наукова думка, – 1982. – С. 87–151.
4. Глебов, А. Н. Патогенез окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А. Н. Глебов // *Журнал ГрГМУ*. – 2005. – № 2. – С. 3–8.
5. Королюк, М. А. Метод определения каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Костюк, В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // *Вопросы мед. химии*. – 1984. – № 4. – С. 125–127.
7. Крукиер, И. И. Свободнорадикальное окисление белков и липопротеинов в плаценте при осложненной беременности / И. И. Крукиер, Т. Н. Погорелова, Н. А. Друккер // *Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии: материалы Междунар. симпозиума*. – 2006. – Ч. 2. – С. 169–171.
9. Максимович, Н. Е. Современные представления о биологическом действии препаратов полисахаридной природы / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков, К. А. Эйсмонт // *Медицинские новости*. – 2000. – № 5. – С. 19–22.
10. Сорокина, С. Э. Ценность клинических методов обследования в прогнозировании внутриутробного инфицирования плода / С. Э. Сорокина // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 5. – С. 50–53.
11. Черняускене, Р. Ч. Одновременное флюориметрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. В. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // *Лабораторное дело*. – 1984. – Т. 6. – С. 362–365.
12. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия / М. Ю. Яковлев [и др.] // *Архив патологии*. – 1996. – № 2. – С. 41–45.
13. Brady, J. V. Subcortical mechanisms in emotional behavior: Affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat / J. V. Brady, V. J. H. Nauta // *J. Comp and Physiol. Psychol.* – 1953. – P.339–346.
14. Granger, D. N. Nitric oxide as antiinflammatory agent / D. N. Granger, P. Kubes // *Methods in Enzymology*. – 1996. – Vol. 269. – P. 434–442.
15. Rice-Evans, C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons // *Elsevier*. – 1991. – Elsevier Amsterdam-London-New York. – Tokyo. – P. 291.

Поступила 20.08.2007 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ И ТОПОГРАФИИ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ: АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

БУРАК Г.Г.*, САМСОНОВА И.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра анатомии,*

*кафедра патологической анатомии***

Резюме. В статье представлены собственные данные изучения аномалий отхождения, строения и топографии позвоночных артерий. Материалом исследования явились 12 тел умерших обоего пола (мужчины -5, женщины -7) в возрасте от 49-ти до 73-х лет, причиной смерти которых явилась патология кровообращения в сосудах вертебрально-базилярного бассейна. Анатомия позвоночных артерий изучалась методами макро- и микропрепарирования, ангиоморфометрии с последующей визуализацией результатов исследования.

Различные аномалии позвоночных артерий выявлены в 3-х (25% от числа наблюдений) из исследованных случаев. На основе данных эмбриологии показано, что нарушения раннего ангиогенеза на уровне корней дорзальных аорт и их ветвей (6, 7, 8 дорзальных межсегментарных артерий) приводят к развитию индивидуальных аномалий отхождения, строения и топографии позвоночных артерий, которые часто сочетаются с атипичным отхождением и положением ветвей выпуклой полуокружности дуги аорты.

Наряду с этим в статье дана анатомо-клиническая оценка роли аномалий сосудов вертебрально-базилярной системы как в патогенезе нарушений мозгового кровообращения, так и других висцеральных проявлений.

Ключевые слова: *позвоночные артерии, аномалии строения, аномалии топографии, вертебрально-базилярная недостаточность.*

Abstract. The article contains our own data of investigation of vertebral arteries origin, structure and topography anomalies. The research material was 12 cadavers: 5 males and 7 females, aged from 49 to 73 years. Their death was due to pathology of blood circulation in the vessels of vertebrobasilar system. The vertebral arteries anatomy was studied by the methods of macro- and micropreparation, angiomorphometry with subsequent visualization of the research results.

Various anomalies of vertebral arteries were revealed in 3 (25%) out of the investigated cases. On the basis of embryology data it was shown, that the disturbances of early angiogenesis at the level of dorsal aortas roots and their branches (6, 7, 8 dorsal intersegmentary arteries) led to the development of individual anomalies of vertebral arteries origin, structure and topography, which were often combined with atypical origin and position of aorta arch convex half-round branches.

The anatomo-clinical estimation of the role of vertebrobasilar system vessels anomalies both in pathogenesis of cerebral circulation disturbances and in other visceral manifestations was also given in this article.

Изучение этиологии и патогенеза нарушений кровотока в магистральных артериях головы (МАГ) и в артериях вертебрально-базилярной системы (ВБС), в частности, имеет важное медико-социальное значение вследствие широкого распространения

сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ), тенденции их постоянного роста и омоложения, высокой летальности и инвалидизации [7, 8, 15, 16, 19, 20, 21, 25, 33, 34, 36, 37]. Патогенетические же механизмы цереброваскулярной патологии определяют особенности развития различных форм СЗГМ, их симптоматику, принципы и методы диагностики, профилактики и лечения [1, 2, 3, 8, 13, 23, 26, 27, 31, 32, 33, 34].

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра анатомии. – Бурак Г.Г.

До недавнего времени сосудистую патологию мозга связывали обычно с поражениями сосудов самого мозга. При этом внечерепные отделы главных источников кровоснабжения мозга – сонных и позвоночных артерий – или не обследовались, или изменениям в них как патогенетическим факторам не придавали значения. Сегодня в многочисленных исследованиях показана ведущая роль атеросклеротического поражения МАГ (нередко в сочетании с артериальной гипертензией) в развитии нарушений церебрального кровотока [5, 15, 16, 21, 22, 26, 33, 34, 35, 37]. Установлено также, что в артериях ВБС нарушения кровотока часто вызываются экстравазальными причинами. Анатомически это определяется прохождением позвоночных артерий в отверстиях поперечных отростков шестого-первого шейных позвонков и борозде атланта. Внешняя компрессия позвоночных артерий часто бывает у людей молодого и среднего возраста в результате сдавления их остеофитами, грыжей межпозвоночных дисков, спазмированными глубокими мышцами шеи, вследствие деформации канала позвоночной артерии при остеохондрозе шейного отдела позвоночника или подвывихах шейных позвонков [7, 9, 18, 21]. Отдельную группу причин нарушений вертебрально-базилярного кровообращения составляют аневризмы (незатромбированные и неразорвавшиеся) и аномалии в виде увеличения и уменьшения размеров, расширения просвета артерий, их необычного отхождения, топографии, ветвления или соединения, что сопровождается изменением условий гемодинамики при сохранной проходимости артерий. Фактором развития гипоперфузии в задней части артериального (виллизиева) круга большого мозга может быть гипоплазия одной позвоночной артерии [11, 12]. S.Chaturvedi et al. [28] в исследованиях на взрослых людях показали, что гипопластичная базилярная артерия нередко сочетается с гипоплазией позвоночных артерий, что располагает к возникновению ишемии в вертебрально-базилярной системе.

Независимо от причин нарушений кровотока в артериях вертебрально-базилярного бассейна наиболее ранним и постоянным их

проявлением является синдром вестибулярной дисфункции, в основе которого лежат сосудисто-нейрональные изменения во всех частях вестибулярной системы [3, 5, 7, 11, 13, 14]. Нарушения функций вестибулярной системы в большей или меньшей степени сочетаются с общемозговыми, мозжечковыми и слуховыми расстройствами [1, 4, 6, 9, 27].

Полисимптомность клинических проявлений цереброваскулярной патологии стволовой локализации определяется преимущественно особенностями строения, топографии и ветвления артерий ВБС, что определяет актуальность изучения аномалий и вариантов анатомии магистральных сосудов (позвоночных и базилярной артерий) и их ветвей к мозжечку и всем частям вестибулярной и слуховой систем.

Целенаправленное (а не случайное) изучение аномалий и вариантов строения звеньев артериальной системы имеет важное значение как для системной, функциональной и клинической морфологии, так и для практического здравоохранения при оценке результатов инструментальных методов диагностики, выполнении операций и др., а также для понимания механизмов становления и развития большой группы нарушений мозгового кровообращения – вертебрально-базилярной недостаточности.

В связи с этим целью работы было проанализировать аномалии позвоночных артерий, являющиеся фрагментом многолетних исследований по структурной организации сосудов вертебрально-базилярного бассейна в норме и при патологии и по структурно-функциональным основам вестибулярных, слуховых, мозжечковых и общемозговых расстройств при патологии кровообращения в этих сосудах.

Методы

Материалом исследования явились 12 тел умерших обоего пола (мужчины -5, женщины -7) в возрасте от 49 до 73 лет, причиной смерти которых явилась патология кровообращения в сосудах вертебрально-базилярного бассейна. Анатомия позвоночных артерий изучалась методами макро- и мик-

ропрепарирования, ангиоморфометрии с последующей визуализацией результатов исследования.

Результаты и их обсуждение

Из 12 исследованных трупов различные аномалии позвоночных артерий выявлены в 3 случаях (25% от числа наблюдений).

В первом случае (труп женщины 67 лет) от выпуклой части дуги аорты (рис.1) отходил артериальный ствол (длина – 10 мм, диаметр – 15 мм), который делился на правую (диаметр – 11 мм) и левую (диаметр – 8 мм) общие сонные артерии. На уровне верхнего края щитовидного хряща оба сосуда делились на обычные ветви – наружную и внутреннюю сонные артерии.

На уровне верхнего края шестого позвонка от задней полуокружности правой общей сонной артерии начиналась правая позвоночная артерия (диаметр – 3 мм). Вначале она располагалась между трахеей (медиально) и общей сонной артерией (латерально), а на уровне 3 шейного позвонка входила в отверстие его поперечного отростка и проходила в полость черепа обычным путем. Левая позвоночная артерия (диаметр – 4 мм) отходила, как обычно, от левой подключичной артерии.

Об аномальном отхождении правой позвоночной артерии от общей сонной сообщали В.В.Куприянов и Н.В.Воскресенский [12], подчеркивая ее большую редкость и обращая внимание на важность знания этой аномалии при операциях на органах и сосудах шеи.

Левая подключичная артерия (диаметр – 8 мм) отходила самостоятельно от выпуклой части дуги аорты на расстоянии 1,5 см от артериального ствола.

Правая подключичная артерия (диаметр – 8 мм) в отличие от левой отходила аномально: она начиналась от задней полуокружности дуги аорты у места ее перехода в нисходящую часть, поднималась вверх, под острым углом поворачивала вправо, ложилась между пищеводом и позвоночным столбом. На задней поверхности пищевода имела борозда от сдавления его артерией. Отхождение других ветвей от правой подключичной артерии было обычным, отсутствовала только позвоночная артерия.

По данным С.Л.Кабака и соавт. [10], частота аномального отхождения правой подключичной артерии составляет 0,6% по материалам вскрытий детей и от 0,4 до 2% у взрослых. В 80% случаев она располагается позади пищевода, в 20% - впереди от него (между пищеводом и трахеей). Лица с такой анома-

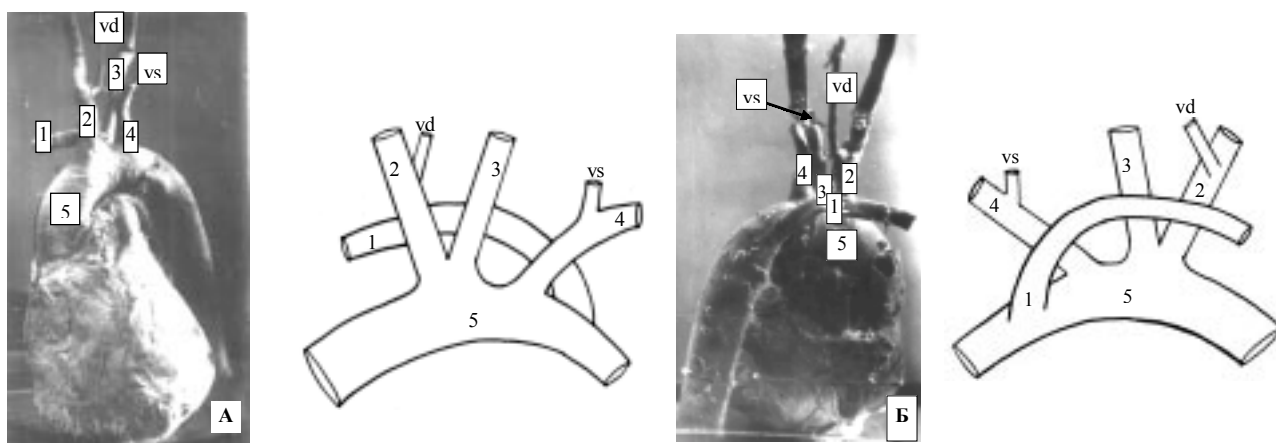


Рис. 1. Вариант отхождения правой позвоночной артерии от правой общей сонной артерии (А – вид спереди, Б – вид сзади).

1. Правая подключичная артерия. 2. Правая общая сонная артерия.
 3. Левая общая сонная артерия. 4. Левая подключичная артерия. 5. Дуга аорты
- vd – правая позвоночная артерия. vs – левая позвоночная артерия

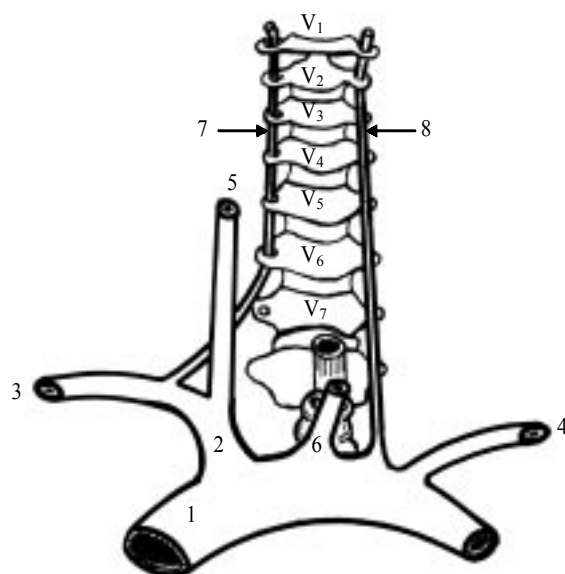


Рис. 2. Схематическое изображение варианта отхождения левой позвоночной артерии от дуги аорты левее левой общей сонной артерии (вид спереди).

1. Дуга аорты (*arcus aortae*). 2. Плечеголовной ствол (*truncus brachiocephalicus*).
 3. Правая подключичная артерия (*arteria subclavia dextra*). 4. Левая подключичная артерия (*arteria subclavia sinistra*). 5. Правая общая сонная артерия (*arteria communis dextra*).
 6. Левая общая сонная артерия (*arteria carotis communis sinistra*). 7. Правая позвоночная артерия (*arteria vertebralis dextra*). 8. Левая позвоночная артерия (*arteria vertebralis sinistra*).
- $V_1 - V_7$ – *vertebrae cervicales*

лией страдают дисфагией, недоразвитием правой верхней конечности, что часто приводит к леворукости и другим проявлениям.

Во втором случае (труп женщины 64 лет) от выпуклой части дуги аорты (рис. 2) отходил плечеголовной ствол (длина 30 мм, диаметр 15 мм), который делился на правые подключичную (диаметр 9 мм) и общую сонную (диаметр 8 мм) артерии. От правой подключичной отходила правая позвоночная артерия (диаметр 5 мм), которая, как обычно, входила в отверстие поперечного отростка шестого шейного позвонка и, проходя в канале позвоночной артерии, входила через большое отверстие в полость черепа. Длина ее предпозвоночной части равнялась 20 мм.

Дистальнее плечеголовного ствола от верхней полуокружности дуги аорты типично отходила левая общая сонная артерия (диаметр 8 мм). Левая же позвоночная артерия (диаметр 4 мм) имела аномальное строение. Во-первых, она отходила от дуги аорты слева от левой общей сонной артерии и, во-вторых, поднималась вверх по глубоким мышцам шеи и входила в отверстие поперечного отростка

второго шейного позвонка. Длина ее предпозвоночной части равнялась 80 мм. На уровне перехода дуги аорты в нисходящую часть отходила левая подключичная артерия (диаметр 8 мм), которая имела все ветви, кроме позвоночной артерии.

Такая аномалия позвоночной артерии имеет важное клиническое значение, поскольку:

во-первых, располагаясь позади общей сонной артерии, она может быть повреждена при выделении или операциях на последней;

во-вторых, расположение сосуда на мышцах шеи и около гортанной части глотки предрасполагает к ее сдавлению с последующим нарушением вертебрально-базилярного кровообращения по типу транзиторных ишемических атак.

В третьем случае (труп женщины 57 лет) имели место аномалии отхождения, строения и топографии обеих позвоночных артерий (рис.3). Левая позвоночная артерия (диаметр 5 мм) отходила от выпуклой части дуги аорты между левой общей сонной и левой подключичной артериями. Поднимаясь вверх, она

входила в отверстие левого поперечного отростка пятого шейного позвонка и далее имела обычное строение.

Правая позвоночная артерия образовывалась из слияния двух ветвей (проксимальной и дистальной), отходящих от правой подключичной артерии. Проксимальная ветвь (диаметр 3 мм) входила в отверстие поперечного отростка 7 шейного позвонка, дистальная (диаметр 2 мм) входила в отверстие поперечного отростка 6 шейного позвонка, соединялась с проксимальной ветвью и далее одна позвоночная артерия проходила в полость черепа в своем костном футляре. Подобные аномалии позвоночных артерий встречаются крайне редко. В литературе мы нашли описание единственного случая аномалий позвоночных артерий, похожего на выявленный нами [24].

Мы полагаем, что формирование описанных аномалий позвоночных артерий, равно как и других аномалий артерий головы и верхних конечностей, связано с нарушением ангиогенеза на ранних стадиях (3-7 недели) эмбрионального развития.

Известно, что первичной закладкой позвоночных артерий [17], происходящих из дуг аорты, являются дорзальные межсегментарные артерии – ветви 6, 7 и 8 дорзальных аорт. На 4 неделе эмбриогенеза между ними появляется множество анастомозов. Анастомозы сливаются и образуют продольные (по оси зародыша) сосуды, которые растут в краниальном направлении и постепенно превращаются в позвоночные артерии. На уровне развивающегося продолговатого мозга позвоночные артерии сливаются, образуя основную

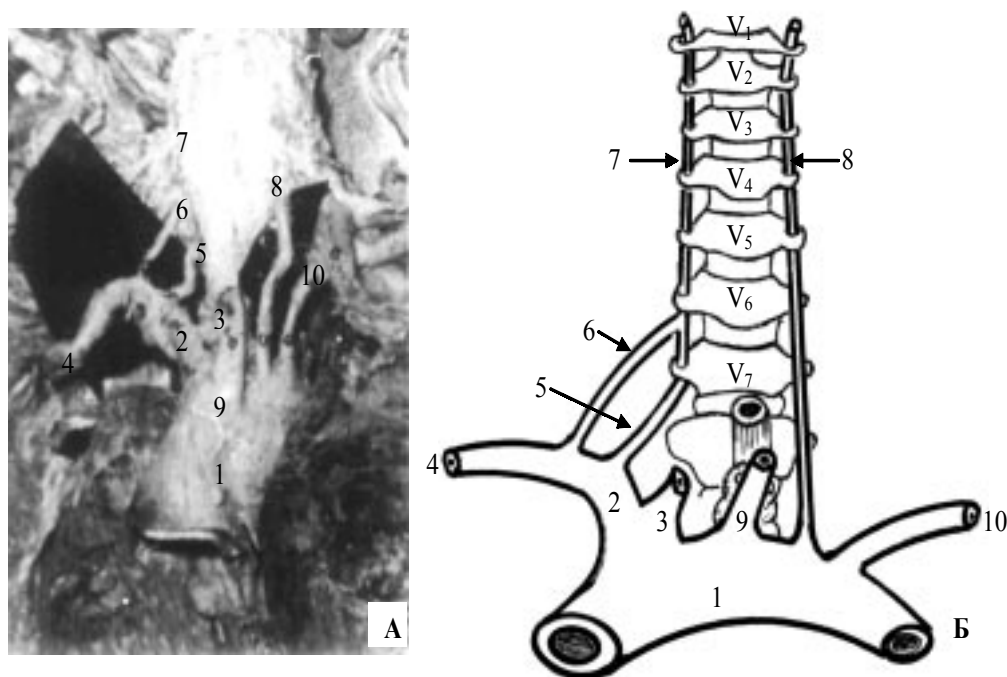


Рис. 3. Редкий вариант отхождения, строения и топографии обеих позвоночных артерий, вид спереди (А – фото, Б – схематическое изображение).

1. Дуга аорты (arcus aortae). 2. Плечеголовной ствол (truncus brachiocephalicus).
3. Правая общая сонная артерия (arteria carotis communis dextra). 4. Правая подключичная артерия (arteria subclavia dextra). 5. Проксимальная ветвь правой подключичной артерии (ramus proximalis a. vertebralis dextrae). 6. Дистальная ветвь правой подключичной артерии (ramus distalis a. vertebralis dextrae). 7. Правая позвоночная артерия (arteria vertebralis dextra). 8. Левая позвоночная артерия (arteria vertebralis sinistra). 9. Левая общая сонная артерия (arteria carotis communis sinistra).
10. Левая подключичная артерия (arteria subclavia sinistra). V1– V7 – vertebrae cervicales.

артерию с последующим развитием других сосудов интракраниальной части вертебрально-базилярной системы.

Параллельно с формированием позвоночных артерий на уровне 6, 7 и 8 дорзальных межсегментарных артерий образуются закладки верхних конечностей, и одна сегментарная артерия (чаще 7), вращаясь в них, преобразуется в подключичную. На этой стадии эмбриогенеза другие межсегментарные артерии соединяют дорзальные аорты с образовавшимися позвоночными артериями краниальнее от развивающейся подключичной артерии. В результате редукции межсегментарных артерий связь позвоночных артерий с дорзальными аортами исчезает, а соединение с подключичными сохраняется, в результате чего позвоночная артерия становится первой ветвью подключичной. При нарушениях редукции межсегментарных артерий одна или несколько из них сохраняются и являются зародышевой закладкой для формирования аномалий позвоночных артерий, отличающихся местом отхождения (случаи 1, 2, 3), строения (случай 3), атипичным положением (случаи 1, 2, 3) и синтопией (случаи 1, 3).

Заключение

Таким образом, нарушения раннего ангиогенеза на уровне корней дорзальных аорт и их ветвей (6, 7, 8 дорзальных межсегментарных артерий) приводят к развитию индивидуальных аномалий отхождения, строения и топографии позвоночных артерий, которые часто сочетаются с атипичным отхождением и положением ветвей выпуклой полуокружности дуги аорты.

В практической медицине аномалии позвоночных артерий имеют особое значение по ряду причин:

- при расположении сосудов вне отверстий поперечных отростков шейных позвонков создаются анатомические предпосылки для их сдавления мышцами, сонными артериями, внутренними органами шеи с последующими нарушениями мозгового кровообращения стволоточной локализации;
- глубокое расположение артерий вне костного футляра предопределяет их частые

повреждения, создает сложности при диагностике их ранений и значительно затрудняет остановку кровотечений при повреждениях и механических сдавлениях этих сосудов;

- аномалии артерий затрудняют оценку результатов их исследования при ангиографии, УЗИ, доплеровской томографии, магнитно-резонансной томографии;

- в процессе формирования аномалий артерий, происходящих из дорзальных аорт, может изменяться анатомия и топография образующихся рядом нервов (блуждающего, возвратного гортанного), а также атипичное образование шейно-грудных ганглиев и позвоночных нервов. В первом случае нашего исследования, где правая подключичная артерия отходила от дуги аорты, возвратный гортанный нерв не имел обычной петли вокруг сосуда и проходил к гортани почти поперек от блуждающего нерва, создавая анатомические предпосылки для его повреждения при операциях на органах и сосудах шеи.

Литература

1. Антонов, И.П. Вертебро-базилярные инсульты. / Антонов И.П., Гиткина Л.С. – Мн.: Беларусь, 1977. – 240 с.
2. Благовещенская, Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы / Н.С. Благовещенская. – М.: Медицина, 1981. – 328 с.
3. Бурак, Г.Г. Морфометрическое исследование ядер вестибулярного комплекса при нарушениях кровотока в вертебрально-базилярной системе / Г.Г.Бурак, В.В.Ольшанникова // Журнал ушн., носов. и горлов. болезней. – 1987. – №5. – С.32-37.
4. Бурак, Г.Г. Сосудисто-нейрональные отношения в мозжечке, вестибулярном и слуховом анализаторах при нарушениях вертебрально-базилярного кровотока / Г.Г.Бурак, И.В.Самсонова, Г.Г. Кобец // Морфология. – 2000. – Т. 117, №3. – С.27-28.
5. Бутко, Д.Ю. Состояние церебральной гемодинамики и статокINETических функций у больных с вертебрально- базилярной сосудистой недостаточностью. /Бутко, Д.Ю. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 2004. - Т. 104, № 12. - С. 38- 42.
6. Велицкий, А.П. Ушные шумы / А.П.Велицкий. – Л.: Медицина, 1978. – 162 с.
7. Верещагин, Н.В. Патология вертебро- базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. - М.: Медицина, 1980. - 312 с.
8. Ганнушкина, И.В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения // Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В.Шмидта. - М.: Медицина, 1975. - С. 66- 105.

9. Жулев, Н.М. Шейный остеохондроз. Синдром позвоночной артерии. Вертебрально-базилярная недостаточность. / Жулев Н.М., Кандыба Д.В., Яковлев Н.А. – С.-Петербург, 2002. – 575 с.
10. Кабак, С.Л. Необычное отхождение правой подключичной артерии / С.Л.Кабак и др. // Здравоохранение Белоруссии. – 1985. – №1. – С.72- 74.
11. Коваленко, В. Патологическая извитость магистральных артерий головы: диагностика и лечение / В. Коваленко, И. Калитко, И. Казанцева // Врач. – 2006. – №9. – С.41-44.
12. Куприянов, В.В. Анатомические варианты и ошибки в практике врача / В.В.Куприянов, Н.В.Воскресенский. – М.: Медицина, 1970. – С.112-118.
13. Лужецкая, Т.А. Клиника нарушений кровообращения в позвоночной артерии / Т.А. Лужецкая // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1962. – №11. – С. 1665-1668.
14. Нассибуллин, Б.А. Морфологические изменения вестибулярного анализатора в динамике нарушений мозгового кровообращения / Б.А. Нассибуллин, Н.И.Бровина // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1996. – Т.91, №5. – С.73-76.
15. Новое в патогенезе нарушений мозгового кровообращения / И.В. Ганнушкина, А.Л. Антепава, М.В. Баранчикова и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1997. – №6. – С. 4- 8.
16. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения / А.Н.Колтовер, Н.В.Верещагин, И.Г.Людковская, В.А.Моргунов. – М.: Медицина, 1975. – 255 с.
17. Пэттен, Б.М. Эмбриология человека / Пэттен Б.М. // М.: Гос. из-во мед. литературы. – 1959. – С. 652- 655.
18. Попелянский, А.Я. Вертебральный синдром при остеохондрозе, спондилопатии, спондилоартрите, травме и опухоли позвоночника / А.Я.Попелянский // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т.91, №4. – С.10-12.
19. Самсонова, И.В. Вертебро-базилярная недостаточность: проблемы и перспективы решения / И.В.Самсонова [и др.] // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2006. – Т.5, №4. – С. 5-15.
20. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Проблема инсульта в Российской Федерации // Сердце. – 2005. – Т.4, №6. – С. 309-311.
21. Ситель А.Б., Тетерина Е.Б. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе. // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 8. – С. 11-17.
22. Atherothrombotic cerebellar infarction: vascular lesion-MRI correlation of 31 cases / W.K. Min [et al.]- Stroke. – 1999. – Vol. 30, №11. – P. 2376-2381.
23. Balon, R.W. Vertebrobasilar insufficiency and stroke / R.W. Balon // Otolaryngol. Head Neck Surgery. – 1995. – Vol. 112, № 1. – P. 114- 117.
24. Cavdar, Safiye. Variations in the extracranial origin of the human vertebral artery/ Safiye Cavdar, Ergal Aisan // Acta anat. – 1989. – V.135, №3. – P. 236-238.
25. Fisher, C. Vertebrobasilar artery syndromes / Fisher C., Breitenfeld T. // Acta clin. Croat. – 1999. – № 38. – P. 324- 328.
26. Fisher, C.M. Atherosclerosis of carotid and vertebral arteries – extracranial and intracranial / Fisher C.M. [et al.] // J. Neuropathol. and Neurol. – 1965. – Vol. 24, №3. – P. 455- 476.
27. Han, D.H. Clinical characteristics of vertebrobasilar artery dissection / Han D.H., Kwon O.K., Oh C.W. // Neurol. Med. Chir. Tokyo. – Suppl. – 1998. – № 38. – P. 107- 113.
28. Ischemia in the territory of a hypoplastic vertebrobasilar system / S.Chaturvedi, T.G.Lukovits, W.Chen, P.B.Gorelick. – Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 5. – P. 980- 983.
29. Lovrencic, H.A. Role of vertebral artery hypoplasia in migraine (see comments) / H.A. Lovrencic [et al.] // Cephalalgia. – 1998. – Vol. 18, № 10. – P. 684- 686.
30. Maekawa, T. Atlantoaxial arthrodesis for vertebrobasilar insufficiency due to rheumatoid arthritis: a case report / Maekawa T. [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2003. – Vol. 85-A, №4. – P. 711-4.
31. Millikan, C.H. Studies in cerebrovascular disease: the syndrome of intermittent insufficiency of the basilar arterial system. / Millikan CH, Siekert RG. // Mayo Clin Proc. – 1955. – №30. – P. 61-8.
32. Moncayo, J. Vertebro-basilar syndromes causing oculomotor disorders / Moncayo J, Bogousslavsky J. // Curr Opin Neurol. – 2003. – Vol.16, №1. – P. 45-50.
33. New England Medical Center Posterior Circulation Registry / Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, et al. // Ann Neurol. – 2004. – №56. – P. 389-98.
34. Savitz, S.I. Vertebrobasilar disease. / Savitz S.I., Caplan L.R. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352, №25. – P. 2618 – 2623.
35. Sims, N. Understanding the mechanisms of neural cell death resulting from cerebral ischaemia / N. Sims // J. Clin. Neurosci. – 1996. – Vol. 3, № 4. – P. 417.
36. The etiology of posterior circulation infarcts: a prospective study using magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography / Bogousslavsky J. [et al.] // Neurology. – 1993. – № 43. – P. 1528-33.
37. Uehara, T. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. / Uehara T, Tabuchi M, Mori E. // Eur J Neurol. – 2005. – Vol.12, №3. – P.218-22.

Поступила 11.09.2007 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ И БЕТАКСОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

ЖУРОВА О.Н.*, ПОДПАЛОВ В.П.*, СОЛОДКОВ А.П.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра терапии №2 ФПК и ПК*,

кафедра нормальной физиологии**

Резюме. В статье приводятся собственные результаты лечения больных артериальной гипертензией I степени с дисфункцией эндотелия комбинированной терапией периндоприлом и бетаксололом. Параметры суточного мониторирования АД, вариабельности ритма сердца, функциональное состояние эндотелия были оценены у 17 больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия в течение 3-месячной комбинированной терапии. Продemonстрировано положительное влияние длительной низкодозовой комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом на показатели суточного профиля АД и параметры вариабельности сердечного ритма. Использование предложенной комбинации позволило добиться восстановления вазодилататорной реакции сосудов у 88% (15) пациентов и достичь целевого уровня АД в 94% (16) случаев, а также изменения показателей ВСР, указывающие на тенденцию к нормализации вегетативного баланса регуляции сердечной деятельности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, суточное мониторирование АД, вариабельность ритма сердца.

Abstract. This article deals with our own results of perindopril and betaxolol combined treatment of patients suffering from arterial hypertension of I degree with endothelial dysfunction. Parameters of BP daily monitoring, variability of the heart rhythm, endothelium functional condition were evaluated in 17 patients with arterial hypertension of I degree during three-months – long combined therapy. Positive influence of long low dose combined therapy with perindopril and betaxolol on BP daily parameters, and parameters of HRV was shown. The use of the suggested combination allowed to achieve restoration of endothelial function in 88% (15) of patients with arterial hypertension of I degree with endothelial dysfunction and to reach a target level of BP in 94% (16) of cases as well as the change in HRV parameters indicating the tendency to normalization of vegetative balance of heart activity regulation.

Еще недавно основной целью лечения больных артериальной гипертензией (АГ) было достижение целевых уровней артериального давления, но в настоящее время ведущее значение приобретает предуп-

реждение развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1], которые не всегда напрямую связаны со снижением цифр артериального давления [2,3]. В многочисленных исследованиях показано, что ни одна из существующих на данный момент групп антигипертензивных препаратов не имеет преимуществ как в плане снижения артериального давления, так и в плане предупреждения ССО [22].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2. - Журова О.Н.

Формирование факторной концепции риска развития сердечно-сосудистых заболеваний привело к более целенаправленному изучению биологических параметров организма, и в первую очередь процессов, приводящих к нарушению нейрогуморальной регуляции и повреждению сосудистой стенки и [4], то есть к дисфункции эндотелия (ДЭ).

ДЭ в настоящее время рассматривается как один из факторов риска развития заболеваний, связанных с атеросклерозом [5]. Раннее выявление патологических процессов, приводящих к повреждению эндотелия, имеет важное значение, прежде всего в плане долгосрочного прогноза и течения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и профилактики ССО. Учитывая, что на ранних этапах повреждение эндотелия носит обратимый характер [6], то коррекция ДЭ становится одной из важнейших задач антигипертензивной терапии [20]. Вероятно, именно из-за позднего начала лечения, когда на фоне ремоделирования сосудов происходят органические изменения в их структуре [7, 21], мы не получаем ожидаемых результатов как в нормализации вазодилататорной функции эндотелия, так и в достижении целевого уровня АД. Не все препараты, используемые в терапии АГ, обладают одинаковым протективным действием на сосудистую стенку. Наиболее эффективными в этом отношении по литературным данным являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, статины [8, 9]. Поэтому наличие ДЭ у больных АГ может рассматриваться дополнительным показанием к их назначению.

В процессе поддержания АД принимают участие нейрогенные механизмы как центрального, так и вегетативного звена. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы проявляет себя на ранних стадиях АГ, особенно у молодых людей. Это проявляется гиперкатехоламинемией, повышением тонуса гладкой мускулатуры сосудов, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса. Вазоконстрикция ренальных артериол приводит к нарушению экскреции натрия и воды, а также повышению активности ренина.

Учитывая мультифакторный патогенез АГ, многочисленные факторы риска, а также различные ассоциированные состояния, выбор гипотензивного препарата должен осуществляться индивидуализировано для каждого пациента. Использование комбинированной терапии препаратами с различными механизмами действия способствует повышению эффективности антигипертензивной терапии, снижению доз и позволяет избегать многочисленных побочных реакций. Но до сих пор выбор терапии АГ составляет большую сложность для врача.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности использования комбинированной гипотензивной терапии больных АГ I степени с ДЭ (периндоприл + бетаксолол).

Методы

В исследование продолжительностью 3 месяца было включено 17 мужчин, больных АГ I степени с ДЭ, в возрасте от 35 до 65 лет. Из них 12 ранее не лечилось. Контрольную группу лиц с нормальным АД составили 25 мужчин аналогичного возраста.

Пациентам, ранее получавшим гипотензивную терапию, отменяли лекарственные препараты за 7-10 суток до назначения терапии.

Всем обследуемым проводилось стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, антропометрические измерения, общеклиническое обследование, офисное измерение АД и ЧСС, регистрация ЭКГ.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата «ТМ2421» (Япония). АД измерялось в течение 26 часов, каждые 30 минут в дневные часы (с 07:00 до 23:00) и каждые 60 минут в ночные часы (с 23:00 до 07:00). Вычислялись среднесуточные показатели систолического и диастолического АД. Рассчитывался нормированный индекс площади САД и ДАД (НИПС и НИПД), которая определяется площадью фигуры, ограниченной кривыми повышенного и нормального АД, и степень ночного снижения САД и ДАД (СНССАД и СНСДАД) [10].

Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществлялись с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD», (Россия). Среднесуточные показатели ЧСС оценивались по данным суточного мониторирования ЭКГ. Расчет показателей ВРС (анализ параметров временной и частотной областей спектра (SDNN, TotP, ULF, VLF, LF, HF, HFn, LFn, L/H, %VLF, %LF, %HF, IC, ПОВА, ПОСА) производился после автоматического исключения артефактов и аритмий в течение суток, где анализировалась продолжительность последовательных RR-интервалов синусового происхождения за сутки [11].

Функциональное состояние эндотелия исследовали методом веноокклюзионной плетизмографии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией. Измерение пульсового кровотока проводили до пробы и через 60 секунд после декомпрессии манжеты (эндотелийзависимая вазодилатация, % ЭЗВД) [12]. Оценку ЭЗВД проводили по разработанному стандартному протоколу утром, натощак, после 10-минутного отдыха в горизонтальном положении. Критерием отнесения больного в группу с ДЭ был прирост пульсового кровотока менее 16%.

Показатели оценивались до лечения и после проведения комбинированной терапии в течение 3 месяцев.

Больным АГ I степени с ДЭ назначалась комбинированная терапия бетаксололом и периндоприлом. Стартовая доза для перин-

доприла составила 2 мг/сутки и для бетаксолола - 5 мг/сутки. Терапия проводилась в течение 3 месяцев амбулаторного приема.

За время исследования больной наблюдался на 7, 28, 56 и 84 сутки. При каждом визите больным измеряли ЧСС и АД в состоянии покоя после 10-минутного отдыха.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по изменению гемодинамических показателей (АД, ЧСС) и нормализации ЭЗВД в сосудах предплечья. Лечение оценивалось как хорошее при снижении клинического ДАД в положении сидя до уровня ниже 90 мм.рт.ст и неудовлетворительной – если ДАД сохранялось на уровне выше 90 мм.рт.ст.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программы Excel, Statistika 6.0.

Результаты исследования

Краткая характеристика контрольной группы и группы больных АГ I степени с ДЭ, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

Группа АГ I степени с ДЭ достоверно отличалась по показателям клинического САД, ДАД, а также ЭЗВД в сравнении с группой контроля. Достоверных различий по возрасту, ИК, курению и ЧСС в исследуемой группе выявлено не было.

При оценке суточного профиля АД в исследуемых группах выявлены достоверные различия в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД, СНССАД, кото-

Таблица 1

Краткая характеристика исследуемых групп

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени с ДЭ М±m
Возраст	44,3±0,33	46,5±0,64
ИК, кг/м ²	27,8±0,16	29,5±0,24
Курение, %	12	24
САД клиническое, мм.рт.ст.	122,0±0,33	132,0±0,94*
ДАД клиническое, мм.рт.ст.	80,5±0,24	86,3±0,58*
ЧСС клин, уд/мин	73,9±0,32	74,6±0,64
ЭЗВД, %	30,3±0,39	10,6±0,31**

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

Таблица 2

Сравнительная оценка гемодинамических параметров у больных АГ I степени с ДЭ

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени с ДЭ M±m
САД, мм.рт.ст.	120,6±0,3	133,4±0,4**
ДАД, мм.рт.ст.	76,4±0,2	84,1±0,3**
АД ср, мм.рт.ст.	91,0±0,2	99,2±0,3**
НИПС, мм	0,9±0,2	6,2±0,4**
НИПД, мм	0,5±0,04	3,5±0,3*
СНССАД, %	11,2±0,02	6,0±0,6*
СНСАД, %	11,5±0,2	6,3±0,7
ЧСС, уд/мин	69,6±0,3	75,3±0,5*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

рые были достоверно выше в группе АГ I степени с ДЭ по сравнению с группой контроля. Среднесуточная ЧСС в группе больных АГ I степени с ДЭ достоверно превышала этот показатель в группе контроля (таблица 2).

При анализе суточных показателей ВРС в группе больных АГ I степени с ДЭ отмечается снижение показателя SDNN в сравнении с группой контроля. Также в этой группе выявлено существенное снижение TotP и его составляющих ULF, VLF, LF и HF, что указывает на выраженное снижение влияний со сторо-

ны 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 общую мощность спектра, что указывает на абсолютное и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается снижением ПОВА (Таблица 3).

Результаты 3-месячной терапии больных АГ I степени с ДЭ с использованием перин-

Таблица 3

Сравнительная оценка параметров ВРС у больных АГ I степени с ДЭ

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени с ДЭ M±m
SDNN, мс	156,6±1,3	134,1±1,8*
TotP, мс ²	25663,8±460,6	16030,5±414,7**
ULF, мс ²	21829±391,7	13644±372,7**
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1434,4±40,4**
LFn, н.е.	73,742±0,3	78,7±0,4*
LF, мс ²	1166,7±34,2	718,2±34,8*
HFn, н.е.	26,1±0,3	21,2±0,4*
HF, мс ²	453,3±18,0	207,4±5,7*
L/H	3,3±0,06	4,5±0,1*
%vlf	8,9±0,1	9,1±0,2*
%LF	4,1±0,06	4,8±0,1
%HF	1,6±0,04	1,0±0,03*
IC	1,6±0,01	1,8±0,04
ПОВА	12,0±0,2	7,4±0,1*
SNCA	0,5±0,01	0,48±0,013
ПОСА	39,7±0,5	42,2±1,083

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

доприла и бетаксолола показали хорошую переносимость данной комбинации пациентами и достижение у 94% (16) больных целевых уровней артериального давления, а также нормализации суточного профиля АД. Отмечалось достоверное уменьшение ЧСС, что косвенно указывает на снижение активности симпатического отдела ВНС. Восстановление ЭЗВД было достигнуто у 88% (15) больных и составила 74,5% от исходного уровня (таблица 4).

При оценке параметров ВСР в этой группе отмечалось достоверное снижение LFn, %LF, L/H, повышение HFn, %HF и ПОВА. Выявленные изменения отражают положительную динамику ВСР на фоне лечения, которая характеризуется повышением активности парасимпатического отдела ВНС и снижением активности симпатического отдела ВНС (таблица 5).

Обсуждение

Современные представления о мультифакторном патогенезе АГ привели к обоснованной необходимости назначения комбинированной терапии для повышения эффективности лечения и предупреждения ССО [13]. Использование комбинации препаратов позволяет избегать многочисленных побочных реакций и усиливать плеiotропные эффекты каждого из препаратов на органы – мишени и прежде всего на сосуды [14, 15].

В настоящее время изучается возможность использования немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции ДЭ с использованием различных групп гипотензивных препаратов, которые восстанавливают функцию эндотелия [8, 9]. Среди них: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, статины.

Наилучшие клинические результаты по влиянию на функцию эндотелия были получены с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Их эффекты проявляются через разнообразные механизмы, результатом действия которых является восстановление баланса между двумя вазоактивными системами ангиотензина II и оксида азота (НО) [16]. Согласно проведенным исследованиям длительная непрерывная терапия иАПФ сопровождается увеличением образования или активности НО и брадикинина. Это способствует продолжительной релаксации стенок кровеносных сосудов, что в конечном итоге приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [17].

В эксперименте доказано, что величина липофильности иАПФ коррелирует с силой ингибирования тканевых АПФ, следовательно, чем больше липофильность, тем большей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) ренин-ангиотензиновой системе (РАС) обла-

Таблица 4

Сравнительная оценка среднесуточных гемодинамических параметров у больных АГ I степени с ДЭ до и после лечения

Показатель	АГ I степени с ДЭ M± m	
	До лечения	После лечения
САД, мм.рт.ст	133,4±0,4	126,0±0,35**
ДАД, мм.рт.ст	84,1±0,3	79,3±0,33**
АД ср, мм.рт.ст	99,2±0,3	94,7±0,31*
НИПС, мм	6,2±0,4	2,1±0,12*
НИПД, мм	3,5±0,3	0,9±0,06*
СНССАД, %	6,0±0,6	10,7±0,3
СНСДАД, %	6,3±0,7	10,5±0,38
ЧСС, уд/мин	75,3±0,5	69,2±0,4*
ЭЗВД, %	10,6±0,31	18,5±0,4**

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$.

** – достоверность различий $p < 0,01$.

Таблица 5

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

Показатель	АГ I степени с ДЭ M±m	
	До лечения	После лечения
SDNN, мс	134,1±1,8	131,0±1,4
TotP, мс ²	16030,5±414,7	17405,0±495,1
ULF, мс ²	13644±372,7	14410,0±420,5
VLF, мс ²	1434,4±40,4	1597,0±37,5
LFn, н.е.	78,7±0,4	70,6±0,6*
LF, мс ²	718,2±34,8	743,0±31,1
HFn, н.е.	21,2±0,4	29,0±0,67*
HF, мс ²	207,4±5,7	395,0±2,1
L/H	4,5±0,1	2,9±0,1*
%vlf	9,1±0,2	9,57±0,16
%LF	4,8±0,1	4,27±0,1
%HF	1,0±0,03	2,32±0,12**
IC	1,8±0,04	0,8±0,03**
ПОВА	7,4±0,1	13,8±0,7*
ПОСА	42,2±1,083	34,5±0,38

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

дают иАПФ. Среди ингибиторов АПФ наибольшим сродством к тканевой РАС имеет квинаприлат, затем периндоприлат, рамиприлат и эналаприлат [18].

В ранее проведенном исследовании нами были выявлены особенности вегетативной регуляции в группе больных АГ I степени с ДЭ. Они проявились в снижение общего тонуса ВНС, а также в абсолютном и относительном снижении активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС [19]. Обнаруженные нами изменения параметров ВСР, в зависимости от состояния эндотелия, дали основания для разработки индивидуализированного подхода к лечению АГ не только в зависимости от степени АГ, но и от функционального состояния эндотелия и вегетативной регуляции сердечного ритма.

Наличие ДЭ и повышение активности симпатического отдела ВНС способствуют развитию выраженного периферического вазоспазма, нарушению микроциркуляции с развитием ишемии органов и тканей, что в свою очередь создает условия для поддержания АД на высоком уровне. Поэтому использование

препаратов восстанавливающих функцию эндотелия и снижающих активность симпатического отдела ВНС должны быть наиболее эффективны у больных АГ I степени с ДЭ.

Заключение

Использование комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом у больных АГ I степени с ДЭ у 94% (16) пациентов достоверно снижала САД и ДАД до целевых уровней ($P < 0,01$), а также НИПС ($P < 0,05$), НИПД ($P < 0,05$) и ЧСС ($P < 0,05$).

На фоне комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом у больных АГ I степени с ДЭ наблюдалось улучшение эндотелийзависимой вазодилатации ($P < 0,01$) у 88% (15) пациентов, которая сопровождалась снижением LFn ($P < 0,05$), L/H ($P < 0,05$) и повышением HFn ($P < 0,05$), %HF ($P < 0,01$) и ПОВА ($P < 0,05$), что обеспечивало нормализацию вегетативной регуляции сердечного ритма.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной ги-

- пертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. – С.105-120.
2. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context / R. Collins [et al] // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. -827-838.
 3. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. P.145-53.
 4. The pivotal role of endothelium in hypertension / S. Taddei [et al] // Medicographia Issue 59. – 1999. – Vol. 21, №1. – P.22-9.
 5. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24, №17. – P.1601-1610.
 6. Celermajer, D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? / D.S. Celermajer // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, №2. – P.325-33.
 7. Корж, А.Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний / А.Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 1999. – №1. – С.147-151.
 8. Ishii, M. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension / M.Ishii // Nippon Rinsho. – 2000. – Vol. 58, №1. – P.267-275.
 9. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization / J. Chalmersn [et al] // Clin. Exp. Hypertens. – 1999. – Vol. 21. – P.1009-1060.
 10. Mancia, G. Clinical use of ambulatory blood pressure / G. Mancia // Am. J. Hypert. – 1989. – Vol. 2. – P.505-545.
 11. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology Europ Heart J. – 1996. – Vol.17. – P.354-381.
 12. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators / B.Nigel [et al] // Hypertension. – 1995. – Vol. 5. – P.918-923.
 13. Prevention of Coronary Heart Disease in clinical Practice. Recommendations of the second joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention Eur.Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P.1434-1503.
 14. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: Метод.письмо МЗ РФ / И.Е. Чазова [и др.]; под ред. И.Е. Чазова. Москва, 2004. – 32 с.
 15. Prognostic impact of coronary V�odilator Dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V Schachinger [et al] // Circulacion. – 2000. – Vol. 101. – P.1899-1906.
 16. Rajagopalan, S. Reversing endothelial dysfunction with ACE-inhibitors. A new TREND? / S. Rajagopalan, D.G. Harrison // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P.240-243.
 17. Nitric oxide and the depressor response to angiotensin blockade in hypertension / H.Guan [et al] // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P.19-24.
 18. Ruzicka, M. Relevance of blockade of cardiac and circulatory angiotensin-converting enzyme for the prevention of volume overload-induced cardiac hypertrophy / M. Ruzicka, F.H.H. Leenan // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P.3568-3573.
 19. Журова, О.Н. Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией / О.Н. Журова // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т.6, №3. – С.37-50.
 20. Schiffrin, E.L. Angiotension II Receptor antagonists / E.L Schiffrin, D. Hayoz // INC Philadelphia. – 2001. – P.279-289.
 21. Dzau, V.J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V.J. Dzau, G.H. Gibbons / Hypertension. – 1991. – Vol. 18, №3. – P.115-121.
 22. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension / R.H.Jr Grimm [et al] // Study.Arch Intern Med. – 1997. – Vol. 157. – P.638-48.

Поступила 18.01.2008 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

БАХТИНОВА Е.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Резюме. В данной статье проанализированы этиологические факторы, способствующие развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), дана оценка патологическим изменениям, которые приводят к возникновению легочной гипертензии, а также механизм формирования хронического легочного сердца у больных с ХОБЛ.

Прогрессирование хронической легочной патологии вовлекает в патологический процесс все больше структурных элементов системы дыхания, увеличивая степень дыхательной недостаточности, что приводит к утяжелению легочной гипертензии.

У больных с данной патологией имеется комплекс гемодинамических факторов риска, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ способствует формированию гипертрофии левого желудочка, нарушению его диастолической функции.

Сочетанное течение ХОБЛ и артериальной гипертензии имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику.

Ключевые слова: ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Abstract. Etiology factors contributing to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were analyzed in this article, pathological changes leading to pulmonary hypertension as well as the mechanism of chronic pulmonary heart formation were estimated.

The aggravation of chronic pulmonary pathology involves in the pathological process other structural elements of the respiratory system, thereby increasing respiratory insufficiency and leading to severe pulmonary hypertension.

Patients with this pathology have complex of hemodynamic risk factors, which increase the probability of cardiovascular complications development. Arterial hypertension in patients with COPD contributes to the left ventricle hypertrophy development and disturbance of its diastolic function.

The combination of COPD and arterial hypertension has its own peculiarities due to close functional connection between cardiovascular and respiratory systems and combined action of these pathological conditions on the systemic and intracardiac hemodynamics.

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) с выраженной респираторной недостаточностью и легочной гипертензией (ЛГ).

Значимость данной проблемы подтверждается и тем, что прогноз жизни больных с ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения. В начале болезни легочная вазоконстрикция носит обратимый характер и может регрессировать при коррекции газовых расстройств на фоне лечения. Однако, по мере прогрессирования патологического процесса в легких, альвеолярно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертензию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [1, 2]. Прогноз жизни пациентов становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

Диагноз ЛГ ставят при увеличении среднего давления в системе легочной артерии (РсрЛА) свыше 25 мм рт.ст. в покое и свыше 30 мм рт.ст. при физической нагрузке [3, 4]. При умеренной легочной гипертензии РсрЛА составляет 30-50 мм рт.ст., при значительной - 50-80 мм рт.ст. [5].

Пятилетняя выживаемость больных с ХОБЛ зависит от среднего давления в легочной артерии: 20-30 мм рт.ст. – 70-90%; 30-50 мм рт.ст. – 30%; > 50 мм рт.ст. – 0% [6, 7].

Развитие хронической ЛГ у больных с ХОБЛ практически всегда ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [8].

В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце (ХЛС), атеросклероз с фор-

мированием ИБС, артериальная гипертензия [Agusti A., 2003; Pistelli R., 2003].

На современном этапе активно обсуждается роль дисфункции эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза. Современные знания позволяют считать эндотелий динамичным, гетерогенным и диссеминированным органом, выполняющим жизненно важные секреторные, синтетические, метаболические и иммунологические функции [9,10]. В 1980 г. R.W. Furchgott и J.W. Zawadzki обнаружили, что снижение сосудистого тонуса, вызванное ацетилхолином, зависит от присутствия эндотелия и опосредуется высвобождением лабильного гуморального фактора из эндотелиальных клеток [18]. Этот фактор был назван R.W. Furchgott'ом «эндотелиальным фактором релаксации» (ЭФР). Через семь лет после открытия эндотелиального фактора релаксации группа исследователей под руководством S. Moncada установила его химическую структуру. ЭФР оказался оксидом азота [12].

Под дисфункцией эндотелия понимают кратковременное или стойкое, потенциально обратимое нарушение фенотипических свойств эндотелиоцитов (изменение участия эндотелия в регуляции свертывания крови и фибринолиза, нарушение эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса, изменение роли эндотелия в поддержании структурного гомеостаза сосудистой стенки, а также эндотелийзависимая стимуляция развития локальных воспалительных реакций), вызванное действием различных патогенных факторов [13].

У больных с ХОБЛ имеется комплекс гемодинамических факторов риска, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, вследствие чего эти больные могут рассматриваться как группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ способствует формированию гипертрофии левого желудочка, нарушению его диастолической функции [14]. У больных с ХОБЛ нередко развивается вторичная симптоматическая пульмогенная артериальная гипертензия, связанная с состоянием бронхиальной системы [15]. Сочетанное течение хронического обструктивного брон-

хита (ХОБ) или бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику [16].

По данным различных авторов, частота АГ у больных с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [17, 18].

Еще Н.М. Мухарлямов отмечал, что у 20–25% больных с ХОБЛ через несколько лет течения легочного процесса развивается системная артериальная гипертензия с постепенным переходом от лабильной к стабильной форме и впервые ввел термин «пульмогенная гипертония», диагностическими критериями которой он считал возникновение АГ через 4–7 лет после развития легочной патологии, связь подъемов АД с обострениями хронического легочного процесса [17, 19]. Он также описывал подъемы артериального давления (АД) после нарастания явлений бронхообструкции и наблюдал снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии [19]. Также в пользу «пульмогенных» механизмов АГ у больных с ХОБЛ свидетельствует развитие артериальной гипертензии через несколько лет после манифестации ХОБЛ [17].

Хроническая альвеолярная гипоксия, определяющая степень респираторной недостаточности, вызывает стойкую вазоконстрикцию в системе легочной артерии, в результате которой повышается легочное сосудистое сопротивление и развивается ЛГ. Гипоксия – одна из наиболее частых причин развития дистрофии миокарда и нарушения метаболизма во всех жизненно важных системах организма.

В настоящее время показана доминирующая роль гипоксии как основного механизма развития системной АГ у больных с ХОБЛ. На фоне развития гипоксии и, как следствия, респираторного ацидоза происходит значительное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы,

что в дальнейшем приводит к увеличению уровня катехоламинов, в частности норадреналина при стабильном характере бронхиальной обструкции. Сохранение высокого уровня норадреналина при ХОБЛ свидетельствует о нарушении метаболической функции легких и роли симпато-адреналовой системы (САС) в становлении и прогрессировании АГ. В то же время происходит дисбаланс адренергической рецепции в виде снижения чувствительности β -адренорецепторов при повышении чувствительности α -адренорецепторов [15, 20].

Помимо гипоксии можно выделить и другие механизмы повреждения сердца при ХОБЛ: нарушение легочной и внутрисердечной гемодинамики, инфекционно-токсическое и инфекционно-аллергическое влияние.

Что касается нарушения гемодинамики в малом круге, то исследованиями доказано, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования. Модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления. В этом заключаются конкретные пути участия ПОЛ в патогенезе и прогрессировании АГ [21].

Прогрессирование хронической легочной патологии вовлекает в патологический процесс все больше структурных элементов системы дыхания, увеличивая степень дыхательной недостаточности, что приводит к утяжелению легочной гипертензии. Чем больше степень дыхательной недостаточности, тем выше легочная гипертензия. Поскольку правый желудочек сердца в этих условиях должен выполнять большую работу (подвергаясь большим нагрузкам) для преодоления возросшего давления в легочной артерии, стенка его компенсаторно гипертрофируется, а полость – расширяется [22].

Таким образом, патологические процессы, развивающиеся при хронической легочной патологии, и сопутствующие им изменения нередко затрагивают сердце (как в структурном, так и в функциональном плане).

Формирование легочного сердца является прямым следствием легочного сосудистого ремоделирования и одной из главных причин инвалидизации и смертности у больных хроническим обструктивным бронхитом. Трехлетняя смертность у таких больных со сформированным легочным сердцем достигает 60% [23].

Однако термин «хроническое легочное сердце» не является точным, так как он, наряду с обозначением гипертрофии и/или дилатации правого желудочка, не включает функциональные нарушения кровообращения как предшествующие, так и сопутствующие ему. Это определение не учитывает изменения левого желудочка, которые, наряду с нарушением его диастолической функции, нередко сопутствуют ремоделированию правых отделов сердца [14].

Нечетко определены изменения миокарда правого и левого желудочков на разных этапах развития легочного сердца, их взаимосвязь с функцией внешнего дыхания, наличием гипоксемии.

Таким образом, в настоящее время проблема взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и хронической обструктивной болезни легких достаточно актуальна и остается не до конца решенной.

Изучение сократительной функции миокарда у больных с ХОБЛ на всех этапах болезни позволяет уточнить время появления начальных признаков декомпенсации, своевременно начать патогенетически обоснованное лечение, решить вопрос о трудоспособности и тем самым продлить жизнь больного.

Цель работы – изучить сократительную функцию сердца у больных с ХОБЛ, осложненной стабильной ЛГ.

Методы

Обследовано 66 больных с ХОБЛ, осложненной стабильной ЛГ, в том числе 41 мужчина и 25 женщин в возрасте от 39 до 59 лет (средний возраст $51,7 \pm 6,9$ лет) с давностью заболевания от 2 до 25 лет. Помимо клинико-рентгенологического обследования, у всех пациентов исследована функция внеш-

него дыхания, проведены бронхоскопическое исследование и УЗИ сердца.

Всех больных разделили на 4 группы. В 1-ую вошли 12 больных с ХОБЛ в стадии ремиссии, без признаков дыхательной недостаточности в покое. Спирографические показатели у них находились в пределах нормы, а наличие бронхиальной обструкции у них определяли клинически при проведении фармакологической пробы с бронходилататорами. Во 2-ю группу вошли 16 больных с признаками обструктивного типа дыхательной недостаточности в покое (группа ХОБЛ, бронхитический тип); в 3-ю группу – 10 больных со смешанным типом дыхательной недостаточности, но с преобладанием обструктивного типа; 4-я, контрольная, группа состояла из 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

Обследованные больные не имели сопутствующих заболеваний. Исследование сердца проводили в период относительной ремиссии ХОБЛ. Статистическая обработка полученных данных при помощи стандартного пакета программ «Statistica» (версия 6.0) с расчетом параметрических и непараметрических критериев, в том числе: теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), теста Спирмана (Spearman Rank Order Correlations), Median Test, Overall Median.

Результаты и обсуждение

Первую группу обследуемых составили пациенты с дыхательной недостаточностью (ДН) 0-1, вторую и третью – с ДН 1-2, в четвертую – ДН 0.

При рентгенологическом исследовании у больных 1-ой группы выявлены минимальные изменения (усиление легочного рисунка, повышение прозрачности легких), во 2-ой группе – признаки очагового пневмосклероза и умеренно выраженной эмфиземы легких, в 3-ей группе, наряду с признаками перибронхиального и периваскулярного склероза, выявлены эмфизема легких, диффузный пневмосклероз и плевродиафрагмальные спайки. При бронхоскопии у больных 1-ой и 2-ой группы диагностированы признаки катарального эн-

Таблица 1

Соотношение показателей спирографического исследования

Показатели ФВД/группы	1	2	3	4(контроль)
ЖЕЛ	90,5±1,8%*	97,3±2,1%	66,5±2,8%*	98,8±6,2%
ОФВ ₁	95,1±2,6%*	68,8±2,9%*	60,8±2,3%*	95,6±6,7%
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (индекс Тиффно)	72,6±2,3% **	69,5±2,3%*	64,4±2,1%*	77,7±4,2%

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Достоверность различий показателей между контрольной группой (группа №4) и основными группами: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$.

добронхита (1-2 степени), у больных 3-ей группы - диффузный эндобронхит (1-3 степени).

Спирографические показатели (в процентном соотношении от должных величин) функции внешнего дыхания у обследованных изменялись следующим образом (таблица 1).

По сравнению с контрольной группой, в первой группе можно проследить незначительное снижение всех показателей, но находящихся в пределах нормы, во второй – выраженное снижение ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ, в третьей – значительные изменения показателей спирографии, характеризующих как ЖЕЛ, так и параметры выдоха: ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ.

По сравнению с 4-й (контрольной) группой наблюдаются изменения показателей Эхо-КГ во всех группах, характеризующие патологический процесс, который способствует гипертрофии правых отделов сердца (таблица 2). В 1-й группе обследуемых, с более легким течением заболевания, данные изменения выражены незначительно, во 2-й и 3-ей фор-

мируется более значимая гипертрофия ПСПЖ, ПЖ, увеличение РсрЛА.

Можно проследить выраженные статистические различия между всеми группами обследованных больных как по спирографическим показателям: ЖЕЛ ($\chi^2 = 19,14$; $p = 0,003$), ИТ ($\chi^2 = 28,49$; $p = 0,00001$), ОФВ₁ ($\chi^2 = 21,94$; $p = 0,0001$), так и по эхографическим показателям: размер правого желудочка ($\chi^2 = 11,96$; $p = 0,0075$), фракции выброса правого желудочка ($\chi^2 = 19,9$; $p = 0,0002$), среднему давлению в легочной артерии ($\chi^2 = 19,14$; $p = 0,003$).

Выявлена прямая корреляция между следующими показателями (таблица 3): средним давлением в легочной артерии и толщиной ПСПЖ (передней стенки правого желудочка) ($r_s = 0,52$, $p < 0,003$), средним давлением в легочной артерии и длительностью заболевания ($r_s = 0,58$, $p < 0,0008$); обратная корреляция - между размером правого желудочка (ПЖ), с одной стороны, и, с другой стороны, фракциями выброса левого (ФВлж) и правого желу-

Таблица 2

Показатели Эхо-КГ в опытных и контрольной группе

Показатели Эхо-КГ/группы	1	2	3	4(контроль)
ФВлж (мм)	68,7±8,01	62,7±7,1	63,1±8,6**	71,2±3,5
ПСПЖ (мм)	6,2 ± 0,5*	6,2±0,7*	6,62±0,7*	4,3±0,48
ПЖ (мм)	29±2,9*	34,2±6,5*	32,1±4,8*	24,0±1,33
ФВпж (%)	52,8±12,4*	51,7±8,6*	57,87±6,9*	68,4±1,77
ЛА(мм)	19,5±0,7	23,0±0,1	20,33±1,5**	18,7±0,82
РсрЛА (мм.рт.ст.)	30,7±12,8	35,0±7,7*	32,33±10,52*	17,3±2,11

Примечание: ФВлж - фракция выброса левого желудочка, ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ФВпж - фракция выброса правого желудочка, РсрЛА – среднее давление в легочной артерии.

Достоверность различий показателей между контрольной группой (группа №4) и основными группами: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$.

Таблица 3

**Корреляция между показателями гемодинамики малого круга кровообращения
и данными спирографии**

Показатели Эхо-КГ	Показатели спирографии	r_s	p
РсрЛА	ОФВ ₁	-0,5	0,004
	ФЖЕЛ	-0,52	0,003
	Индекс Тиффно	-0,55	0,001
ФВлж	ОФВ ₁	0,47	0,009
	ФЖЕЛ	0,39	0,03
	Индекс Тиффно	0,51	0,004
ПСПЖ	ОФВ ₁	-0,77	0,000001
	ФЖЕЛ	-0,5	0,005
	Индекс Тиффно	-0,74	0,000006

Примечание: РсрЛА – среднее давление в легочной артерии, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка.

дочков (ФВпж) ($r_s = -0,64$, $p < 0,0001$ и $r_s = -0,42$, $p < 0,02$ соответственно), а также между средним давлением в легочной артерии и фракцией выброса левого желудочка ($r_s = -0,55$, $p < 0,001$). Это указывает на взаимосвязь между повышенным давлением в системе малого круга кровообращения и изменениями не только правых, но и левых отделов сердца.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с хронической обструктивной болезнью легких выявлены изменения показателей функции внешнего дыхания, что не противоречит данным других авторов [16, 17]. Чем более выражена недостаточность внешнего дыхания, тем более выражены изменения показателей гемодинамики. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения и данные спирографии тесно взаимосвязаны, отражая основные проявления патологических процессов, происходящих в сердечно-сосудистой и легочной системах у больных с ХОБЛ. Необходимо отметить, что выявлена положительная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и показателями функции внешнего дыхания, что свидетельствует о взаимосвязи бронхообструкции и сократительной функции левых отделов сердца. Степень выраженности изменений левого желудочка умеренная, что подтверждается

отсутствием у большинства больных с ХОБЛ рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения.

Выводы:

1. Выявлена тесная взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания, характеризующими бронхообструкцию у больных ХОБЛ и снижением показателей сократительной функции левого желудочка.

2. Учитывая изменения сократительной функции не только правого, но и левого желудочка сердца, можно думать о том, что имеются взаиморегулирующие механизмы поддержания давления в большом и малом кругах кровообращения у больных с ХОБЛ.

Литература

1. Задонченко, В. С. Системная пульмоногенная и вторичная легочная артериальная гипертензия / В. С. Задонченко, Н. В. Волкова, А. А. Свиридов // Российский кардиологический журнал. – 1997. – Т.6. – С.28-37.
2. Моисеев, В.С. Хроническое легочное сердце / В.С.Моисеев // Врач. – 2001. – Т.11. – С.20-22.
3. Gibbs, J. S. R., Higenbottam T. // Heart. – 2001. – Vol. 86, N 1. – P. 1-13.
4. Rubin, L.J. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 7S-10S.
5. Пьянков, В. А. Применение доплерэхокардиографии для мониторинга легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом / В. А. Пьянков, Н. К. Вознесенский, Е. А. Мухачева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №2. – С.102-106.

6. Леонова, М. В. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией / М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов, Г. А. Семенчук // Тер. арх. – 1997 – Т.69, № 1. – С.35–38.
7. Bauwens, F. R. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / F. R. Bauwens, D. A. Duprer, M. L. De Buyere // Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 925–930.
8. Cannon, R.O. III // Clin. Chem. – 1998. – Vol.44. – P.1809–1819.
9. Cannon, R.O. III // Clin. Chem. – 1998. – Vol.44. – P.1809–1819.
10. Палеев, Н. Р. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких / Н. Р. Палеев, Н. К. Черейская // Рос. мед. журн. – 1998. – Vol. 5. – С.44–47.
11. Drexler, H., B. Hornig // J. Mol. Cell Cardiol. – 1999. – Vol.31. – P.51–60.
12. Jaffe, E. A. // Hum. Pathol. – 1987. – Vol.18. – P.234–239.
13. Forchgott, R. W., J. W. Zawadski // Nature. – 1980. – Vol.288. – P.373–376.
14. Кароли, Н. А. ХОБЛ и кардиоваскулярная патология: клиничко-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис.:14.00.05 / Н. А. Кароли. – Саратовский ГМУ Росздрава. – Саратов, 2007. – 40 с.
15. Жданов, В. Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией / В.Ф. Жданов // Актуальные проблемы пульмонологии: сб. науч. тр. – Л., 1991. – С.89–93.
16. Кароли, Н. А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С.8–13.
17. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко [и др.] // РМЖ. – 2003. – № 9. – С.535–538.
18. Катюхин, В. Н. Влияние адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких / В. Н. Катюхин, Т. М. Сидницина // Тер. архив. – 1990. – №3(62). – С.75–78.
19. Мухарлямов, Н.М. Легочное сердце / Н.М. Мухарлямов. – М.: Медицина. – 1973. – 263с.
20. Глезер, Г. А. Артериальная гипертензия / Г. А. Глезер, М. Г. Глезер. – М., 1996. – 234 с.
21. Ланкин, В. З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / В. З. Ланкин. – М.: Наука, 1981. – С. 75–95.
22. Weitzenblum, E. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / E. Weitzenblum, M. Demedts // Eur. Respir. Mon. – 1998. – Vol. 7. – P.180–188.
23. Гриппи, М. А. Патофизиология легких / М. А. Гриппи. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – С. 186–190.

Поступила 08.01.2008 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.

ПОЛИПЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ

КОНОРЕВ М.Р., МАТВЕЕНКО М.Е., БРЕЛЬ О.М., ЛАППО Ж.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра госпитальной терапии*

Резюме. Определена частота встречаемости и описана морфологическая структура полипов двенадцатиперстной кишки (ДПК) с последующей их классификацией. Проведено рандомизированное исследование 41 пациента (18-82 года; средний возраст – $53,3 \pm 17,1$ года; мужчины/женщины – 26/15), у которых выявлены полипы ДПК при эндоскопическом исследовании. Всем больным проведена ФЭГДС с прицельной биопсией и морфологической оценкой слизистой оболочки тела, антрального отдела желудка, полипа ДПК. Участки желудочной метаплазии (ЖМ) ДПК выявлялись окраской ШИК – альциановым синим. При эндоскопическом исследовании полипы луковицы ДПК обнаружены у 33 (80,5%) пациентов, постбульбарного отдела ДПК – у 3 (7,3%) и зоны большого дуоденального соска (БДС) – у 5 (12,2%) человек. При морфологическом исследовании частота встречаемости полипов ДПК составила 0,06% (41 случай из 67329 пациентов; гиперпластических – 0,02%, $n=16$; аденоматозных – 0,004%, $n=3$; псевдополипов – 0,03%, $n=20$). Оптимальной является классификация дуоденальных полипов по трем разделам: эндоскопическому, морфологическому и этиологическому. Эндоскопический раздел включает месторасположение полипов (луковица ДПК, постбульбарный отдел, зона большого дуоденального соска) и их макроскопическую характеристику (размер, форма, воспаление, некроз, кровоизлияние, эрозии, отношение к подлежащим тканям). Морфологический раздел дает морфологическую характеристику полипов ДПК: гиперпластический (с наличием или отсутствием ЖМ), аденоматозный (с наличием дисплазии различной степени), псевдополип: воспалительный, слизистый, подслизистый. Этиологический раздел определяет взаимосвязь с этиологическими факторами (кислото-ассоциированный – гиперпластический полип луковицы ДПК: $pH < 1,9$ в желудке у 93,8%, наличие ЖМ ДПК у 62,5% пациентов; билиарно-ассоциированный – аденоматозный или гиперпластический полип зоны БДС: наличие ЖКБ у 80,0% лиц).

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, полипы, классификация.

Abstract. Occurrence rate of duodenal polyps was determined, their morphological structure and subsequent classification were described. 41 patients with duodenal polyps selected at random (18-82 years; their mean age was 53.3 ± 17.1 years, and male/female ratio – 26/15) were examined. Endoscopy with gastric (body, antrum), duodenal (polyp) biopsy and morphological estimation of mucosa were performed in all patients. Gastric metaplasia in duodenal mucosa was stained with alcian blue periodic acid Schiff.

Polyps of duodenal ampulla were found out in 33 (80.5%) patients, postampullar part of the duodenum – in 3 (7.3%) and zone of major duodenal papilla – in 5 (12.2%) persons. Occurrence rate of duodenal polyps made up 0.06% (41 out of 67329 patients; that of hyperplastic polyps – 0.02%, $n=16$; adenomatoid polyps – 0.004%, $n=3$; pseudopolyps – 0.03%, $n=20$).

