



СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

*Сборник статей по материалам
XXVIII международной научно-практической конференции*

№ 2 (28)
Февраль 2014 г.

Издается с сентября 2011 года

Новосибирск
2014

УДК 61
ББК 5
С 56

Ответственный редактор: Гулин А.И.

Председатель редакционной коллегии:

Стратулат Петр Михайлович — д-р мед. наук, проф., директор по науке в научно-исследовательском институте охраны здоровья матери и ребенка, президент ассоциации перинатальной медицины Республики Молдова, г. Кишинев.

Редакционная коллегия:

Архипова Людмила Юрьевна — канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры психологии, педагогики и ювенального права, ИСО (филиал) РГСУ в г. Саратове;

Волков Владимир Петрович — канд. мед. наук, рецензент НП «СибАК»;

Лебединцева Елена Анатольевна — канд. мед. наук, доц. кафедры патофизиология Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск.

С 56 Современная медицина: актуальные вопросы. / Сб. ст. по материалам XXVIII междунар. науч.-практ. конф. № 2 (28). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. 144 с.

Учредитель: НП «СибАК»

Сборник статей «Современная медицина: актуальные вопросы» включен в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

При перепечатке материалов издания ссылка на сборник статей обязательна.

Оглавление

Секция 1. Клиническая медицина	7
1.1. Эндокринология	7
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ Волков Владимир Петрович	7
1.2. Внутренние болезни	15
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКОТОРЫХ ОСНОВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ УРАЛА И ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ГРАЖДАН О СВОЕМ ЗАБОЛЕВАНИИ Закроева Алла Геннадьевна Андрянова Ольга Викторовна Лесняк Ольга Михайловна	15
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ Тадтаева Нелли Ефремовна Басиева Ольга Олеговна Шавлохова Эмма Акимовна Кехоева Алена Юрьевна Басиева Зарина Константиновна	30
1.3. Педиатрия	39
ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА Бабко Светлана Вячеславовна Бениова Светлана Николаевна	39
ИЗУЧЕНИЕ МЕДИАТОРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ЖАЛОБАМИ НА ДЛИТЕЛЬНЫЙ КАШЕЛЬ Шахгиреева Мадина Руслановна Башкина Ольга Александровна Махтиева Алла Баудиновна Гацаева Липа Байалиевна	46

1.4. Онкология	52
РОЛЬ ГИПОКСИИ В ФОРМИРОВАНИИ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТКАНИ Абакарова Офелия Расуловна	52
1.5. Нервные болезни	62
АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ Кижеватова Елена Александровна Омельченко Виталий Петрович	62
1.6. Хирургия	67
МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ДОСТУП ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИБРЮШНЫХ И ЗАБРЮШИННЫХ АБСЦЕССОВ Солодов Юрий Юрьевич Фуныгин Максим Сергеевич Гусев Николай Сергеевич Неженских Наталья Сергеевна	67
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ Фуныгин Максим Сергеевич Демин Дмитрий Борисович Чегодаева Алена Алексеевна Чуваева Венера Раисовна Бутина Кристина Вадимовна	74
ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА — ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ Чегодаева Алена Алексеевна Солодов Юрий Юрьевич Неженских Наталья Сергеевна	81

1.7. Ревматология	88
СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ	88
Усманова Шахноза Эркиновна Якубов Абдужалол Вахобович	
Секция 2. Фармацевтические науки	98
2.1. Фармацевтическая химия, фармакогнозия	98
АТОМНО-АБСОРБЦИОННЫЙ И АТОМНО- ЭМИССИОННЫЙ МЕТОДЫ АНАЛИЗА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ — ЖИМОЛОСТИ ИЛИЙСКОЙ И ЖИМОЛОСТИ АЛТАЙСКОЙ, СЕМЕЙСТВА GARRIFOLIACEAE	98
Саякова Галия Мырзагалиевна Дроздова Ирина Валерьевна	
2.2. Организация фармацевтического дела	108
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИВЛЕЧЕНИЯ ИНВЕСТИЦИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН	108
Жакипбеков Кайрат Сапарханович Датхаев Убайдилла Махамбетович Жумабаев Нарбек Жумабаевич Сакипова Зуриядда Бектемировна	
Секция 3. Медикобиологические науки	116
3.1. Патологическая физиология	116
ПРИМЕНЕНИЕ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НА МОДЕЛИ СЕРОТОНИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕМЕННИКОВ	116
Бречка Наталья Михайловна Стрельников Леонид Семенович Малова Наталья Георгиевна Калюжная Ольга Сергеевна Стрилец Оксана Петровна Невзоров Вячеслав Павлович	

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА И АНТАГОНИСТА
РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
НА ЭКСПРЕССИЮ TLR-2 ЛИМФОЦИТАМИ У КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОКСАЗОЛОНОВЫМ
КОЛИТОМ
Жеребятъев Александр Сергеевич
Камышный Александр Михайлович

3.2. Клиническая лабораторная диагностика 137

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ
Денисова Евгения Владимировна
Андрусенко Светлана Федоровна

СЕКЦИЯ 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

1.1. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением,
ГКУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница № 1
им. М.П. Литвинова»,
РФ, г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru*

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE THYROID GLAND AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir Petrovich

*PhD, Head of the Pathology Department,
GKUZ "Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1. MP Litvinov",
Russia, Tver*

АННОТАЦИЯ

Проведено изучение функциональной морфологии щитовидной железы при различных сроках антипсихотической терапии. При кратковременном (до 0,5 года) приёме нейролептиков наблюдается тенденция к усилению функции щитовидной железы. К годовому сроку лечения появляется полиморфизм структуры тиреоидной ткани,

отражающий явления дистиреоза. Более длительная нейролептическая терапия приводит к прогрессирующей гипофункции железы. Функционального состояния щитовидной железы необходимо учитывать при проведении психофармакологического лечения психически больных.

ABSTRACT

Studying of functional morphology of a thyroid gland is carried out at various terms of antipsychotic therapy. At short-term (till 0,5 years) reception of neuroleptics the tendency to strengthening of function of a thyroid gland is observed. To the annual term of treatment, there is a polymorphism of structure of the thyroid tissue, reflecting the phenomena dysthyroidism. More continuous antipsychotic therapy leads to progressing hypofunction of gland. Functional condition of a thyroid gland it is necessary to consider when carrying out psychopharmacological treatment of the mentally patients.

Ключевые слова: антипсихотические препараты; побочное действие; щитовидная железа; функциональная морфология.

Keywords: antipsychotic drugs; collateral action; thyroid gland; functional morphology.

Значение гормонов щитовидной железы (ЩЖ) для жизнедеятельности организма трудно переоценить [10]. Синтез тиреоидных гормонов регулируется гипоталамусом и гипофизом (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось) [5, 10, 11, 15, 16].

Нейроны гипоталамуса продуцируют тиреолиберин — так называемый «тиреоидный рилизинг-фактор» (ТРФ), стимулирующий выработку аденогипофизом тиреотропного гормона (ТТГ), который, в свою очередь, регулирует синтез гормонов ЩЖ — тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) [10, 15, 16].

Исходя из этих положений, любой фактор, воздействующий на гипоталамус и/или гипофиз и изменяющий синтез ТРФ и/или ТТГ, может соответствующим образом нарушить секреторную функцию ЩЖ.

Одним из таких патогенных факторов являются лекарственные препараты, в частности, антипсихотики [5—7, 11, 13, 18, 20]. Однако до настоящего времени проблема побочного действия нейролептических средств на ЩЖ изучена недостаточно [6, 7, 21, 23, 24]. Сравнительно немногочисленные работы, проведённые в этом направлении, касаются, в основном, эпидемиологических, клинических и биохимических аспектов проблемы [5, 7, 12, 14, 17, 19, 22—24]. Морфологических исследований по указанной теме не проводилось.

По крайней мере, в доступной литературе подобных сведений найти не удалось.

Вместе с тем, хорошо известно, что морфология ЩЖ при различных патологических состояниях организма достоверно отражает степень её функциональной активности [3, 4, 9]. В связи с этим представляет определённый интерес изучение функциональной морфологии ЩЖ при различных сроках антипсихотического лечения, что могло бы предоставить объективную информацию об уровне её функциональной напряженности, играющей немалую роль в адаптации организма к воздействию такого мощного экзогенного фактора, как нейролептические препараты. Это и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

Изучены ЩЖ 56 больных шизофренией в возрасте от 29 до 62 лет, принимавших антипсихотики в стандартных терапевтических дозах и умерших от различных остро развившихся причин (острая кардиальная патология, пневмония, различные травмы суицидального генеза, аспирация пищевыми массами). Среди них мужчин было 32, женщин — 24. Изученный материал разделён на 4 группы в зависимости от длительности нейролептической терапии (группы II—V): до 0,5 года — 7 человек (гр. II), от 0,5 до 1 года — 8 (гр. III), от 1 года до 5 лет — 13 (гр. IV), свыше 5 лет — 28 (гр. V). Группу сравнения (гр. I) составили ЩЖ 10 лиц, не получавших антипсихотических препаратов. Параметры ЩЖ в этой группе приняты за условную норму (УН).