Classification of duodenal polyps according to three sections is optimal: endoscopic, morphological and etiological. The endoscopic section includes the site of polyps (duodenal ampulla, postampullar part of the duodenum, zone of major duodenal papilla) and their macroscopical characteristic (size, form, inflammation, necrosis, hemorrhage, erosions, the relation to tissues under polyp). The morphological section gives morphological characteristic of duodenal polyps (hyperplastic polyp (with the presence or absence of gastric metaplasia), adenomatous polyp (with the presence of dysplasia of various degree), and pseudopolyp: mucosal, submucosal, and inflammatory). The etiological section determines the interrelation with etiological factors (acid-associated – hyperplastic polyp of duodenal ampulla: $pH < 1.9$ in the stomach in 93.8%, gastric metaplasia presence in duodenal mucosa in 62.5% of patients; biliary-associated – adenomatous or hyperplastic polyp of major duodenal papilla zone: cholelithiasis presence in 80.0% of persons).

Полипами называются любые образования (эпителиальные или соединительнотканые), выступающие в просвет желудка или кишечника при эндоскопическом исследовании. Морфологическую структуру таких образований можно установить только по результатам гистологического исследования. Таким образом, полип представляет собой чисто макроскопический термин. Наиболее изучены полипы желудка, которые встречаются у 8%-9% больных, подвергшихся эндоскопическому исследованию [1, 7]. Полипы двенадцатиперстной кишки (ДПК) изучены недостаточно. Подробная классификация полипов ДПК не разработана. Поэтому эндоскопическая и гистологическая оценка полипов ДПК представляет собой актуальную проблему.

Цель исследования заключалась в оценке частоты встречаемости и описании морфологической структуры полипов двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического и морфологического исследования с последующей их классификацией.

Методы

Проведено рандомизированное исследование, согласно принципам доказательной медицины [4]. Морфологическое изучение полипов ДПК проведено у 41 пациента проходившего эндоскопическое обследование желудка и ДПК. Отбор проводился рандомизированным методом сплошной выборки [3] из 67329 пациентов, подвергшихся эндоскопическому обследованию в период с 1997 по 2006 год.

Всем пациентам (n=41) сделана ФЭГДС и произведена прицельная биопсия из полипа ДПК, слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (4 биоптата), с последующим гистологическим исследованием биоптата. Во время эндоскопического исследования всем пациентам (n=41) производился забор желудочного содержимого натошак с определением рН. Эндоскопическую оценку сли-

зистой оболочки гастродуоденальной зоны проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (отек, гиперемия, ранимость слизистой оболочки, экссудат, плоские эрозии, приподнятые эрозии, гиперплазия складок, атрофия складок, видимость сосудистого рисунка, подслизистые кровоизлияния) [10]. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка проведена по визуально-аналоговой шкале с использованием морфологических критериев и градаций Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (активность, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия, *H. pylori*) [9]. Оценку проводили по 4-х балльной шкале: нормальная слизистая оболочка – 1, слабая степень изменения слизистой оболочки – 2, умеренная – 3 и выраженная – 4. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК дополнительно учитывались следующие показатели: уплощение энтероцитов и их десквамация, укорочение ворсинок (гиперплазия и атрофия), углубление и уменьшение количества крипт, метаплазия слизистой оболочки по желудочному типу [5]. Оценку площади распространения желудочной метаплазии (ЖМ) проводили по 5-ти балльной шкале: 1 балл – нет желудочной метаплазии, 2 балла – желудочная метаплазия занимает до 5% площади видимой слизистой оболочки ДПК, 3 балла – 5-25%, 4 балла – 25-50% и 5 баллов – более 50% площади видимой слизистой оболочки ДПК [8].

Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали по методу Романовского-Гимзы, гематоксилином и эозином по общепринятым методикам. Участки желудочной метаплазии ДПК выявляли окраской ШИК - альциановым синим рН 1,0 и 2,5. В каждом срезе изучали все поля зрения при большом увеличении. Диагностику Нр осуществляли морфологическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы) согласно определению бактерий Берджи под иммерсионным увеличением (10х100) [6]. Степень обсемененности Нр, согласно гистологическому разделу

Сиднейской классификации [9], определяли по 4-х балльной шкале: отсутствие бактерий – 1, только немногочисленные бактерии фокально – 2, умеренное количество бактерий в нескольких областях – 3, избытие бактерий в большинстве областей – 4.

Возраст пациентов (в годах) были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Различия между группами были оценены, используя критерий Стьюдента. Уровни $p < 0,05$ считались достоверными. Были изучены корреляционные взаимосвязи и проведен дисперсионный анализ между степенью обсемененности Нр участков желудочной метаплазии и морфологической структурой полипа ДПК с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Анализ прогностических факторов при формировании дуоденальных полипов проводили в общей группе ($n=41$) пациентов с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) таблицы 2х2 [2, 3, 4].

При оценке прогноза развития полипов ДПК в общей группе и у Нр-позитивных пациентов учитывали следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, относительный риск иного исхо-

да в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии. Гетерогенность (достоверность) определяли по критерию χ^2 (хи-квадрат) [3].

Результаты и их обсуждение

Из 67329 пациентов, подвергшихся эндоскопическому обследованию, полипы в ДПК обнаружены у 41 (0,06%) человека (возраст 18-82 года; средний возраст – $53,3 \pm 17,1$ года; соотношение мужчин и женщин 26/15). При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) полипы луковицы ДПК обнаружены у 33 (80,5%) пациентов, постбульбарного отдела ДПК – у 3 (7,3%) и зоны большого дуоденального соска – у 5 (12,2%) человек. У 4 (80,0%) из 5 пациентов с полипами в области большого дуоденального соска выставлен диагноз – ЖКБ: холецистолитиаз, хронический калькулезный холецистит.

При морфологическом исследовании биопсийного материала из полипа, обнаруженного при эндоскопическом исследовании, у 20 (48,9%) человек диагностирован хронический дуоденит (псевдополип: слизистый, подслизистый, с наличием или отсутствием воспаления, без гиперплазии всех слоев слизистой оболочки), у 16 (39,0%) – гиперпластический полип, у 3 (7,3%) – аденоматозный полип. По одному человеку имели соответ-

Таблица 1

Структура полипов в разных отделах двенадцатиперстной кишки и их взаимосвязь с этиологическими факторами

Структура полипа	Луковица ДПК	Постбульбарный отдел ДПК	Зона большого дуоденального соска
Гиперпластический полип:			
с желудочной метаплазией	15 (45,5%)	-	1 (20,0%)
без желудочной метаплазии	10 (30,3%)	-	1 (20,0%)
	5 (15,2%)	-	-
Аденоматозный полип	1 (3,0%)	-	2 (40,0%)
Псевдополип	17 (51,5%)	3 (100,0%)	-
Карциноид	-	-	1 (20,0%)
Липома	-	-	1 (20,0%)
Кислото-ассоциированный:			
pH ? 1,9 в желудке	18 (54,5%)	-	-
желудочная метаплазия в ДПК	10 (30,3%)	-	-
Билиарно-ассоциированный:			
наличие ЖКБ	-	-	4 (80,0%)
Всего	33 (100,0%)	3 (100,0%)	5 (100,0%)

ственно карциноид ДПК (2,4%) и липому подслизистого слоя (2,4%). Таким образом, частота встречаемости гиперпластических полипов в ДПК составила 0,02% (16 случаев из 67329 пациентов), аденоматозных полипов - 0,004% (3 случая), псевдополипов - 0,03% (20 случаев). Структура полипов в разных отделах ДПК и их взаимосвязь с этиологическими факторами представлена в таблице 1.

У 20 пациентов с хроническим дуоденитом (псевдополипы) желудочная метаплазия в луковице ДПК обнаружена у 1 (5,0%) человека. Показатели $pH < 1,9$ желудочного содержимого натошак оказались у 3 (15,0%) человек.

У 16 пациентов с гиперпластическими полипами в биоптате слизистой оболочки полипа у 10 (62,5%) человек выявлены участки ЖМ слизистой оболочки ДПК, у 3 (18,8%) и 5 (31,3%) – персистенция Нр соответственно в луковице ДПК и желудке. Сильнокислые показатели ($pH < 1,9$) желудочного содержимого натошак оказались у 15 (93,8%) человек.

В общей группе пациентов ($n=41$) обнаружена прямая корреляционная зависимость средней силы между наличием желудочной метаплазии ($r=0,6$; $p<0,05$), Нр ($r=0,4$; $p<0,05$) в слизистой оболочке луковицы ДПК и гиперпластическим полипом. При выявлении значимых факторов, влияющих на развитие гиперпластического полипа в луковице ДПК с помощью пошагового регрессионного анали-

за, выяснилось, что наличие желудочной метаплазии в луковице ДПК достоверно ($p<0,05$) оказывало влияние на формирование гиперпластического полипа в ДПК. Сила влияния желудочной метаплазии на развитие гиперпластического полипа в луковице ДПК составила 36,4% ($p<0,01$; однофакторный дисперсионный анализ).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии в ДПК) для прогноза развития гиперпластических полипов в ДПК у пациентов общей группы ($n=41$) представлены в таблицах 2 и 3.

Как видно из представленной Таблицы 3, вероятность развития гиперпластических полипов в ДПК при наличии ЖМ в слизистой оболочке ДПК (чувствительность прогноза) у пациентов с синдромом диспепсии равна 62,5%. Вероятность отсутствия гиперпластических полипов в ДПК при отрицательных результатах диагностики желудочной метаплазии в ДПК (специфичность прогноза) равна 96,0. Доля правильных прогнозов – 82,9%. Отношение вероятности появления гиперпластических полипов в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии с наличием желудочной метаплазии в ДПК и отсутствием желудочной метаплазии в ДПК (относительный риск прогнозируемого исхода в группе факторположительных пациентов) оказалось равным соответственно 5:1. Отношение вероятности

Таблица 2

Определение операционных характеристик прогностического фактора (желудочная метаплазия в ДПК) для прогноза появления гиперпластических полипов в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии ($n=41$)

Наличие гиперпластических полипов в ДПК	Прогноз (диагностика желудочной метаплазии в ДПК)		Всего
	неблагоприятный (ЖМ+)	благоприятный (ЖМ-)	
гиперпластические полипы в ДПК имеются	10 a	6 b	16
гиперпластические полипы в ДПК отсутствуют	1 c	24 d	25
Всего	11	30	41

Примечание: а – число истинно положительных прогнозов (ИП); b – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); c – число ложноположительных прогнозов (ЛП); d – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

Таблица 3

**Основные характеристики прогностического фактора (желудочная метаплазия в ДПК)
для прогноза появления гиперпластических полипов в ДПК у пациентов
с синдромом диспепсии (n=41; p<0,01)**

Характеристики прогностического фактора	Желудочная метаплазия в ДПК
Чувствительность	62,5%
Специфичность	96,0%
Доля правильных прогнозов	82,9%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	4,6
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,1
Коэффициент асимметрии	40,0

отсутствия гиперпластических полипов в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии с наличием желудочной метаплазии в ДПК и отсутствием желудочной метаплазии в ДПК (относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов) – 1:10. Степень связи прогноза (наличие желудочной метаплазии в ДПК) и исхода (появление гиперпластических полипов в ДПК) или коэффициент асимметрии равен 40.

Заключение

1. Проведено рандомизированное исследование по выявлению полипов ДПК у 67329 пациентов с синдромом диспепсии, подвергшихся эндоскопическому обследованию в Витебской области. Частота встречаемости полипов в ДПК при эндоскопическом исследовании составила 0,06% (41 случай из 67329 пациентов), гиперпластических и аденоматозных полипов при морфологическом исследовании – соответственно 0,02% (16 случаев) и 0,004% (3 случая).

2. Среди всех эндоскопических полипов ДПК (n=41) отсутствие гиперпластических и аденоматозных изменений в слизистой оболочке полипа при морфологическом исследовании отмечено в 48,9% (20 из 41 пациента) случаев.

3. Относительный риск (ОР) развития гиперпластических полипов в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии и желудочной метаплазией в слизистой оболочке луковицы

ДПК увеличивается в 4,6 раза. Коэффициент асимметрии равен 40,0 (p<0,01).

4. Оптимальной является классификация дуоденальных полипов по трем разделам: эндоскопическому, морфологическому и этиологическому.

5. Эндоскопический раздел включает месторасположение дуоденальных полипов (луковица ДПК, постбульбарный отдел, зона большого дуоденального соска) и их макроскопическую характеристику (размер, форма, наличие воспаления, некроза, кровоизлияния, эрозии, отношение к подлежащим тканям).

6. Морфологический раздел дает морфологическую характеристику полипов ДПК: гиперпластический (с наличием или отсутствием желудочной метаплазии), аденоматозный (с наличием дисплазии различной степени), псевдополип: воспалительный, слизистый, подслизистый.

7. Этиологический раздел определяет взаимосвязь с этиологическими факторами (кислото-ассоциированный - гиперпластический полип луковицы ДПК: pH <1,9 в желудке у 93,8%, наличие желудочной метаплазии ДПК у 62,5% пациентов; билиарно-ассоциированный - аденоматозный (с наличием дисплазии различной степени) или гиперпластический полип зоны БДС: наличие ЖКБ у 80,0% лиц).

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Ка-

- пуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – С. 249-268.
2. Ланг, Т. Двадцать ошибок статистического анализа, которые вы сами можете обнаружить в биомедицинских статьях / Т. Ланг // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2005. – №3. – С. 44-54.
 3. Платонов, А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН, 2000. – С. 32-37.
 4. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – С. 3-352.
 5. Хронический дуоденит / М. Р. Конорев [и др.]. – Мн: ООО «Доктор Дизайн», 2003. – С. 33-35.
 6. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / eds. G. M. Garrity. – 2-nd ed. – NY: Springer Verlag, 2005-2006.
 7. Differentiation of focal foveolar hyperplasia from hyperplastic polyps in gastric biopsy material / M. Stolte [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 1995. – Vol.191. – P. 1198-1202.
 8. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining / C. Chang [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol.16, N 7. – P. 729-739.
 9. Price, A. B. The Sydney system: histological division / A. B. Price // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, N 3. – P. 209-222.
 10. Tytgat, G. N. T. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis/duodenitis / G. N. T. Tytgat // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, N 3. – P. 223-234.
-
-

Поступила 20.11.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.

ПРИМЕНЕНИЕ АРТТЕРАПИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

ЛЫСЕНКО О.В., РАНДАРЕНКО И.Г., БРЕССКИЙ А.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Беременность является чрезвычайно сильным эмоциональным фактором в жизни женщины, оказывающим глубокое влияние на всю ее психосоматическую организацию. Беременность влияет как на физиологические процессы, так и на психическую деятельность. Физиологические процессы в течение беременности изучаются достаточно интенсивно, а психическая сфера при беременности, особенно психическое состояние беременных женщин, требует углубленного изучения. На важность междисциплинарного подхода к акушерским проблемам указывали многие отечественные клиницисты. Речь идет о форме медицинского мышления, допускающего, что не только психические заболевания, но и такие психические факторы, как отрицательные эмоции, психическое напряжение, психическое утомление, тревога, депрессии и др. могут являться этиологическим фактором возникновения акушерских осложнений.

Психологическое сопровождение беременной женщины и использование психокоррекционных методик является новым направлением в современном акушерстве.

Ключевые слова: акушерство, психокоррекция, арттерапия.

Abstract. Pregnancy is an extremely strong emotional factor in woman's life having deep impact on all her psychosomatic organization. Pregnancy influences both physiological processes and mental activity. Physiological processes during pregnancy are investigated rather intensively but the mental sphere during pregnancy, especially mental condition of pregnant women, demands profound studying. The importance of the interdisciplinary approach to obstetrics problems was specified by many domestic clinicians. It is a question of the form of medical thinking supposing, that not only mental diseases, but also such mental factors as negative emotions, psychic tension, mental fatigue, anxiety, depressions, etc. can be etiological factors of obstetrical complications development.

Psychological support of the pregnant woman with the use of psychocorrection techniques is a new direction in modern obstetrics.

Беременность является чрезвычайно сильным эмоциональным фактором в жизни женщины, оказывающим глубокое влияние на всю ее психосоматическую организацию. Беременность влияет как на физиологические процессы, так и на психическую деятельность. Физиологические процессы при беременности изучаются достаточно интенсивно, а психическая сфера при беременности, особенно психическое состояние беременных женщин, требует углубленного изучения. На важность междисциплинарного подхода к акушерским проблемам указывали

Адрес для корреспонденции: 210022, г. Витебск, пр. Строителей, 12-41, тел.: 21-70-96. - Лысенко О.В.

многие отечественные клиницисты. Речь идет о форме медицинского мышления, допускающего, что не только психические заболевания, но и такие психические факторы, как отрицательные эмоции, психическое напряжение, психическое утомление, тревога, депрессии и др. могут являться этиологическим фактором возникновения акушерских осложнений [1, 3, 4]. Поэтому, по нашему мнению, перспективным направлением в подготовке беременных к родам может служить психокоррекционная работа с использованием арттерапевтических методик.

Цель данного исследования показать возможность применения арттерапии в аку-

шерской практике на примере метода централизованного рисунка.

Методы

В работе с беременными женщинами мы используем методики психологического тестирования, такие, как: тест отношения беременной [4], «Самооценка психических состояний», «Самооценка экстравертности, ригидности, тревожности», «Шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина», «Склонны ли Вы к фрустрации?», «Склонны ли Вы к аффективным состояниям?», «Шкала самооценки», «Метод исследования уровня субъективного контроля психической стабильности», «Шкала количественной и качественной оценки психосоматического состояния беременной и роженицы», методики EPQ и EPI, методика САН, опросник нервно-психического напряжения.

В настоящей работе использован метод централизованного рисунка [1, 3]. Женщине предлагаются разноцветные карандаши, циркуль, бумага. На первом листе каждый определяет символику цвета, отвечая на вопросы: «Что для Вас значит этот цвет?», «С чем ассоциируется этот цвет?». На втором листе предлагается выбрать центральную точку и с помощью циркуля заполнить пространство листа концентрическими или пересекающимися окружностями в произвольном порядке. Затем предлагается заполнить образовавшийся рисунок цветами, применяя их как пожелание или дар своему ребенку при прохождении родового пути, сочетая цвета по усмотрению беременной. После этого предлагается внести в рисунок любые позитивные символы, помогающие дополнить план родов резервами (религиозные, семейные, национальные символы). В психологической практике очень важным фактором для достижения цели является построение проекта и перспективного плана достижения цели. В случае беременности и родов это осуществляется с помощью включения резервов ассоциативного мышления. Для этого предлагается анализ своих ассоциаций относительно цветового ряда (желтый, белый, зеленый, голубой, красный), проявлен-

ного в живой природе, с построением ассоциативного ряда резервных возможностей каждого цвета. Взаимоотношения человека с цветами наглядно демонстрируют его эмоциональное состояние. Женщинам предлагается спонтанно самовыразиться с помощью 5-7 цветов, где смысл каждого цвета определяет сам человек (например, красный – символ силы, энергии, жизни; голубой – символ перспектив, дыхания, чистоты). Затем предлагается осмысленно использовать эти цвета (а значит, и соответствующие смыслы) для построения «плана родов». Здесь женщина программирует будущее «родовое пространство», создавая позитивный настрой, стабильный эмоциональный фундамент этого непростого для нее момента. Особым механизмом для выполнения этой программы является внесение элемента центрации в рисунок плана родов. Беременной предлагается начинать рисование из конкретной точки листа так, чтобы весь рисунок в результате сходил в эту точку (т.е. она должна быть центром). В данной методике используется творческий процесс беременной женщины с глубокой смысловой нагрузкой, что позволяет создать ассоциативный план родов.

Результаты и обсуждение

Для понимания поставленной нами цели использования арттерапевтической методики в работе с беременными мы приводим следующий клинический пример.

Женщина А., 21 год. Диагноз: беременность 38-39 недель. Гестоз II-ой половины беременности легкой степени (5 баллов). Фетоплацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Крупный плод. Артериальная гипертензия I степени. Н₀. Ожирение I степени. Ангипатия сетчатки обоих глаз.

При определении типа ПКГД диагностирован тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты (9 баллов по шкале «Т»). При тестировании по методике «Самооценка психических состояний» диагностированы: средний уровень тревожности (9 баллов), низкий уровень фрустрации (3 балла), средний уровень агрессивности (10

баллов), средний уровень ригидности (12 баллов). Эти данные подтверждаются также при тестировании по методикам: «Самооценка экстравертности, ригидности, тревожности» ($ЛТ_3=36,7$ балла, $P=34$ балла) и «Шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина» (ситуативная тревожность 48 баллов, личностная тревожность 44 балла). Отвечая на вопросы теста «Склонны ли Вы к фрустрации?», женщина набрала 5 баллов (устойчивая тенденция к фрустрации). А по методике «Склонны ли Вы к аффективным состояниям?» – 1 балл (пациентке не свойственны дисфункциональные аффективные состояния). Беременная имеет средний уровень самооценки (48 баллов по методике «Шкала самооценки»). Использование «Метода исследования уровня субъективного контроля психической стабильности» говорит об общей интернальности испытуемой, что подтверждается при тестировании по методикам EPQ и EPI. При тестировании по шкале количественной и качественной оценки психосоматического состояния беременной и роженицы общее значение ПСИ составило 22 балла. По методике САН отмечается нормальный уровень настроения в сочетании с высоким уровнем напряжения и умеренно выраженной активацией. При использовании опросника нервно-психического напряжения был выявлен умеренный уровень нервно-психического напряжения (55 баллов) и отсутствие астении (31 балл). Беременной предложена методика центрированного рисунка для построения позитивного планирования родов. После инструкции женщина активно включилась в работу, выполняла ее с энтузиазмом, хотя испытывала некоторый дискомфорт из-за того, что такого вида работу выполняла впервые. Цель работы – прорисовывая, осмыслить переживание и найти в себе силы трансформировать его в какие-либо гармоничные формы и цвета. Пациентка переживала страх и тревогу, особенно при мысли о предстоящих родах. В момент рисования подсознательно выбирала черный цвет, хотя в последующей беседе призналась, что старалась сопротивляться этому цвету, а рисунок выполнила так, как ей хотелось (рис. 1).



Рис. 1 Центрированный рисунок до проведения психокоррекции.

Анализ рис. 1. Центр основного элемента рисунка смещен относительно центра окружности, что говорит о разбалансировании эмоций. Окончания пяти лепестков вынесены за пределы окружности и окрашены в черный цвет. Основная окружность также выделена черным цветом. На противоположном полюсе окружности, относительно основного элемента рисунка, расположена полуокружность, выделенная черным цветом, центральные лепестки в ней также окрашены черным цветом. Общее впечатление от рисунка: несмотря на то, что отдельные лепестки и окружности окрашены в яркие цвета, в целом, рисунок воспринимается как черный. В рисунке отсутствует желтый цвет. Цветовая гамма говорит о гнетущем настроении. При беседе выяснилось, что изображать свое эмоциональное состояние женщине было сначала нелегко, но потом, перенося свои переживания на рисунок, она ощущала освобождение от внутренней тяжести. После просьбы отдать рисунок для использования в нашей работе, беременная отдала его с радостью, что расстается со своими переживаниями.

Учитывая данные проведенной нами диагностики и наличие у пациентки тревожного типа психологического компонента гестационной доминанты по всем блокам (отно-

шение женщины к себе беременной, отношение женщины к формирующейся системе «мать – дитя», отношения беременной женщины к отношениям к ней окружающих), а в особенности в блоке А (отношение к беременности, отношение к образу жизни во время беременности, отношение во время беременности к предстоящим родам), нами проведена вводная психопрофилактическая беседа, основанная на теории С. Грофа о перинатальных матрицах [2]. Кроме того, с женщиной проведена беседа о грудном вскармливании и тренинг общения с ребенком через звук, письмо и пение, т.к. 3 балла по шкале «Т» находились в блоке Б (отношение к себе как к матери, отношение к своему ребенку, отношение к вскармливанию ребенка грудью). Проведен психологический тренинг с целью разрешения и профилактики внутрисемейных конфликтов с мужем и родственниками, поскольку 3 балла по шкале «Т» находились в блоке В (отношение ко мне беременной мужа, отношение ко мне беременной родственников и близких, отношение ко мне беременной посторонних людей).

После проведенных психокоррекционных мероприятий женщине повторно предложено нарисовать центрированный рисунок (рис. 2).

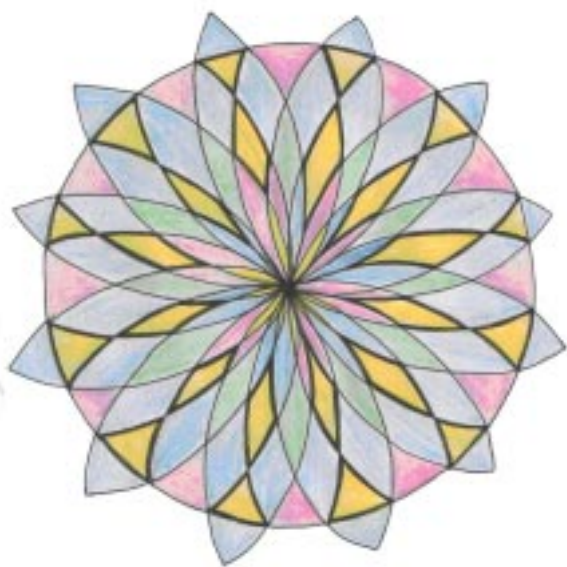


Рис. 2 Центрированный рисунок после проведения психокоррекции.

Анализ рис. 2. В работе имеется четкий центр симметрии. Рисунок представляет собой яркий цветок. Нужно отметить, что часть лепестков (так же, как и в предыдущем рисунке) вынесены за пределы основной окружности, но окрашены не черным, а голубым цветом. Цветовая гамма, использованная женщиной, светлее, чем в предыдущем рисунке. Появился яркий желтый цвет, а черный цвет использован только для того, чтобы выделить линии и отдельные элементы. Но выделенные черным, желтые элементы рисунка имеют острые углы, что говорит о сохраняющемся волнении, а также разбалансировании эмоций и потенциальной внутренней агрессии. Общее впечатление от рисунка: сочетание цветов очень «спокойное», преобладают желто-розово-голубые оттенки. Женщина отмечает улучшение эмоционального состояния. После просьбы отдать рисунок, беременная согласилась отдать нам его при условии, что мы сделаем для нее копию.

Заключение

Для прогнозирования течения беременности и родов к рутинному клинико-лабораторному обследованию целесообразно добавить комплексное психологическое обследование, что обеспечит дифференцированный подход к возможной психокоррекции. А использование арттерапии в акушерстве является новым перспективным направлением психокоррекционной работы с беременными.

Литература

1. Абрамченко, В. В. Перинатальная психология: Теория, методология, опыт / В. В. Абрамченко, Н. П. Коваленко. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2001. – 348 с.
2. Гроф, С. За пределами мозга / С. Гроф. – М.: Изд-во. Трансперсонального института, 1993. – 504 с.
3. Коваленко-Маджуга, Н. П. Перинатальная психология / Н. П. Коваленко-Маджуга. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб., 2001. – 214 с.
4. Эдеймиллер, Э. Г. Семейный диагноз и семейная психотерапия: учебное пособие для врачей и психологов / Э. Г. Эдеймиллер, И. В. Добряков, И. М. Никольская. – СПб.: Речь, 2003. – С.104 – 140.

Поступила 7.12.2007 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ РИСКА РАЗВИТИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ

РАНДАРЕНКО И.Г., ЛЫСЕНКО О.В., СМЕРНОВА И.В.

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

Резюме. Никто не сомневается в том, что борьба за здоровье и долголетие человека должна начинаться задолго до его рождения, так как состояние и развитие плода всецело зависит от состояния беременной. Известно, что основным результатом нормально протекающей беременности является рождение жизнеспособного здорового ребенка. Вся деятельность организма женщины во время беременности направлена на обеспечение нормального развития плода. Однако система мать-плод становится зрелой и функционально активной только при наличии полноценной плаценты.

Фетоплацентарная недостаточность является актуальной проблемой современного акушерства. Возможность раннего прогноза этой патологии может улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: беременная, плод, плацента, недостаточность, риск, скрининг.

Abstract. Nobody doubts that the struggle for health and longevity of a man should begin long before his birth as the condition and foetus development entirely depend on the status of the pregnant woman. It is known, that the basic result of normally proceeding pregnancy is the birth of the viable healthy child. All activity of the woman's organism during pregnancy is directed at the maintenance of normal development of a foetus. However the system mother- foetus becomes mature and functionally active only in the presence of a sound placenta.

Malfunctioning of placental system is an urgent problem of modern obstetrics. The possibility of the early prognosis of this pathology can improve perinatal outcomes.

Сейчас уже никто не сомневается в том, что борьба за здоровье и долголетие человека должна начинаться задолго до его рождения, ибо состояние и развитие плода всецело зависит от состояния беременной. Известно, что основным результатом нормально протекающей беременности является рождение жизнеспособного здорового ребенка. Следовательно, вся деятельность организма женщины во время беременности направлена на обеспечение нормального развития плода. Однако система мать-плод становится зрелой и функционально активной только при

наличии полноценной плаценты, т.к. до ее формирования взаимосвязи между материнским организмом и развивающимся эмбрионом несовершенны [5].

На сегодняшний день значительно вырос рейтинг интереса среди акушеров-гинекологов к проблеме фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Ее диагностика имеет большое значение в практической деятельности, т.к. она во многих случаях способствует выяснению и уточнению причин мертворождений, асфиксии плода, рождению гипотрофичных детей и гибели их в раннем периоде новорожденности. Многими исследованиями доказано, что нарушение адаптации новорожденного встречается в 50%, частота пораже-

ния ЦНС у этих детей достигает 30% [3]. Частота возникновения плацентарной недостаточности среди беременных составляет от 3 до 45%. Часто ФПН сопровождается угрозой прерывания беременности (24%) в разные сроки гестации [1]. Данную патологию характеризуют клинический симптомокомплекс, вызванный функциональными и морфологическими изменениями плаценты с нарушением компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать-плацента-плод [2]. Под функциональной недостаточностью плаценты следует понимать снижение ее способности поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода, вследствие этого нарушается транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая и др. важнейшие ее функции [1]. Основные проявления ФПН во время беременности – признаки синдрома задержки развития плода и хроническая или острая гипоксии плода [6].

Цель данного исследования – разработать компьютерную программу «Риск развития фетоплацентарной недостаточности» и оценить возможность ее применения как скрининговой методики для прогнозирования развития фетоплацентарной недостаточности.

Методы

В исследовании принимали участие 147 женщин в возрасте 17-36 лет, в сроке беременности 35-39 недель, госпитализированные в ОПБ роддома БСМП с ноября 2006 г. по сентябрь 2007 г. Все женщины были проанкетированы. Анкеты составлены с учетом известных факторов развития ФПН.

1 часть анкеты – социально-экономические критерии (возраст женщины менее 18, старше 30; никотиновая, алкогольная зависимость, прием различных медикаментов до 14 недель; отягощенная наследственность, профессиональные вредности).

2 часть – гинекологический анамнез (нарушения менструальной функции, наличие воспалительных заболеваний матки и придатков, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, доброкачественные опухоли, бесплодие, операции).

3 часть – акушерский анамнез (аборты, привычное невынашивание, осложненные роды, антенатальная гибель плода, инфицированность родовых путей).

4 часть – экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистая, эндокринная патология; психоэмоциональный статус, сахарный диабет, болезни мочевыводящей системы).

5 часть – осложнение настоящей беременности в 1-ой и 2-ой половинах (гестоз, прогрессирующая гипоксия плода, маловодие, угроза прерывания беременности, резус-конфликт, анемия) [4].

В результате анкетирования каждая беременная набирала баллы от 0 до 34.

Учитывали и соотносили по шкале баллов данные из историй родов каждой беременной: диагностические исследования (КТГ – снижение амплитуды мгновенных осцилляций, уменьшение количества акцелераций и появление децелераций; УЗИ – плацентометрия, доплерометрия, биофизический профиль плода. В результате оценки диагностических данных беременная набирала баллы от 0 до 10.

Общее состояние беременной оценивалось в баллах от 0 до 6 на момент текущего срока беременности (анализ лабораторных исследований, АД, температура тела, данные смежных специалистов (терапевта, эндокринолога, невропатолога)).

По разработанной программе в системе Microsoft Excel «Риск развития ФПН», при заполнении соответствующих колонок: балл анкетирования, балл диагностических данных и балл общего состояния, в 4-ой автоматически мы получали % риска развития ФПН для каждой беременной.

Риск рассчитывался по следующей формуле: $\text{СУММА}(X3:Y3)/50(\text{max число баллов}) = \dots (\text{формат ячеек } \%)$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования женщины распределились на 3 группы (табл. 1).

1 группу (малой степени риска) составили 77 беременных (52%); 2 группу (средней ст. риска) – 48 женщин (32%); 3 группу – 22 женщины (15%).

Таблица 1

Распределение обследованных женщин на группы в зависимости от степени риска ФПН

№ группы	Степень риска ФПН	Риск развития ФПН	Признаки
1	Малая	0-25%	Социально-экономические критерии (возраст, курение, алкоголь, проф. вредности)
2	Средняя	25-50%	Осложненное течение настоящей беременности, экстрагенитальная патология (поздний гестоз, перенашивание, изосерологическая несовместимость, многоплодная беременность)
3	Высокая	>50%	Патология со стороны акушерско-гинекологического анамнеза, осложненное течение настоящей беременности (угроза прерывания беременности, патология эндометрия, аборт, привычное невынашивание, сосудистые расстройства)

Для более точного анализа применения данной программы в практической деятельности мы сравнивали данные биохимического анализа крови (в частности, ферментативную активность щелочной фосфатазы), т. к. во время беременности снижение ее активности наблюдается при недостаточности развития плаценты [3]. В 1-ой группе снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдалось у 9 женщин (11%), во 2-ой – у 17 (35%), в 3-ей – у 18 (82%).

У обследованных женщин определена концентрация эстриола (эстриол несвязанный, который продуцируется плацентой из предшественников, вырабатываемых в печени плода, поэтому отражает как состояние плода, так и плаценты, что важно в ранней диагностике ФПН). Уровень свободного эстриола не зависит от наличия заболеваний почек или применения различных антибактериальных препаратов. В случае нарушения фун-

кционирования ФП-комплекса его снижение опережает клинические проявления [3]. В 1-ой группе снижение содержания эстриола в плазме крови матери наблюдалось у 3 женщин (0.3%), во 2-ой – у 32 (66%), в 3-ей – у 21 (95%).

В дополнение, мы анализировали способы родоразрешения в исследуемых группах. Все женщины 1-ой группы были родоразрешены через естественные родовые пути (100%). Во 2-ой группе 44 женщины (92%) были родоразрешены через естественные родовые пути, 4 (8%) – путем операции кесарева сечения. В 3-ей группе 7 женщин (32%) были родоразрешены через естественные родовые пути, 15 (68%) – путем операции кесарева сечения.

Проанализировав состояние новорожденного при рождении и в периоде ранней адаптации, мы получили следующие данные (табл.2).

Таблица 2

Состояние новорожденных при рождении от матерей обследованных групп

Признаки	1 группа	2 группа	3 группа
Умеренная асфиксия	-	2 (4%)	4 (18%)
Тяжелая асфиксия	-	-	1 (4%)
Несоответствие гестационному возрасту:			
А) веса	1 (1%)	4 (8%)	12 (55%)
Б) длины тела	1 (1%)	5 (10%)	12 (55%)
В) окружности головки	2 (3%)	4 (8%)	11 (50%)
Г) окружности груди, окружности живота	2 (3%)	3 (6%)	11 (50%)

Наибольшее отклонение от нормы наблюдались в 3-ей группе, что еще раз подтверждает соответствие полученных данных в результате использования компьютерного скрининга ФПН.

С точностью верифицировать диагноз ФПН можно только после родов по изменениям в плаценте (мы анализировали 147 заключений гистологического исследования плаценты). Снижение массы, объема, площади плаценты во 2-ой группе было отмечено у 18 женщин (38%), в 3-ей – у 16 (73%).

Явления кальцификации во 2-ой группе – у 10 (21%), в 3-ей – у 11 (50%).

Инфаркты во 2-ой группе – у 4 (8%), в 3-ей – 8 (36%).

Очаги некроза во 2-ой группе – у 2 (4%), в 3-ей – у 6 (27%)

Заключение

Опираясь на полученные нами результаты исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Группа высокого риска развития ФПН составила от общего объема исследования 15%.

2. Компьютерную программу «Риск развития ФПН» можно использовать как скрининговую методику для прогнозирования развития ФПН.

3. Содержание эстриола и щелочной фосфатазы можно использовать как ранние диагностические признаки ФПН.

Литература

1. Айламазян, Э. К. Акушерство / Э. К. Айламазян. – СПб: СпецЛит, 2003. – С.241.
2. Пересада, О. А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях / О. А. Пересада, Е. А. Писаренко // Медицинские новости. – 2007. – 10. – С. 47.
3. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева. – Москва: «Медицина», 1991. – С.3-23.
4. Савельева, Г. М. Справочник по акушерству и гинекологии / Г. М. Савельева. – Москва: «Медицина», 1996. – С.91-92.
5. Савченков, Ю. И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод / Ю. И. Савченков, К. С. Лобынцев. – Москва: «Медицина», 1980. – С. 7-10.
6. Серов, В. Н. Современные принципы диагностики и лечения плацентарной недостаточности / В. Н. Серов // Акушерство. – 2006. – №4. – С. 11.

Поступила 07.12.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

ЛЯРСКАЯ Н.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В настоящее время для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) используются лучевые, эндоскопические, функциональные и другие методы исследования.

Эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), манометрия пищевода, 24-часовой pH-мониторинг применяются чаще других и являются наиболее информативными методами диагностики ГЭРБ.

Рентгенологическое исследование ЖКТ показано у детей младшего возраста для определения врожденных аномалий, диагностики осложнений ГЭРБ. Оно позволяет выявить степень повреждения слизистой оболочки пищевода (СОП), а также изучить моторную функцию пищевода и желудка. Метод малоинформативен при небольших повреждениях пищевода и связан с лучевой нагрузкой на больного.

Манометрия пищевода и pH-мониторинг позволяют не только обнаружить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, но и определить причины его возникновения, оценить эффективность проводимого лечения. Однако эти методы малоэффективны при кислых рефлюксах, при внепищеводных симптомах заболевания, имеют ограничения для применения в детском возрасте и высокую стоимость.

ЭГДС с биопсией слизистой пищевода - самый безопасный, удобный в применении, экономичный метод исследования для детей всех возрастов. Эффективность метода составляет 96%. К основным эндоскопическим признакам неосложненной ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит и скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Морфологическое исследование биоптатов СОП - достоверный диагностический метод даже во время ремиссии эзофагита и при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети.*

Abstract. Nowadays radiology, endoscopic, functional and other methods are used for the diagnosing of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Esophagogastroduodenoscopy (EGDS), roentgen examination of the gastrointestinal tract (GIT), intraesophageal manometry, 24-hour pH-monitoring are used more often and are the most informative methods to diagnose gastroesophageal reflux disease.

The X-ray investigation of GIT is indicated for the detection of congenital abnormalities and diagnosis of GERD complications in younger children. It allows to reveal the degree of the esophageal mucosa damage and to examine motor function of the stomach and esophagus. But this method is insufficiently informative in minor damages of the esophagus and entails X-ray load on the patient.

Manometry and 24-hour pH-monitoring of the esophagus enable not only the revealing of the pathological gastroesophageal reflux but also the determination of its causes and the evaluation of the efficacy of treatment. However, these methods are noneffective in acid refluxes and in extraesophageal symptoms of the disease and have restrictions on application in children and are high-priced.

EGDS with esophageal mucosa biopsy is the safest, convenient and economical method of investigation in children of different age groups. The efficacy of this method makes 96%. Reflux esophagitis and sliding hernia of the diaphragm are the main endoscopic signs of uncomplicated GERD. Morphological investigation of the esophageal mucosa is the reliable method even in the period of esophagitis remission and of absence in the visible changes in the esophageal mucosa.

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Б. Хмельницкого, д. 31, кв. 56, тел. 8-029-347-14-19. - Лярская Н.В.

Для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в настоящее время используются следующие методы: физикальное обследование, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндоскопическое исследование (с биопсией или без биопсии), манометрия пищевода, 24-часовой pH мониторинг, определение индекса качества жизни, лучевые методы (компьютерная томография и сцинтиграфия пищевода), лапароскопия и другие методы интраоперационного исследования [1].

Цель настоящего исследования – определить наиболее достоверный, чувствительный, точный метод диагностики ГЭРБ у детей разных возрастных групп.

Рентгенологические методы

Чувствительность метода составляет 70%, специфичность 21-83% [2]. Позволяет выявить тип и степень повреждения слизистой оболочки. Из недостатков метода отмечается высокая встречаемость ложно-положительных результатов и низкая информативность при незначительных повреждениях пищевода [3]. По мнению некоторых авторов, данная методика не рекомендована в педиатрии [4].

Метод показан у детей младшего возраста для определения врожденных аномалий, желудочной обструкции и мальротации. Он позволяет изучить моторику пищевода и желудка, диагностировать осложнения заболевания [5]. Прямым диагностическим признаком является заброс контраста из желудка в пищевод. К косвенным относятся уменьшение размеров газового пузыря желудка и выпрямление угла Гиса. Выделяют обзорное бесконтрастное исследование органов грудной клетки и брюшной полости и контрастное исследование верхних отделов пищеварительного тракта. По показаниям проводят провокационную пробу, нагрузочную пробу, вводно-сифонную пробу [6].

Различают нормальный (кратковременный заброс контраста из желудка в дистальный отдел пищевода не выше наддиафрагмального сегмента – 90% здоровых людей), функ-

циональный (или ненапряженная регургитация, встречается в детском или подростковом периоде), патологический рефлюкс (частый заброс содержимого из желудка в дистальный отдел пищевода и наличие морфофункциональных изменений) [1]. Различия заключаются в скорости эвакуации контрастной взвеси из пищевода и количестве эпизодов рефлюксов. При первой стадии эзофагита изменения затрагивают в основном слизистую оболочку дистальной части пищевода (утолщенные продольные складки слизистой калибром 2-3 мм, наличие фиксированных поперечных складок слизистой, зернистый рельеф слизистой, немногочисленные мелкие изъязвления вблизи кардиоэзофагеального перехода). Однако аналогичный зернистый рельеф слизистой может наблюдаться и при кандидозном, лекарственном, герпетическом эзофагите. При второй стадии присоединяются изменения эластичности стенки пищевода [1].

Эндоскопические методы

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной точечной биопсией слизистой оболочки пищевода (СОП) – наиболее информативный метод диагностики ГЭРБ. Эффективность метода, по данным некоторых авторов, составляет 96% [6]. Метод позволяет оценить характер слизистой оболочки, ее цвет, степень выраженности и распространенности гиперемии, наличие на поверхности эрозий, язв, наложений фибрина, состоятельность кардиального сфинктера, отек складок пищевода и кардиального сфинктера, сосудистый рисунок, выявить осложнения заболевания [7]. По мнению одних авторов, тяжесть клинических проявлений и продолжительность заболевания не коррелируют с выраженностью эндоскопических изменений, другие же имеют противоположные взгляды [8, 9].

Выделяется: 1) эндоскопически позитивная ГЭРБ, когда в дистальной части пищевода определяется рефлюкс-эзофагит (РЭ) (катаральный или эрозивно-язвенный); 2) эндоскопически негативную ГЭРБ, когда визуальные признаки РЭ отсутствуют, но имеются клинические признаки заболевания [9].

Полагают, что при эндоскопически негативной ГЭРБ клинические симптомы возникают в результате формирования висцеральной гиперсенситивности, имеющей нейрофизиологическую природу [10].

К основным эндоскопическим признакам неосложненной ГЭРБ относятся РЭ различной степени выраженности и скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД). Существует несколько классификаций РЭ. Диагностируются неэрозивная, эрозивная (локальная и диффузная), язвенная формы заболевания. Степановым Е.А. предложена рабочая классификация, которая предусматривает катаральный, фибринозный, эрозивно-язвенный эзофагит, стриктуры пищевода рубцового и воспалительного генеза и пищевод Баррета [11].

В модификации Трояна В.В. выделяется катаральный, флегмонозный, геморрагический, ригидный, эрозивный, язвенно-стенозирующий эзофагиты. Флегмонозный, геморрагический, ригидный эзофагиты отнесены ко второй степени воспаления. Частота неэрозивных эзофагитов варьирует от 50% до 70% от числа больных ГЭРБ [18]. Эндоскопическое исследование позволяет диагностировать такие осложнения ГЭРБ, как язвы и пептические стриктуры пищевода, пищевод Баррета и связанные с ним дисплазию и аденокарциному пищевода на разных стадиях развития [1].

Морфологическое исследование биоптатов СОП – высокочувствительный (чувствительность 46%) и достоверный диагностический метод даже во время ремиссии эзофагита при отсутствии визуальных изменений слизистой пищевода [12]. Исследование биоптатов при эндоскопически негативной ГЭРБ показало, что у значительной части таких больных гистологически выявляется РЭ [9, 13, 14, 15], но не отмечается корреляции между выраженностью клинических проявлений заболевания и гистологическими изменениями [8, 16]. Гистологическое наличие ГЭРБ диагностируется в 3 раза чаще, чем при эндоскопии. Изменения, обнаруживаемые в зоне кардиоэзофагеального перехода, могут служить гистологическим маркером начальной стадии ГЭРБ при отсутствии других ее признаков и при

адекватном лечении у лиц молодого возраста носят обратимый характер [17]. Поэтому рекомендована обязательная биопсия при проведении ЭГДС [9]. Однако отдельные авторы указывают на небольшую чувствительность биопсии слизистой пищевода и отрицательную корреляцию гистологических исследований и рН-мониторинга [18].

Единой эндоскопической классификации степеней эзофагитов в настоящее время нет. Наиболее распространена классификация эзофагитов, предложенная в 1978 г. M.Savary и G.Miller. Они различают следующие степени РЭ: 1(А) – катаральный РЭ; 2(Б) – линейное поражение – диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, отдельные несливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, афтозные линейные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или ПОД, занимающие менее 10% площади дистального отдела пищевода; 3(В) – сливное поражение – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозии, распространяющиеся на 50% дистального отдела пищевода; 4(Г) – циркулярное поражение – воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают более 75% дистального отдела пищевода; 5(Д) – стенозирующее поражение – при наличии осложнений (сужение просвета пищевода, язвы, пищевод Баррета).

Лос-анджелесская система классификации (1994)

Стадия 0 – отсутствие визуальных изменений в пищеводе (эндоскопически негативная ГЭРБ); стадия А – один (или более) участков поврежденной слизистой размером до 5мм, который не захватывает слизистую между складками (расположен на вершине складки); стадия В – один (или более) участок поврежденной слизистой размером более 5 мм, который не захватывает слизистую между складками; стадия С – один (или более) участок поврежденной слизистой, который распространяется на слизистую между двумя или более складками, но вовлекает менее 75% окружности пищевода; стадия D – один (или

более) участок поврежденной слизистой, который вовлекает более 75% окружности пищевода.

Осложнения ГЭРБ рассматриваются отдельно, отмечается их наличие или отсутствие, на стадию эзофагита не влияют.

Особый интерес представляет обнаружение эозинофилов, отсутствующих в норме, в слизистой пищевода. Обнаружение более 5 эозинофилов в поле зрения характерно для РЭ, а количество более 20 указывает на эозинофильный эзофагит, этиология которого недостаточно изучена [5,19]. Согласно данным ряда исследований пациенты со стадией С и Д имеют не только высокую степень рефлюкса, но и низкую амплитуду пищеводных сокращений [20].

Некоторые авторы считают, что данные ЭГДС не позволяют сделать достоверное заключение о наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), так как рефлюксы, выявляемые при ЭГДС, могут быть спровоцированными [21]. Другие считают, что эндоскопия необоснованно часто применяется для диагностики ГЭР. В случае наличия у больного типичных клинических признаков заболевания показана медикаментозная терапия без ЭГДС. И лишь при устойчивости симптомов к проводимому лечению, внепищеводных проявлениях болезни, иммуносупрессии, подозрения на осложнения заболевания, нарастания дефицитной анемии, атипичных клинических признаках, показана ЭГДС с обязательной биопсией слизистой пищевода [11]. Третьи же придерживаются мнения, что ЭГДС - это безопасный, малоинвазивный и высокоинформативный метод исследования, имеющий к тому же низкую стоимость. Поэтому ЭГДС должна быть выполнена всем больным при подозрении на ГЭРБ [22, 23].

Для диагностики пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода используется метод эзофагохромоскопии с раствором Люголя и 0,5% раствором метиленового синего. Согласно данным проводимых исследований, пищевод Баррета встречается в 14% случаев эрозивного эзофагита и в 2,3% случаев неэрозивного эзофагита [22]. В литературе встре-

чаются единичные исследования по применению хромоэндоскопического метода для диагностики эзофагитов [10,33]. В настоящее время разрабатываются эндосонография и эндоскопическая оптическая томография [3, 23]. Трансназальная ЭГДС с гибкой оценкой глотания (FEES) очень перспективна для диагностики неэрозивных форм заболевания при наличии внепищеводной симптоматики [25].

Функциональные методы

Преимущества – позволяют не только обнаружить патологический ГЭР, но и определить причины его возникновения, связь с имеющейся симптоматикой, оценить эффективность проводимого лечения. Включает в себя: манометрию пищевода, 24-часовой рН мониторинг, изучение моторно-эвакуаторной функции желудка, эзофагеальную стинциграфию, ультразвуковое исследование эвакуаторной функции желудка [26].

24-часовой рН мониторинг проксимальной и дистальной части пищевода является основным методом инструментальной диагностики кислых эпизодов рефлюкса уже на ранних стадиях развития, дифференциальной диагностики «внепищеводных» проявлений ГЭРБ и контроля над эффективностью лечения [2,14]. Метод не вызывает появления спровоцированных забросов, которые могут возникать при проведении ЭГДС, позволяет проводить провокационные пробы. Эффективен для диагностики в 88-95% случаев, особенно при эндоскопически негативной форме [6, 14, 27]. Однако эффективность метода снижена при наличии кислых эпизодов рефлюкса [28]. Некоторые авторы подчеркивают трудоемкость метода, его высокую стоимость, плохую переносимость больными, высокую частоту ложноотрицательных результатов у детей младшего возраста и при внепищеводной симптоматике заболевания, что ограничивает его применение для широкого скрининга больных [3, 6, 29]. По данным многих авторов, наиболее важными величинами из всех исследуемых параметров являются число рефлюксов продолжительностью более 5 минут и индекс рефлюкса. Согласно крите-

риям De Meester, ГЭРБ диагностируется в тех случаях, когда общее число кислых забросов в пищевод превышает 50 в сутки, а суммарная продолжительность времени, в течение которого в пищеводе $\text{pH} < 4,0$, превышает 1 час/сутки [11]. Для детей младшего возраста патологическим считается превышение индекса рефлюкса для кислых рефлюксов более 10% (до 1 года), более 6% (старше года) и числа рефлюксов продолжительностью более 5 минут свыше 5 раз в сутки [26]. Однако отмечается, что у 30% - 50% больных с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью число кислых забросов меньше, чем с позитивной. У младенцев же щелочные рефлюксы преобладают над кислыми. Это не исключает ГЭРБ даже при нормальных значениях 24-часового pH мониторинга [12, 30]. Тяжесть эзофагита не коррелирует с рефлюкс-индексом, но изменения pH прямо коррелируют с ЭГДС и биопсией. Опыт применения данного метода в педиатрии незначителен, возможно, в связи с физиологическими и психологическими особенностями детского возраста, а также отсутствием чувствительности при $\text{pH} > 4$ [5,31]. Проводимые исследования доказали, что применение pH мониторинга менее 12 часов малоинформативно. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. в своих работах определяют перечень противопоказаний для проведения 24-часового pH мониторинга у детей: неосложненный ГЭР, если результаты теста не являются необходимыми для изменения лечения, наличие дисфагии, болей в эпигастрии, если есть положительные результаты от других методов исследования. Таким образом, применение данного метода в педиатрии ограничено [4].

Ценным методом верификации щелочного ГЭР является билиметрия, регистрирующая заброс в дистальную часть пищевода щелочного рефлюксанта [7].

Наиболее надежным методом изучения двигательной функции пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) является манометрия с использованием миниатюрных тензодатчиков, эзофаготономографии, видеоаппаратуры и другие [32]. Манометрия с использованием функциональных проб позволяет изучить моторику пищевода

и его клиренс путем определения показателей движения стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. При ГЭРБ определяется снижение амплитуды перистальтических волн, изменение силы мышечных сокращений в грудном отделе пищевода, частые спонтанные расслабления НПС, снижение давления в области НПС, уменьшение числа эффективных перистальтических сокращений и числа сокращений в минуту, увеличение количества длительных перистальтических сокращений [33]. Однако некоторые авторы отмечают у детей младшего возраста нормальный или повышенный тонус НПС [34]. К недостаткам метода следует отнести необходимость введения катетера, который может изменить работу НПС и увеличит вероятность ГЭР [31]. Разработана методика многоканальной компьютерной манометрии пищевода, позволяющая осуществлять графическую реконструкцию НПС [6, 11, 26].

Для изучения двигательной функции пищевода применяется метод сцинтиграфии с Tc , с помощью которого можно изучить опорожнение желудка, диагностировать ГЭР и легочную аспирацию [35]. Чувствительность метода 59-93%. Эффективность метода высока даже при щелочном или комбинированном рефлюксе. Однако необходимость повторной регистрации результатов требует пролонгированной фиксации ребенка и больших затрат времени для анализа результатов при отсутствии возрастных нормативов [4,5]. Кроме того, количество аспирируемого желудочного содержимого может быть достаточным для индуцирования приступа бронхиальной астмы. Бронхолегочный мукоцилиарный аппарат быстро очищает легкие от технеция, микроаспирация происходит спорадически, что обуславливает неоднократное сканирование легких при относительной дороговизне исследования. Преимущество метода в том, что он неинвазивный и доза активного облучения меньше, чем при рентгенконтрастном обследовании [6]. В литературе встречаются единичные результаты комбинированного применения сцинтиграфии и 24-часового pH мониторинга.

С целью изучения двигательной функции пищевода применяется метод импедансометрии. В его основе лежит изменение со-

противления (импеданса), позволяющее оценить нарушение пространственной геометрии пищевода, величину смещения его стенки. Новые возможности импедансометрии пищевода открывает «виртуальная биопсия», основанная на дифференцировке двух типов эпителия – многослойного плоского при неизменном пищеводе и цилиндрического тонкокишечного на основании различия их электрических характеристик (импеданса).

Перспективным направлением импедансометрии является создание комбинированных зондов, объединяющих два электрода для регистрации: внутрипросветного давления (импеданса) и уровня pH в пищеводе – эзофагоимпедансоманометрия [5, 30, 36, 37]. Применение данного метода перспективно у новорожденных и недоношенных детей с респираторными осложнениями ГЭРБ, при наличии щелочного рефлюкса, для контроля эффективности лечения и в настоящее время находится в стадии разработки [38, 39]. Но в связи с инвазивностью, длительностью времени исследования, высокой стоимостью, отсутствия нормативов для детей данный метод в педиатрии применяется редко [4, 40, 41].

Методика баллонной кимографии для исследования моторики пищевода в настоящее время практически не используется.

Другие методы диагностики

В настоящее время для ранней диагностики пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода разрабатывается метод генетического скрининга [42].

Ценным методом диагностики является ультрасонография пищевода с использованием эндоскопического и трансабдоминального ее вариантов. Эхографическим признаком РЭ при ГЭРБ может служить утолщение стенки пищевода до 5 мм. О недостаточности кардии свидетельствует увеличение абдоминального отдела пищевода через 3 мин после приема 400 мл жидкости [8]. С одной стороны, как преимущества метода отмечаются неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, низкая стоимость исследования, но с другой – метод низкочувствительный в диагностике ГЭРБ [3].

Имеет значение тест Бернштейна с орошением через зонд 0,1 н. раствором хлористоводородной кислоты и появлением симптомов эзофагита, а также омегапразоловый тест, позволяющий диагностировать ГЭРБ *ex juvatibus* [13, 43].

Определенный интерес представляет проведение «глотательной пробы» для диагностики эндоскопически негативных форм ГЭРБ и орофарингеального теста с лакмусом, имеющего 89% чувствительности [31].

Многие исследования показали, что эмпирическая терапия прокинетиками и ингибиторами протонной помпы дают хороший эффект у детей старшего возраста как при пищеводных, так и при внепищеводных проявлениях ГЭРБ [3, 44, 45].

Отдельные авторы отмечают хорошие результаты при проведении электромиографии пищевода [33]. Преимуществом метода является то, что он предоставляет возможность оценить состояние мускулатуры стенки пищевода даже при отсутствии рефлюкса в момент исследования [33].

На стадии изучения для применения в педиатрии находятся дипиридамол-талиевая 201 томография, инфракрасная термография, электрогастрография [3].

При наличии экстраэзофагеальной симптоматики для дифференциальной диагностики используются туссография и спектральная туссофонобарография [46].

Критерием диагноза ГЭР является наличие альвеолярных макрофагов (LLAM) в легочном лаваже при проведении бронхоскопии [47].

Фиброэндоскопическая оценка глотания (FEESST) используется для диагностики нарушения моторных и сенсорных компонентов глотания у детей с неврологической патологией [48].

Интраоперационная диагностика. При ревизии кардиоэзофагеальной зоны оцениваются размеры ПОД, длина и подвижность абдоминального отдела пищевода, размеры угла Гиса.

Заключение

ЭГДС с биопсией слизистой пищевода – самый безопасный, удобный в применении,

экономичный метод исследования для детей всех возрастов. Эффективность метода составляет 96%. К основным эндоскопическим признакам неосложненной ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит и скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Морфологическое исследование биоптатов СОП – достоверный диагностический метод даже во время ремиссии эзофагита и при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки пищевода

Литература

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение / С. С. Стебунов [и др.] // Медицинские новости. – 2006. – № 8/2. – С. 43-51.
2. De Gaestecker, J. Oesophagus Heartburn / J. De Gaestecker // B.M.J. – 2001. – Vol. 323. – P. 736-739.
3. Троян, В. В. Клиника и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 18-22.
4. Хавкин, А. И. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева, З. К. Ханакеева // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 59-62.
5. Назаренко, О. Н. Физиологический и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в педиатрической практике / О. Н. Назаренко, В. В. Твардовский, С. Э. Загорский // Медицинская панорама. – 2006. – № 1(58). – С. 75-80.
6. Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: учебно-методическое пособие / В. В. Троян. – Минск., 2003. – 22 с.
7. Щербаков, П. Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей - актуальная проблема детской гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 1. – С. 62-67.
8. Заблодский, А. Н. Эндоскопическая диагностика неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. Н. Заблодский, Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сборник трудов сотрудников Витебского гос. мед. ун. - та. – Витебск, 2003. – С. 360-363.
9. Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants / L. M. Chadwick [et al.] // J. Pediatr. Child. Health. – 1997. – Vol. 33. – P. 388-393.
10. Chey, W. D. Endoscopy –negative reflux disease: concepts and clinical practice / W. D. Chey // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117. – P. 36-43.
11. Респираторные нарушения при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей / Э. А. Степанов [и др.] // Детская хирургия. – 2000. – № 2. – С. 4-9.
12. Fass, R. Functional heartburn: the stimulus the pain and the drain / R. Fass, G. Tougas // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 885-892.
13. Jennifer DA Liburd, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) // Medicine World Medical Library, 2005. February 18. – P. 103-109.
14. Allescher, H. D. Diagnosis of gastroesophageal reflux / H. D. Allescher // Schweiz Rundsch. Med. Prax. – 2002. – Vol. 91, N 18. – P. 779-790.
15. The endoscopic and morphological diagnostics of gastroesophageal reflux / M. M. Abakumov [et al.] // Vesth. Khir. Im. II Grek. – 2004. – Vol. 163, N 6. – P. 11-16.
16. Приворотский, В. Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. ... дис. д-ра. мед. наук: 14.00.35. / В. Ф. Приворотский; С.Петербургский мед. ун. - т. – СПб., 2006. – 43 с.
17. Юрченко, И. Н. Особенности возникновения и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых / И. Н. Юрченко, М. А. Осадчук, А. М. Золотовицкая // Российский журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 18.
18. Bowrey, D. J. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24-hour pH-monitoring / D. J. Bowrey, G. T. Williams, G. W. Clark // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56, N 3. – P. 205-208.
19. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia / S. Khan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, N 1. – P. 22-29.
20. Sharma, P. Gastro-esophageal reflux disease: symptoms erosions and Barrett's- what is the interplay? / P. Sharma // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 739-740.
21. Лазебник, Л. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, И. В. Мананников // Справочник поликлинического врача. – Репринт, 2005. – №3. – С. 2-6.
22. Greenwald, D. A. Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid disease / D. A. Greenwald // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117, N 5. – P. 8-13.
23. Cappell, M. S. The role esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders / M. S. Cappell, D. Friedel // Med. North. Am. – 2002. – Vol. 86, N 6. – P. 1165-1216.
24. Use of methylene blue for detection of specialized intestinal metaplasia in GERD patients presenting for screening upper endoscopy / M. B. Duncan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, N 2. – P. 389-393.
25. Thompson, D. M. Laryngopharyngeal sensory testing and assessment of airway protection in pediatric patients / D. M. Thompson // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 115. – P. 166-168.
26. Кучеров, Ю. И. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.00.35. / Ю. И. Кучеров; Рос. гос. мед. ун. - т. – М., 2000. – 56 с.
27. Esophageal 24 hour pH-metry / C. Pehe [et al.] // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 545-556.
28. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32. – P. 1-31.

29. Bilgen, C. The comparison of empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe Ph-monitoring in laryngopharyngeal reflux / C. Bilgen, F. Ogut, H. Kesimli-Dine // *J. laryngol. Otol.* - 2003. - Vol. 117, N5. - P. 386-390.
30. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry / J. E. Pandlino [et al.] // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol. 131, N 6. - P. 1725-1733.
31. Christian, F. Poets gastroesophageal reflux: a critical review of role in preterm infants / F. Christian // *Pediatrics.* - 2004. - Vol. 113. - P. 128-132.
32. Torrico, S. Barium studies for detecting esophagopharyngeal reflux events / S. Torrico, E. Corazziari, F. I. Habib // *Am. J. Med.* - 2003. - Vol. 115. - P. 124-129.
33. Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.00.35. / В. В. Троян; Белорус. гос. мед. ун.- т. - Минск, 2004. - 31 с.
34. Троян, В. В. Клинические проявления и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян // *Медицинские новости.* - 2002. - № 2. - С. 42-45.
35. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease / A. M. Ravelli [et al.] // *Chest.* - 2006. - Vol. 130, N 5. - P. 1520-1526.
36. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring / A. A. Condino [et al.] // *J. Pediatr.* - 2006. - Vol. 149, N 2. - P. 216-219.
37. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic and weakly alkaline gastroesophageal reflux / M. Lopez-Alonso [et al.] // *Pediatrics.* - 2006. - Vol. 118, N 2. - P. 299-308.
38. Wenzl, T. G. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance / T. G. Wenzl // *Am. J. Med.* - 2003. - Vol. 115. - P. 161-165.
39. Tutuian, R. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximale esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes / R. Tutuian, D. O. Castell // *Am. J. Med.* - 2003. - Vol. 115. - P. 119-123.
40. Vandenplas, Y. Will esophageal impedance replace pH monitoring? / Y. Vandenplas, S. Salvatore, M. C. Vieira // *Pediatrics.* - 2007. - Vol. 119, N 1. - P. 118-122.
41. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases / V. Gentilino [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2006. - Vol. 51, N 12. - P. 2341-2347.
42. Post, J. C. Genetics of pediatric gastroesophageal reflux / J. C. Post, F. Ze, G. D. Ehrlich // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* - 2005. - N 5. - P. 5-9.
43. Acid perfusion test: a useful test for evaluating esophageal and sensitivity / A. L. King [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2005. - Vol. 50, № 9. - P. 1611-1615.
44. Vakil, N. The frontiers of reflux disease / N. Vakil // *Dig. Dis. Sci.* - 2006. - Vol. 51, N 11. - P. 1887-1895.
45. Napierkowski, J. Extraesophageal manifestation of GERD / J. Napierkowski, R. K. Wong // *Am. J. Med. Sci.* - 2003. - Vol. 326, N 5. - P. 285-299.
46. Семёкова, Г. Г. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофнобарографии / Г. Г. Семёкова, В. М. Провоторов, Е. С. Овсянников // *Пульмонология.* - 2006. - № 6. - С. 56-61.
47. Bauer, M. L. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index / M. L. Bauer, R. K. Lyrene // *Pediatr. Pulmonol.* - 1999. - Vol. 28. - P. 94-100.
48. FEESST: a new bedside endoscopic test of the motor and sensory components of swallowing / J. E. Aviv [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* - 1998. - Vol. 107. - P. 378-387.

Поступила 19.11.2007 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

ПЕРЕСТРОЙКИ ПРОТООНКОГЕНА *C-RET* В КЛЕТКАХ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МАНЬКОВСКАЯ С.В.*, ДЕМИДЧИК Ю.Е.**

ГУ «Институт физиологии НАН Беларуси»*,
Республиканский центр опухолей щитовидной железы**

Резюме. В работе исследована частота перестроек *RET/PTC* в 49 случаях папиллярного рака щитовидной железы у взрослых методом обратной транскрипцией полимеразной цепной реакции (ОТ-ГТЦР). В 9 (18,4%) опухолях обнаружены комплексы *RET/PTC*, в том числе *RET/PTC1* - в 4 (8,2%) образцах, *RET/PTC3* - в 5 (10,2%). Статистический анализ данных показал отсутствие связи между онкогенами *RET/PTC* и клиническими характеристиками пациентов, такими, как пол, возраст, размер опухоли и стадия заболевания. В то же время перестройки гена *c-ret* коррелировали с экстраклеточным распространением опухоли ($p=0,04$) и метастазами в регионарные лимфоузлы шеи ($p=0,02$), демонстрируя, тем самым, более агрессивное течение папиллярной карциномы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, онкогены, перестройки *RET/PTC*.

Abstract. In the present work the frequency of *RET/PTC* rearrangements in 49 adults with papillary thyroid carcinomas (PTC) was investigated by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). In nine PTCs (18,4%) *RET/PTC* complexes were detected, including *RET/PTC1* in four (8,2%) cases and *RET/PTC3* in five (10,2%) cases. Statistic analysis of the obtained data did not show any correlation between *RET/PTC* oncogenes and clinical features of the patients such as gender, age, tumor size and disease stage. But at the same time *c-ret* rearrangements were found to correlate with extrathyroidal tumor extension ($p=0,04$) and regional neck lymph node metastases ($p=0,02$), thereby showing more aggressive course of papillary carcinoma.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – самая распространенная злокачественная опухоль эндокринной системы [1]. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что в карциноме этого вида с высокой частотой встречаются хромосомные перестройки, затрагивающие протоонкоген *c-ret* [3, 5, 7]. В итоге таких рекомбинаций возникают онкогены *RET/PTC*, состоящие из тирозинкиназного домена гена *c-ret* и 5' – части другого гена, который активно экспрессируется в тиреоцитах. Во всех случаях химерные белки способны к спонтанной димеризации и обладают конститутивной активностью тирозинкиназы и, таким образом,

вызывают нерегулируемый поток внутриклеточных сигналов выживания и пролиферации клеток [2, 7].

По данным литературы, структурные мутации гена *c-ret* встречаются только в ПРЩЖ и не найдены в других гистологических типах тиреоидного рака. Однако в нескольких исследованиях сообщалось о наличии онкогенов *RET/PTC* в фолликулярной аденоме щитовидной железы. Единого мнения о роли данного молекулярного события в доброкачественных образованиях пока нет [5, 7]. Однако практически всегда высказывается предположение о присутствии в этих случаях папиллярной микрокарциномы как источника вышеуказанной перестройки.

Известно, что белковые комплексы *RET/PTC* часто обнаруживаются в ПРЩЖ, который связан с радиационным излучением. Это было

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, пр-т Независимости, д. 64, к. 4, Республиканский центр опухолей щитовидной железы, тел. +375 017 2902971. – Демидчик Ю.Е.

показано на когортах больных с папиллярной карциномой, получивших ранее терапевтического облучения в области головы и шеи по медицинским показаниям, а также среди пациентов с аналогичным заболеванием, которые проживали на территориях, загрязненных радиоактивным йодом в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Причем, по мнению ряда авторов, структурная мутация протоонкогена *c-ret* – основной молекулярный механизм развития данного вида тиреоидного рака [2, 7, 10].

К настоящему моменту выявлено более десятка перестроек *RET/PTC*, среди которых варианты *RET/PTC1* и *RET/PTC3* встречаются с наибольшей частотой [3, 5, 7].

Четкой взаимосвязи присутствия перестроек *RET/PTC* с клиническим поведением ПРЩЖ пока не установлено. Показано, что химерные онкогены чаще обнаруживаются в папиллярных раках у больных моложе 30 лет, чем в опухолях, развившихся у взрослых старшей возрастной группы [3, 7, 10]. При этом статистической достоверной разницы между частотой *RET/PTC1* и *RET/PTC3* и возрастом пациента не наблюдается. Однако установлено, что молекулярные изменения соответствуют определенным морфологическим фенотипам: перестройки *RET/PTC3* обнаруживаются значительно чаще в ПРЩЖ с солидно-фолликулярной архитектурой. *RET/PTC1*, напротив, связана с классическим сосочковым или диффузно-склеротическим вариантом. Фолликулярный вариант папиллярной карциномы характеризуется отсутствием данных хромосомных aberrаций протоонкогена *c-ret* [10].

Результаты нескольких исследований продемонстрировали связь онкогенов *RET/PTC* с экстра tireоидным распространением опухоли [6], стадией заболевания [10], ранним метастазированием в регионарные лимфоузлы шеи [10, 11] и отдаленные органы [11]. Однако эти данные не были подтверждены другими научными группами [7, 9].

Целью данной работы было проанализировать частоту перестроек *RET/PTC* в папиллярном раке щитовидной железы у взрослых и изучить взаимосвязь данного молеку-

лярного события с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Методы

В исследование включены пунктаты 49 пациентов (11 мужчин и 38 женщин, соотношение м:ж = 1:3,5) с ПРЩЖ. Возраст больных варьировал от 19,1 до 55,8 лет, составляя в среднем 37,2 года. Во всех случаях предоперационная аспирационная биопсия выполнялась под контролем УЗИ. Каждый образец подвергался цитологическому исследованию, а смывы из аспирационной иглы использовались для молекулярных тестов.

Всем пациентам проведено хирургическое лечение. При гистологическом исследовании удаленной опухоли ПРЩЖ был верифицирован во всех случаях. Оценка степени распространения рака щитовидной железы проводилась в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2004 года [12]. На момент установления диагноза большинство больных не предъявляли жалоб и имели солитарную опухоль до 2 см в наибольшем измерении, соответствующую категории pT1 (n=32; 65,3%). В значительном проценте наблюдений отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи (таблица 1). Отдаленные метастазы диагностированы только в одном случае.

РНК выделена из пунктатов с помощью реагента TRIzol («Invitrogen», США) по методике производителя. Синтез кДНК проводили с использованием MuLV Reverse Transcriptase и рандомических гексамеров (все реагенты «Applied Biosystems», США) при следующих условиях: 41°C – 60 мин, 95°C – 5 мин.