В исследование не включены умершие, страдавшие при жизни заболеваниями ЩЖ (узловатый зоб, тиреодит), что верифицировано на аутопсии.

Гистологические препараты тиреоидной ткани из обеих долей ЩЖ изготавливались по стандартной методике — парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином. С помощью выверенного окуляр-микрометра в различных полях зрения производилось измерение диаметра фолликулов и высоты клеток тиреоидного эпителия. Средние значения показателей вычислялись не менее чем из 50 измерений.

Для объективной характеристики функционального состояния ЩЖ определялся фолликулярно-клеточный индекс (ФКИ) или индекс Брауна [1, 2]. В части случаев ФКИ вычислялся отдельно для различных участков тиреоидной ткани с последующим сравнением полученных величин между собой, что позволяло оценить степень функциональной гетерогенности паренхимы ЩЖ.

Кроме того, определялось процентное соотношение крупных, средних и мелких фолликулов путём подсчёта не менее 100 подобных структур в различных полях зрения микроскопа.

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты проведённого исследования отражены в таблице.

На нашем материале в группе сравнения строение ткани ЩЖ относится к нормопластическому типу. Подавляющее большинство фолликулов имеет средний размер и округлую форму. Фолликулярный эпителий кубический. ФКИ, в среднем, равен $11,45 \pm 1,15$. Коллоид умеренной густоты, однородный, бледно-красного цвета. Встречаются, но не во всех полях зрения, более крупные фолликулы с уплощенными тиреоцитами и густым эозинофильным коллоидом.

Таблица 1.

Морфометрические показатели тиреоидной ткани при нейролентической терапии

Группа	n	ДФ [мкм]	h _{эп} [мкм]	ФКИ	Калибр фолликулов [%]		
					М	Ср	Кр
I	10	190,52± 12,30	8,32± 0,33	11,45± 1,15	5	94	1
II	7	181,24± 15,34	8,35± 0,38	10,85± 1,24	20	78	2
III	8	188,15± 15,75	8,29± 0,38	11,35± 1,27	19	63	18
IV	13	245,22± 11,16 <i>1 2 3</i>	7,26± 0,29 <i>1 2 3</i>	16,89± 1,04 <i>1 2 3</i>	1	46 <i>1</i>	53 <i>1 2</i>
V	28	250,13±10,32 <i>1 2 3</i>	7,11± 0,27 <i>1 2 3</i>	17,59± 0,88 <i>1 2 3</i>	1	44 <i>1</i>	55 <i>1 2 3</i>

Примечание: ДФ — диаметр фолликулов;

h_{эп} — высота тиреоидного эпителия;

1 — статистически значимые различия с гр. I;

2 — статистически значимые различия с гр. II;

3 — статистически значимые различия с гр. III.

Уже при краткосрочной антипсихотической терапии (до полугода) гистоструктура тиреоидной ткани отличается от УН, что документирует определённое повышение функциональной активности ЩЖ. Так, нарастает полиморфизм диаметра фолликулов. Причём появляются мелкие фолликулы и заметно снижается число средних. Крупные фолликулы по-прежнему единичные и не во всех полях зрения. Часть фолликулов, преимущественно среднего размера, приобретает неправильные фестончатые очертания.

Тиреоидный эпителий в мелких фолликулах высокий цилиндрический. Нередко наблюдается его сосочковая пролиферация и десквамация. Коллоид жидкий, бледно окрашивающийся эозином, с краевой вакуолизацией.

ФКИ во фракции мелких фолликулов значительно ниже такового в гр. I. В среднем, ФКИ, рассчитанный для всех фракций фолликулов, понижается, но на уровне тенденции — статистически значимых различий с УН нет.

При длительности приёма нейролептиков от 0,5 до 1 года тиреоидная ткань приобретает полиморфнопластическое строение. При этом, за счёт уменьшения числа фолликулов среднего размера, существенно расширяется фракция крупных фолликулов с низким тиреоидным эпителием и плотным коллоидом. ФКИ в этой фракции фолликулов статистически значимо повышен по сравнению с УН. Всё это говорит о снижении функциональной активности участков тиреоидной ткани описанного строения.

Количество мелких фолликулов остаётся практически неизменным. ФКИ очагов мелкофолликулярного строения имеет низкие значения.

Выявленные разнонаправленные морфологические изменения тиреоидной ткани в 3-й группе наблюдений убедительно свидетельствуют о состоянии дистиреоза, для которого характерны признаки как гипо-, так и гипертиреоза [5, 6, 8]. Именно из-за полиморфизма строения ткани ЩЖ средние значения изученных показателей в данной группе, в целом, мало отличаются от УН.

При более долгосрочной нейролептической терапии (до 5 лет) постепенно углубляются морфологические сдвиги, отражающие снижение функциональной напряжённости ЩЖ: практически исчезают мелкие фолликулы, нарастает количество крупных, высота тиреоцитов уменьшена, ФКИ резко увеличен. Тиреоидная ткань, в целом, имеет коллоидное строение.

Аналогичные изменения, качественная и количественная характеристика которых не отличается от рассмотренных в предыдущей

группе, выявлены и у лиц, принимавших антипсихотические препараты свыше 5 лет.

Таким образом, исследование некоторых аспектов функциональной морфологии ЩЖ при различных сроках антипсихотической терапии показывает следующее.

При сравнительно кратковременном (до 0,5 года) приёме нейролептиков наблюдается тенденция к усилению функции ЩЖ, что имеет, нужно полагать, определённое значение при адаптации организма к воздействию такого мощного экзогенного фактора, каким являются антипсихотические препараты, обладающие разнообразным побочным действием.

К годовому сроку лечения появляется полиморфизм структуры тиреоидной ткани, отражающий явления дистиреоза, что можно рассматривать как ранний признак срыва адаптации.

Более длительная нейролептическая терапия приводит к прогрессирующей гипофункции ЩЖ, чёткие морфологические проявления которой неуклонно нарастают в её паренхиме. Подобное функциональное состояние ЩЖ, несомненно, отрицательно сказывается на уровне адаптационного потенциала организма.

Заключение

Антипсихотическая терапия не остаётся безразличной для эндокринного статуса пациентов, в частности, функционального состояния ЩЖ. Это обстоятельство необходимо обязательно учитывать в клинике при проведении психофармакологического лечения психически больных.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина, 1973. — 248 с.
2. Браун А.А. О морфологическом индексе функциональной активности щитовидной железы // Тезисы научн. конф. Киргиз. мед. ин-та. Фрунзе, 1964. — С. 20.
3. Васильев Г.А., Медведев Ю.А., Хмельницкий О.К. Эндокринная система при кислородном голодании / под ред. О.К. Хмельницкого. Л.: Наука, 1974. — 169 с.
4. Власова З.А. Функциональная морфология щитовидной железы при атеросклерозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1971. — 17 с.
5. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Рос. психиатр. журн. — 2006. — № 6. — С. 68—75.
6. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.

7. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакол. биол. наркол. — 2008. — Т. 8, — вып. 1—2, — ч. 1. — С. 1-2322—1-2331.
8. Дистиреоз. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://omor.su/portal/bme/6550-distireoz.html> (дата обращения: 12.01.2014).
9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук-во. СПб.: Сотис, 2002. — 288 с.
10. Щитовидная железа и ее гормоны. — 2009. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://laboratories.com.ua/schitovidnaya-zheleza-i-ee-gormony.html> (дата обращения: 12.01.2014).
11. Baumgartner A., Pietzcker A., Gaebel W. The hypothalamic-pituitary- thyroid axis in patients with schizophrenia // Schizophr. Res. — 2000. — V. 44. — P. 233—243.
12. Concentrations of thyroid axis hormones in psychotic patients on hospital admission: the effects of prior drug use / Steiblienė V., Mickuvienė N., Prange A.J. — Jr. [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2012. — V. 48, — № 5. — P. 229—234.
13. Faisal I.M., Thanoon I.A.-J., Al- Saydan M.S. Effects of olanzapine versus risperidone on thyroid function in schizophrenic patients // Indian J. Appl. Res. — 2013. — V. 3, — Is. 8. — P. 610—612.
14. Feret B.M., Caley C.F. Possible hypothyroidism associated with quetiapine // Ann. Pharmacother. — 2000. — V. 34. — P. 483—486.
15. Hoffer A. Thyroid and schizophrenia // J. Orthomolec. Med. — 2001. — V. 16, — № 4. — P. 205—212.
16. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease / Fliers E., Alkemade A., Wiersinga W.M. [et al.] // Prog. Brain Res. — 2006. — V. 153. — P. 189—207.
17. Kelly D.L., Conley R.R. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients, treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine // J. Clin. Psychiatry. — 2005. — V. 66. — P. 80—84.
18. Kundra P., Burman K.D. The effects of medications on thyroid function test // Med. Clin. North. Am. — 2012. — V. 96. — P. 283—295.
19. MacSweeney D., Timms P., Johnson A. Thyro-endocrine pathology, obstetric morbidity and schizophrenia: survey of a hundred families with a schizophrenic proband // Psychol. Med. — 2003. — V. 8. — P. 151—155.
20. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender / Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. [et al.] // Biol. Psychiatry. — 1999. — V. 45. — P. 89—97.
21. Novel antipsychotics and new onset diabetes / Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M. [et al.] // Biol. Psychiatry. — 1998. — V. 44. — P. 778—783.

22. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia / Canuso C.M., Dirks B., Carothers J. [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2009. — V. 166. — P. 691—701.
23. Shankar G.S., Yuan C. Effects of 5HT_{2c} blockade of dibenzodiazepines on thyroid levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Autacoids.* — 2013. — V. 2. — P. 102.
24. Thanoon I.A.-J., Mahmood I.H., Ibrahim A. Effects of quetiapine on thyroid function tests in schizophrenic patients // *Tikrit J. Pharm. Sci.* — 2011. — V. 7, — № 1. — P. 90—94.

1.2. ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКОТОРЫХ ОСНОВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ УРАЛА И ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ГРАЖДАН О СВОЕМ ЗАБОЛЕВАНИИ

Закроева Алла Геннадьевна

*канд. мед. наук, доцент, Уральский государственный
медицинский университет, кафедра семейной медицины,
РФ, г. Екатеринбург
E-mail: zakroeva.alla@mail.ru*

Андрянова Ольга Викторовна

*канд. мед. наук, Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной
центр медицинской профилактики», заместитель начальника,
РФ, г. Екатеринбург
E-mail: medlynx@inbox.ru*

Лесняк Ольга Михайловна

*д-р мед. наук, доцент, профессор, Уральский государственный
медицинский университет, кафедра семейной медицины,
РФ, г. Екатеринбург
E-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru*

PREVALENCE OF NONCOMMUNICABLE DISEASES AND PEOPLE'S AWARENESS ABOUT THEIR HEALTH AT THE RURAL AND URBAN POPULATIONS OF URAL REGION

Zakroyeva Alla Gennadievna

*candidate of medical Sciences, associate Professor,
Ural State medical university, department of family medicine,
Russia, Yekaterinburg*

Andriyanova Olga Victorovna

*candidate of medical Sciences,
Sverdlovsk regional center of medical prevention, chief deputy,
Russia, Yekaterinburg*

Lesnyak Olga Mickailovna .

*doctor of medical Sciences, Professor,
Ural State medical university,
department of family medicine,
Russia, Yekaterinburg*

АННОТАЦИЯ

Популяционное сравнительное исследование выявило высокую распространенность АГ (47 % на селе, 56 % в городе), стенокардии напряжения (13 % на селе и 15,1 % в городе), хронических респираторных расстройств (4,98 % на селе и 6,2 % в городе). Осведомленность граждан о наличии у них повышенного АД (29,6 %), стенокардии (36,6 %), респираторных нарушений (50 % на селе, 72 % в городе), уровень приема гипотензивных препаратов (82 %), и степень контроля АГ (9,3 %) нами охарактеризованы как недостаточные.

ABSTRACTS

On the population-based cross-section study we revealed high prevalence of hypertension (AH) (47 % of rural 56 % of urban people), stable angina (13 % of rural, 15,1 % of urban people), chronic respiratory syndromes (4,98 % of rural, 6,2 % of urban people) and insufficient awareness of patients about their high blood pressure (29,6 %), angina (36,6 %), chronic respiratory problems (50 % of rural, 72 % of urban people). The level of conscious treatment with the antihypertensive drugs (82 %), and blood pressure control level (9,3 %) were not sufficient.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания; артериальная гипертензия; стенокардия; респираторные расстройства.

Keywords: chronic noncommunicable diseases, risks system. hypertension, angina, respiratory syndromes.

Население России было субъектом ограниченного числа качественных эпидемиологических исследований по анализу распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), их факторов риска и психосоциальных аспектов [7]. Целью работы было получения данных о распространенности АГ, стенокардии напряжения, хронических респираторных расстройств, и анализ информированности больных об имеющемся ХНИЗ.

Материал и методы

Проводилось сравнительное популяционное одномоментное исследование в двух территориях Свердловской области: сельском Нижне-Сергинском районе и промышленном городе Ревда в 2005—2007 гг. Из списков избирателей были созданы простые случайные выборки с расчетом 75 %-ной точности оценки. Критерием включения был возраст старше 25 лет, в связи с вероятностью отсутствия более молодых людей по месту прописки. Сбор данных осуществляли интервьюеры — сотрудники лечебно-профилактических учреждений, не знавшие целей исследования, прошедшие тренинг по соблюдению протокола. Со слов респондентов по месту их жительства, записывались их социо-демографические данные, сведения о наличии диагностированных врачом хронических заболеваний, приеме в течение последних 2 недель лекарственных препаратов, росте и весе. Также проводилась анкетирование по опросникам, используемым в рамках программы интегрированной профилактики ХНИЗ CINDI для изучения частоты ХНИЗ и их факторов риска (опросник Дж. Роуза для выявления стенокардии напряжения, CAGE, GHQ-12 и GSAD и др.) [7]); проводилась оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 и измерение АД с использованием калиброванных тонометров. Критерием АГ был уровень систолического АД выше 139 мм рт. ст., и/или диастолического выше 89 мм рт. ст., выявленные дважды.

Расчетный объем выборки составлял 1422 человека. После исключения случаев ошибки выборки, в сельском районе исследованию подверглись 522 чел: 237 мужчин и 285 женщин, средний возраст 45,4 лет (95 % ДИ 24,6—66,2 лет), в городе — 405 респондентов: 150 мужчин и 255 женщин, средний возраст 53,3 года (95 % ДИ 22,3—84,3 лет), что соответствовало уровню отвечаемости 85,4 %.

Отказавшиеся от опроса лица не отличались от опрошенных по возрасту, но среди них была выше доля мужчин (76 %, $p < 0,05$), из которых каждый пятый (24 %) не мог участвовать в опросе из-за алкогольного опьянения во время трех визитов интервьюера. Гендерный состав городской и сельской выборок был сопоставим ($p > 0,05$), но среди горожан было больше женщин старше 60 лет ($p < 0,001$) и мужчин старше 70 лет ($p < 0,01$). Поэтому в дальнейшем проводилась стратификация данных по полу и возрасту.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов прикладных программ Excel 2007 и SPSS 13.0 for Windows. Количественные показатели оценивались на нормальность распределения, и представлены в виде среднего (M), стандартного отклонения (SD) и 95 % доверительного интервала, либо в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Качественные признаки представлены в процентах с указанием количества наблюдений, а для бинарных данных 95 % доверительного интервала доли по методу Уилсона. Сравнение большинства количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ качественных признаков в двух и более группах проводился с помощью точного критерия Фишера, в таблицах более 2×2 — критерия χ^2 .

Исследование осуществлялось при финансовой поддержке фонда The Wellcome Trust, Великобритания (грант Королевского общества врачей) и интеллектуальной поддержке Королевского общества врачей и отдела эпидемиологии университета Манчестера Великобритании.

Результаты

Основные показатели распространенности изучаемых ХНИЗ представлены в таблице 1. Как свидетельствует таблица, наиболее частой проблемой, связанной с ХНИЗ, была высокая доля лиц с АГ, особенно в городской популяции. Однако стратификация данных по полу и возрасту показала, в однородных по полу и возрасту группах АГ одинаково часто регистрировалась в городе и на селе, прогрессивно увеличиваясь с возрастом, достигая 95—100 % среди участниц исследования старше 70 лет (рис. 1). У мужчин и женщин-ровесников из одной популяции АГ также встречалась с одинаковой частотой. Лишь среди горожанок старше 70 лет АГ регистрировалась достоверно чаще, чем у мужчин-ровесников (в 94,6 % случаев против 70,6 %, $p = 0,005$), а среди сельских жительниц — недостоверно чаще (в 100 % против 66,7 %, $p > 0,05$).

Распространенность симптомов стенокардии напряжения (табл. 1) в сельском районе и в городе отличалась недостоверно, и была более чем втрое меньшей, чем частота АГ ($p < 0,001$). Также

как в ситуации с АГ, в однородных по полу и возрасту стратах превалентность стенокардии была одинаковой на селе и в городе, нарастая с возрастом, хотя не так существенно, как частота АГ ($p < 0,05$). Частота выявленных хронических респираторных нарушений на селе и в городе не различалась и была наименьшей из изучаемых состояний. Респираторные нарушения у мужчин встречались на селе недостоверно, а в городе достоверно чаще. Существенной возрастной динамики симптомов ХОБЛ и астмы не наблюдалось в обеих популяциях.

Таблица 1.

Распространенность хронических неинфекционных заболеваний в изучаемых популяциях

	Количество лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями и их факторами риска, (чел.,) в скобках — доля лиц в процентах и 95 % доверительный интервал доли					
	Сельская территория			Город		
	Мужчины N=237	Женщины N=285	Общий показатель N=522	Мужчины N=150	Женщины N=255	Общий показатель N=405
Артериальная Гипертензия	120 (51 % 44,3— 56,9)	126 *** (44,2 % 38,6—50)	246 * (47 % 42,9—52,4)	74 ^x (49 % 41,4— 57,3)	153 (60 % 53,9— 65,8)	227 (56 % 51,2—60,8)
Стенокардия Напряжения	25 (10,5 % 7,2—15,1)	43 (15 % 11,4— 19,7)	68 (13 % 10,4—16,2)	14 ^x (9,3 %; 5,6—15,1)	49 (19,2 %; 15—19,5)	63 (15,1 %; 12,4—19,4)
Респираторные нарушения	14 (5,9 % 3,5—9,7)	12 (4,2 % 2,4—7,2)	26 (4,98 % 3,4—7,2)	12 ^x (8 % 4,6—13,5)	13 (5,1 % 3—8,5)	25 (6,2 % 4,2—9),

^x — различия между мужчинами и женщинами внутри популяции $p < 0,05$

* — различия, в сравнении с городской популяцией $p < 0,05$

** — различия, в сравнении с городской популяцией $p < 0,001$

Среди лиц с выявленной АГ только 29,6 % больных (140 человек) знали о наличии у них повышенного АД (или АГ как хронического заболевания). Среди мужчин этот показатель был достоверно ниже, чем среди женщин (16,5 % (95 % ДИ 11,9—22,4) против 38,7 % (95 % ДИ 32,3—44,5 %) соотв., $p < 0,001$. Другие показатели, характеризующие информированных и не информированных о своей АГ лиц, отражены в таблице 2

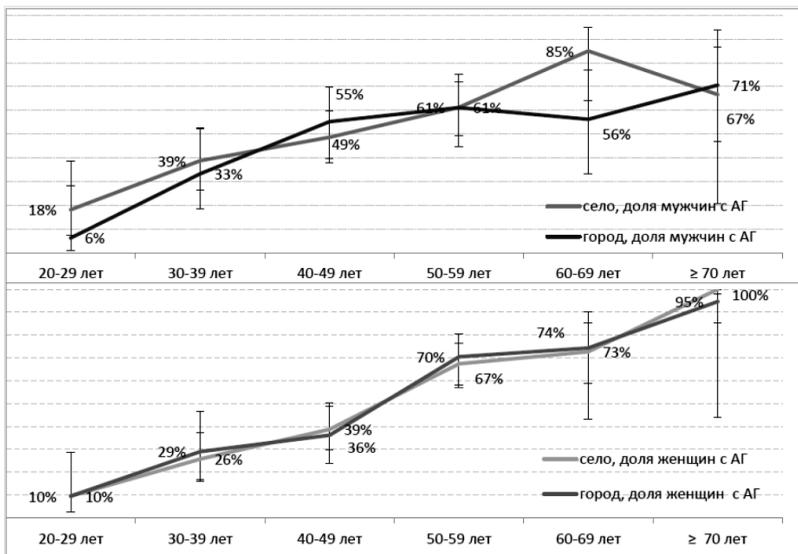


Рисунок 1. Распространенность АГ, в зависимости от пола и возраста респондентов на селе и в городе. Разбросами обозначен 95 % доверительный интервал

Таблица 2.

Основные показатели, характеризующие неосведомленных и осведомленных о своей АГ респондентов с повышенным артериальным давлением

	Не знающие о своем повышенном АД, N=333	Информированные о наличии АГ, N=140
Возраст, (M,SD)	53 (13,5)	57 (12,7)*
Число и доля мужчин в группе (в скобках 95 %ДИ)	162 48,6 % (43,3—54)	32*** 22,9 % (16,7—30,5)
Число и доля лиц с ожирением 1,2,3 степени (в скобках 95 %ДИ)	70 21 % (17,0—25,7)	58*** 41 % (33,6—49,7)*
Число декларируемых хронических заболеваний, кроме АГ (медиана и ИКИ)	1(0—1)	3 (2—3)*

Число и доля лиц с симптомокомплексом стенокардии напряжения (в скобках 95 %ДИ)	47 14 % (10,8—18,3)	53*** 38 % (30,2—46,1)*
Число и доля лиц с хроническими респираторными нарушениями (в скобках 95 %ДИ)	24 7,2 % (4,9—10,5)	14 10,0 % (6,1—16,1)
Число и доля курящих лиц (в скобках 95 %ДИ)	104 31,2 % (26,5—36,4)	31* 22,1 (16,1—29,7)
Число и процент лиц, имеющих риск злоупотребления алкоголем (в скобках 95 %ДИ)	70 21 % (17—25,7)	23 16,4 % (11,0—23,4)
Число и доля лиц с высоким уровнем стресса (в скобках 95 %ДИ)	202 60,7 % (55,3—65,8)	108*** 77,1 % 0,77 (69,5—83,3)
Число и доля лиц с патологическим числом симптомов тревоги (в скобках 95 %ДИ)	140 42,0 % (36,9—47,4)	85*** 60,7 % (52,4—68,4)
Число и доля лиц с патологическим количеством симптомов депрессии (в скобках 95%ДИ)	160 48,0 % (42,7—53,4)	94*** 67,1 % (59,0—74,4)

*—различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$

** — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,01$

*** — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,001$

Как следует из таблицы, респонденты, знавшие о своем повышенном АД, были старше, в среднем на 4 года ($p < 0,05$). Среди них было вдвое меньше мужчин, и вдвое больше лиц ожирением ($p < 0,001$). Они сообщали медицинским работникам-интервьюерам о большем числе имевшихся хронических заболеваний в 2,5 раза чаще имели симптомокомплекс стенокардии либо анамнестическое указание на ИБС ($p < 0,001$). Они в 1,5 раза реже курили ($p < 0,05$); и среди них недостоверно меньше была доля лиц с признаками злоупотребления алкоголем. Показатели качества жизни по всем 8 составлявшим у осведомленных об АГ лиц были достоверно ниже, чем у не осведомленных ($p < 0,05$). При этом у респондентов, знавших о своей гипертензии, уровень АД был достоверно *выше*, чем у не знавших об этом ($p < 0,0001$ для систолического, $p < 0,001$ для диастолического АД). Хуже были у осведомленных об АГ лиц и индексы, характеризующие психическое здоровье: уровень стресса, количество симптомов тревоги, депрессии. При этом по уровню образования,

семейному положению, наличию и количеству детей, наличию работы, профессиональному статусу и уровню доходов респонденты, знавшие о своей АГ, не отличались от не знавших о своем повышенном давлении лиц с артериальной гипертензией.

Обнаруженные ассоциации сохранили свою значимость и после стратификации по полу, возрасту, фактору «проживание на селе или в городе». Но по ряду признаков эти взаимосвязи были более выражены у сельских жителей, в сравнении с горожанами. В частности, на селе среди знавших о своей АГ лиц ожирение имели 40 % больных, среди не знавших — 15 % ($p < 0,05$). В городской популяции аналогичные показатели составили 20 % и 13 % соотв. ($p > 0,05$). Доля лиц с высокой вероятностью депрессии и тревоги среди информированных сельчан была в полтора раза выше, чем среди не информированных, тогда как в городской популяции различия по этим показателям составляли не более 4 % и не были достоверными. Качество жизни у знавших и не знавших о своей АГ лиц на селе отличалось тоже в большей степени, нежели у горожан.

Сообщили, что постоянно принимают лекарственные препараты отнесенные к классу гипотензивных, 41 % сельских и 43 % городских «гипертоников» (101 чел; 95 % ДИ 37—45,3 % и 98 чел; 95 % ДИ 38,3—47,9 % соотв, $p > 0,05$). Причем число лиц, принимавших эти средства, неожиданно оказалось больше, чем число тех, кто сообщил нам о наличии АГ: В частности, была обнаружена группа респондентов с АГ — 63 человека (13,3 % 95 % ДИ 10,5—16,6), (средний возраст 55 лет (SD 15,4 лет), 27 % мужчин (17 чел., 95 % ДИ 17,6—39 %), среднее АД 156/92 мм рт. ст., (SD 18,7/14,1), регулярно принимавших снижающие АД лекарства, не зная ни об их предназначении, ни о наличии у себя АГ. Они также указали в качестве причины приема этих лекарств не «назначение врача», а «самолечение» или «совет знакомых». 18 чел. из них отметили при интервью, что не имеют никаких хронических заболеваний.