Анализ онкогенов *RET/PTC* был произведен при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием в качестве матрицы 2 мкл кДНК и пары соответствующих праймеров. Структура праймеров и температура отжига представлены в таблице 2. При этом прямые праймеры имели последовательность специфичную либо для *H4* гена (в случае перестройки *RET/PTC1*), либо для *ELE1* гена (в случае *RET/PTC3*). Последовательность обратного праймера в обеих реакциях была

Таблица 1

Основные клинические данные пациентов

Признаки	Класс	Частоты и средние значения
1. Пол	мужской	11 (22,4%)
	женский	38 (77,6%)
2. Возраст (лет) к началу лечения	значение	19,1 – 55,8; средний – 37,2
3. Локализация узла в ЩЖ	левая доля	19 (38,8%)
	правая доля	26 (53,1%)
	перешеек	4 (8,1%)
4. Клинические проявления	отсутствуют	43 (87,8%)
	симптомы (+)	6 (12,2%)
5. Наибольший размер опухоли (мм)	значение	3 – 70; средний – 18,6
6. Инвазивный потенциал опухоли	интратиреоидный	44 (89,8%)
	экстратиреоидный	5 (10,2%)
7. Характер роста опухоли	солитарный	36 (73,5%)
	мультифокальный	13 (26,5%)
8. Категория Т (TNM UICC)	T1	32 (65,3%)
	T2	9 (18,4%)
	T3	6 (12,2%)
	T4	2 (4,1%)
9. Категория N (TNM UICC)	N0	17 (34,7%)
	N1	32 (65,3%)

специфична к участку гена *c-ret*. Условия амплификации: 95°C – 10 мин, затем 40 циклов: 94°C – 30 сек, 57°C – 30 сек (для *RET/PTC3*) или 56°C – 30 сек (для *RET/PTC1*), 72°C – 30 сек.

Анализ продуктов реакции осуществляли методом горизонтального электрофореза в 1,5% агарозных блоках с последующим окрашиванием бромистым этидием. Наличие целевого продукта определяли по присутствию

в геле фрагмента кДНК длиной 255 или 210 п.о., соответственно для перестройки *RET/PTC1* или *RET/PTC3*.

Статистическую обработку данных проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера.

Результаты

В исследованной группе структурные

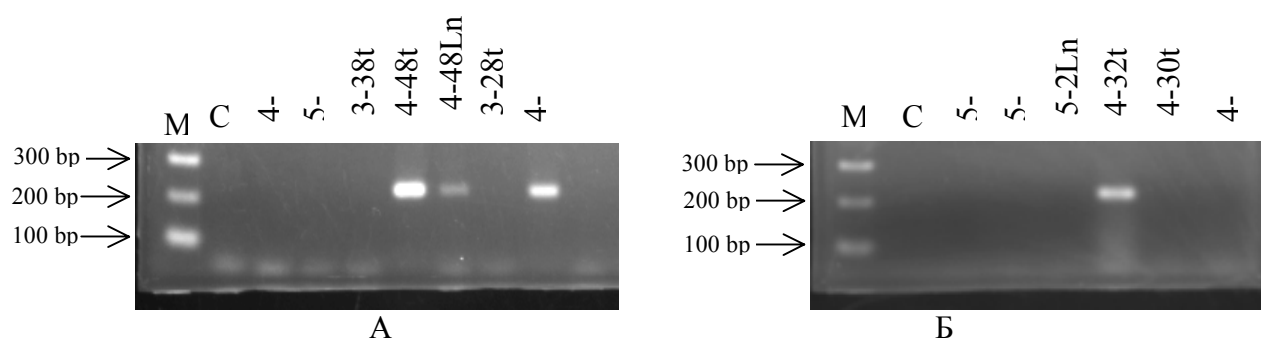


Рис. Результат поиска хромосомных aberrаций протоонкогена *c-ret*.

А – перестройки *RET/PTC1*. Б – перестройки *RET/PTC3*.

Размеры маркера (М) указаны слева, С – отрицательный контроль, образец без кДНК.

Амплифицированный фрагмент длиной в 255 п.о., свидетельствующий о наличии онкогенов *RET/PTC1*, обнаружен в образцах 4-48t, 4-48Ln и 4-7t; образец 4-32t содержал фрагмент длиной в 210 п.о. соответствующий *RET/PTC3*.

Таблица 2

Характеристика праймеров, использованных в работе

Праймеры	Продукт ПЦР	Последовательность нуклеотидов в праймере	Температура отжига, °С
PTC3	210	F – ACCTGCCAGTGGTTATCAAGCT Rinter – CTCTGCCTTTCAGATGGAA	57
PTC1	255	Finter – GCCTGGAGGAGCTCACCAA Rinter – CTCTGCCTTTCAGATGGAA	56

мутации гена *c-ret* зарегистрированы в 9 (18,4%) из 49 случаев ПРЩЖ. На рисунке приведен пример электрофореграммы продуктов амплификации при скрининге хромосомных aberrаций *RET/PTC*.

Анализ клинических данных показал отсутствие взаимосвязи перестроек *RET/PTC* с полом, возрастом, размером и характером роста опухоли (табл.3).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи обнаружены во всех *RET/PTC*-положительных карциномах ($p=0,02$; табл.3). Более того, оказалось, что образцы этих лимфоузлов содержат хромосомную перестройку идентичную той, которая была найдена в опухолевом образовании.

Установлено также, что наличие в клетках папиллярного рака перестроек гена *c-ret* сопровождается более агрессивным клиническим поведением – склонностью к инвазии за пределы капсулы щитовидной железы ($p=0,04$).

Парацентрические инверсии *RET/PTC1* и *RET/PTC3* выявлены в 4 (8,2%) и 5 (10,2%) ПРЩЖ, соответственно. При этом амплификация онкогена *RET/PTC1* отмечена в карциномах с преобладанием папиллярных структур, в то время как *RET/PTC3* – в солидно-фоликулярных раках. Других отличий в клинико-морфологических характеристиках *RET/PTC1*- и *RET/PTC3*- положительных случаях не установлено (данные не показаны).

Обсуждение

Протоонкоген *c-ret* картирован в локусе 10q11.2 генома человека и кодирует мембранный рецептор тирозинкиназу. В ПРЩЖ выявляется активированная форма RET, образованная вследствие хромосомных перестроек

– инверсий и транслокаций. В результате таких структурных мутаций происходит замена трансмембранного и внеклеточного доменов гена *c-ret* на фрагменты посторонних генов и появление онкогенов, в общем случае называемых *RET/PTC* (*PTC*, от англ. Papillary Thyroid Carcinoma). При этом химерные белки, обладающие тирозинкиназной активностью, в большом количестве накапливаются в цитоплазме, что в конечном итоге приводит к постоянной стимуляции сигнального каскада *Ras/Raf/MEK/MAPK* [2, 7].

Среди известных в настоящее время различных вариантов перестроек вышеуказанного гена наиболее распространены *RET/PTC1* и *RET/PTC3*. Оба нарушения характеризуются разрывом двойной спирали ДНК с последующей репарацией путем внутрихромосомной сбалансированной парацентрической инверсией длинного плеча хромосомы 10 и ошибочной рекомбинацией ДНК. При *RET/PTC1* внутриклеточный домен гена *c-ret* сливается с геном *H4*, локализованным в локусе 10q21. Биологическая функция белка H4 не установлена, но предполагается, что он является компонентом цитоскелета клетки. В онкогене *RET/PTC3* обнаружено слияние с геном *ELE1* (коактиватор транскрипции андрогенного рецептора), который располагается в районе 10q11.2 [3, 5, 7].

По данным литературы, частота перестроек *RET/PTC* в ПРЩЖ варьирует в пределах 0-60% в спорадических и от 29 до 86% – в индуцированных радиацией случаях [3, 5, 7, 10]. Подобный разброс может быть отчасти связан с неоднородностью исследованных групп по полу, месту проживания, гистологическому варианту опухолей, этническому составу, а также с чувствительностью молекулярно-генетичес-

Таблица 3

Частота распространения *RET/PTC* в ПРЩЖ у взрослых

Показатель		Наличие перестройки <i>RET</i>	Количество случаев
Возраст (лет)	< 30 /? 30	6/3 p=0,06	18/31
Симптомы заболевания	есть/нет	2/7 p=0,30	6/43
Размер опухоли (мм)	< 10/? 10	1/8 p=0,14	17/32
Капсула узла	есть/нет	0/9 p=0,09	11/38
Мультифокальность	есть/нет	2/7 p=1,00	13/36
Экстратиреодное распространение	есть/нет	3/6 p=0,04	5/44
Стадия заболевания – III-IV	есть/нет	2/7 p=1,00	12/37
Регионарные метастазы	есть/нет	9/0 p=0,02	32/17
Отдаленные метастазы	есть/нет	1/8 p=0,18	1/48

ких методик, использованных в различных лабораториях. Вместе с тем, установлено, что ионизирующее излучение и ранний возраст пациентов считаются независимыми факторами риска, повышающими частоту образования активированной формы RET [7, 10].

Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что в спорадическом ПРЩЖ превалируют онкогены *RET/PTC1* [3, 5]. В радиогенных карциномах характер мутации зависит от типа радиационного воздействия. Так, внутреннее облучение тиреоцитов за счет радиоизотопов йода (постчернобыльские опухоли) способствует образованию онкогенов *RET/PTC3*, в то время как прочие факторы – внешнее облучение и таковые, природа которых до сих пор не выяснена, приводят к преимущественному возникновению *RET/PTC1* [2, 7, 10]. Заметим также, что большинство редких структурных мутаций гена *RET* было выявлено именно в тиреоидном раке у детей из Беларуси и у больных, получивших ранее лучевую терапию по медицинским показаниям [7].

В нашей работе перестройки протоонкогена *c-ret* зарегистрированы в 9 (18,4%) из 49 случаев папиллярной тиреоидной карци-

номы у взрослых, при чем варианты *RET/PTC1* и *RET/PTC3* найдены в 4 (8,2%) и в 5 (10,2%) образцах, соответственно.

Из таблицы 3 видно, что частота мутации *RET/PTC* имела тенденцию к снижению с увеличением возраста пациентов, однако статистическая достоверность не была достигнута (p=0,06). Тем не менее, полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о том, что химерные белки преимущественно обнаруживаются в группе больных молодого возраста. В этой связи уместно упомянуть о значительной доле перестроек *RET/PTC* в ПРЩЖ у детей и подростков, подвергшихся облучению во время Чернобыльской аварии [7, 10]. Предполагается, что такая закономерность распространения данного генетического нарушения отражает различия в биологических особенностях развития опухолевого процесса в разных возрастных группах.

Заметим, что по некоторым сведениям онкогены *RET/PTC* в большом количестве случаев (42-77%) выявляются при папиллярной микрокарциноме щитовидной железы [4, 7]. По мнению авторов, такой вид структурных

мутаций может быть ранним событием в молекулярном патогенезе ПРЦЖ. В нашем исследовании из 17 (34,7%) опухолей с размером меньше 10 мм только в 1 (2,0%) образце найдена хромосомная абберация протоонкогена *c-ret*, что не позволяет нам сделать аналогичное заключение.

По данным литературы, метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи были частой находкой в папиллярных раках, имеющих перестройки *RET/PTC*. В изученной группе установлена связь между вышеуказанным молекулярным событием и метастатическим поражением лимфоузлов. Отдельно отметим, что у пациента с метастазами в легкие была зарегистрирована мутация *RET/PTC3*.

Существуют наблюдения относительно различий гистологических характеристик ПРЦЖ в зависимости от присутствия конкретного типа активированной формы белка RET [7, 8, 10]. Действительно, выявленные нами онкогены *RET/PTC1* обнаружены в одном случае диффузно-склерозирующего варианта папиллярного рака и в трех опухолях преимущественно папиллярного строения, а перестройки *RET/PTC3* – в одном образце высококлеточного варианта и в четырех карциномах с преобладанием солидно-фолликулярных компонентов. Полагают, что такие морфологические особенности опухолевой ткани связаны со структурой партнерского полипептида, входящего в состав химерного комплекса *RET/PTC*. В модельных экспериментах на культуре клеток было показано, что мутация *RET/PTC3* имеет более сильный митогенный потенциал, чем *RET/PTC1* [8]. В ряде публикаций продемонстрировано, что *RET/PTC3*-положительные новообразования характеризуются более агрессивным течением, например экстратиреоидным распространением, быстрым ростом и частым метастазированием [6, 7, 10]. За исключением гистологических особенностей ПРЦЖ, сравнительный анализ, проведенный в данной работе, не выявил других клинико-морфологических различий между опухолями, несущими перестройки *RET/PTC1* и *RET/PTC3*. Более того, во всех трех *RET/PTC*-положительных случаях с инвазией капсулы щитовидной железы выявлен

онкопротеин RET/PTC1. На наш взгляд, для более определенного заключения о роли этих молекулярных нарушений в течение ПРЦЖ требуется обобщение результатов исследований большого количества однородных по гистологическому строению карцином данной локализации. При этом анализ полученного экспериментального материала не только позволит расширить существующее представление о механизмах трансформации тиреоцитов в злокачественные клетки, но и сможет найти адекватное применение в практической медицине – в разработке новых дополнительных критериев диагностики папиллярного рака и индивидуализации лечения.

Заключение

1. В исследованной серии ПРЦЖ у взрослых частота перестроек протоонкогена *c-ret* не превышала 20% с одинаковой распространенностью вариантов *RET/PTC1* и *RET/PTC3*.

2. *RET/PTC*-положительные новообразования характеризуются экстратиреоидным распространением и повышенной частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи. Такая особенность данного вида карциномы требует проведения тотальной тиреоидэктомии с обязательной шейной лимфодиссекцией, даже в случаях с непальпируемыми или плохо визуализированными лимфоузлами.

3. Установлено отсутствие взаимосвязи структурных мутаций *RET/PTC* с полом, возрастом, размером, стадией заболевания и характером роста опухоли.

Литература

1. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – СПб.: Питер, 2006. – 368 с.
2. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements in thyroid tumors from patients who had received external radiation / A. Bounacer [et al.] / *Oncogene*. – 1997. – Vol. 15. – P. 1263-1273.
3. Prevalence and distribution of ret/ptc 1, 2 and 3 in papillary thyroid carcinoma in New Caledonia and Australia / E. L. Chua [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2733-2739.
4. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence

- in situ hybridization / R. Corvi [et al.] // *Lab. Invest.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1639-1645.
5. Lam, K. Y. High prevalence of RET proto-oncogene activation (RET/PTC) in papillary thyroid carcinomas / K. Y. Lam, C. Y. Lo, P. S. Leung // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 741-745.
6. RET/PTC may be associated with local invasion of thyroid papillary carcinoma / H Miki [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 71. – P.76-82.
7. Nikiforov, Y. E. The molecular pathways induced by radiation and leading to thyroid carcinogenesis / Y. E. Nikiforov // *Cancer Treat. Res.* – 2004. – Vol. 122. – P. 191-206.
8. The *RET/PTC3* oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids / D. J. Powell [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 5523–5528.
9. RET/PTC activation does not influence clinical and pathological features of adult papillary thyroid carcinomas / E. Puxeddu [et al.] // *Eur. J. Endocrin.* – 2003. – Vol. – 148. – P. 505-513.
10. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implication / H. M Rabes [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P.1093-1103.
11. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia / S. L. Sugg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 4116-4122.
12. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs / eds. R. A. DeLellis, P. U. Hetz, C. Eng. – Lyon: IARC Press. – 2004.

Поступила 08.01.2008 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.



© ГОЛУБЦОВ В.В., КРЫЛОВ Ю.В., 2008

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ И БЕЗ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕЧЕНИ

ГОЛУБЦОВ В.В.*, КРЫЛОВ Ю.В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**

*Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро***

Резюме. Установлено, что при наличии персистенции герпетической инфекции в печени достоверно чаще и раньше развиваются тяжелые фиброзные изменения, более выражена гиперплазия и пролиферация клеток РЭС, жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм гепатоцитов и образование телец Каунсильмена. Показано, что у мужчин с хроническим гепатитом С и персистенцией герпетической инфекции в печени достоверно чаще развиваются тяжелые фиброзные изменения, выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС, жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм клеток и ядер, образование телец Каунсильмена по сравнению с мужчинами с хроническим гепатитом С без персистенции герпетической инфекции.

У женщин с хроническим гепатитом С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени достоверных различий по морфологическим и лабораторным показателям не получено.

Отсутствие достоверных различий по лабораторным показателям и активности воспаления между хроническими гепатитами С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени, а также наличие внутриядерных герпетических включений II типа и более частое развитие тяжелых фиброзных изменений позволяет рассматривать персистенцию герпетической инфекции при хроническом гепатите С как хроническую вялотекущую медленно прогрессирующую инфекцию.

Ключевые слова: персистенция, герпетическая инфекция, хронический гепатит С, клиничко-морфологическая характеристика.

Abstract. Severe fibrotic changes were determined to appear more often in case of the persistence of herpetic infection in the liver. Hyperplasia and cellular proliferation of the reticuloendothelial system, fatty dystrophy of hepatocytes, polymorphism of hepatocytes and formation of Councilman's bodies were observed. It was found that severe fibrotic changes, more clearly marked hyperplasia and cellular proliferation of the reticuloendothelial system, fatty dystrophy of hepatocytes, polymorphism of hepatocytes and formation of Councilman's bodies develop more frequently in men with chronic hepatitis C and the persistence of herpetic infection in the liver than in men with chronic hepatitis C without the persistence of herpetic infection.

The reliable differences in morphological and laboratory characteristics were not obtained in women suffering from chronic hepatitis C with the persistence of herpetic infection in the liver and without it.

The persistence of herpetic infection in case of chronic hepatitis C may be considered as a chronic slowly progressing infection with flaccid course because of the absence of reliable differences in morphological and laboratory characteristics and inflammatory activity between chronic hepatitis with the persistence of herpetic infection in the liver and chronic hepatitis without the persistence of herpetic infection in the liver as well as the presence of intranuclear herpetic II type inclusions and more frequent development of severe fibrotic changes.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, р. тел. 22-41-82. – Голубцов В.В.

В настоящее время является общепризнанной возможность поражения печени вирусами из семейства *Herpesviridae*. Наибольшее значение они имеют в раннем детском возрасте. У взрослых наиболее часто подобные гепатиты связывают с вирусом простого герпеса 1-го типа, а у беременных и 2-го типа [1].

При ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, а также у больных, получающих цитостатическую терапию при лечении онкологических заболеваний и при трансплантации органов, в печени обнаруживают вирусы цитомегалии, Эпштейна-Барра, а также вирусы герпеса 6-го и 7-го типов. В отдельных наблюдениях выявлены поражения печени при генерализованной форме опоясывающего лишая (вирус герпеса 3-го типа). В части наблюдений описывают и сочетанное поражение вирусами гепатита и герпеса [1].

Имеются данные о том, что вирус простого герпеса (ВПГ) способен персистировать и поражать ткани и органы всех 3-х эмбриональных зачатков [2]. В частности, он способен к репликации в купферовских клетках, а также и в других клетках мононуклеарного ряда, а при некоторых условиях и в гепатоцитах [1]. В подавляющем большинстве случаев поражения печени возникают на фоне генерализованной инфекции с преимущественно гематогенной диссеминацией возбудителя [3, 4]. Вместе с тем, имеются работы, позволяющие предполагать существование и других недостаточно изученных форм взаимодействия вируса герпеса с клетками печени, в частности, свидетельствующие о возможном участии ВПГ в развитии хронических поражений печени, что было подтверждено функциональными и структурными изменениями печени, обнаруженными при биохимических и морфологических исследованиях [1, 5]. Роль герпес-вирусов в течении хронических диффузных поражений печени в т.ч. при вирусных гепатитах остается практически не изученной.

Целью исследования являлось изучение значения персистенции ВПГ 1-го типа в течении хронического вирусного гепатита С путем сравнения клинико-морфологических

показателей хронических вирусных гепатитов С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени.

Методы

Изучены 37 биоптатов печени больных с установленным диагнозом хронического гепатита С (на основании определения РНК-НСV в полимеразной цепной реакции и анти-НСV в ИФА). Исследуемые биоптаты фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, готовили гистопрепараты по стандартным методикам [3, 6]. Для гистологического исследования применяли окраску гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методу Ван-Гизона.

Вначале нами было произведено исследование этих биоптатов печени на наличие антигенов вируса простого герпеса I типа методом флюоресцирующих антител (из 37 случаев положительными были 12, что составляет 32,4% от всех случаев гепатита С). В соответствии с полученными данными все случаи были разделены на 2 группы: первая - хронические гепатиты С с персистенцией герпетической инфекции в печени (12 случаев), вторая - хронические гепатиты С без персистенции герпетической инфекции в печени (20 случаев).

Степень активности процесса оценивали с использованием полуколичественного анализа определения гистологического индекса активности (ГИСА), предложенного R. Knodell и соавт. [7], который учитывает в баллах следующие морфологические компоненты хронического гепатита: некрозы гепатоцитов, дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат, изменения синусоидов и поражение желчных протоков. Стадию заболевания (степень его хронизации) определяли с помощью полуколичественного анализа гистологического индекса стадии заболевания (ГИСХ), разработанного Серовым В.В и соавт. [8], который учитывает в баллах степень выраженности фиброза.

Биохимическая оценка хронических вирусных гепатитов С осуществлялась путем изучения таких параметров, как общий, пря-

мой и непрямой билирубин, АлАТ, АсАТ, определялся коэффициент Де Ритиса как отношение АсАТ/АлАТ и равный в норме 1,33 (при заболеваниях сердца он увеличивается, при болезнях печени уменьшается) [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднестатистическое значение, s – среднее квадратическое отклонение. При сравнении средних величин двух групп первоначально определяли характер распределения значений переменных. Так как в исследуемых выборках отсутствовало подчинение закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также имелись случаи малых выборок, применялись методы непараметрической статистики. Степень достоверности различий средних величин изучаемых показателей внутри групп и при сравнении независимых выборок оценивали с помощью критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни [10]. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции (r) и определением степени его достоверности для сравнения изучаемых показателей между собой с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях отличия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе по полу и возрасту больные распределились следующим образом: в 3-х случаях были женщины, что составило 25% от всех случаев данной группы, в возрасте от 22 до 37 лет (средний их возраст составил 29 ± 3 года), в 9-ти – мужчины (75%) в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст этой группы составил 27 ± 5 лет). Общий средний возраст 1-й группы составил 28 лет ± 1 год.

Во 2-й группе по полу и возрасту больные распределились следующим образом: в 9-ти случаях были женщины, что составило 36% от всех случаев данной группы, в возрасте от 19 до 45 лет (средний их возраст составил 18 лет ± 2 года), в 16-ти – мужчины (64%) в возрасте от 19 до 48 лет (средний

возраст этой группы составил также 18 лет ± 3 года). Общий средний возраст 2-й группы составил 18 ± 0 лет.

По степени активности в целом в 1-й группе высокая степень активности гепатита наблюдалась в 3-х случаях, что составило 25% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 7-ми случаях (58,4%), слабая – в 2-х (16,6%). Суммарно высокая и умеренная степень активности составляли 10 случаев (83,4%). При этом у женщин высокая степени активности гепатита наблюдалась в 1-м случае, что составило 8,4% от всех случаев 1-й группы, умеренная – в 2-х (16,6%), слабая – 0 случаев. Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у женщин составили 25%. У мужчин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 2-х случаях, что составило 16,7% от всех случаев 1-й группы, умеренная – в 5-ти (41,7%), слабая – в 2-х (16,6%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у мужчин составили 58,4%.

По степени активности в целом во 2-й группе больных высокая степень активности гепатита наблюдалась в 5-ти случаях, что составило 20% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 15-ти случаях (60,0%), слабая – в 5-ти (20,0%). Суммарно высокая и умеренная степени активности составляли 20 случаев (80,0%). При этом у женщин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 2-х случаях, что составило 8% от всех случаев 2-й группы, умеренная – в 6-ти (24%), слабая – в 1-м случае (4%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у женщин составили 32%. У мужчин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 3-х случаях, что составило 12% от всех случаев 2-й группы, умеренная – в 9-ти (36%), слабая – в 4-х (16%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у мужчин составили 48%.

В 1-й группе в целом тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 5 случаях, что составило 41,7% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 3-х (25%), слабая – в 4-х (33,3%). Суммар-

но тяжелая и умеренная степень фиброзных изменений наблюдалась в 8-ми случаях (66,7%). При этом у женщин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 2-х случаях, что составило 16,7% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 1-м случае (8,3%), слабая - 0 случаев, суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 25% от всех случаев 1-й группы. У мужчин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 3-х случаях, что составило 25% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 2-х случаях (16,7%), слабая - в 4-х (33,3%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 41,7% от всех случаев 1-й группы.

Во 2-й группе больных тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 2-х случаях, что составило 8,0% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная - в 2-х (8,0%), слабая - в 21-м (84,0%). Суммарно тяжелая и умеренная степень фиброзных изменений наблюдалась в 4-х случаях (16,0%). При этом у женщин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 1-м случае, что составило 4% от всех случаев 2-й группы, умеренная - 0 случаев, слабая - в 8-ми случаях (32%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 4% от всех случаев 2-й группы. У мужчин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 1-м случае, что составило 4% от всех случаев 2-й группы, умеренная - в 2-х случаях (8%), слабая - в 13-ти (52%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 12% от всех случаев 2-й группы.

В таблице 1 приводится сравнительная характеристика морфологических изменений при хроническом гепатите С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени.

Важно отметить, что во всех случаях гепатита С с персистенцией герпетической инфекции в печени в ядрах гепатоцитов, эпителия желчных протоков, эндотелии синусоидов, в клетках Купфера отмечались герпетические включения II типа. Это указывает на длительное существование вируса в печени (месяцы или даже годы).

Средние показатели оцениваемых биохимических параметров в целом в 1-й группе составляли: общий билирубин - $94,12 \pm 5,69$ ммоль/л, прямой - $37,03 \pm 3,56$ ммоль/л, непрямой - $56,25 \pm 4,70$ ммоль/л, АлАТ - $131,63 \pm 7,49$ Е/л, АсАТ - $109,23 \pm 5,79$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,93 \pm 0,31$. У женщин средний показатель общего билирубина составил $122,70 \pm 12,83$ ммоль/л, прямого - $56,66 \pm 8,09$ ммоль/л, непрямого - $66,03 \pm 7,84$ ммоль/л, АлАТ - $141 \pm 8,66$ Е/л, АсАТ - $100 \pm 8,0$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,86 \pm 0,32$. У мужчин средний показатель общего билирубина составил $84,65 \pm 4,83$ ммоль/л, прямого - $30,5 \pm 2,62$ ммоль/л, непрямого - $53,11 \pm 8,95$ ммоль/л, АлАТ - $128,51 \pm 8,09$ Е/л, АсАТ - $101,11 \pm 3,39$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,94 \pm 0,31$.

Средние показатели оцениваемых биохимических параметров в целом во 2-й группе составляли: общий билирубин - $68,08 \pm 6,24$ ммоль/л, прямой - $22,62 \pm 3,54$ ммоль/л, непрямой - $45,50 \pm 6,53$ ммоль/л, АлАТ - $149,90 \pm 8,09$ Е/л, АсАТ - $92,80 \pm 5,10$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,65 \pm 0,18$. У женщин средний показатель общего билирубина составил $102,20 \pm 5,45$ ммоль/л, прямого - $40,35 \pm 1,47$ ммоль/л, непрямого - $61,83 \pm 1,35$ ммоль/л, АлАТ - $99,90 \pm 5,12$ Е/л, АсАТ - $77,25 \pm 8,10$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,70 \pm 0,14$. У мужчин средний показатель общего билирубина составил $48,92 \pm 2,91$ ммоль/л, прямого - $12,66 \pm 2,30$ ммоль/л, непрямого - $36,28 \pm 5,88$ ммоль/л, АлАТ - $178,0 \pm 9,88$ Е/л, АсАТ - $101,50 \pm 8,05$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,60 \pm 0,15$.

Заключение

1. При персистенции герпетической инфекции в печени достоверно чаще по сравнению с гепатитом С без персистенции герпетической инфекции развиваются тяжелые фиброзные изменения ($p=0,029$), выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС ($p=0,036$), жировая дистрофия гепатоцитов ($p=0,044$), полиморфизм клеток и ядер ($p=0,011$), образование телец Каунсильмена ($p=0,011$).

Таблица 1

Признак	Гепатит С + герпес (кол-во случаев) / в %	Гепатит С (кол-во случаев) / в %	Достоверность различий между группами (p)
Гиперплазия и пролиферация РЭС+эндотелия:	n=12	n=25	
- слабая	1/8,3	10/40,0	0,685
- умеренная	1/8,3	12/48,0	1,0
- выраженная	10/83,4	3/12,0	0,036
Пролиферация желчных протоков:			
- слабая	10/83,4	12/48,0	0,142
- умеренная	2/16,6	13/52,0	0,271
Гидропическая дистрофия:			
- слабая	4/33,3	10/40,0	0,753
- умеренная	6/50,0	12/48,0	0,310
- выраженная	2/16,6	3/12,0	0,271
Жировая дистрофия:			
- слабая	2/16,6	21/84,0	0,554
- умеренная	1/8,3	2/8,0	0,715
- выраженная	9/75,0	2/8,0	0,044
Балонная дистрофия:			
- слабая	10/83,4	18/72,0	0,173
- умеренная	1/8,3	5/20,0	0,138
- выраженная	1/8,3	2/8,0	0,400
Цепочки лимфоцитов:			
- малое кол-во	6/50,0	15/60,0	0,554
- умеренное кол-во	6/50,0	6/24,0	0,374
- большое кол-во	0/0	4/16,0	0,685
Воспалительная инфильтрация:			
-лимфо-гистиоцитарное	8/66,7	9/36,0	0,463
- только лимфоциты	4/33,3	16/64,0	0,779
Перипортальное воспаление:			
- слабое	2/16,6	15/60,0	0,401
- умеренное	8/66,7	6/24,0	0,085
- выраженное	2/16,6	4/16,0	0,248
Воспаление внутри долек:			
- слабое	10/83,4	23/92,0	0,225
- умеренное	2/16,6	2/8,0	0,063
Воспаление в портальных трактах:			
- слабое	4/33,3	12/48,0	0,093
- умеренное	8/66,7	13/52,0	0,105
Перипортальные некрозы:			
- части трактов	10/83,4	21/84,0	0,361
- всех трактов	2/16,6	4/16,0	0,592
Тельца Каунсильмена (малое количество)	10/83,4	3/12,0	0,011
Полиморфизм ядер и гепатоцитов (ядер слабый, гепатоцитов - умеренный)	12/100	6/24,0	0,011

2. У мужчин с хроническим гепатитом С и персистенцией герпетической инфекции в печени достоверно чаще развиваются тяжелые фиброзные изменения ($p=0,043$), выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС ($p=0,007$), жировая дистрофия гепатоцитов ($p=0,017$), полиморфизм клеток и ядер ($p=0,017$), образование телец Каунсильмена ($p=0,011$) по сравнению с мужчинами с хроническим гепатитом С без персистенции герпетической инфекции.

У женщин с хроническим гепатитом С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени достоверных различий по морфологическим и лабораторным показателям не получено.

3. Отсутствие достоверных различий по лабораторным показателям и активности воспаления между хроническими гепатитами С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени, а также наличие внутриядерных герпетических включений II типа и более частое развитие тяжелых фиброзных изменений позволяют рассматривать персистенцию герпетической инфекции при хроническом гепатите С как хроническую вялотекущую медленно прогрессирующую инфекцию.

4. Так как при хроническом гепатите С с персистенцией герпетической инфекции в печени отсутствуют корреляционные связи между полиморфизмом клеток и ядер с воспалением и дистрофией гепатоцитов, с одной стороны, а также между образованием телец Каунсильмена и воспалением, с другой стороны, как это наблюдается при хроническом гепатите С без персистенции герпетической инфекции в печени, то достоверно более выраженный полиморфизм клеток и ядер, образование телец Каунсильмена следует рассматривать как результат персистенции герпетической инфекции.

5. Наличие обратной корреляционной связи между возрастом и фиброзом при гепа-

тите С с персистенцией герпетической инфекции в печени указывает на более раннее развитие фиброзных изменений в печени по сравнению с гепатитом С без персистенции герпетической инфекции при котором наблюдается прямая корреляционная связь.

Литература

1. Комарова, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени: практическое руководство / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 1999. – С. 115.
2. Недзьведь, М. К. Морфологическая характеристика герпетической инфекции у человека / М. К. Недзьведь, С. А. Гузов // Актуальные проблемы биологии и медицины: сборник научных трудов сотрудников МГМИ. – Минск, 1996. – С. 107.
3. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция / А. Г. Коломиец [и др.]; под общ. ред. В. И. Вотякова, А. Г. Коломийца. – Минск: Наука и техника, 1992. – 351 с.
4. Индикова, М. Г. Патологическая анатомия инфекции, вызванной вирусом простого герпеса у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Индикова. – Л., 1986. – 26 с.
5. Моделирование и характеристика поражений печени при герпетической инфекции / А. Б. Терешко [и др.] // Медицинские новости – 1999. – № 4. – С. 120-124.
6. Цинзерлинг, А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А. В. - Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 1993. – С. 78-84.
7. Formulation and application of numerical scoring system for assessing, histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell [et al.] // Hepatology. – 1983. – Vol. 1. – P. 431-435.
8. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Арх. Патологии. – 1996. – № 4. – С. 61-67.
9. Чиркин, А. А. Диагностический справочник терапевта / А. А. Чиркин, А. Н. Окороков, И. И. Гончарик. – Мн., 1992. – С. 466.
10. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград: Медицина, 1973. – 141 с.

Поступила 18.01.2008 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ И ПОВЕДЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА

БОГДАНОВ А.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра психиатрии и наркологии*

Резюме. В статье приводится анализ поведенческих нарушений, возникших в результате снижения или исходно сниженного сывороточного холестерина и его взаимосвязь со смертностью от несчастных случаев, импульсивностью, агрессией и суицидальным поведением. В обзоре представлены доказательства многих авторов о наличии достоверной ассоциации низкого уровня холестерина сыворотки крови с жестокостью при парасуициде, возможностью использования данного доступного параметра как потенциального индикатора риска тяжких насильственных действий при суицидальном поведении и депрессии, указывается на непосредственное взаимоотношение сывороточного холестерина с эмоциональной и интеллектуальной деятельностью, стрессом.

Ключевые слова: гипохолестеринемия, агрессия, суицид, депрессия, стресс, эмоции.

Abstract. The present article deals with the analysis of behavioural disorders, resulting from reduced or initially low serum cholesterol and the influence of low serum cholesterol on death rate from accidents, impulsiveness, aggression or suicidal behaviour.

In this review the arguments of many authors concerning the existence of reliable association between low cholesterol level in blood serum and cruelty on parasuicide are presented, the possibility to use this accessible parameter as a potential risk indicator of severe violent actions in case of suicidal behaviour and depression is pointed out. The view about interconnection of serum cholesterol with emotional and intellectual activity as well as stress is expressed.

Продолжаются дебаты относительно возможной связи холестерина сыворотки крови со смертностью от несчастных случаев и такими психическими расстройствами, как импульсивность, агрессия и суицидальное поведение. По мнению многих авторов, агрессивное деструктивное поведение, влекущее за собой насилие и насильственную смерть, давно признано медицинской проблемой, требующей неотложного вмешательства врачей-психиатров и в том числе врачей первичной медицинской помощи [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Golomb В.А. с соавт. [8] провела рандомизированный мета - анализ многочисленных экспериментальных исследований, где использовалась гипохолестеринемическая терапия. Было обнаружено повышение часто-

ты насильственной смерти не только у лиц, получавших гипохолестеринемическую терапию при сердечно-сосудистой патологии, но и в эксперименте у здоровых. Существующие публикации последних лет подтверждают наличие реальной связи низких или сниженных показателей холестерина от его исходного уровня с нарушением поведения. Возможные неблагоприятные эффекты низких или сниженных концентраций холестерина сыворотки крови, по данным Wardle J. с соавт. [9], затронули важные научно-практические вопросы. Эти наблюдения побудили выдвинуть предположение, что поведенческие или эмоциональные расстройства могут быть частью процесса, связывающего липиды и случайную смерть.