Зная о наличии у себя АГ, постоянно принимали гипотензивные средства только 115 жителей сельской и городской территорий, что составило 82 % от всех знающих о своей АГ лиц. Основные показатели, характеризующие сознательно принимавших лекарства лиц с АГ, и лиц, не получавших гипотензивную терапию, зная о своей АГ, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Основные показатели, характеризующие лиц с АГ, сознательно принимавших гипотензивные средства систематически, и не получавших гипотензивную терапию, зная о своем повышенном АД

	Знали об АГ не принимали гипотензивные N=25	Знали об АГ принимали гипотензивные, N=115
Возраст ((M, SD)	54 (11)	58 (14)
Число и доля мужчин в группе (в скобках 95 % ДИ)	6 28,0 % (14,3—47,6)	26 22,6 % (15,9—31,1)
Число и доля лиц с ожирением (в скобках 95 % ДИ)	3 12,0 % (4,2—30,0)	39 ^x 33,9 % (25,9—43,0)
Число декларируемых хронических заболеваний (медиана и ИКИ)	3 (2—3)	3 (2—4)
Систолическое АД (M, SD)	154 (24,2)	164(25,0)
Диастолическое АД (M, SD)	87(23,7)	95(19,4)
Число и доля лиц со стенокардией напряжения (в скобках 95 % ДИ)	7 27%(31,5-49,1)	46 40%(14,3-47,6)
Число и доля курящих лиц (в скобках 95 % ДИ)	7 24,3 % (17,4—32,9)	28 28,0 % (14,3—47,6)
Число и доля лиц с высоким риском злоупотребления алкоголем (в скобках 95 % ДИ)	3 12,0 % (11,5—25,3)	20 17,4 % (4,2—30)
Число и доля лиц с высоким уровнем стресса (в скобках 95 %ДИ)	19 77,4 % (68,9—84,1)	89 76,0 % (56,6—88,5)
Число и доля лиц с патологическим количеством симптомов тревоги (в скобках 95%ДИ)	7 28,0 % (14,3—47,6)	78 ^{xxx} 67,8 % (58,8—75,7)
Число и доля лиц с патологическим количеством симптомов депрессии (в скобках 95%ДИ)	11 44,0 % (26,7—62,9)	83 ^{xx} 72,4 % (63,4—79,5)

^x — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$

^{xx} — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,01$

^{xxx} — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,001$

Как свидетельствует таблица, среди осознанно принимавших гипотензивные средства более чем вдвое выше была доля людей с ожирением; в 1,5 раза — с симптомами стенокардии напряжения (статистически недостоверно), в 1,5—2 раза — с высоким уровнем тревоги и депрессии. Кроме того, мы выявили, что лица, осознанно принимавшие гипотензивные средства, оценили свое качество жизни по 7 из 8 шкал достоверно хуже ($p < 0,05$), чем не принимавшие эти лекарства, зная о своей болезни. Показатели АД у больных, принимавших гипотензивные, были *выше* (недостоверно). Уровень образования, дохода, семейное положение, наличие или отсутствие работы не отличались в группах лиц, принимавших и не принимавших гипотензивные средства знающих о своей АГ больных. Уровень контроля АГ в популяции (доля больных АГ с показателями АД ниже 140/90 мм рт. ст. среди тех, кто знал о своем диагнозе) составил 9,3 % (95 % ДИ 5,5—15,2 %); у сельских жителей и горожан — 12,9 % и 5,7 % соотв. (95 % ДИ 6,9—22,7 %; 8 женщин, 1 мужчина и (95 % ДИ 2,2—13,8 %; все 4 женщины, $p > 0,05$).

Показатель информированности о наличии стенокардии составил 36,6 % (95 % ДИ 28,9—45,2) $p > 0,05$. Доля лиц, знавших о своей стенокардии, среди мужчин и женщин была сопоставимой: 42,1 % (95 % ДИ 27,9—57,8) и 34,4 % (95 % ДИ 25,5—44,5) соотв., $p > 0,05$. Среди городских жителей уровень осведомленности был достоверно, и почти вдвое выше, чем у сельских: 49,2 % (95 % ДИ 37,3—61,2) против 25,0 % (95 % ДИ 16,2—36,4) соотв., $p < 0,01$. Другие характеристики осведомленных и неосведомленных о наличии у них стенокардии лиц, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Основные показатели, характеризующие неосведомленных и осведомленных о наличии стенокардии респондентов с положительным результатом теста Дж. Роуза

	Не осведомленные о наличии ИБС, стенокардии N= 83	Осведомленные, что имеют стенокардию N=48
Возраст, среднее и стандартное отклонение; (M,SD)	53 (12,6)	62 (14,3) ^{xxx}
Число и доля мужчин в группе (в скобках 95 %ДИ)	22 26,5 % (18,2—36,9)	16 33,3 % (21,7—47,5)
Число и доля лиц с ожирением 1,2,3 степени (в скобках 95 %ДИ)	29 34,9 % (25,6—45,7)	9 ^x 18,8 % (10,2—31,9)
Число декларируемых хронических заболеваний (медиана и ИКИ)	1 (0—1)	3 (2—3)*
Число и доля лиц с АГ (в скобках 95 % ДИ)	59 71,1 % (60,6—79,7)	42 ^x 87,5 % (75,3—94,1)
Число и доля лиц с респираторными нарушениями (в скобках 95 % ДИ)	8 9,6 % (5,0—17,9)	4 8,3 % (3,3—19,6)
Число и доля курящих лиц (в скобках 95 % ДИ)	44 53,0 % (42,4—63,4)	39 ^x 81,3 % (68,1—89,8)
Число и процент лиц, имевших высокий риск злоупотребления алкоголем (в скобках 95 % ДИ)	14 16,9 % (10,3—26,3)	7 14,6 % (7,2—27,2)
Число и доля лиц с высоким уровнем стресса (в скобках 95 % ДИ)	65 78,3 % (68,3—85,8)	44 ^{xx} 91,7 % (80,4—96,7)
Число и доля лиц с патологическим количеством симптомов тревоги (в скобках 95 % ДИ)	53 63,9 % (53,1—73,4)	35 72,9 % (59,0—83,4)
Число и доля лиц с патологическим количеством симптомов депрессии (в скобках 95 % ДИ)	56 67,5 % (56,8—76,6)	34 70,8 % (56,8—81,8)

^x — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$

^{xx} — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,01$

^{xxx} — различия между группами статистически достоверны, $p < 0,001$

Кроме показателей, представленных в таблице 4, мы отметили также ухудшение 6 из 8 составляющих качества жизни (физического функционирования, социальных и эмоциональных ограничений из-за

физического состояния, "жизнеспособности", самооценки здоровья в целом и психического здоровья в частности, $p < 0,05$), больший уровень стресса, большее число симптомов тревоги и депрессии. Не влиял на показатели осведомленности о стенокардии, как и в случае с АГ, социальный статус опрошенных (уровень образования, доходов, семейное положение, наличие работы и детей, уровень злоупотребления алкоголем). Курили больные, знавшие о своей стенокардии даже чаще, нежели не знавшие об этом.

Из тех обследованных, что имели симптомы хронических респираторных нарушений (51 чел), процент лиц, осведомленных, что страдают ХОБЛ, хроническим бронхитом или бронхиальной астмой, составил 60,8 % (31 чел., 95 % ДИ 41,1—73 %), что вдвое выше, чем для АГ или стенокардии напряжения ($p < 0,01$). На селе и в городе осведомленность о наличии бронхолегочной патологии была статистически сопоставимой (50,0 %; (95 % ДИ 32,1—67,9 %) и 72,0 % (95 % ДИ 52,4—85,7 %) соотв., $p > 0,05$). По полу, возрасту, уровню доходов и образования, распространенности изучаемых ХНИЗ, и их факторов риска, количеству декларируемых заболеваний, уровню стресса, тревоги и депрессии, всем параметрам качества жизни, респонденты с хр.респираторными нарушениями, знавшие и не знавшие, что имеют ХОБЛ или бронхиальную астму, тоже не отличались статистически достоверно.

Обсуждение

Среди обследованных жителей села и города нами были выявлены одинаково высокие и близкие по значению для лиц одного пола и возраста, увеличивающиеся с возрастом, показатели частоты АГ, сравнимые с данными из других субъектов РФ: Томска (42,1 %) [3, с. 20], Надыма (46 %) [4, с. 138], Москвы (49 %) [8, с. 10, 9, с. 11], Якутии [5, с. 183] и расчетными показателями федерального мониторинга АГ, полученными на основании официальной статистики смертности [6, с. 102 1, с. 48—50]. Подобная нашему исследованию, частота АГ среди лиц старше 25 лет, согласно документу ВОЗ "World health statistics, snapshot of global health, 2012", характерна для современных стран Африканского региона [13, с. 7]. Частота симптомокомплекса стенокардии напряжения, ее ассоциативные связи с повышенным АД и ожирением, были аналогичны данным из других регионов РФ и бывших союзных республик (от 10,7 % во Фрунзе до 14,5 % в Москве) [2, с. 73]. Гендерно-возрастные эпидемиологические тенденции в распространенности симптомов стенокардии в нашей работе были аналогичны выявленному для АГ, хотя выражены в меньшей степени, что отвечало современным представлениям об общности системы рисков и патогенетической основе АГ и ИБС [10, с. 222, 12, с. 14].

Сравнение показателей частоты хронических респираторных расстройств с данными других авторов представляло определенные сложности, в связи с терминологическими затруднениями и различиями в диагностических критериях болезней, протекающих с хроническим ограничением скорости воздушного потока. Однако выявленная нами превалентность (на селе 4,98 %, в городе 6,2 %) и возрастно-половая структура респираторных расстройств не противоречила данным из других регионов, в которых показатели частоты ХОБЛ как клинического состояния колебались в диапазоне от 7,8 % до 19,7 % [11, с. 1686].