Целью настоящей работы было выяснение наличия непосредственной связи между уровнем холестерина и поведенческими нарушениями. Получить ответ на вопрос о воз-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии, р. тел.20-11-91. – Богданов А.С.

можных неблагоприятных последствиях низких или сниженных концентрациях холестерина сыворотки крови и оценить накопленные данные для возможного использования уровня холестерина как инструмента прогноза агрессии и аутоагрессии.

Влияние гипохолестеринемической терапии и диеты на поведение

Еще в 1990 году публикации Muldoon M.F. с соавт. [10] привлекли внимание к обмену липидов. Обнаружено существенное уменьшение числа смертельных случаев от коронарной недостаточности при снижении повышенного общего холестерина у лиц среднего возраста путем применения диетических мероприятий, лекарственной терапии или тем и другим способом, в то время как общая смертность среди населения при этом не снижалась. Подобное несоответствие возникло в результате существенного увеличения смертельных эпизодов от несчастных случаев, убийств и самоубийств пациентов. Впоследствии многочисленные эпидемиологические обследования показали, что низкий плазменный холестерин был связан с депрессивным состоянием у пациентов [концентрация холестерина ниже 4,14 ммоль/л] [5, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Соответствующие результаты, правда, на несколько меньшем количестве пациентов, подтверждали подобные наблюдения в последующих публикациях [3, 17, 18 19]. В других же публикациях, при обследовании значительного количества населения, сообщалось о наличии ассоциаций между низким холестерином и травматическим, суицидальным поведением [13, 20]. Несколько позже целенаправленные исследования по выявлению связи между суицидальными тенденциями и сниженным или исходно низким холестерином сыворотки крови у мужчин подтвердили результаты ранее опубликованных работ [21]. Однако появлялись отдельные публикации, которые сообщали об отсутствии непосредственной зависимости депрессивного состояния [22 23, 24] и суицидального поведения [25, 3, 26] от низких концентраций холестерина.

В свое время в американских группах здоровья, с целью снижения риска сердечно-сосудистой патологии и других атеросклеротических расстройств, рекомендовали эффективный и безопасный диетический способ отказа от потребления насыщенного жира и холестерина. Накопленный Kaplan J.R. с соавт. [27] материал в данных группах о низком уровне холестерина сыворотки крови свидетельствовал об увеличении смертности преимущественно от несчастных случаев и суицидов. Помимо этого, авторы также провели исследование социального поведения обезьян мужского пола, которым выдавали в течение двух лет различную по содержанию холестерина диету. Данная диетическая манипуляция закончилась тем, что в группе с увеличенным содержанием холестерина были выявлены высокие показатели общего холестерина сыворотки крови и снижение липопротеида высокой плотности. По окончании опыта уровень агрессивных тенденций в этой группе был ниже, поведение обезьян носило более благоразумный характер [28]. Дальнейшая разработка гипотезы зависимости плазменного холестерина от диеты в исследованиях на обезьянах обнаружила тенденцию увеличения импульсивных и насильственных действий в поведении животных при снижении уровня плазменного холестерина. По мнению авторов, изменения в поведении обезьян наступили через механизм вовлечения в процесс центральной серотонинэргической активности. Предварительные исследования показали, что применение диеты или медикаментозных препаратов для снижения холестерина крови и предотвращения сердечно-сосудистых расстройств сопровождается увеличением смертных случаев вследствие аутоагрессии или применения насилия. Hawthorn K. с соавт. [29], Bovbjerg V. E. с соавт. [30] подтвердили связь повышенного риска агрессивного и аутоагрессивного поведения, обусловленного применением препаратов, понижающих уровень холестерина крови. Подобные результаты были получены Kunigi H. [31] при изучении смертности от сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на ее снижение, уровень смертности от суицидов и несчастных случа-

ев возрастал среди пациентов с пониженным холестерином сыворотки крови. Как полагает Golomb B.A с соавт. [8], выгода назначения гипохолестеринемической терапии для предотвращения сердечной патологии достаточно обоснована. Но, несмотря на это, возникало противоречие относительно возможных неблагоприятных эффектов, связанных с приемом статинов, который являлся наиболее распространенным в США лекарственным препаратом, понижающим уровень холестерина. Препарат вызывал негативные последствия, воздействуя на познавательную функцию, настроение, а также приводил к поведенческим нарушениям в виде агрессии и насилия. Проведенный анализ литературы позволяет считать, что при назначении гипохолестеринемической терапии могут иметь место как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты и требуется дальнейшее их изучение для установления приемлемого баланса между ними. Высказывалась и противоположная точка зрения по этому поводу. Wardle J. с соавт. [9] получил результаты, которые не подтверждали гипотезу зависимости эмоциональных изменений от медикаментозного снижения концентрации холестерина в сыворотке крови. В течение трех лет большая группа населения принимала simvastatin в дозе 20-40 мг ежедневно. Анкетное тестирование настроения до назначения препарата и в конце эксперимента не показало достоверных различий.

Гипохолестеринемия при депрессии и суицидальном состоянии

Manfredini R. с соавт. [32] сообщили, что назначение препаратов, снижающих уровень холестерина с целью предотвращения сердечно-сосудистых расстройств и уменьшения риска смертельного исхода от данных заболеваний не приводило к увеличению числа аутоагрессивных проявлений по сравнению с контрольной группой, где применялось плацебо. Особый интерес представляет исследование Favaro A. с соавт. [33]. Рассматривались суицидальные тенденции при нервной анорексии и взаимосвязь нарушенного пищевого поведения, приводящего к снижению метабо-

лической активности, с сывороточным холестерином. Результаты, полученные в исследовании, показали, что субъекты с нереализованными суицидальными тенденциями, импульсивным или длительно протекающим вообразимым суицидальным поведением имели значительно более низкий уровень холестерина, чем пациенты без суицидальных тенденций. Уровни холестерина у всех пациентов отрицательно коррелировали с серьезностью депрессивных признаков, за исключением тех, у кого обнаружена абулимия. Мультифакторный анализ показал, что пищевые метаболические факторы, которые рассматривались в исследовании, не повлияли на соотношение между уровнем холестерина и представляемым и имеющим место суицидальным поведением. Несмотря на влияние важных метаболических механизмов, затрагивающих гипохолестеринемия, исследование только подтвердило наличие связи между низкими концентрациями холестерина и суицидоманией. Многие исследователи, связывающие низкое содержание холестерина в сыворотке крови со случаями аутоагрессивного поведения и насильственной смерти [34, 35, 36], отмечали, что природа их возникновения пока остается не до конца выясненной. Но такие факторы, как депрессия, бедный пищевой рацион или отсутствие аппетита, приводящие к низкому уровню холестерина в сыворотке крови, могут играть очевидную роль в возникновении агрессивного и аутоагрессивного поведения.

Таким образом, эпидемиологические и экспериментальные данные о существующей связи низкого уровня холестерина сыворотки крови с травматической смертью при медикаментозном его снижении может оказать неблагоприятное влияние на поведение некоторых индивидуумов [27, 28]. Болезненные состояния, которые сопровождают основное депрессивное психическое расстройство, также могут приводить к снижению уровня холестерина, в частности, от принимаемой низкокалорийной диеты, приводящей к потере веса. Возникающая аутоагрессия, непосредственно связанная с высокой смертностью в некоторых популяциях, объясняется болезнью или факторами, которые вызывают болезнь. Снижение

концентрации холестерина ведет к увеличению смертных случаях только тех лиц, которые были более предрасположены к психическим расстройствам, в отличие от контрольной группы, защищенной от этого эффекта [37, 38].

Анализ долгосрочных эпидемиологических исследований насильственной смерти и суицидального поведения показал высокий процент низкого уровня общего холестерина [ХС_СЫВОР) среди пациентов, у которых он был снижен посредством фармакотерапии или использованием диетических мероприятий [39]. Была постулирована связь между низким уровнем холестерина и более низкой деятельностью центральных серотонинэргических структур, ответственных в этом случае за импульсивное поведение. По данным же других авторов [40], низкие или сниженные концентрации холестерина сыворотки при терапевтических мероприятиях были связаны с увеличенным риском смерти от самоубийства.

В исследовании Gallerani M. с соавт. [18] было высказано мнение о том, что у лиц, совершивших парасуицид, могут быть низкие концентрации холестерина. Авторы оценивали пол, возраст, способ и жестокость исполнения парасуицида, психическое состояние при совершении аутоагрессивного действия, а также концентрации холестерина в сыворотке крови. Низкие концентрации холестерина были найдены у пациентов, совершивших парасуицид, при сравнении с контрольной группой независимо от пола, степени выраженности аутоагрессии. Кроме того, линейный регрессионный анализ показал различия в концентрациях холестерина в образцах крови, связанных с отрезком времени от совершенного парасуицида. Более низкие концентрации холестерина были обнаружены в случае взятия крови непосредственно после парасуицида. Alvarez J.C. с соавт. [37], продолжая изучение суицидального поведения, разделили исследуемых на две группы в зависимости от тяжести нанесенных себе повреждений. К одной группе отнесли лиц, совершивших суицидальные действия с особой жестокостью [нанесение себе тяжких телесных повреждений), а к другой – без насильственных действий по отношению к себе (отравле-

ние). Результаты показали наличие достоверной ассоциации низкого уровня холестерина с жестокостью при суицидальной попытке, а не с самим суицидальным действием непосредственно. Авторы указывали на необходимость проведения дальнейших исследований для возможности использования данного доступного параметра как потенциального индикатора риска тяжких насильственных действий при суицидальном поведении. В то же время, Kunigi H. [31], изучая суицидальные тенденции у лиц пожилого возраста, отмечал, что пациенты с низким уровнем холестерина имеют более выраженные депрессивные признаки и соответственно более активное суицидальное поведение, чем субъекты с высокими показателями сывороточного холестерина.

Steegmans P.H. с соавт. [41] предприняли попытку установить, имеют ли люди средних лет с возрастными низкими уровнями холестерина ($<$ или $=4.5$ ммоль/литр) более высокий риск депрессивных признаков по сравнению с группой людей, где уровень холестерина был в интервале между 6 и 7 ммоль/литр. Обследуемые с возрастными низкими уровнями холестерина показали последовательно более высокий риск наличия депрессивных признаков, чем во второй группе, независимо от возраста, использования алкоголя и существования хронических болезней. Различий между этими двумя группами в степени проявления враждебности, гнева и импульсивности выявлено не было. В связи с этим был сделан вывод, что субъекты с более низкими уровнями холестерина ($<$ или $=4.5$ ммоль/литр) имеют более высокую распространенность депрессивных признаков, чем те, у которых уровень холестерина находился между 6 и 7 ммоль/литр.

Уровень холестерина и гормоны

Интересны механизмы развития послеродовых психических расстройств, в частности депрессивного состояния. Известно, что перед родами возникает физиологическое увеличение в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов до пиковых концентраций с последующим быстрым их уменьшением в течение нескольких дней после родов.

Ploesckinger В. с соавт. [42] предположили, что быстрое падение концентрации липидов в плазме крови после родов может служить естественной моделью для проверки гипотезы о связи между уровнем концентрации липидов и настроением. Психическое состояние женщин определялось при помощи структурированного клинического интервью, основанного на DSM-III и при помощи шкалы самооценки Цунга (Zung) с вычислением коэффициентов корреляции между настроением и абсолютными концентрациями липидов и относительными изменениями в липидах сыворотки в дородовом и послеродовом периоде. Абсолютные концентрации холестерина не показали никакой существенной корреляции с состоянием настроения. Относительное уменьшение холестерина сыворотки достоверно коррелировало с оценкой настроения. Оказалось, что относительные показатели снижения холестерина после родов по сравнению с его дородовым уровнем имели высокую степень корреляции с появлением депрессивных симптомов, т.е. чем более выражено было это снижение, тем более выраженными были депрессивные симптомы. Полученные результаты показали зависимость между снижением холестерина и послеродовым депрессивным состоянием, которое осталось даже после коррекции прогестероном.

Оказалось, что и мужские половые гормоны также зависят от уровня холестерина. Мужской половой гормон testosterone propionate стимулирует эстерификацию мозгового холестерина. По данным Chakraborty S. [43], эстерифицированный холестерин отсутствует в мозгу крыс женского пола, а введение им тестостерона стимулирует эстерификацию. У кастрированных крыс мужского пола эстерифицированный холестерин мозга исчезает.

Психическая деятельность и холестерин

Patterson S. M. с соавт. [44] связывали уровни фракций сывороточного холестерина с психическим напряжением (mental stress), создаваемым математическими упражнениями. Косвенно оценивались в сыворотке кро-

ви гематокрит и гемоглобин. Результаты эксперимента показали значимое ($p < .001$) увеличение концентрации ХС_СЫВОР, ТГ_СЫВОР, ХС_ЛПНП, ХС_ЛПВП во время счета в уме, при этом сывороточный адреналин не изменялся. Результаты указывали на значимые ($p < .002$) увеличения гематокрита и гемоглобина, на 9,23% снижался плазменный объем во время арифметических операций. Снижение плазменного объема в свою очередь приводит к изменению концентрации ХС_СЫВОР, ТГ_СЫВОР, ХС_ЛПВП, ХС_ЛПНП. Эти результаты указывают на то, что арифметические операции вызывают существенное уменьшение плазменного объема и опосредованно увеличивают циркулирующие концентрации липидов, являясь вторичным результатом, за счет сосудистой проницаемости. В связи с этим был сделан вывод о необходимости учета изменения плазменного объема крови при проведении биохимических исследований.

Многочисленные исследования последних лет поддерживают взгляды на единый механизм, при котором острое психологическое напряжение вызывает повышение концентраций общего холестерина и его подфракций. Кроме того, повышение уровня холестерина может возникать в результате изменений в метаболизме самих липопротеинов. Vachon E.A. с соавт. [45] предприняли попытку проверить обе гипотезы посредством влияния на симпатические медиаторные ответы во время стресса, используя неселективный антагонист рецепторов лобеталол. Оценивались индексы сердечной деятельности (пульс, кровяное давление), индексы гемоконцентрации (гематокрит, гемоглобин), а также серологические липиды (ХС_СЫВОР, ТГ_СЫВОР, ХС_ЛПНП, ХС_ЛПОНП, ХС_ЛПВП, свободные жирные кислоты) до введения препарата, при введении препарата, после стресса и после отдыха. Лобеталол блокировал во время стресса повышение частоты сердечных сокращений, не изменяя кровяного давления или гемоконцентрацию и обусловленное стрессом повышение концентраций свободных жирных кислот и уровня ТГ_СЫВОР, но никак не влиял на повышение абсолютного уровня ХС_ЛПНП, ХС_ЛПВП, ХС_СЫВОР. Арифме-

тическая корреляция не показала увеличение ХС_ЛПНП, ХС_ЛПВП и показателей гемоконцентрации. Авторы установили, что активация симпатических отделов вегетативной нервной системы связана с повышением уровня свободных жирных кислот и триглицеридов.

Muldoon M.F. с соавт. [46] провели исследование, в котором сравнивали уровни холестерина сыворотки крови со значительными вариациями его концентраций в крови с выполнением интеллектуальной работы у здоровых лиц женского и мужского пола в возрасте от 25 до 60 лет. С увеличением возраста лучшие результаты были обнаружены в информационном и словарном субтестах Векслера у лиц с низким уровнем ХС_СЫВОР, ТГ_СЫВОР и ХС_ЛПНП. Тогда как при выполнении тестов, требующих проектирования и расчета, отражающих подвижность интеллекта, лучшая результативность была выявлена у субъектов с более высокими концентрациями ХС_ЛПНП и ХС_СЫВОР.

Eliaz P.K. с соавт. [47] проследили зависимость между познавательной деятельностью и уровнем общего холестерина у мужчин и женщин без признаков дементного состояния с сердечными расстройствами на протяжении нескольких лет. Определялась познавательная деятельность, в частности изучалась память, внимание, концентрация внимания, наличие абстрактного мышления, способность к формированию понятий и обобщений, организаторские способности. Полученные результаты указывали на линейную связь между общим холестерином и вниманием, наличием абстрактного мышления, способностью к счету и другими когнитивными функциями. Неудовлетворительные результаты выполнения предъявленных тестов показали участники с уровнем общего сывороточного холестерина ниже 200 mg/dL, чем лица с погранично высокими (200-239 mg/dL) и высокими уровнями ХС_СЫВОР (240 mg/dL и выше). Было высказано предположение, что естественно низкие уровни ХС_СЫВОР связаны, в большей степени, с недостаточной деятельностью когнитивных функций человека, такими, как абстракция, концентрация внимания и должностное функционирование.

Knox S.S. с соавт. [48] изучал соотношение психосоциальных факторов и ХС_СЫВОР у здоровой когорты белых и темнокожих мужчин и женщин в возрасте от 18 до 30 лет. С возрастом, по мнению авторов, уровни ХС_ЛПВП снижаются и увеличиваются концентрации ТГ_СЫВОР, ХС_ЛПНП, а коэффициент соотношения общего холестерина к холестерину высокой плотности увеличивался с увеличением образовательного уровня темнокожих мужчин. Противоположная динамика была выявлена у тех белых женщин, у которых более низкий атерогенный уровень положительно коррелировал с более высоким образованием. Кроме того, у женщин обнаружена положительная корреляция между проявлением враждебности и ТГ_СЫВОР, тогда как у мужчин данной особенности не выявлено. Отсутствовали значимые ассоциации липопротеидов независимо от цвета кожи, половых различий у обследованных с поведением типа А. Несмотря на суженный диапазон плазменных липидов, полученные данные подтверждали вывод о том, что возрастающий образовательный уровень ассоциируется с более высоким атерогенным профилем, за исключением темнокожих мужчин, у которых он был более благоприятным.

Horsten M. с соавт. [49] в группе 300 здоровых женщин исследовали связь между низким уровнем холестерина сыворотки крови и психосоциологическими факторами, такими, как социальная поддержка, жизненное истощение, стрессовые жизненные факторы. Оказалось, что женщины с низким холестерином крови ($< \text{или} = 4,7$ ммоль/литр) обнаруживали в большей степени депрессивные проявления и недостаток социальной поддержки. Кроме того, депрессивное состояние находилось в существенной обратной линейной зависимости с ХС_ЛПВП. Низкий уровень холестерина высоко значимо был связан с недостатком социальной поддержки. Связь с другими изучаемыми факторами: с курением, потреблением алкоголя, индексом массы тела, объемом талии, менопаузой, возрастом и уровнем образования также оставалась значимой.

Анализ концентраций холестерина у осужденных показал достоверную связь меж-

ду уровнями холестерина и измерениями показателей восприятия слухового стимула эмоционального содержания. Guggenheim С. В. и Foster Н. J. [50] установили, что пациенты с низким уровнем холестерина имели повышенную чувствительность к эмоциональным сигналам, которые выражали гнев и печаль.

Интересное исследование провел Francis К. Т. [17]. Он сравнил показатели враждебности, депрессии, беспокойства с сывороточным холестерином у студентов на протяжении двух университетских семестров во время промежуточных и окончательных экзаменов. Обнаружена высокая корреляция с изменениями уровней тревожности и депрессии. Концентрации ХС_СЫВОР и подфракции низкой плотности, начиная с первого дня занятий, были значительно выше контрольного уровня и оставались на тех же величинах в течение семестра, а величины ХС_ЛПВП варьировали. Однако соотношение ХС_ЛПВП к ХС_СЫВОР дважды в квартал были значительно снижены, каждый раз приблизительно на десятый день после стресса.

Benton D. [51] исследовал студентов в эксперименте с реакций выбора. Регистрировались временные параметры движений и принятия решения. У девушек обнаружена достоверная связь исследуемых параметров с холестерином сыворотки крови. Более медленные ответы у них имели прямую корреляцию с низкими показателями холестерина. У студентов же мужского пола были выявлены нелинейные отношения между уровнем холестерина и временем принятия решений.

Заключение

Таким образом, напрашивается важное предположение, которое можно сделать в отношении наличия непосредственной связи между биологией липидов и психобиологией поведения. Но, учитывая накопленные данные, необходимо с осторожностью оценивать возникающий психический и биохимический компонент линейной зависимости. Очевидно, это весьма значимая научная проблема, при решении которой могут появиться новые представления о механизме аффективных и

поведенческие расстройств и, что более важно, о возможности их коррекции.

Литература

1. Alpert, E.J. Violence in intimate relationships and the practicing internist: new «disease» or new agenda? / E.J. Alpert // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 774–781.
2. Drossman, D.A. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. Review and recommendations / D.A. Drossman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 782–794.
3. Farchi, G. Coronary risk factors and survival probability from coronary and other causes of death / G. Farchi, A. Menotti, S. Conti // *Am. J. Epidemiol.* – 1987. – Vol. 126. – P. 400–408.
4. Flitcraft, A. From public health to personal health: violence against women across the life span / A. Flitcraft // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 800–802.
5. Flitcraft, A. Violence, values, and gender / A. Flitcraft // *JAMA* – 1992. – Vol. 267. – P. 3194–3195.
6. Koop, C.E. Violence in America: a public health emergency. Time to bite the bullet back / C.E. Koop, G.B. Lundberg // *JAMA* – 1992. – Vol. 267. – P. 3075–3076.
7. The «battering syndrome»: prevalence and clinical characteristics of domestic violence in primary care internal medicine practices / J. McCauley [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 737–746.
8. Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior and biochemistry / B.A. Golomb [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, N 2. – P. 153–162.
9. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration / J. Wardle [et al.] // *B.M.J.* – 1996. – Vol. 313. – P. 75–78.
10. Muldoon, M.F. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials / M.F. Muldoon, S.B. Manuck, K.A. Matthews // *B.M.J.* – 1990. – Vol. 301. – P. 309–314.
11. Hypocholesterolemia and affective disorders / C.J. Glueck [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 1994. – Vol. 308. – P. 218–225.
12. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality association / D. Jacobs [et al.] // *Circulation* – 1992. – Vol. 86. – P. 1046–1060.
13. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women / G. Lindberg [et al.] // *B.M.J.* – 1992. – Vol. 305. – P. 277–279.
14. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men / R.E. Morgan [et al.] // *Lancet* – 1993. – Vol. 341. – P. 75–79.
15. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men / P.H.A. Steegmans [et al.] // *B.M.J.* – 1996. – Vol. 312. – P. 221.
16. Effect of serum cholesterol levels on meta-chlorophenylpiperazine-evoked neuroendocrine responses in healthy subjects / T. Terao [et al.] // *Biol. Psychiatry* – 1997. – Vol. 41. – P. 974–978.

17. Francis, K.T. Psychologic correlates of serum indicators of stress in man: a longitudinal study / K.T. Francis // *Psychosomatic Medicine* – 1979. – Vol. 41, Iss. 8. – P. 617–628.
18. Serum cholesterol concentrations in parasuicide / M. Gallerani [et al.] // *B.M.J.* – 1995. – Vol. 310. – P. 1632–1636.
19. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide / M. Garland [et al.] // *Br. J. Psychiatry* – 2000. – Vol. 177, N 1. – P. 77–83.
20. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide / T. Partonen [et al.] // *Br. J. Psychiatry* – 1999. – Vol. 175. – P. 259–262.
21. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J.D. Neaton [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 1490–500.
22. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people / S.L. Brown [et al.] // *B.M.J.* – 1994. Vol. – 308. – P. 1328–1332.
23. Lack of relation of hostility, negative affect, and high-risk behavior with low plasma lipid levels in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / J.H. Markovitz [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1953–1959.
24. Serum cholesterol and risk of accidental or violent death in a 25-year followup / J. Pekkanen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149. – P. 1589–1591.
25. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations / Z. Chen [et al.] // *B.M.J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 276–282.
26. Plasma cholesterol concentration and mortality: the Whitehall study / G.D. Smith [et al.] // *JAMA* – 1992. – Vol. 267. – P. 70–76.
27. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys / J.R. Kaplan [et al.] // *Psychosom. Med.* – 1994. – Vol. 56. – P. 479–484.
28. Kaplan, J.R. The effects of fat and cholesterol on social behavior in monkeys. J.R. Kaplan, S.B. Manuck, C. Shively // *Psychosom. Med.* – 1991. – Vol. 53. – P. 634–642.
29. Low serum cholesterol and suicide / K. Hawton [et al.] // *British Journal of Psychiatry* – 1993. – Vol. 162. – P. 818–825.
30. Lipid-Lowering Medication and Risk of Injury / V.E. Bovbjerg [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1999. – Vol. 52, Iss. 12. – P. 1197–1200.
31. Kunugi, H. Low serum cholesterol and suicidal behavior / H. Kunugi // *Nippon Rinsho*. – 2001. – Vol. 59, N 8. – P. 1599–604.
32. The association of low serum cholesterol with depression and suicidal behaviours: new hypotheses for the missing link / R. Manfredini [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 247–257.
33. Total Serum Cholesterol and Suicidality in Anorexia Nervosa / A. Favaro [et al.] // *Psychosomatic Medicine* – 2004. – Vol. 66. – P. 548–552.
34. Risk of depression is higher in elderly patients with lowest serum cholesterol values / R. Rozzini [et al.] // *B.M.J.* – 1996. – Vol. 312, N 7041. – P. 1298–1299.
35. Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering / G. Weidner [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 820–823.
36. Zureik, M. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I / M. Zureik, D. Courbon, P. Ducimetiere // *B.M.J.* – 1996. – Vol. 313. – P. 649–651.
37. Low serum cholesterol in violent but not in non-violent suicide attempters / J.C. Alvarez [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2000. – Vol. 95, N 2. – P. 103–108.
38. Law, M. R. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol / M. R. Law, S. G. Thompson, N. J. Wald // *B.M.J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 373–379.
39. Ainiyet, J. Low concentration level of total serum cholesterol as a risk factor for suicidal and aggressive behavior / J. Ainiyet, J. Rybakowski // *Psychiatr. Pol.* – 1996. – Vol. 30, N 3. – P. 499–509.
40. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder / B. Spivak [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 99, N 4. – P. 300–304.
41. Higher Prevalence of Depressive Symptoms in Middle-Aged Men With Low Serum Cholesterol Levels / P. H. A. Steegmans [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2000. – Vol. 62, N 2. – P. 205–211.
42. Rapid decrease of serum cholesterol concentration and postpartum depression / B. Ploekinger [et al.] // *B.M.J.* – 1996. – Vol. 313. – P. 664.
43. Chakraborty, S. The influence of testosterone on brain cholesterol / S. Chakraborty // *Endokrinologie* – 1975. – Vol. 66, N 1. – P. 100–103.
44. Effects of acute mental stress on serum lipids: mediating effects of plasma volume / S.M. Patterson [et al.] // *Psychosomatic Medicine* – 1993. – Vol. 55, Iss. 6. – P. 525–532.
45. Effects of Hemoconcentration and Sympathetic Activation on Serum Lipid Responses to Brief Mental Stress / E. A. Bachen [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2002. – Vol. 64, N 4. – P. 587–594.
46. Serum cholesterol and intellectual performance / M.F. Muldoon [et al.] // *Psychosomatic Medicine* – 1997. – Vol. 59, Iss. 4. – P. 382–387.
47. Serum Cholesterol and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart study / P. K. Elias [et al.] // *Psychosomatic medicine* – 2005. – Vol. 67. – P. 24–30.
48. Psychosocial factors and plasma lipids in black and white young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study data / S.S. Knox [et al.] // *Psychosomatic Medicine* – 1996. – Vol. 58, Iss. 4. – P. 365–373.
49. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women / M. Horsten [et al.] // *Psychosom. Med.* – 1998. – Vol. 60, N 3. – P. 257.
50. Guggenheim, C.B. Serum cholesterol and perception of anger and sadness / C.B. Guggenheim, H.G. Jr. Foster // *Psychol. Rep.* – 1995. – Vol. 77, N 3. – P. 1343–1345.
51. Benton, D. Do low cholesterol levels slow mental processing? / D. Benton // *Psychosomatic Medicine* – 1995. – Vol. 57, Iss. 1. – P. 50–53.

Поступила 17.01.2008 г.

Принята в печать 18.01.2008 г.

БИОЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОЛИЗНОГО РАСТВОРА ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННОГО РАСТВОРА АНОЛИТА НЕЙТРАЛЬНОГО

ЧЕРКАСОВА О.А., БУРАК И.И., РАДИШЕВИЧ А.А., УРАЗОВА Н.И., ЛОПАТНЕВА И.И.

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

Резюме. Гипохлорит натрия, производимый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь) с бездиафрагменным реактором, и анолит нейтральный, производимый на установке типа «Аквамед» УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, можно применять для обеззараживания плавательных бассейнов. Целью данной работы было изучение бактерицидной и фунгицидной активности электролизного гипохлорита натрия и электрохимически активированного анолита нейтрального.

В результате исследований установлено, что электролизные водно-солевые растворы гипохлорита натрия и электрохимически активированные водно-солевые растворы анолита нейтрального обладают физико-химическими свойствами и биоцидной активностью, отвечающими предъявляемым требованиям к дезинфицирующим средствам, что позволяет рекомендовать их для практического применения в плавательных бассейнах. Фактор редукции составил $> 5 \lg$, что соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 «Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств». Растворы показали высокую биоцидную активность на поверхностях и в воде как в условиях эксперимента, так и в условиях практического применения в бассейне. Гипохлорит натрия в рабочей концентрации 0,25 % и 0,5 % и анолит нейтральный в рабочей концентрации 0,025 % вызывают полную гибель типовых тест-культур *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* в течение 30 и 60 минут с белковой нагрузкой и без нее. Дезинфицирующие растворы гипохлорита натрия и анолита нейтрального зарегистрированы Министерством здравоохранения Республики Беларусь и утверждены инструкции по их применению.

Ключевые слова: дезинфекция, гипохлорит натрия, анолит нейтральный, бактерицидная активность, фунгицидная активность.

Abstract. Sodium hypochlorite, received by means of «GPCN»-type apparatus, having no diaphragm reactor, of the closed joint-stock company «Belstroytechnologiya» (Minsk, the Republic of Belarus), and neutral anolyte, received by means of «AQUAMED»-type apparatus, having diaphragm reactor, of the unitary enterprise «Aquapribor» (Gomel, the Republic of Belarus) may be applied for swimming-pools disinfection. The aim of this investigation was to study the bactericidal and fungicidal activity of electrolytic sodium hypochlorite and electrochemically activated neutral anolyte.

The obtained results of the investigation show, that electrolytic water-salt solutions of sodium hypochlorite and electrochemically activated water-salt solutions of neutral anolyte possess physical and chemical properties and biocidal activity meeting the requirements to disinfectants that allows to recommend them for practical application in the swimming-pools. The reduction factor was $> 5 \lg$, that conforms to the SanRaN 21-112-99 «Normative parameters of safety and efficiency of disinfection means» requirements. The solutions have shown the high biocidal activity on surfaces and in water both in conditions of the experiment, and in practical application in the swimming-pool. Sodium hypochlorite in 0,25% and 0,5% working concentrations and anolyte neutral in 0,025% working concentration cause the complete destruction of the typical test-cultures *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* during 30 and 60 minutes with albuminous loading and without it. The disinfectant solutions of sodium hypochlorite and anolyte neutral have been registered by the Ministry of Health of the Republic of Belarus and the instructions on their application have been approved

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

Дезинфекция является одним из методов профилактики инфекционной заболеваемости [1]. Дезинфицирующие средства используются для проведения текущей и заключительной дезинфекции, профилактической дезинфекции в организациях здравоохранения, дошкольных и школьных учреждениях образования, спортивно-оздоровительных комплексах, коммунальных объектах, предприятиях общественного питания, пищевой промышленности, транспорта [2]. Важное значение имеет использование дезинфицирующих средств в плавательных бассейнах при санитарной обработке воды, поверхностей помещений и оборудования с целью предотвращения передачи возбудителей ряда инфекционных заболеваний среди посетителей и персонала бассейна [3-5].

При выборе дезинфицирующих средств предпочтение отдается средствам, обладающим широким спектром антимикробного действия, малой токсичностью, длительными сроками использования, медленным формированием резистентных вариантов микроорганизмов, низкой агрессивностью по отношению к материалам, экологической безопасностью, стабильностью при хранении и транспортировке, низкой стоимостью [1, 2, 6, 11]. На сегодняшний день этим требованиям отвечают электролизный гипохлорит натрия (ГПХН) и электрохимически активированный анолит нейтральный (АН) [1, 2, 6-11]. Выраженное бактерицидное, противовирусное и антигрибковое действие растворов позволяет практически неограниченно применять их в качестве эффективных дезинфицирующих средств, не оказывающих вредного влияния на окружающую среду из-за отсутствия свободного хлора и других токсических примесей [12].

Гипохлорит натрия, производимый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, и анолит нейтральный, производимый на установке типа «Аквamed» УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, можно применять для обеззараживания плавательных бассейнов [9]. Следует подчеркнуть, что отечественные установки на по-

рядок дешевле импортных и имеют некоторые преимущества перед российскими аналогами. Однако бактерицидная эффективность данных растворов до настоящего времени окончательно не изучена. В связи с этим, целью данной работы было изучение противомикробной активности электролизного гипохлорита натрия и электрохимически активированного анолита нейтрального.

Методы

Для изучения биоцидной активности использовались прозрачные, бесцветные растворы гипохлорита натрия и анолита нейтрального с запахом хлора 2 балла. Водородный показатель (рН, ед.) базового раствора гипохлорита натрия был 8,95, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП, мВ) – +871, содержание активного хлора (C_{ax} , мг/дм³) – 8067 и поверхностное натяжение ($\sigma \times 10^{-3}$, Дж/м²) – 70,1. рН анолита нейтрального для дезинфекции воды был 6,8 ед., ОВП – +958,5 мВ, $\sigma \times 10^{-3}$ – 72,64 Дж/м², C_{ax} – 426,28 мг/дм³. рН анолита нейтрального для дезинфекции поверхностей был 6,83 ед., ОВП – +950 мВ, $\sigma \times 10^{-3}$ – 72,54 Дж/м², C_{ax} – 250 мг/дм³.

Путем разбавления базового раствора гипохлорита натрия водопроводной водой были получены рабочие растворы с C_{ax} = 2500 и 5000 мг/дм³, анолит нейтральный использовался в исходной концентрации.

Выполнено 5 серий опытов. В первой серии опытов определяли противобактериальную активность гипохлорита натрия с C_{ax} = 2500 мг/дм³ и противогрибковую активность этого препарата с C_{ax} = 5000 мг/дм³, а также анолита нейтрального с C_{ax} = 250 мг/дм³, в количественном суспензионном методе без белковой нагрузки и с добавлением лошадиной сыворотки (ЛС) в отношении стандартных тест-культур из международной коллекции: *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, стандартизованные до 10^9 КОЕ/см³ [13]. Тест-культуры микробов выращивали в течение 18-24 часов при 37°C на скошенных МПА, тест-культуру кандид – в течение 48 часов при 24°C на скошенной плотной среде Сабуро. По 0,2

мл стандартизированных до 10^9 КОЕ/мл взвеси тест-культур в стерильном физрастворе добавляли к 1,8 мл дезинфектанта с концентрацией 0,25% для бактерий и 0,5% для грибов. Для контроля 0,2 мл взвеси тест-культур переносили в пробирку с 1,8 мл стерильной водопроводной воды. Тщательно перемешивали. По истечении 30 и 60 мин по 0,2 мл смеси переносили в пробирку с 1,8 мл нейтрализатора, перемешивали. Через 10 мин из смеси готовили разведения в стерильном физрастворе до 10^{-5} (для контроля до 10^{-6}). По 1 мл цельной смеси из пробирки с раствором нейтрализатора, а также разведений 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} высевали на чашки с плотной питательной средой Эндо – для кишечной палочки, желточно-солевым агаром – для стафилококка золотистого, Сабуро – для кандиды белой. Для контроля по 0,02 мл разведений 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} для бактерий и разведений 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} для грибов высевали на сектора чашек с теми же средами. После инкубации в термостате при 37°C в течение 48-72 часов подсчитывали среднее число живых бактерий в контроле, число выживших бактерий в опыте (КОЕ/мл), определяли десятичные логарифмы и фактор редукции (RF) числа бактерий в опыте по сравнению с контролем. Для установления влияния белковой нагрузки на уровень противомикробной и противогрибковой активности дезинфектантов лошадиную сыворотку до достижения 20% вносили в физраствор, в котором суспензировали тест-культуры бактерий [13-15].

Во второй серии опытов изучали биоцидную активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального в качественном и количественном методе, основанном на контаминации резиновых тест-объектов культурами тест-микробов. Для этого кусочки стерильной резиновой трубки Ø 6-7 мм и длиной 10 мм заливали взвесью суточных агаровых тест-культур в физиологическом растворе. Через 5 мин тест-объекты переносили на стерильную фильтровальную бумагу в чашке Петри и оставляли до высыхания. После чего тест-объекты по 8 штук помещали в пустые стерильные флаконы с 0,25% и 0,5% растворами дезинфектантов, перемешивали. По истечении экс-

позиции (30 и 60 мин) по два тест-объекта переносили в пробирки с раствором нейтрализатора, встряхивали. Через 10 мин тест-объекты переносили в пробирки с мясопептонным бульоном (МПБ) (каждый тест-объект в отдельную пробирку). Для контроля контаминированные тест-объекты заливали стерильной водопроводной водой на 60 мин, по истечении экспозиции переносили в пробирки с раствором нейтрализатора на 10 мин, а затем - в пробирки с МПБ. Посевы инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов. Затем петлей производили высев на сектора чашек со средами ЖСА, Эндо, Сабуро. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 часов. Результаты учитывали по наличию или отсутствию роста тест-микробов на чашках в опыте при наличии роста в контроле [13, 14].

В третьей серии опытов определяли противомикробную активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального в отношении поверхностей. Для этого квадраты площадью 15x15 см в микробиологической лаборатории ГУ ВОЦГЭ и ОЗ предварительно обрабатывали тест-культурами, стандартизованными до 10^9 КОЕ/см², и подсушивали. Для установления влияния белковой нагрузки на уровень противомикробной и противогрибковой активности дезинфектантов лошадиную сыворотку до достижения 20% вносили в физраствор, в котором суспензировали тест-культуры бактерий. Затем загрязненные квадраты методом протирания обрабатывали ГПХН или АН и водой очищенной (контроль). Через 30 мин часть поверхностей обрабатывали повторно. Экспозиция для дезинфектантов составила 30 и 60 мин, для воды очищенной – 60 мин. Затем промывали очищенной водой и брали смывы: поверхности тщательно протирали стерильными марлевыми салфетками размером 5 x 5 см, увлажненными стерильным физиологическим раствором. После этого салфетку помещали в стерильную пробирку с 2,0 см³ указанного выше стерильного физиологического раствора, встряхивали, избегая увлажнения пробки. Из смывной жидкости делали посевы по 0,1 см³ на среду Эндо, ЖСА и Сабуро. Посевы выдерживали в тер-

мостате при температуре 24°C и 37°C. Результаты учитывали через 24-48-72 часа [13,16].

В четвертой серии опытов для проверки биоцидной активности гипохлорита натрия и анолита нейтрального в отношении воды колбы с водопроводной водой объемом 1 дм³ предварительно обрабатывали тест-культурами, стандартизованными до 10⁹ КОЕ/см³, в количестве 0,1 см³ в микробиологической лаборатории ГУ ВОЦГЭ и ОЗ. Затем загрязненную воду обрабатывали ГПХН и АН. В качестве контроля использовали необработанную дезинфектантами воду. Через 30 мин в обработанных пробах измеряли содержание остаточного хлора. 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 [3]. Обработанную воду исследовали на наличие бактерий и грибов методом мембранных фильтров. В воронку прибора для фильтрации наливали по 300 см³ исследуемой воды, затем создавали вакуум и пропускали воду через фильтр. Фильтры, не переворачивая, переносили фламбированным пинцетом на питательную среду в чашки Петри, избегая пузырьков воздуха между средой и фильтром. Чашки выдерживали в термостате при температуре 37°C, результаты учитывали через 24-48 часов по наличию или отсутствию роста колоний на фильтрах [17]. Загрязненную воду исследовали на наличие бактерий и грибов титрационным методом. При исследовании воды с целью количественного определения содержания кишечной палочки производили посев 3-х объемов по 100 см³, 3-х объемов по 10 см³ и 3-х объемов по 1 см³ в концентрированную (посев 100 и 10 см³ воды) и обычную (посев 1 см³ воды) лактозо-пептонную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов. Через 24 и 48 часов из емкостей, где было отмечено наличие роста (помутнение и образование газа), производили высев бактериологической пелли на питательную среду Эндо. Посевы на среде Эндо инкубировали при температуре 37°C в течение 18-20 часов. При образовании помутнения и газа в среде накопления и росте на среде Эндо колоний, типичных для лак-

тозоположительных бактерий: темно-красных или красных, с металлическим блеском или без него, выпуклых с красным центром и отпечатком на питательной среде, давали положительный ответ на присутствие кишечной палочки в данном объеме пробы. При исследовании воды с целью количественного определения содержания стафилококка золотистого и кандиды белой делали посевы 10, 1 и 0,1 см³ в 3-х повторностях в стерильную солевую пептонную воду для стафилококка и жидкую среду Сабуро для кандиды. Посевы инкубировали при температуре 37°C в течение 48 часов и 5 суток соответственно. Высевы из посевов производили на желточно-солевой агар и плотную среду Сабуро, подсчитывали блестящие выпуклые колонии стафилококка белого, палевого, золотистого цвета, окруженные радужкой с перламутровым блеском зоной и беловато-кремовые, блестящие, напоминающие «капли майонеза» колонии грибов [18].

В пятой серии опытов для установления биоцидной активности гипохлорита натрия и анолита нейтрального по отношению к тест-культуре *E. coli* в условиях практического применения в помещениях бассейна СШ №31 поверхности стены зала чаши бассейна, свободных от воды стенок ванны, обходных дорожек и поручней залов чаши, душевой перегородки, поддона и коврика в душевой, раковины и унитазов в санузлах и скамеек предварительно обрабатывали тест-культурой, стандартизованной до 10⁹ КОЕ/см³, и подсушивали, брали смывы. Затем данные загрязненные поверхности методом протирания обрабатывали гипохлоритом натрия с $C_{ax} = 2500$ мг/дм³ и анолитом нейтральным с $C_{ax} = 250$ мг/дм³ в течение 60 мин 2 раза с интервалом 30 мин, также брали смывы по указанной выше методике [13, 16].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований первой серии опытов показали, что в количественном суспензионном тесте электролизный гипохлорит натрия с $C_{ax} = 2500$ мг/дм³ проявил 100% противобактериальную активность при экспозиции 30 и 60 минут, электролизный гипохло-

рит натрия с $C_{ax} = 5000 \text{ мг/дм}^3$ - противогрибковую активность при тех же экспозициях без белковой нагрузки и с добавлением белка в отношении стандартных тест-культур из международной коллекции: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Эффективность обеззараживания (фактор редукции - RF) в отношении *E. coli* составила 7,15 и 7,38 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 7,2 и 7,4 при экспозиции 60 мин. RF в отношении *S. aureus* составил 7,4 и 7,56 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 7,41 и 7,57 при экспозиции 60 мин. RF в отношении *C. albicans* составил 8,08 и 8,18 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 8,15 и 8,28 при экспозиции 60 мин (таблица 1).

В количественном суспензионном тесте электрохимически активированный анолит нейтральный с $C_{ax} = 250 \text{ мг/дм}^3$ также проявил 100 % противобактериальную и противогрибковую активность при экспозиции 30 и 60 минут без белковой нагрузки и с добавлением белка в отношении тех же стандартных тест-культур. RF в отношении *E. coli* составил 6,3 и 6,5 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,6 и 6,6 при экспозиции 60 мин. RF в отношении *S. aureus* составил 6,3 и 6,5 с белковой нагрузкой

и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,6 и 6,8 при экспозиции 60 мин. RF в отношении *C. albicans* составил 6,3 и 6,5 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,6 и 6,8 при экспозиции 60 мин (таблица 2).

Результаты исследований второй серии опытов показали, что в качественном методе испытания противомикробной активности на резиновых тест-объектах гипохлорит натрия с $C_{ax} = 2500 \text{ мг/дм}^3$ и анолит нейтральный с $C_{ax} = 250 \text{ мг/дм}^3$ проявили 100 % противобактериальную активность при экспозиции 30 и 60 минут, гипохлорит натрия с $C_{ax} = 5000 \text{ мг/дм}^3$ и анолит нейтральный с $C_{ax} = 250 \text{ мг/дм}^3$ - противогрибковую активность при тех же экспозициях без белковой нагрузки и с добавлением белка в отношении исследуемых тест-культур (таблица 3).

В количественном методе на резиновых носителях гипохлорит натрия с $C_{ax} = 2500 \text{ мг/дм}^3$ проявил 100 % противобактериальную активность при экспозиции 30 и 60 минут, гипохлорит натрия с $C_{ax} = 5000 \text{ мг/дм}^3$ - противогрибковую активность при тех же экспозициях без белковой нагрузки и с добавлением белка в отношении исследуемых тест-культур. RF в отношении *E. coli* составил 7,26 и 7,28 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 7,3 и 7,34

Таблица 1

Противомикробная активность гипохлорита натрия в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и в присутствии белка по отношению к типовым тест-культурам

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 60 мин		
		KOE	lg	RF	KOE	lg	RF
<i>E. coli</i>	ГПХН	0	-	7,15	0	-	7,2
	Контроль	14×10^6	7,15	-	16×10^6	7,2	-
	ГПХН с ЛС	0	-	7,38	0	-	7,4
	Контроль	24×10^6	7,38	-	25×10^6	7,4	-
<i>S. aureus</i>	ГПХН	0	-	7,4	0	-	7,41
	Контроль	25×10^6	7,4	-	26×10^6	7,41	-
	ГПХН с ЛС	0	-	7,56	0	-	7,57
	Контроль	36×10^6	7,56	-	37×10^6	7,57	-
<i>C. albicans</i>	ГПХН	0	-	8,08	0	-	8,15
	Контроль	12×10^7	8,08	-	14×10^7	8,15	-
	ГПХН с ЛС	0	-	8,18	0	-	8,28
	Контроль	14×10^7	8,18	-	19×10^7	8,28	-

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы в 1 см^3 , lg - десятичный логарифм.

Таблица 2

**Противомикробная активность анолита нейтрального в количественном
суспензионном тесте без белковой нагрузки и в присутствии белка по отношению
к типовым тест-культурам**

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 60 мин		
		KOE	lg	RF	KOE	lg	RF
E. coli	АН	0	-	6,3	0	-	6,6
	Контроль	2×10^6	6,3	-	4×10^6	6,6	-
	АН с ЛС	0	-	6,5	0	-	6,6
	Контроль	3×10^6	6,5	-	4×10^6	6,6	-
S. aureus	АН	0	-	6,3	0	-	6,6
	Контроль	2×10^6	6,3	-	4×10^6	6,6	-
	АН с ЛС	0	-	6,5	0	-	6,8
	Контроль	3×10^6	6,5	-	6×10^6	6,8	-
C. albicans	АН	0	-	6,3	0	-	6,6
	Контроль	2×10^6	6,3	-	4×10^6	6,6	-
	АН с ЛС	0	-	6,5	0	-	6,8
	Контроль	3×10^6	6,5	-	7×10^6	6,8	-

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы в 1 см³, lg - десятичный логарифм.

при экспозиции 60 мин. RF в отношении S. aureus составил 7,43 и 7,54 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 7,45 и 7,59 при экспозиции 60 мин. RF в отношении C. albicans составил 8,18 и 8,2 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 8,26 и 8,3 при экспозиции 60 мин (таблица 4).

Анолит нейтральный с $C_{ax} = 250$ мг/дм³ также проявил 100 % противобактериальную

и противогрибковую активность при экспозиции 30 и 60 минут без белковой нагрузки и с добавлением белка в отношении исследуемых тест-культур. RF в отношении E. coli составил 6,3 и 6,7 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,6 и 6,6 при экспозиции 60 мин. RF в отношении S. aureus составил 6,0 и 6,6 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,6 и 6,8 при экспозиции 60 мин. RF в

Таблица 3

**Противомикробная активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального в отношении
стандартных тест-культур в качественном методе на резиновых тест-объектах без белковой
нагрузки и в присутствии белка**

Наименование образца	Культуры микроорганизмов					
	E. coli	S. aureus	C. albicans	E. coli	S. aureus	C. albicans
ГПХН	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+
ГПХН с ЛС	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+
АН	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+
АН с ЛС	-	-	-	-	-	-
Контроль	+	+	+	+	+	+
Экспозиция	30 мин			60 мин		

Примечание: «+» - рост тест-культур, «-» - отсутствие роста тест-культур.

Таблица 4

**Противомикробная активность гипохлорита натрия в отношении стандартных тест-культур
в количественном методе на резиновых тест-объектах без белковой нагрузки
и в присутствии белка**

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 60 мин		
		KOE	lg	RF	KOE	lg	RF
E. coli	ГПХН	0	-	7,26	0	-	7,3
	Контроль	18x10 ⁶	7,26	-	20x10 ⁶	7,3	-
	ГПХН с ЛС	0	-	7,28	0	-	7,34
	Контроль	19x10 ⁶	7,28	-	22x10 ⁶	7,34	-
S. aureus	ГПХН	0	-	7,43	0	-	7,45
	Контроль	27x10 ⁶	7,43	-	28x10 ⁶	7,45	-
	ГПХН с ЛС	0	-	7,54	0	-	7,59
	Контроль	35x10 ⁶	7,54	-	39x10 ⁶	7,59	-
C. albicans	ГПХН	0	-	8,18	0	-	8,26
	Контроль	15x10 ⁷	8,18	-	18x10 ⁷	8,26	-
	ГПХН с ЛС	0	-	8,2	0	-	8,3
	Контроль	16x10 ⁷	8,2	-	20x10 ⁷	8,3	-

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы в 1 см³, lg – десятичный логарифм.

отношении *C. albicans* составил 6,9 и 7,0 с белковой нагрузкой и без нее соответственно при экспозиции 30 мин и 6,8 и 6,8 при экспозиции 60 мин (таблица 5).

В результате исследований третьей серии опытов показана 100% биоцидная активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального на поверхностях, загрязненных *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, без белковой нагрузки и в присутствии белка при экспозиции 30 и 60 мин (таблица 6).

Результаты исследований четвертой серии опытов показали высокую биоцидную эффективность дезинфицирующих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального в воде по отношению к тест-культурам *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* (таблица 7).

По данным таблицы 7 видно, что гипохлорит натрия и анолит нейтральный полностью подавляют рост *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* в обработанной воде при экспозиции 30 мин.

При этом содержание остаточного хлора в воде, загрязненной тест-культурами и обработанной гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным, соответствует требованиям СанПиН [3]. В частности, при добавлении в воду 0,25 см³ гипохлорита натрия, что эквивалентно 2 мг/дм³ активного хлора, содержание общего остаточного хлора составило 1,37

± 0,03 мг/дм³, свободного остаточного хлора - 0,58 ± 0,01 мг/дм³, связанного остаточного хлора - 0,79 ± 0,02 мг/дм³, хлорпоглощаемость воды была 0,63 ± 0,03 мг/дм³. При добавлении в воду 3,5 см³ анолита нейтрального, что эквивалентно 1,5 мг/дм³ активного хлора, содержание общего остаточного хлора составило 1,2 ± 0,03 мг/дм³, свободного остаточного хлора - 0,62 ± 0,02 мг/дм³, связанного остаточного хлора - 0,58 ± 0,01 мг/дм³, хлорпоглощаемость воды была 0,3 ± 0,03 мг/дм³.

Результаты исследований пятой серии опытов показали, что в смывах с загрязненных поверхностей стены зала чаши бассейна, свободных от воды стенок ванны, обходных дорожек и поручней залов чаши, душевой перегородки, поддона и коврика в душевой, раковины и унитазов в санузлах и скамеек была обнаружена *E. coli* в количестве 10³ - 10⁴ КОЕ/см³. В смывах после обработки дезрастворами *E. coli* не была обнаружена ни в одной из проб.

Высокая биоцидная активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального подтверждается исследованиями ряда как зарубежных, так и отечественных авторов [1,2,6-12].

Заключение

Электролизные водно-солевые растворы гипохлорита натрия и электрохимически

Таблица 5

Противомикробная активность анолита нейтрального в отношении стандартных тест-культур в количественном методе на резиновых тест-объектах без белковой нагрузки и в присутствии белка

Тест-культура	Наименование образца	Экспозиция 30 мин			Экспозиция 60 мин		
		KOE	Ig	RF	KOE	Ig	RF
E. coli	АН	0	-	6,3	0	-	6,6
	Контроль	2x10 ⁶	6,3	-	4x10 ⁶	6,6	-
	АН с ЛС	0	-	6,7	0	-	6,6
	Контроль	5x10 ⁶	6,7	-	4x10 ⁶	6,6	-
S. aureus	АН	0	-	6,0	0	-	6,6
	Контроль	1x10 ⁶	6,0	-	4x10 ⁶	6,6	-
	АН с ЛС	0	-	6,6	0	-	6,8
	Контроль	4x10 ⁶	6,6	-	6x10 ⁶	6,8	-
C. albicans	АН	0	-	6,9	0	-	6,8
	Контроль	9x10 ⁶	6,9	-	6x10 ⁶	6,8	-
	АН с ЛС	0	-	7,0	0	-	6,8
	Контроль	12x10 ⁶	7,0	-	7x10 ⁶	6,8	-

Примечание: КОЕ – колониеобразующие единицы в 1 см³, Ig - десятичный логарифм.

Таблица 6

Биоцидная активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального на поверхностях, загрязненных E. coli, S. aureus, C. albicans, без белковой нагрузки и в присутствии белка

Раствор	Экспозиция	Показатель	Результаты испытаний
ГПХН	30 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
ГПХН с ЛС	30 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
ГПХН	60 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
ГПХН с ЛС	60 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
Вода очищенная	60 мин.	E. coli, E. coli + ЛС	2100 ± 552 КОЕ/см ³
Вода очищенная	60 мин.	S. aureus, S. aureus + ЛС	1375 ± 165 КОЕ/см ³
Вода очищенная	60 мин.	C. albicans, C. albicans + ЛС	1183 ± 82 КОЕ/см ³
АН	30 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
АН с ЛС	30 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
АН	60 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
АН с ЛС	60 мин.	E. coli, S. aureus, C. albicans	Не обнаружено
Вода очищенная	60 мин.	E. coli, E. coli + ЛС	3000 ± 456 КОЕ/см ³
Вода очищенная	60 мин.	S. aureus, S. aureus + ЛС	1925 ± 149 КОЕ/см ³
Вода очищенная	60 мин.	C. albicans, C. albicans + ЛС	2025 ± 206 КОЕ/см ³

Таблица 7

Биоцидная активность гипохлорита натрия и анолита нейтрального в воде, загрязненной E. coli, S. aureus, C. albicans

Раствор	Показатель	Результаты испытаний
ГПХН	E. coli	Не обнаружено
АН	E. coli	Не обнаружено
Контроль	E. coli	НВЧ в 100 см ³ > 240 КОЕ
ГПХН	S. aureus	Не обнаружено
АН	S. aureus	Не обнаружено
Контроль	S. aureus	> 24000 КОЕ/дм ³
ГПХН	C. albicans	Не обнаружено
АН	C. albicans	Не обнаружено
Контроль	C. albicans	> 24000 КОЕ/дм ³

активированные водно-солевые растворы анолита нейтрального, получаемые на отечественных установках типа «ГПХН» и типа «Аквамед», обладают физико-химическими свойствами и биоцидной активностью, отвечающими предъявляемым требованиям к дезинфицирующим средствам, что позволяет рекомендовать их для практического применения в плавательных бассейнах. Эффективность обеззараживания (фактор редукции) - снижение количества тест-микробов в количественном тесте для гипохлорита натрия и анолита нейтрального составила $> 5lg$, что соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 «Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств» [15]. Дезинфицирующие растворы гипохлорита натрия и анолита нейтрального, вырабатываемые на данных отечественных установках, зарегистрированы Министерством здравоохранения Республики Беларусь и утверждены инструкции по их применению [19,20].

Из всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность обеззараживания в количественном суспензионном методе и в методе с использованием резиновых тест-объектов гипохлорита натрия и анолита нейтрального при экспозиции 30 и 60 минут с белковой нагрузкой и без нее соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 «Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств» с $RF > 5lg$.

2. В качественном методе испытания противомикробной и противогрибковой активности дезинфектантов с использованием резиновых тест-объектов гипохлорит натрия в рабочей концентрации 0,25% и 0,5% и анолит нейтральный в рабочей концентрации 0,025% вызывают полную гибель типовых тест-культур *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* в течение 30 и 60 минут с белковой нагрузкой и без нее.

3. Гипохлорит натрия с содержанием активного хлора 2500 мг/дм³ и анолит нейтральный с содержанием активного хлора 250 мг/дм³ обладают высокой биоцидной активностью в отношении бактерий, полностью подавляя рост *E. coli* и *S. aureus* на обработан-

ных поверхностях при экспозиции 30 и 60 мин с белковой нагрузкой и без нее.

4. Гипохлорит натрия с содержанием активного хлора 5000 мг/дм³ и анолит нейтральный с содержанием активного хлора 250 мг/дм³ обладают высокой биоцидной активностью в отношении грибов, полностью подавляя рост *C. albicans* на обработанных поверхностях при экспозиции 30 и 60 мин с белковой нагрузкой и без нее.

5. Гипохлорит натрия с pH 8,95 ед., окислительно-восстановительным потенциалом +871 мВ, содержанием активного хлора 8067 мг/дм³ и анолит нейтральный с pH 6,8 ед., окислительно-восстановительным потенциалом +959 мВ, содержанием активного хлора 426 мг/дм³ при добавлении в воду обладают высокой биоцидной активностью в отношении бактерий и грибов, полностью подавляя рост *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* в обработанной воде при экспозиции 30 мин.

Литература

1. Юркевич, А. Б. Антимикробные свойства электрохимически активированного анолита нейтрального / А. Б. Юркевич // Вестник фармации. – 2003. – №3. – С. 36-40.
2. Антимикробные свойства электрохимически активированных растворов анолитов / Н. И. Миклис [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / МЗ РБ, Респ. науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С. М. Соколов [и др.]. – Минск: изд-во «Друк-С», 2007. – Вып. 9. – С. 461–471.
3. Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов: СанПиН 2.1.2.10-39-2002: утв. Постановлением глав. гос. сан врача РБ 31.12.02. – Минск: ГУ «РЦГЭ и ОЗ» МЗ РБ, 2003. – 11 с.
4. Guidelines for safe recreational water environments.: Swimming pools and similar environments / World Health Organization. – Vol. 2. – Geneva, 2006. – 139 p.
5. Theus, Peter-Martin. Schwimmbadhygiene: Ein Leitfaden für Hygieneingenieure, Hygieneinspektoren und Schwimmmeister / P.-M. Theus, K. Gunkel, R. Scharf. – Berlin: Volk und Gesundheit, 1983. – 212 S.
6. Глушанко, В. С. Биоцидная активность современных экологически чистых дезинфицирующих и антисептических средств / В. С. Глушанко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2004. – №3. – С. 19-24.
7. Юркевич, А. Б. Биоцидная активность анолита нейтрального, полученного на установке «Аквамед» / А. Б. Юркевич // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – №4. – С. 79-84.

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. К вопросу биологического действия электрохимически активированных растворов / В. В. Торопков [и др.] // *Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тезисы докладов и краткие сообщения Первого междунар. симпозиум, Москва, 1997 г. / Всеросс. науч.-иссл. и испыт. ин-т мед. техники; редкол.: В. М. Бахир [и др.]. – Москва, 1997. – С. 52-53.*
10. Лебедев, С. М. Об использовании в дезинфекции электролитического гипохлорита натрия / С. М. Лебедев, В. Н. Строганов, В. И. Дорошевич // *Избранные вопросы военной медицины: сборник научных и научно-практических работ профессорско-преподавательского состава военно-медицинского факультета и врачей 432-го Главного военного клинического госпиталя / Минск. гос. мед. ин-т; под общ. ред. С. Г. Гусева. – Минск, 2000. – С. 155-156.*
11. Применение электролитического гипохлорита натрия в дезинфекционной практике / С. М. Лебедев [и др.] // *Медицинские новости*. – 1999. – №10. – С. 34-35.
12. Метод непрямой электрохимической детоксикации организма с использованием гипохлорита натрия в практической медицине: методические рекомендации: утв. Перв. зам. мин-ра охр. здор. РБ 24.01.2000, №123-9911 – Минск: Министерство здравоохранения РБ, 2000. – 26 с.
13. Методы испытания противомикробной активности дезинфицирующих средств: временные методические указания, № 4718 от 24.12.98 г. – Минск. – 6 с.
14. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск: Выш. Шк., 1995. – 267 с.
15. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств: СанПиН 21-112-99: утв. Глав. гос. сан врачом РБ 06.01.1999 г. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ” МЗ РБ, 1999. – 12 с.
16. 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.
17. Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды: методические указания РБ №11-10-1-2002: утв. глав. гос. сан врачом РБ 25.02.02. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ” МЗ РБ, 2004. – 208 с.
18. Методические указания №2285-81 по санитарно-микробиологическому анализу воды поверхностных водоемов: утв. Нач. глав. сан.-эпид. упр. МЗ СССР 19.01.1981. – Москва: Министерство здравоохранения СССР, 1981. – 34 с.
19. 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.
20. 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 29.11.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.*

© ХЕЙДОРОВ В.П., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., 2008

ХИМИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА В МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ОБРАЗОВАНИИ

ХЕЙДОРОВ В.П.* , КОНЕВАЛОВА Н.Ю.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра общей и физколлоидной химии ,*

*кафедра общей клинической биохимии***

Резюме. Статья посвящается одной из актуальных проблем современной химии – химической кинетике, которая является составной частью базового образования, научных и экспериментальных исследований в различных областях знаний, в том числе в медицине и фармации.

В статье рассматриваются новые теоретические и экспериментальные достижения в химической кинетике, возможности и перспективы их практического применения.

На основе полученных результатов кинетических исследований появляется возможность для создания математических моделей механизма реакций. Такие модели в перспективе могут помочь прогнозировать направления и результаты для аналогических структур веществ, условий, систем и процессов, а также использовать экспериментально-теоретические модели для исследования превращения веществ *in vivo*.

Ключевые слова: химическая кинетика, медицина, фармация.

Abstract. The article is devoted to one of the urgent problems of modern chemistry – chemical kinetics which is the component part of basic education, scientific and experimental researches in different fields of knowledge including medicine and pharmacy.

The article deals with the latest theoretical and experimental achievements in chemical kinetics, possibilities and perspectives of their practical application.

There is a possibility to create mathematical models of reactions mechanism on the basis of the obtained kinetics researches results. In prospect such models can help to predict directions and results for analogical structures of substances, conditions, systems and processes, as well as to use experimental and theoretical models to study conversion of substances *in vivo*.

Мы не перестаем приводить ставшие крылатыми слова и эпиграф в медицинских и химических книгах и публикациях слова великого ученого М.В.Ломоносова: «Медик без довольного познания химии совершенен быть не может». Все разделы химии, которые изучаются в медицинских ВУЗах на протяжении всей истории теоретической, экспериментальной и учебно-образовательной медицины, формировались, отби-

рались и концентрировались в учебных программах не столько химиками, сколько заслуженными учеными в области медицины. Эти великие имена хорошо известны в отечественной и мировой литературе. Только один пример. Выдающийся физиолог И.М.Сеченов, по образованию врач, из 109 научных работ этого крупнейшего русского врача-физиолога, около половины посвящены применению методов физической химии в медицине. Изучая растворимость газов в растворах электролитов, на основе методов физико-химических исследований, он установил обратную зависимость

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Мира, 24-3-22, д.тел. 62-33-88, р.тел.37-23-24. - Хейдоров В.П.

растворимости газов от концентрации раствора. Эта зависимость была выражена в соответствующей математической форме и принята в науке как закон И.М.Сеченова (или закон «высаливания»). Он детально объяснил, как переносится диоксид углерода из тканей в кровь и далее в легкие. И.М.Сеченова можно по праву считать основателем физико-химической медицины.

Назрела необходимость на страницах вузовского журнала «Вестник ВГМУ» публично ответить на вопрос, который в последнее время можно услышать из уст некоторых студентов, врачей, провизоров: «Что и зачем сейчас изучают студенты из общей химии?» Можно констатировать: студенты из курса общей химии изучают немного, но сейчас меньше, чем в России. За последние тридцать лет объем учебных часов в учебном плане уменьшился в два раза только по общей химии, которая в настоящее время включает в себя следующие самостоятельные курсы химических дисциплин: общую и бионеорганическую химию, аналитическую химию, биофизическую и коллоидную химию. Кстати, указанные дисциплины на фармацевтическом факультете изучаются отдельно, каждая в течение года самостоятельно.

Остановимся только на одном из разделов общей химии – «Кинетика химических и биохимических реакций». По учебному плану этому разделу выделено две лекции и два двухчасовых лабораторных занятия. Кинетике биохимических реакций в учебной программе по биохимии отводится 2 лекции и 2 трехчасовых лабораторных занятия. За такое учебное время можно ознакомиться лишь с элементарными понятиями и положениями. В мировой научной, экспериментальной, учебно-образовательной практике уделяется большое внимание химической кинетике. В России издаются авторитетные академические журналы РАН: «Химическая кинетика и катализ», «Физическая химия», «Успехи химии», где есть разделы «Химическая кинетика». Аналогичные журналы издаются во многих странах дальнего зарубежья. Периодически проводятся международные конференции по данной тематике.

Химическая кинетика как научное направление

«В основе химических превращений веществ лежат физические процессы перемещения атомов-переходов от одной молекулярной структуры к другой, изменения состояния электронных оболочек атомов и молекул. Не менее важным, чем определение принципиальной возможности осуществления химического превращения, является вопрос о скорости химических превращений и их механизме – детальной картине перехода вещества А в вещество В, происходящего, как правило, сложным путем в результате ряда промежуточных реакций», – писал академик Н.М.Эмануэль в 1984 году в предисловии к книге «Как превращаются вещества». Идут годы, мы ощущаем ускоренное развитие химии, но вопрос о скорости химических превращений по-прежнему остается в центре внимания исследователей.

Задачей химии и химической технологии является получение продукта с заданными свойствами и как можно дешевле, то есть с минимальными затратами материальных, энергетических ресурсов и человеческого труда. Это предполагает проведение химических превращений как можно быстрее и с максимальным выходом целевого продукта. В настоящее время теоретические основы разработки новых процессов дает физическая химия, основными разделами которой является строение вещества, термодинамика и химическая кинетика. На основании знания строения молекул, распределения электронной плотности в них можно предсказать реакционную способность молекул. Однако не всегда процесс, для которого термодинамика предсказывает значительный выход целевых продуктов, протекает с заметной скоростью. Решение таких вопросов – задача химической кинетики.

Химическая кинетика – это наука о скоростях и механизмах химических превращений. Скорость химического превращения – достаточно ясное понятие. Сложнее дать определение механизма процесса. Точное знание механизма большинства процессов явля-

ется задачей будущего. Останавливаться подробно на этом вопросе в данном сообщении не является обязательным.

Целью химической кинетики является изучение закономерностей химического (биохимического) процесса, влияние различных факторов на его протекание. На базе полученных экспериментальных данных находят соотношения между различными изменяемыми величинами, скоростями и временем, скоростями и концентрациями, скоростями и природой субстрата и реагента, скоростями и различными параметрами (рН, температура, ионная сила и др.). Этот этап приводит к установлению кинетических закономерностей, которые характеризуют данную реакцию. Далее идет исследование фрагментов механизма реакций отдельных стадий, установление порядка и молекулярности реакции, конечных и промежуточных продуктов и изучение их физико-химических свойств и структурных особенностей и т.д. Конечная цель изучения химического процесса – это установление истинного механизма протекания реакции.

Химическая кинетика и Нобелевские лауреаты

Химическая кинетика – это область науки относительно «молодая», за последние несколько десятилетий получила бурное теоретическое и экспериментальное развитие, которые отмечены Нобелевскими премиями [1].

Используя основной постулат химической кинетики – закон действующих масс Я. Вант-Гоффа (Нобелевская премия 1901 года) для скорости реакции, согласно которому скорость пропорциональна произведению концентраций реагентов в определенных степенях, называемых порядком реакции по соответствующему веществу, для простых реакций получают уравнение скорости ($V = kc^n$), по которому можно рассчитать константу скорости химического превращения в любой момент времени. Определив константы скорости при разных температурах по уравнению С. Аррениуса (Нобелевский лауреат 1903 года), можно рассчитать величину энергии активации.

Теория, объясняющая особенности цепных реакций, разработана Н.Н. Семеновым и С.Хиншельвудом (Нобелевская премия 1956 года).

Были разработаны релаксационный метод (М.Эйген) и метод флэш-фотолиза (Р.Норриш и Г.Портер), отмеченные Нобелевской премией в 1967 году.

Д.Хершбах и Я.Лее, а также Дж.Поляни разработали метод молекулярных пучков (Нобелевская премия 1986 года). Суть его заключается в том, что, например, испарением получают поток частиц, движущихся с разными скоростями. Используя вращающиеся с определенной скоростью диски с расположенными на них также определенным образом прорезями, получают пучок частиц, движущихся с одной заданной экспериментальной скоростью. Этот пучок попадает в измерительную камеру, где сталкивается с другим пучком или неподвижной мишенью. Рассеяние частиц после соударения по сфере измеряют масс-спектрометром (Д.Р.Хершбах и Я.Т.Лее) или по испусканию света в ходе реакции (хемилюминесценция, Дж.Поляни). При этом определяют расстояния между частицами в состоянии взаимодействия и направления последующего их рассеяния. Изучив рассеяние частиц и предполагая классическое распределение молекул по скоростям движения, можно рассчитать константу скорости реакции.

На основе классической механики и статистической термодинамики Г.Эйрингом, М.Эвансом и М.Поляни в 1935 году был развит новый подход, получивший название теории переходного состояния с образованием активированного комплекса.

Но что такое активированный комплекс и как определить его энергию? В последнее время значительные успехи в понимании переходного состояния были достигнуты с использованием квантовой химии и бурно развивающейся компьютерной техники. Стал возможен расчет поверхности потенциальной энергии системы, значения энергического барьера, который надо преодолеть в ходе реакции (E), и свойств активированного комплекса. На этом пути удастся достаточно точно воспроизвести экспериментальные результа-

ты, пока для не очень сложных молекулярных систем. Квантово-химический анализ привел к объяснению, почему термодинамически возможная реакция полимеризации этилена не протекает с заметной скоростью. Оказалось, что дело в симметрии молекулярных орбиталей. Принципы сохранения орбитальной симметрии в ходе реакции, сформулированные К.Фукуи, Р.Хофманом и Р.Вудвордом, были отмечены Нобелевской премией в 1981 году, а за развитие методов квантовой химии в 1998 году Нобелевская премия была присуждена В.Кону и Дж.Поплу.

В конце XX века были созданы новые лазеры и возникли совершенно новые направления в экспериментальной и теоретической химии, появилась фемтосекундная химия, а также структурная кинетика и возможность изучать скорость очень быстрых частиц. За успехи в этой области в 1999 году А.Зевайло присуждена Нобелевская премия, а книга рекордов Гиннеса в том же году зарегистрировала самый маленький интервал времени, доступный ученым, - 4,3 фс (1 фс = 10^{-15} с). Используя это открытие можно исследовать переходное состояние, следить за разрывом и образованием химической связи. Можно исследовать процессы, происходящие на поверхности, в растворах, полимерах и биологических системах. Особый интерес представляет установление механизмов быстрых реакций переноса электрона, экспериментально измеренных ранее (Нобелевские премии: Г.Траубе, 1983 год – в комплексах переходных металлов; Р.Маркус, 1992 год – в водных растворах) и важных для понимания механизма фотосинтеза.