Уровень информированности о наличии АГ (менее трети лиц с повышенным давлением) в нашем исследовании был гораздо ниже, чем данные национальной представительной выборки 1992—1995 гг. [1, с. 88] и результаты Федеральной целевой программы 2005 г. «Профилактика и лечение АГ в РФ». Наши данные были также существенно ниже, чем показатели США и стран Карибского бассейна, где информированы об АГ 80—90 % больных [13, с. 3, 1, с. 220]. Уровень сознательного систематического приема гипотензивных средств при АГ (82 %) был сопоставим с данными других отечественных работ [1, с. 7, 3, с. 20].

Подтвердил наличие проблем информированности о ХНИЗ в регионе, низкий, и сопоставимый с таковым для АГ, показатель осведомленности о наличии стенокардии среди лиц, имевших положительный результат опросника Роуза (36,6 %). Осведомленность о наличии ХОБЛ, бронхиальной астмы или хронического бронхита среди лиц с выявленными хроническими респираторными нарушениями, была выше, чем соответствующий показатель для АГ или стенокардии напряжения, но также не достигала 80—90 %.

Общей тенденцией, характеризующей информированность жителей популяции об имеющемся ХНИЗ была следующая: Знали, что страдают ХНИЗ, преимущественно люди более старшего возраста, уже имевшие клинически значимое ухудшение самочувствия, метаболические сдвиги (ожирение, более высокое АД), другие проблемы здоровья — патологическое количество симптомов тревоги, депрессии, более высокий уровень стресса. Но знание о наличии ХНИЗ практически не сказывалось на образе жизни болевших: За исключением уменьшения частоты курильщиков среди информированных об АГ лиц (среди последних было 77 % женщин, что могло повлиять на результаты), частота курения или злоупотребления алкоголем не отличалась в группах знавших и не знавших о наличии ХНИЗ граждан. Косвенно подтверждали низкую информированность населения об АГ и ХНИЗ обнаруженные факты систематического приема гипотензивных средств лицами, не знавшими, о предназначения принимаемых лекарств.

В связи с вышеизложенным, ожидаемым результатом исследования стало и то, что показатели, характеризующие эффективность лечения АГ в популяции (9,3%) были крайне низки, независимо от места проживания и социального статуса болеющих. Это было существенно меньше, чем результаты других популяционных исследований России и за рубежом [8, с. 10, 9, с. 11] Однако данные, основанные на репрезентативной выборке из жителей села и города, подвергнутых двукратному измерению АД откалиброванными тонометрами в стандартизированных условиях (вне медицинского учреждения, по унифицированной и отработанной в условиях предварительного тренинга методике), проводимому независимыми медицинским работниками, не знавшими целей исследования, позволили утверждать, что полученные цифры отражают реальные данные о состоянии контроля АД в изучаемых популяциях.

Выводы

1. Из изучаемых ХНИЗ среди взрослого населения сельского района и промышленного города наиболее высока превалентность АГ, которая нарастает с возрастом, независимо от пола и места проживания жителей региона. Частота симптомов стенокардии напряжения в популяции втрое ниже, чем частота АГ, но нарастает с возрастом. На третьем месте по частоте из изучаемых ХНИЗ — хронические респираторные нарушения, распространенность которых у мужчин выше, чем у женщин, и не зависит от возраста.

2. Знание о наличии АГ или стенокардии у страдающих этой патологией жителей региона ассоциировано с более старшим возрастом, ожирением, более высокими значениями АД, сопутствующими заболеваниями, ухудшением качества жизни, повышением уровня стресса, тревоги и депрессии, но не ассоциировано с изменением уровня злоупотребления алкоголем или курением.

3. С позиции современной концепции рисков, жители популяции с АГ или стенокардией напряжения, осведомленные о наличии у них этих заболеваний, характеризуются как значимо продвинувшиеся в континууме рисков ХНИЗ в сторону их увеличения, в сравнении с неосведомленными больными. Гипотензивную терапию осознанно и целенаправленно получают больные АГ, еще дальше продвинувшиеся в этом континууме, в сравнении не только с не информированными, но и информированными об АГ гражданами.

4. Население исследованных территорий характеризуется крайне низкой информированностью об имеющемся ХНИЗ, недостаточным уровнем сознательного лечения АГ и контроля АГ.

Список литературы:

1. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов [и др.]. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 45—51.
2. К здоровой России. Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России: руководство по разработке / ГНИЦ профилактической медицины. М.: Медицина, 1997 — 94 с.
3. Карпов Р.С. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения г. Томска / Р.С. Карпов, И.А. Трубочева, О.А. Перминова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 4. — С. 15—24.
4. Леханова Е.Н. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии в Ямало-ненецком автономном округе / Е.Н. Леханова, А.А. Буганов // Российский Национальный Конгресс кардиологов «От исследований к стандартам лечения». М.: Медицина, 2003. — 187 с.
5. Распространенность артериальной гипертонии в республике Саха (Якутия) / И.В. Корнильева, К.И. Иванов, Е.Ю. Алексеева [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2003. — № 5. — С. 182—184.
6. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003—2004 гг.), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации»: информационно-аналитический сборник / ФГУ «ГНИЦ ПМ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ». М., 2005. — 144 с.
7. Российская программа интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI) [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://cindi.gnicpm.ru/news.htm> (дата обращения: 01.11.2013).
8. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов // Российский кардиологический журнал — 2012 — № 5 — С. 6—11.
9. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003—2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 10. — С. 9—13.
10. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P.K. Whelton, J. He // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 217—223.
11. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? / R.J. Hilbert, S. Isonaka, D. [et al.] // Chest. — 2003. — May. — Vol. 123(5) — P. 1684—1692.

12. The World Health Organization. The World health report 2002. Reducing risk, promoting healthy life [Electronic resource] // The World Health Organization [Official website]. 2002. P. 248. URL: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1 (accessed: 22.09.2013).
13. World Health Statistics. A snapshot of global health [Electronic resource] // The World Health Organization [Official website]. — Режим доступа. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70889/1/WHO_IER_HSI_12.1_eng.pdf?ua

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Тадтаева Нелли Ефремовна

*аспирант кафедры внутренних болезней 2
Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии,
РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ
E-mail: nel.tadtaeva@yandex.ru*

Басиева Ольга Олеговна

*д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней 2
Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии,
РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ*

Шавлохова Эмма Акимовна

*канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2
Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии,
РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ*

Кехоева Алена Юрьевна

*канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2
Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии,
РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ*

Басиева Зарина Константиновна

*аспирант кафедры внутренних болезней 2
Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии,
РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ
E-mail: zari.basiewa@yandex.ru*

SOME INDICES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Tadtaeva Nelly Efremovna

*PhD student Department of Internal Medicine 2
North Ossetian State Medical Academy,
Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz*

Basieva Olga Olegovna

*prof., Head. Univ. Internal Medicine 2,
North Ossetian State Medical Academy,
Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz*

Shavlokhova Emma Akimovna

*candidate of Medical Science, associate professor of internal medicine 2
North Ossetian State Medical Academy,
Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz.*

Kehoeva Alena Yrevna

*candidate of Medical Science Department of Internal Medicine 2
North Ossetian State Medical Academy,
Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz*

Basieva Zarina Konstantinova

*PhD student Department of Internal Medicine 2
North Ossetian State Medical Academy,
Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz*

АННОТАЦИЯ

Для определения эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных параметров миокарда обследовано 34 больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) с сопутствующей артериальной (АГ) и 15 больных с изолированной АГ.

Всем больным проводилось определение в сыворотке крови оксида азота и циркулирующих эндотелиальных клеток, а также ЭхоКГ исследование.

В ходе проведенного исследования у больных СД 2 типа с сопутствующей АГ были выявлены более выраженные изменения функции эндотелия.

ABSTRACT

To determine the endothelial dysfunction and structural and functional parameters of the myocardium were examined 34 patients with type 2 diabetes (T2DM) and arterial (AH) and 15 patients with isolated hypertension. All patients underwent determination of serum nitric oxide and circulating endothelial cells and echocardiographic study.

In the course of the study in patients with type 2 diabetes associated with hypertension were identified more pronounced changes in endothelial function.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; артериальная гипертензия; дисфункция эндотелия; оксид азота; циркулирующие эндотелиальные клетки.

Keywords: type 2 diabetes; arterial hypertension; endothelial dysfunction; nitric oxide; circulating endothelial cells.

В промышленно-развитых странах сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) страдает 3—5 % взрослого населения. При этом наблюдается тенденция к «омоложению» контингента больных. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. Манифестация СД типа 2 значительно более «скрытая» по клинической картине в сравнении с СД типа 1. Именно этим можно объяснить факт выявления макро- и микрососудистых осложнений диабета одновременно с постановкой диагноза СД типа 2. Кроме того, у больных СД типа 2 имеется ряд факторов риска развития атеросклероза, таких как висцеральное ожирение, нарушение свертывающей системы крови [2, с. 39].

Артериальная гипертензия (АГ), часто сопутствующая СД типа 2, в значительной степени усугубляет имеющуюся неблагоприятную ситуацию, приводя к ранней инвалидизации и смерти больных. Повышенное артериальное давление (АД) в значительной степени ассоциируется с увеличенным риском сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, причем как в отношении развития ИБС, так и церебрального инсульта [6, с. 412].

В последние десятилетия в центре внимания клиницистов оказались исследования нарушения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, что привело к пониманию многогранной роли эндотелия в патофизиологии различных заболеваний и формированию концепции «сосудистого здоровья».

У больных СД типа 2 наблюдается дисфункция эндотелия, обусловленная гликированием различных клеточных белков [2, с. 49].

Основным проявлением дисфункции эндотелия является снижение биологической активности оксида азота (NO) — основного медиатора, высвобождаемого эндотелиальными клетками. NO является ключевым эндотелиальным фактором релаксации, играющим центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности, и высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ и механическом стрессе стенки сосудов. В дополнение к тому, что он является главным фактором, определяющим базальный тонус гладких мышц сосудов, NO оппонирует мощным сосудосуживающим факторам, синтезируемым в эндотелии, таким как ангиотензин II и эндотелин-1. NO является важнейшим медиатором взаимодействия клеток и играет существенную роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [4, с. 57, 7, с. 241]. Хроническое ингибирование NO-синтазы быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органные поражения [9, с. 85]. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15—20 мм рт. ст. [8, с. 487].

В настоящее время повышение в крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток рассматривается как индикатор эндотелиальной дисфункции и отражает степень повреждения эндотелия. В исследованиях выявлено повышение десквамации эндотелиальных клеток у больных сахарным диабетом, с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда [1, с. 27].

Кардиоваскулярная патология является основным фактором, вызывающим высокую летальность больных СД. Поражение сердца при заболевании может быть обусловлено диабетической микроангиопатией, миокардиодистрофией, вегетативной диабетической кардиальной нейропатией, а также коронарным атеросклерозом. Кроме того, у больных СД в сочетании с АГ значительно чаще развивается внезапная сердечная смерть, обусловленная электрической нестабильностью и дисфункцией миокарда, гипертрофией левого желудочка.

В мировой литературе имеются много работ по изучению дисфункции эндотелия у больных СД и АГ, однако вопросы взаимосвязи ее с уровнем артериального давления освещены недостаточно. В связи с чем, **целью нашей работы было** изучение выраженности нарушений функциональной активности эндотелия у больных СД 2 типа сочетанного с АГ, а также выявление изменений структурно-функциональных параметров миокарда у данной категории больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 больных, из которых 34 (первая группа) составили больные СД 2 типа с АГ, средний возраст $49,29 \pm 1,06$ лет. Длительность СД составила $5,2 \pm 0,3$ года, длительность АГ — $4,9 \pm 0,2$ года соответственно.

Во вторую группу вошли 15 больных с изолированной АГ, средний возраст составил $47,53 \pm 1,75$ лет. Длительность АГ $4,7 \pm 0,3$ года.

В зависимости от степени АГ (Российские рекомендации ВНОК, 2004 г.) все больные были поделены на подгруппы. В первой группе из 34 больных 1 степень АГ была у 9 человек (26 %), 2 степень — у 20 (59 %) и 3 степень — у 5 (15 %) больных. Во второй группе соответственно из 15 больных 1 степень АГ была у 3 человек (20 %), 2 степень — у 10 (67 %) и 3 — у 2 (13 %).

Группу контроля составили 20 клинически здоровых людей, средний возраст $45,55 \pm 1,64$ года.

Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, некомпенсированная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, больные, перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, тяжелое течение сахарного диабета.

Было проведено клиничко-лабораторное обследование с определением циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), оксида азота (NO) и эхокардиографического исследования сердца (ЭХОКГ).

Число циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в крови (ЦЭК) подсчитывали по методике J. Nádovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001) с применением фазово-контрастной микроскопии [5, с. 51].

Уровень метаболитов NO (т. е. суммарную концентрацию нитритов и нитратов NO_x) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете, при длине волны 540 нм. Для измерения концентрации нитрита плазму инкубировали с реактивом Грисса без добавления VCl_3 , а концентрацию нитратов рассчитывали, вычитая из уровня суммарных метаболитов содержание нитритов.

Для увеличения достоверности полученных результатов за 4 дня до проведения анализа больным предписывался определенный образ

жизни, т. е. исключались продукты, содержащие нитриты или нитраты, интенсивные физические нагрузки, эпизоды инсоляции.

Для исследования структурно-функциональных параметров миокарда использовали ультразвуковую систему Aloka SSD-40000 (Япония), оснащенную линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel, 2007.

Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента (t-критерий). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка средней арифметической.

Результаты исследования и обсуждение.

В обеих группах отмечались признаки дисфункции эндотелия, однако у обследованных больных первой группы наблюдались более выраженные нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, по сравнению со второй группой. Уровень NO в первой группе составил $18,44 \pm 0,23$ мкмоль/л, а во второй — $24,57 \pm 0,52$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Как показало проведенное исследование, отмечалось достоверное уменьшение уровня NO по мере увеличения степени АГ как в первой группе, так у больных второй группы (таблица 1.). Так наименьший уровень NO определялся при 3 степени АГ, наибольший у больных с 1 степенью АГ. Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении уровня АД по мере уменьшения содержания NO вследствие снижения высвобождения его эндотелием сосудистой стенки, либо повышенной его деградацией. Значительное повышение количества ЦЭК в сыворотке крови обнаружено у больных первой группы по сравнению с КГ и со второй группой ($M \pm m = 25,1 \pm 2,31 * 10^4$ /л; $M \pm m = 17,3 \pm 2,79 * 10^4$ /л; соответственно КГ $4,5 \pm 0,14 * 10^4$ /л, $p < 0,001$). Как видно из таблицы 1, достоверное повышение содержания ЦЭК в периферической крови наблюдается уже при 1 степени АГ в обеих группах ($7,33 \pm 0,91 * 10^4$ /л и $6,33 \pm 1,45 * 10^4$ /л соответственно, $p < 0,01$). Значительное его повышение обнаружено у больных при 2 и 3 степени АГ.

Таблица 1.

**Количество циркулирующих эндотелиальных клеток
и уровень оксида азота у обследованных больных**

Показатель	СД 2 типа +АГ, (n=34)			АГ, (n=15)			КГ, (n=20)
	1 степень АГ (n=9)	2 степень АГ (n=20)	3 степень АГ (n=5)	1 степень АГ (n=3)	2 степень АГ (n=10)	3 степень АГ (n=2)	
NO, мкмоль/л	20,14± 0,11	18,27± 0,07	16,01± 0,37##	26,43± 0,18	24,93± 0,16	19,95± 0,15##	36,1± 0,2
ЦЭК (*10 ⁴ /л)	7,33± 0,91	28,7± 1,86#	42,4± 0,93	6,33± 1,45	17,2± 2,73#	34,5± 0,5	4,5± 0,14

Примечание: p — степень достоверности показателей по сравнению с исходными данными; #p<0,01, ##p<0,001 различия между группами.

При анализе структурно-функциональных параметров миокарда были получены следующие результаты (таблица 2).

При проведении ЭХОКГ исследования в покое у пациентов контрольной группы гемодинамические показатели укладывались в границы нормы. Признаков объемных и структурных изменений выявлено не было.

Фракция выброса (ФВ) у больных первой группы оказалась значительно ниже по сравнению со второй группой (p<0,001) и с группой контроля, что ассоциируется неблагоприятным прогнозом у этих пациентов.

ФВ у здоровых лиц колеблется от 58—64 %. Отклонение от этих величин в ту или иную сторону может указывать на изменение насосной функции сердца.

Конечный диастолический объем (КДО) отражает как структурное ремоделирование, так и диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолическую длину миокардиофибрилл). Отмечалось значительное увеличение КДО в первой группе по сравнению со второй группой (M±m=156,59±11,41 против M±m=132,33±5,16), что, вероятно, является проявлением миокардиопатии, возникающее у больных СД.

По данным Ю.В. Белова и соавт., «пороговое» значение компенсаторного увеличения КДО ЛЖ находится в пределах 182,7 ± 3,28 мл. После прохождения этой «границы» дальнейшая дилатация ЛЖ становится дезадаптивной [3, с. 54].

Показатели конечного систолического объема (КСО) в первой группе были в пределах $77,53 \pm 8,45$ мл, при норме до 75 мл, что является проявлением дилатации ЛЖ. В результате дилатации растет конечный систолический объем левого желудочка. Рост конечного систолического объема демпфирует рост конечного систолического давления левого желудочка, обусловленный падением его фракции изгнания и ударного объема. КСО во второй группе составил $49,73 \pm 2,13$ мл.

Отмечалось некоторое утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) в первой группе ($1,19 \pm 0,26$ см) по сравнению со второй группой ($0,98 \pm 0,26$ см).

Изменений показателей относительной толщины задней стенки (ОТС) ЛЖ в обеих группах по сравнению с нормой выявлено не было.