Химическая кинетика среди других научных дисциплин

Химическая кинетика и катализ – научное понятие, известное теперь химикам, биологам, биохимикам, фармакологам и другим специалистам. Прошло то время, когда химик-аналитик, неорганик или органик, физхимик или радиохимик, технолог или химик фармацевтического профиля мог сказать: «Меня интересует только мой раздел химии в «чистом

виде» и мне нет нужды знать химическую кинетику».

Химическая кинетика находит все более глубокое применение во многих разделах химии и химического производства, она широко проникает в биологию, медицину, геохимию, биохимию, фармакологию, фармацию и др.

Химическая кинетика как наука о химическом процессе и скорости его протекания дает нам не только количественные данные, характеризующие ту или иную реакцию, но и позволяет проникнуть в «интимный» (электронный) мир взаимодействия частиц (атомов, молекул, радикалов, ионов), позволяет понять механизм реакций. А это крайне важно для умения управлять процессом на количественном уровне и на строго научной основе: понижать, например, выход побочных продуктов, повышать выход или скорость образования целевых продуктов реакций.

В настоящее время химическая кинетика стала одним из эффективных «инструментов» исследования каталитических реакций, в том числе ферментативных – крайне важного и обширного класса простых и сложных биологических молекул. Среди ученых появилось выражение: все процессы в химии и биохимии делятся на каталитические и на те, где факт катализа еще не обнаружен.

Основу химической кинетики составляют физико-химические процессы и математический аппарат, который используется для обработки экспериментальных данных и создания математических и кинетических моделей, изучаемых процессов и химических реакций и позволяет полностью охарактеризовать весь процесс в целом и его развитие во времени. Здесь вполне уместно привести очень образное и точное определение химической кинетики, которое принадлежит Нобелевскому лауреату Н.Н.Семенову: «Химическая кинетика есть не что иное, как физика и химия интермедиатов».

Химическая кинетика и биохимия

Химические реакции, протекающие в живых организмах и в клетках, изучает биохимическая кинетика, основу которой состав-

ляет химическая кинетика. Теоретические и экспериментальные достижения химической кинетики биохимическая кинетика использует при изучении закономерностей и механизма различных простых и сложных реакций *in vitro* для моделирования их протекания *in vivo*. В живых организмах в клетках протекают самые разнообразные химические реакции. Ученые считают, что только в одной клетке их протекает около десяти тысяч. Это, как правило, последовательные, параллельные, сопряженные, цепные, разветвленные, конкурентные реакции. Подавляющее большинство реакций в растительных, животных организмах и человека протекает под управлением биологических катализаторов – ферментов, которые академик И.П.Павлов называл «возбудителями жизни». При изучении скорости ферментативных реакций используется кинетическое уравнение Михаэлиса-Ментен для расчета кинетических параметров.

Многое в области состава, строения, активности, кинетики и механизма взаимодействия ферментов и субстратов уже известно, и не меньшее предстоит узнать и объяснить, почему пока человеку не под силу осуществить технологический синтез ферментов с заданными каталитическими свойствами, а вот живой организм легко справляется с такой задачей.

При исследовании сложного химического или биохимического процесса крайне важно изучить кинетику, а затем механизм образования не только конечного продукта, но и промежуточных интермедиатов. Эту проблему, как известно, сформулировал еще академик А.М.Бах: «Существуют различные химические превращения, которые чрезвычайно трудно объяснить, если рассматривать только исходное состояние и конечный результат. Они, однако, становятся понятными совершенно, если принять во внимание промежуточные реакции, связывающие исходное состояние с конечным».

Химическая кинетика и медицина

Фармакокинетика является одной из наиболее молодых и интенсивно развивающихся медицинских дисциплин. Изучение фармако-

кинетики позволяет рассматривать взаимодействие между лекарственным средством и организмом на уровне концентраций лекарства во внутренней среде организма [2].

Фармакокинетика – это учение о кинетических закономерностях распределения веществ во внутренней среде организма, она изучает кинетику всасывания и распределения, метаболизм и выделение препаратов, а также их фармакологическое, терапевтическое и токсическое воздействие на организм животного и человека. В фармакокинетике отражено одно из наиболее важных для клиники применений фармакокинетики – установление связи между концентрацией препарата в области его действия и величиной эффекта. Некоторые приемы химической кинетики используются при фармакокинетическом моделировании.

Основа теоретических построений фармакокинетики заключается в том, что все процессы переноса вещества рассматриваются в качестве химических реакций, к которым приложим соответствующий математический аппарат. При этом существо процессов, которые приводят к количественным изменениям содержания препарата в организме, является второстепенным, поскольку задача фармакокинетики обычно ограничивается формальным описанием их количественной стороны. В этом смысле исходная предпосылка фармакокинетики совпадает с предпосылкой химической кинетики.

При рассмотрении простейшей аналогии биологической системы как физической модели её можно описать математическими уравнениями химической кинетики. При этом процессы могут протекать по закономерностям различного порядка: нулевого, первого, второго. Метаболические процессы в организме протекают большей частью по законам кинетики первого и второго порядков.

В настоящее время активно развиваются исследования в области биокинетики, на основе химико-кинетических закономерностей изучается количественная микробиология и кинетическое моделирование процессов микробного роста.

Существует целый раздел в медицинской биохимии – медицинская энзимология, в

котором выделяют энзимодиагностику, энзимопатологию и энзимотерапию, изучение которых невозможно без знаний кинетики ферментативных реакций.

Химическая кинетика и фармация

Образовательный стандарт специальности «Фармация» включает ряд фундаментальных химических дисциплин (общую и неорганическую химию, физическую и коллоидную, аналитическую, органическую), которые создают теоретический и экспериментальный фундамент для профильных дисциплин (фармацевтическая химия, фармакогнозия, фармацевтическая технология). Объектом исследования названных дисциплин являются: вещество, лекарственный препарат, лекарственное средство. Природу этих объектов составляет качественный и количественный элементный и компонентный состав и строение, физические и химические свойства. Объекты исследования могут быть как природного так и синтетического происхождения. Получение и выделение получаемых веществ, исследование их качественного и количественного состава входит в нормативные фармакопейные требования, при этом используются различные физико-химические методы, в том числе и кинетические.

В неорганической и органической химии при синтезе веществ, изучении их химических свойств химическая кинетика используется для изучения кинетических закономерностей и механизма протекания соответствующих химических реакций.

В аналитической химии химическая кинетика используется при разработке современных селективных кинетических методов анализа химических элементов и соединений.

В фармацевтической химии начинается активно развиваться новое направление – «кинетические методы в фармацевтическом анализе».

В фармакогнозии химическая кинетика может использоваться при выделении биологически активных веществ из растительного сырья, и изучении влияния различных факторов в том числе ферментов на сохранность и устойчивость биологически активных веществ.

В фармацевтической технологии получения и приготовления лекарственных средств, при изучении ускоренного старения лекарственных препаратов применяются уравнения химической кинетики первого и второго порядков, а также уравнение Аррениуса.

Возможности и перспективы химической кинетики в научно-образовательном плане

Уже познакомившись с вышесказанным, думается, не возникает желание остаться равнодушным к обсуждаемым вопросам. Химическая кинетика интенсивно развивается, видны ее огромные достижения на самом высоком теоретическом и экспериментальном уровнях. Многие её результаты начинают получать прикладное значение в различных областях науки и практики, в том числе в медико-фармацевтических исследованиях.

Многолетний опыт авторов чтения лекций по химии, проведения лабораторных занятий со студентами лечебного и фармацевтического факультетов, а также выполнения вместе с ними научно-исследовательской работы по химической кинетике убеждают, что такая работа пробуждает у студентов творческое начало – любопытство и интерес к познанию и проведению экспериментов.

Студентам очень нравится изучать скорость реакций, как она зависит от различных факторов. Их увлекает наблюдать, измерять, как изменяются показания на приборах (быстро или медленно, мало или много) во времени протекания реакций при изменении концентрации реагентов, рН среды, температуры и др. Обработка и обсуждение экспериментальных результатов, теоретическое обобщение полученных данных и формулирование выводов побуждают студентов искать научные литературные источники для объяснения механизма химических превращений.

Основы химико-кинетических закономерностей реакций и процессов формируются у студентов при изучении общей, неорганической и физической химии. На протяжении ряда лет на кафедре общей, неорганической и физколлоидной химии ВГМУ проводятся

научные исследования кинетических закономерностей и механизмов химических превращений различной природы соединений, в том числе биологически активных веществ. В этом направлении на кафедре выполнено 5 хоздоговорных научно-исследовательских работ для научных учреждений России. По результатам кинетических исследований получено 9 авторских свидетельств и патентов на изобретения, защищена докторская диссертация и выполнена кандидатская, опубликовано значительное число статей в центральных химических журналах: «Общая химия», «Химическая кинетика и катализ», «Физическая химия», «Прикладная химия», «Аналитическая химия» и др. Результаты кинетических исследований представлялись на различных научных конференциях, в том числе студенческих, представлялись на конкурсы студенческие работы. Исследована кинетика и термодинамика окислительного превращения некоторых биологически активных веществ, предложены математические и кинетические модели механизма реакций [3-9] и др.

Особенность и привлекательность научных исследований в области химической кинетики являются: возможность проводить их в лаборатории без специальной, дорогой и труднодоступной аппаратуры и оборудования, а также научный и практический интерес объяснения закономерностей и механизма превращения веществ и метаболизма лекарственных препаратов; возможность целенаправленного управления этими процессами в различных областях знаний.

В процессе таких фундаментальных экспериментально-теоретических исследований химической кинетики преподаватели углубляют, совершенствуют свой профессиональный уровень и экспериментальное мастерство и передают студентам, которые приобретают исследовательские навыки и расширяют научно-познавательный кругозор и перспективы для дальнейшей учебы и работы.

Только сочетая теоретические знания и собственный опыт экспериментальных исследований можно стать творческим высокопрофессиональным специалистом, продолжив совершенствовать свою научную и практичес-

кую деятельность, используя, в том числе при необходимости, и химическую кинетику.

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует об огромных достижениях в области химической кинетики ряд работ выполнен на уровне открытий, их авторы получили Нобелевские премии.

Химическая кинетика, как учение о скоростях и механизмах химических (биохимических) реакций и процессов изучает закономерности влияния различных факторов на их протекание.

Она помогает исследовать и устанавливать различную функциональную зависимость между кинетическими параметрами, объясняет их влияние на ход течения процесса и дает возможность разрабатывать наиболее эффективные пути проведения реакций. На основе полученных результатов кинетических исследований появляется возможность создавать соответствующие математические и кинетические модели механизма реакций.

Такие модели в перспективе могут помочь прогнозировать направление и результаты для аналогичных структур веществ, условий, систем и процессов, а также использовать экспериментально-теоретические модели для исследования превращения веществ *in vivo*. Такого плана исследования и модели являются перспективными в химии, биологии и медицине при исследовании кинетических закономерностей: химического и биохимического превращения веществ; поступления, распределения веществ в организме, их метаболизма; выделения биологически активных веществ из природных источников и продуктов технологического синтеза; изучения устойчивости и сроков годности лекарственных препаратов; разработке кинетических методов количественного содержания веществ в исследуемых объектах.

Литература

1. Кубасов, А. А. «Спидометры» химических превращений / А. А. Кубасов // Соросовский журнал. – 2001. – Т.7, № 5. – С. 36-42.

-
2. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. // Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.
 3. Способ определения теофиллина в крови: а. с. 1601578 СССР, МКИ4 G01 №21/78, 33/48 / В. П. Хейдоров, Э. Я. Морозова.
 4. Ершов, Ю. А. Кинетика и термодинамика реакции N-хлорбензолсульфамида натрия с 1,3-диметилксантином / Ю. А. Ершов, В. П. Хейдоров // Кинетика и катализ. – 1989. – Т.30, №1. – С. 38-43.
 5. Хейдоров, В. П. Кинетика и механизм реакции в системе теофиллин – хлорамин – тимол / В. П. Хейдоров, Ю. А. Ершов // Кинетика и катализ. – 1991. – Т. 32, № 5. – С. 1067-1072.
 6. Хейдоров, В. П. Кинетика реакции метилурацила с гипохлоритом натрия / В. П. Хейдоров, Ю. А. Ершов, О. А. Зябкина // Журн. Физической химии. – 2003. – Т. 77, №4. – С. 648-651.
 7. Хейдоров, В. П. Кинетика реакции окисления пентоксила гипохлорит-ионами / В. П. Хейдоров, Ю. А. Ершов // Журн. Физической химии. – 2006. – Т. 80, № 3. – С. 432-435.
 8. Хейдоров, В.П. Математические модели кинетики химических реакций / В.П. Хейдоров, Ю.А. Ершов // Математика. Компьютер. образование: международная конф., Москва-Пушино, 20-25 января. 2003 г. – С. 238.
 9. Хейдоров, В. П. Математическое моделирование реакции окисления метилурацила / В. П. Хейдоров, Ю. А. Ершов, Г. Ю. Чалый // Математика. Компьютер. образование: международная конф. Москва-Пушино, 22-27 января 2007. – С. 242.
-

*Поступила 11.07.2007 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.*

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИДЕНТИЧНОСТИ В САМООПИСАНИЯХ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра психологии и педагогики*

Резюме. В статье отражены результаты исследования идентичности как важнейшего элемента глобальной Я-концепции личности.

Изучены гендерные особенности различных показателей идентичности 80 студентов (40 юношей и 40 девушек).

Выявленные различия идентичности юношей и девушек указывают на более зрелый характер формирующейся идентичности девушек в условиях кризиса юношеского возраста.

Выявленные гендерные особенности идентичности студентов-медиков можно использовать в работе психологической службы, при изучении дисциплин психолого-педагогического профиля для студентов и преподавателей.

Ключевые слова: идентичность, гендер, кризис юношеского возраста.

Abstract. This article deals with the research results of identity as the major element of global self-concept an individual.

Gender special features of various identity parameters of 80 students (40 young men and 40 girls) were investigated.

The revealed distinctions in identity of young men and girls indicate more matured character of formed identity of girls under conditions of youth age crisis.

These revealed gender special features of identity of medical students can be used in the work of psychological service and while teaching psychological and pedagogical subjects both to students and teachers.

Традиционно появление термина «идентичность» в психологии связывают с именем Э. Эриксона, который определил идентичность как внутреннюю непрерывность и тождественность личности, как чувство самотождественности, собственной истинности, сопричастности миру и другим людям. Идентичность необходимо рассматривать как чувство стабильного владения личностью собственным Я независимо от изменений последнего и ситуации, как способность личности к полноценному решению задач, встающих перед ней на каждом этапе развития [8].

Для практических целей изучения идентичности студентов мы используем статусную модель идентичности Дж. Марсиа [9]. Дж. Марсиа определил идентичность как «структуру эго – внутреннюю самосоздающуюся, динамическую организацию потребностей, способностей, убеждений и индивидуальной истории». Он выделил 2 основных типа идентичности: 1) достигнутая; 2) диффузная.

Статусом «достигнутой идентичности» обладает человек, прошедший период кризиса и самоисследований и сформировавший определенную совокупность личностно значимых для него целей, ценностей и убеждений. Такой человек знает, кто он и чего он хочет, и соответственно структурирует свою

жизнь. Таким людям свойственно чувство доверия, стабильности, оптимизм в отношении будущего. Осознание трудностей не уменьшает стремления придерживаться избранного направления. Свои цели, ценности и убеждения такой человек переживает как личностно значимые и обеспечивающие ему чувство направленности и осмысленности жизни.

Состояние «диффузной идентичности» характерно для людей, которые не имеют прочных целей, ценностей и убеждений, не пытаются активно сформировать их, никогда не находились в состоянии кризиса идентичности или оказались неспособными решить возникшие проблемы. При отсутствии ясного чувства идентичности люди переживают ряд негативных состояний, включая пессимизм, апатию, тоску, ненаправленную злобу, отчуждение, тревогу, чувства беспомощности и безнадёжности [9].

Юношеский возраст, который приходится на студенческие годы, характеризуется кризисом идентичности, который проявляется в недостаточном уровне самостоятельности; в неадекватности самооценки и уровня притязаний; в несформированном мировоззрении, нравственных эталонов и идеалов; в отсутствии конкретных жизненных целей и устремлений; в сохранении подросткового негативизма, в неудовлетворенности собой.

В связи с этим актуализируется вопрос определения статуса идентичности, по которому можно судить об эффективности преодоления студентами кризиса идентичности. При этом наибольший интерес представляет изучение гендерного аспекта этой проблемы. Целью исследования было изучение гендерных особенностей идентичности студентов медицинского вуза.

Методы

Обследовано 80 студентов ВГМУ, из них 40 юношей и 40 девушек; средний возраст на момент исследования составил $20,18 \pm 1,5$ года.

В основу исследования положены самоописания студентов, полученные с помощью теста «Двадцать утверждений» или «Кто Я?» (авторы – М. Кюн и Т. Мак-Партленд), кото-

рый в последние годы широко применяется в социально-психологических исследованиях идентичности [3, 5]. Испытуемому предлагается 20 раз ответить в письменной форме на вопрос «Кто я есть?». Для интерпретации ответов мы использовали шкалу анализа идентификации [4], которая включает в себя следующие показатели: личностный, социально-ролевой, физическое Я, деятельностное Я, коммуникативное Я, материальное Я, семейный, близкие общности, гражданский, глобальный, перспективное Я, чувственное Я.

Результаты

1. Личностный показатель включает в себя личностные качества студентов. Юноши при описании используют такие характеристики, как «я – умный», «впечатлительный», «я легко обижаюсь на оскорбления в мой адрес», «надежный», «мечтательный», «ласковый», «нежный», «добрый», «ревнивый», «застенчивый», «мнительный», «боязливый». Девушки, характеризуя свои личностные качества, чаще используют следующие характеристики: «ласковая», «таинственная», «уважающая других», «искренняя», «хорошая», «мягкая», «весёлая», «тихая», «легко ранимая», «нежная», «открытая», «милая», «лучшая», «добрая», «зазорная», «порядочная», «самостоятельная», «ответственная», «ревнивая», «властолюбивая», «умная», «иногда агрессивная», «вспыльчивая».

2. Социально-ролевой показатель отражает социальный статус, групповую принадлежность, ролевую позицию. Юноши в данном контексте употребляют такие понятия, как «человек», «личность», «студент», «староста», «нигилист», «прагматик», «романтик», «дурачок», «юморист», «шутник», «гений», «дрянь», «добряк», «изменник», «молодец». У девушек – «вполне сформировавшаяся личность», «студентка», «хороший человек», «счастливый человек».

3. Физическое Я связано с представлением о своих психофизических данных. Юноши при описании этой составляющей идентичности используют такие понятия, как «красивый», «мужчина», «парень», «сильный», «брюнет», «фотогеничный», «молодой», «бы-

стрый», «медлительный», «здоровый», «привлекательный», «лысый», «организм 20-ти лет отроду». Девушки – «маленькая», «красивая», «привлекательная девушка», «быстрая», «стремительная», «сильная».

4. Деятельностное Я связано с представлением о своих конкретных занятиях. В своих самоописаниях юноши употребляют такие характеристики, как «я могу», «я принимаю решение», «профессионал», «активный», «деятельный», «ленивый», «бездельник», «лентяй», «увлечённый». Девушки – «карьеристка», «хорошая хозяйка», «стараюсь помочь людям в трудную минуту», «ненавижу обман», «я умею хранить секреты», «я учусь в самом лучшем вузе», «я умею драться», «я стараюсь вести правильный образ жизни».

5. Коммуникативное Я связано с направленностью на общение и взаимодействие. В самоописаниях юношей встречаются такие ответы, как «общительный», «молчаливый», «отзывчивый», «коммуникабельный», «разговорчивый». У девушек – «хорошо отношусь к людям», «уважаю чужое мнение», «умеющая выслушать», «поддаюсь лести со стороны окружающих», «предпочитаю общаться с интересными людьми».

6. Материальное Я связано с осознанием своих материальных возможностей, восприятием себя в роли владельца определённых материальных ценностей. У юношей встречаются такие определения, как «бережливый», «щедрый», «корыстный», «собственник». У девушек – «я стараюсь быть не жадной», «я – бережливая», «порой я бываю очень щедрой».

7. Семейный показатель отражает семейный статус, семейную позицию, внутрисемейные отношения. Юноши чаще употребляют такие понятия, как «сын», «брат», «я уважаю родителей». Девушки – «дочь», «я – надежда и опора для своих родителей», «я хочу, чтобы моя мама долго жила и была счастлива», «я уважаю своих родителей», «я – домашняя».

8. Показатель «Близкие общности» отражает отношение к друзьям, коллегам, родственникам. В данном контексте самоописания юношей содержат такие ответы, как «друг»,

«коллега», «племянник». У девушек встречаются – «хорошая подруга», «я боюсь, когда мои родственники умирают», «однруппница», «я дружу со Светой», «я ценю дружбу».

9. Гражданский показатель отражает гражданский статус и гражданскую позицию. Юноши используют такие понятия, как «белорус», «гражданин», «житель г. Витебска», «родился в Республике Беларусь», «русский». Девушки – «я живу в городе Витебске», «я – белоруска», «я – гражданка Республики Беларусь».

10. Глобальный показатель связан с мировоззрением человека. В ответах юношей встречаются такие характеристики себя, как «строю теорию мироздания», «землянин», «часть общества», «играющий с жизнью», «хочу развиваться духовно». У девушек – «я – мир», «я мечтаю о мире во всем мире».

11. Проспективное Я отражает представления человека о своем будущем. Юноши используют такие понятия, как «будущий врач», «будущий муж», «будущий отец», «хочу поменять характер», «я хочу быть лучше, чем сейчас». Девушки – «я буду хорошим врачом», «я хочу стать хорошей женой и матерью», «я хочу любить», «я хочу добиться успеха», «я хочу иметь свой уютный и тёплый дом», «я хочу иметь крепкую семью», «я хочу стать хорошим человеком».

12. Чувственное Я связано с интимными человеческими чувствами (любовью). В своих самоописаниях юноши отмечают: «люблю, когда меня хвалят», «не люблю, когда читают мораль», «люблю делать людям приятное», «любимый», «любовник». Девушки – «очень люблю свою маму», «люблю жизнь», «люблю веселых людей», «люблю маленьких детей», «я влюблена», «я любима», «Я влюбчивая», «у меня есть любимый человек».

Количественное соотношение показателей идентичности юношей и девушек отражено на предлагаемом рисунке. Для наглядности средние значения каждого показателя увеличивались в 10 раз и выражались в баллах.

Обсуждение

При анализе гендерных особенностей идентичности в текстах самоописания студен-

Выраженность показателей

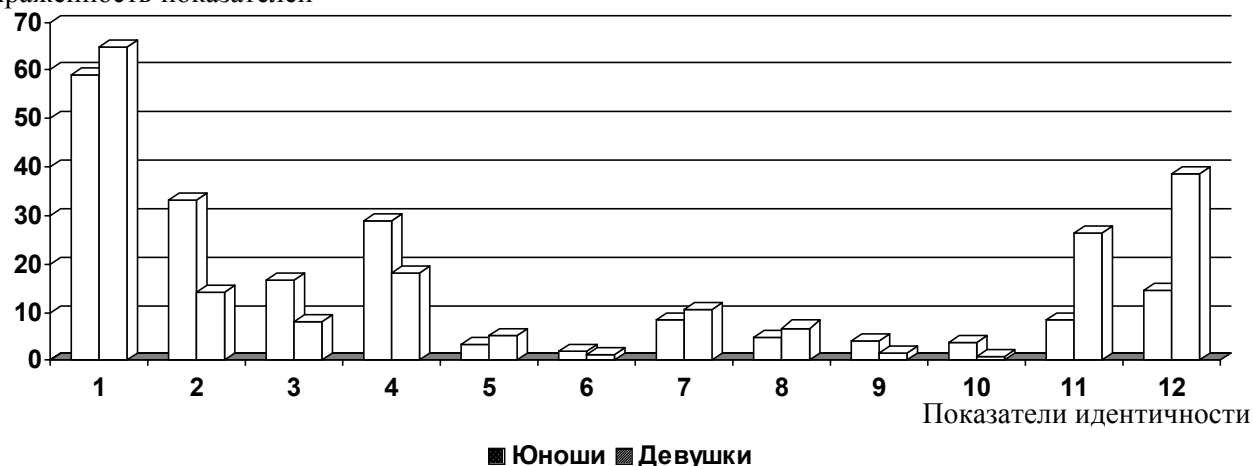


Рис. Сравнение показателей идентичности юношей и девушек.

По горизонтали: 1 – личностный; 2 – социально-ролевой; 3 – физическое Я; 4 – деятельностное Я; 5 – коммуникативное Я; 6 – материальное Я; 7 – семейный; 8 – близкие общности; 9 – гражданский; 10 – глобальный; 11 – перспективное Я; 12 – чувственное Я

тов ВГМУ мы исходили из того, что самописание является родом самопрезентации в общении (хотя и опосредованном, через текст) и отражает формальные и содержательные аспекты самосознания и самоотношения [6].

Из этого следует, что в ответах студентов должны проявиться характерные для мужчин и женщин языковые и стилевые особенности, а также различия в коммуникативных установках, экспрессивности, строении самоотношения. В связи с этим при анализе учитывались такие лингвистические особенности, как личное местоимение «я», слова «люблю» (чувственное Я), «хочу» и «буду» (перспективное Я).

Эти лингвистические особенности наименее подвержены сознательному контролю, так как связаны скорее со стилем изложения, а не с задуманным содержанием, т.е. касаются не содержания, а того, как субъект пишет о себе. Именно эти особенности более других подвержены неконтролируемому воздействию актуального эмоционального состояния, особенностей темперамента или глубинных личностных установок [2].

Наряду с лингвистическими в описаниях обращалось внимание на стилевые особенности ответов, такие, как эмоциональная выразительность (проявление позитивных и негативных эмоций) и степень открытости (чрез-

мерное самовыпячивание, демонстративность, бравада, юмор).

Кроме формальных особенностей (лингвистических, стилевых), при анализе учитывались также содержательные аспекты самоописаний (то, что хотел сказать о себе студент). Именно через эти характеристики в наибольшей степени отражается психологическая специфика ответов, связанная с Я-концепцией и идентичностью студентов (самоотношение и отношение к другим, самооценка, черты, интересы, ценности).

При анализе лингвистических особенностей ответов выявлено, что девушки в 1,9 раза чаще используют личное местоимение «Я» ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что для юношей соответствие своему полоролевому стереотипу (половая идентичность) является менее необходимым атрибутом глобального чувства идентичности [6]. Косвенным подтверждением этому может служить характеристика «физического Я» (юноши в 2,1 раза чаще используют психофизические характеристики ($p < 0,05$), которые относятся к категории «объектных» свойств человека) и «чувственного Я» (девушки в 2,7 раза чаще используют слово «люблю», $p < 0,05$).

Использование глаголов «хочу» и «буду» является представлением «перспективного Я» («перспективной идентичности») – принци-

пиальной незавершенности человека, выстраивающего себя во времени как некоторую до конца не осуществленную возможность в условиях многообразной и постоянно меняющейся социокультурной действительности [6]. Это представление конструируется и одновременно проявляется при решении жизненно значимых проблем, в ходе самоопределения (личностного и профессионального). Гендерные особенности «перспективного Я» проявляются в частоте использования слов «хочу» и «буду»: девушки в 3,1 раза чаще используют эти слова в выражениях, отражающих будущее профессиональное и личностное самоопределение ($p < 0,01$).

Анализ стилевых особенностей ответов указывает на большую эмоциональную выразительность самоописаний девушек: их ответы носят более развернутый характер (затрагивают несколько модальностей идентичности) и чаще эмоционально окрашены (выражают положительные или отрицательные эмоции). Это свидетельствует о большей открытости девушек при тестировании. В ответах 9 юношей (22,5%) отмечается самовыпячивание, демонстративность, бравада, юмор, что указывает на возможную тревожность, неуверенность в себе и внутреннюю конфликтность.

Анализ содержательных аспектов самоописаний затрагивает, прежде всего, личностный и социально-ролевой показатели идентичности. У девушек отмечается преобладание в ответах характеристик личностных качеств, а у юношей – социально-ролевых. Учитывая известный факт, что контекст личностных качеств является объективным [6] и тесно связан с Я-идеальным, а контекст ролевых качеств, являясь субъективным и связан с Я-реальным, этим можно объяснить преобладание у девушек показателя «перспективное Я» [7], а у юношей – «физическое Я». Преобладание социально-ролевого показателя идентичности у юношей объясняет и доминирование у них «деятельностного Я», «материального Я», «гражданского Я» и «глобального Я». Это подтверждает известную точку зрения, что роль в большей степени характеризуется наличием поведенческого (деятельностного) компонента «Я» [7].

Выявленные нами у девушек более выраженные эмоциональная насыщенность и открытость ответов могут объяснить преобладание у них «коммуникативного Я». Так, по мнению А.В. Визгиной и С.Р. Пантелеева, эти стилистические особенности самоописания несут коммуникативную функцию, т.е. ответы являются продолжением личности в общении [2]. Для юношей эмоциональные и открытые самоописания – это во многом показатель слома защитных нормативных рамок сдержанности и самоконтроля, за которыми могут скрываться серьезные эмоциональные проблемы. Для девушек – это естественная характеристика общения, свидетельствующая о спонтанности незадавленного нормами самовыражения [2]. В связи с этим вполне понятно и преобладание у девушек компонентов «семейный» и «близкие общности».

Заключение

1. Анализ формальных и содержательных особенностей самоописаний позволяет сделать следующие выводы:

а) для девушек, в отличие от юношей, соответствие своему полоролевому стереотипу (использование местоимения «Я») является более необходимым атрибутом глобального чувства идентичности;

б) для юношей в меньшей степени, чем для девушек, актуальными являются вопросы жизненного самоопределения (глаголы «хочу», «буду»);

в) юноши стремятся сдерживать свои эмоциональные проявления и не склонны, в отличие от девушек, к спонтанному самораскрытию.

г) юноши имеют преимущественную ориентацию на объективные критерии в своём видении себя, а девушек – на субъективные критерии.

2. Девушки имеют более «зрелую» идентичность, и на континууме статусной модели Дж. Марсиа они расположены по сравнению с юношами ближе к «достигнутой идентичности».

3. Выявленные гендерные особенности идентичности студентов-медиков можно ис-

пользовать в работе психологической службы, при преподавании дисциплин психолого-педагогического профиля для студентов и слушателей ФПК.

Литература

1. Антонова, Н. В. Проблема личностной идентичности в интерпретации современного психоанализа, интеракционизма и когнитивной психологии / Н. В. Антонова // Вопросы психологии. – 1996. – № 1. – С. 131–143.
2. Визгина, А. В. Проявление личных особенностей в самоописаниях мужчин и женщин / А. В. Визгина, С. Р. Пантилеев // Вопросы психологии. – 2001. – № 3. – С. 91–100.
3. Иванова, Н. Л. Психологическая структура социальной идентичности: автореф. ... дис. докт. психол. наук: 19.00.13 / Н. Л. Иванова; Яросл. гос. ун-т. – Ярославль, 2003. – 26 с.
4. Иванова, Н. Л. Межкультурная адаптация студентов / Н. Л. Иванова, И. А. Мнацаканян // Вопросы психологии. – 2006. – № 5. – С. 90–99.
5. Кун, М. Эмпирическое исследование установок личности на себя / М. Кун, Т. Макпартленд // Современная зарубежная социальная психология: тексты / Г. М. Андреева [и др.]; под ред. Г. М. Андреевой. – М.: МГУ, 1984. – С. 180–187.
6. Минюрова, С. А. Особенности проспективной идентичности при жизненном самоопределении выпускников вуза / С. А. Минюрова, Л. Л. Плеханова // Вопросы психологии. – 2007. – № 3. – С. 52–58.
7. Муравьёва, К. В. О ролевом компоненте Я-концепции / К. В. Муравьёва, Б. С. Шильштейн // Вест. Моск. ун-та. – 2000. – № 1. – С. 29–35.
8. Эриксон, Э. Идентичность: юность и кризис / Э. Эриксон. – М., 1996.
9. Marcia, J. E. Ego identity status in college women / J. E. Marcia, M. L. Friedman // J. Person. – 1970. – Vol. 38, N 2. – P. 249–268.

*Поступила 16.01.2008 г.
Принята в печать 18.01.2008 г.*



Глубокоуважаемые коллеги!



В мае 2008 года в Витебском государственном медицинском университете планируется проведение Пятой международной научно-практической конференции, посвященной проблеме нарушений сосудистого тонуса и дисфункции эндотелия артериальных сосудов. Эта конференция является продолжением цикла научных встреч, которые прошли в 2000, 2002, 2004 и 2006 годах и вызвали большой интерес у исследователей из Беларуси, России, Украины, США и Польши. Организаторы Пятой конференции надеются обсудить широкий круг вопросов, касающихся механизмов нарушения сосудистого тонуса, а также вопросов, относящихся к диагностике, лечению, профилактике дисфункции эндотелия при различных за-

болеваниях и патологических процессах. Впервые в рамках данной конференции планируется проведение секций: «Дисфункция эндотелия и венозная недостаточность», «Дисфункция эндотелия и гестоз»

На конференции планируется обсудить следующие фундаментальные и прикладные проблемы:

- нарушение регуляции сосудистого тонуса при экспериментальном моделировании патологических процессов;
- общая характеристика и механизмы возникновения дисфункции эндотелия кровеносных сосудов;
- характеристика дисфункции эндотелия кровеносных сосудов при различных заболеваниях и патологических процессах;
- методы оценки функции эндотелия у человека;
- диагностика дисфункции эндотелия кровеносных сосудов;
- современные подходы к коррекции дисфункции эндотелия.

Научная программа включает пленарные, секционные и стендовые сообщения.

Официальные языки конференции: русский, английский.

Просим Вас направить в оргкомитет конференции до 1 апреля 2008 года следующие материалы:

1. Рукопись статьи, отпечатанную на компьютере (с копией на дискете 3,5" или по e-mail: scidep@mail.ru) в двух экземплярах;
2. Сопроводительное письмо учреждения;
3. Заполненную заявку на участие в работе конференции.

Программа конференции будет сформирована на основе представленных в оргкомитет статей. Статьи будут опубликованы в сборнике трудов конференции.

Регистрационный взнос составляет 20 тысяч белорусских рублей.

Адрес оргкомитета:

Оргкомитет, отдел научной медицинской информации
Витебский государственный медуниверситет, пр-т Фрунзе, 27
210023, г. Витебск, Беларусь
Тел. 375 (212) 24-25-09
Тел./ факс 375 (212) 37-21-07
E-mail: scidep@mail.ru, pronirvgmu@mail.ru

Правила оформления материалов для публикации

1. Объем статьи не должен превышать 3 полных страниц, набранных в MS Word 97, 2000, XP;
2. Формат страниц А4;
3. Поля по периметру 25 мм;
4. Нумерация страниц делается карандашом в правом нижнем углу;
5. Заголовок статьи оформляется следующим образом:
 - Название статьи - шрифт Times New Roman Cyr, 14 пт, полужирный, прописными буквами;
 - Фамилия, инициалы авторов - шрифт Times New Roman Cyr, 12 пт;
 - Учреждение - шрифт Times New Roman Cyr, 12 пт, курсив;
6. Текст статьи:
 - шрифт Times New Roman Cyr, 14 пт;
 - межстрочный интервал - одинарный;
 - красная строка 1,25 см;
7. Таблицы должны быть простыми и оформленными с помощью стандартных средств Word.

Пример оформления статьи:

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Фамилия И.О.

Название учреждения, город

Статья должна состоять из следующих разделов:

- ☐ введение;
- ☐ материалы и методы исследований;
- ☐ результаты и их обсуждение;
- ☐ литература (не более 6 источников).

Литература

1. Фамилия И.О. Название статьи // Название источника. - 1998. - Номер журнала (если нужно). - С. 1-2.

С уважением, проректор НИР ВГМУ,
профессор

А.П. Солодков

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.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 18.03.08 Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.-печ. л. 15,23

Тираж 150 экз. Заказ № 237.

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.