Таблица 2.

Структурно-функциональные параметры миокарда

Показатель	Больные СД 2 типа +АГ (n=34)	Больные АГ (n=15)	P
Фракция выброса (%)	$51,97 \pm 1,81$	$62,53 \pm 0,77$	0,001
Задняя стенка ЛЖ (см)	$1,09 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,28$	нд
МЖП (см)	$1,19 \pm 0,26$	$0,98 \pm 0,26$	нд
КДО (мл)	$156,59 \pm 11,41$	$132,33 \pm 5,16$	0,1
КСО (мл)	$77,53 \pm 8,45$	$49,73 \pm 2,13$	0,01
УО (мл)	$79,4 \pm 3,9$	$82,6 \pm 3,4$	нд
ОТС	$0,16 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	нд

Примечание: p — степень достоверности показателей

Ударный объем (УО) у больных первой группы оказался в пределах $79,4 \pm 3,9$ мл, у больных второй группы- $82,6 \pm 3,4$ мл. Поддержание УО в обеих группах осуществлялся путем возрастания силы сокращения ЛЖ в ответ на уменьшение размеров его полостей и объемов, возникающее при гипертрофии ЛЖ.

В ходе исследования у пациентов первой группы концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) встречалась у 4 больных (11,8 %), в то время как во второй группе аналогичный показатель составил 6,7 %. При этом была выявлена связь типа ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от длительности АГ, что свидетельствует об изменении характера АГ с течением времени.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о влиянии выраженности ЭД на уровень АД, которая остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых осложнений

и в то же время наименее исследованных разделов клинической медицины.

Выводы:

1. У больных СД 2 типа и АГ определяются более выраженные нарушения функции эндотелия в виде достоверного снижения базальной секреции NO и повышения в крови уровня ЦЭК по сравнению у лиц с изолированной АГ.

2. Установлены достоверные различия содержания NO и ЦЭК у обследованных больных в зависимости от степени АГ.

3. Выявлены более выраженные изменения структурно-функциональных параметров миокарда у больных СД 2 типа в сочетании с АГ по сравнению с больными с изолированной АГ.

Список литературы:

1. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 26—29.
2. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 496 с.
3. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению. М.: Издательство «ДеНово», 2002. — 194 с.
4. Затеишиков Д.А. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС / Д.А. Затеишиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 56—59.
5. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения циркулирующих эндотелиальных клеток в крови /Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов// Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
6. Adler A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study /A.Adler, IM Stratton, H.Neil // BMJ. — 2000. — № 321. — P. 412—419.
7. Berkels R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen // Hypertension. — 2001, Feb. — Vol. 37(2). — P. 240—245.
8. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide /SM. Gardiner [et al.] // Hypertension. — 1990. — № 15. — P. 486—492.
9. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension /PM. Vanhoutte//J Hypertens. — 1996, Dec. — 14(5). — P. 83—93.

1.3. ПЕДИАТРИЯ

ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА

Бабко Светлана Вячеславовна

*канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней,
Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет,
РФ, г. Владивосток
E-mail: svbabko@mail.ru*

Бениова Светлана Николаевна

*профессор, д-р мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней,
Школа биомедицины, Дальневосточный федеральный университет,
РФ, г. Владивосток
E-mail: snbeniova@mail.ru*

INFLUENCE OF THE STATE OF HEALTH ON ADAPTATION OPPORTUNITIES OF THE CHILDREN'S ORGANISM

Babko Svetlana Vyacheslavovna

*candidate of medical sciences, associate professor of internal diseases,
School of Biomedical, Far Eastern Federal University,
Russia, Vladivostok*

Beniova Svetlana Nikolaevna

*professor, doctor of medical sciences, manager of chair of internal
diseases, School of Biomedical, Far Eastern Federal University,
Russia, Vladivostok*

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось изучение состояния здоровья отказных детей раннего возраста, находящихся в условиях медико-социального отделения, с характеристикой их адаптационных

возможностей и выявление факторов, ухудшающих протекание процессов адаптации. В результате проведенного исследования установлено, что отказные дети уже в раннем возрасте имеют нарушения процессов адаптации. На адаптационные возможности детского организма существенное влияние оказывает состояние здоровья, тип телосложения и гармоничность развития, а такжеотягощённый «родительский» анамнез.

ABSTRACT

The study was undertaken to examine the health status of thrown infants who are in conditions of mediko-social branch, by characterizing their adaptive capacities and revealing of the factors worsening course of processes of adaptation. As a result of the conducted research it is established that thrown infants already at early age have infringements of processes of adaptation. On adaptive capacities of a children's organism essential influence renders a health status, type of a constitution and a development harmony, and also the burdened "parental" anamnesis.

Ключевые слова: адаптация; адаптационный потенциал; дети.

Keywords: adaptation; adaptable potential; children.

В России сложилась критическая ситуация с детьми-сиротами, количество которых неуклонно растёт. Особенно тревожно, что большинство из них являются социальными сиротами, то есть сиротами при живых родителях, в том числе оставленными без родительской опеки уже с самого рождения. Показатели состояния здоровья отказных детей имеют значительные отличия от подобных показателей у детей, воспитываемых в семьях [1]. Непосредственное участие в адаптации организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды, регуляции ответа на любые стрессовые воздействия принимает вегетативная нервная система (ВНС) во взаимодействии с лимбической системой, корковыми структурами и рядом эндокринных желез (гипофиз, надпочечники и др.). Функции лимбической системы тесно связаны с контролем настроения и аффектов и зависят от состояния медиаторов ЦНС, в частности моноаминов. Внешние раздражители, поступающие из окружающей среды, провоцируют активность лимбической системы, что вызывает определенные эмоциональные реакции: тревожность, испуг, страх и т. д., которые при нарушении адаптации принимают затяжной характер. Последствия таких изменений проявляются в дисфункции ВНС, которая контролирует внутреннюю активность функций организма на подсознательном уровне. При стрессах наряду с высокой

активностью симпатической нервной системы повышается активность гипофиза и надпочечников, усиливается катаболизм, происходит мобилизация энергетических ресурсов, соответствующие сдвиги гомеостаза, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем [4].

В качестве интегрального критерия здоровья всё чаще рассматривают адаптационные возможности организма, которые отражают степень его динамического равновесия со средой [5]. Адаптация напрямую связана с неспецифической резистентностью и реактивностью, то есть с тем фоном, который, в конечном счёте, определяет риск развития заболеваний, а значит и уровень здоровья [6]. До настоящего времени расчёт адаптационного потенциала проводился у взрослых и детей старшего возраста. Нами этот метод применён у детей раннего возраста.

Целью исследования явилось изучение состояния здоровья детей раннего возраста, находящихся в условиях медико-социального отделения Детской больницы г.Владивостока, с характеристикой их адаптационных возможностей, и выявление факторов, ухудшающих протекание процессов адаптации.

Под нашим наблюдением находилось 85 детей в возрасте от одного месяца до года. Среди причин определения детей в медико-социальное отделение преобладал отказ матери — 73 (85,8 %). 80 детей (94 %) имели неблагоприятный социальный и акушерский анамнез. 68 женщин (80 %), оставивших детей в родильном доме, не наблюдались и не обследовались в женской консультации, 78 (91,7 %) доставлялись в родильный зал экстренно, 3 (3,5 %) рожали дома. Отягощенный акушерский анамнез представлен гестозом различной степени — 74 женщины (87 %), угрозой прерывания — 29 (34 %), ранним излитием околоплодных вод — 78 (91,7 %), преждевременными родами — 33 (38,8 %). 80 женщин (94 %) курили, 10 (11,7 %) — употребляли наркотики, 75 (88,2 %) — имели хронические заболевания. 82 ребёнка (96,4 %) после рождения находились в отделении патологии новорожденных с диагнозом врожденная или ранняя неонатальная пневмония, перинатальная энцефалопатия. Из них 35 (41,1 %) были недоношенными или с низкой массой тела, у 4 (4,7 %) были зарегистрированы врожденные или наследственные заболевания. При поступлении в медико-социальное отделение (МСО) согласно рекомендациям все дети были разделены на группы здоровья. I группу не имел никто. II—28 детей (32,9 %), в эту группу вошли часто болеющие дети, без осложнений, имеющие нормальное физическое развитие или отставание в массе I степени, анемию легкой степени, рахит начальные проявления. III—

41 (48,3 %), дети, имеющие отягощенный акушерский анамнез, рожденные с низкой массой тела (задержка внутриутробного развития гипотрофический вариант), с некоторой стабилизацией в первое полугодие жизни, часто болеющие с затяжным течением, имеющие фоновые заболевания: анемию средней тяжести, рахит в периоде разгара, дисбактериоз кишечника в стадии декомпенсации. IV—12 (14,1 %), дети, имеющие отягощенный акушерский анамнез, недоношенные дети с выраженной задержкой внутриутробного развития с прогрессирующей гипотрофией, отстающие в нервно-психическом развитии на 2 и более эпикризных срока, часто болеющие дети с затяжным течением и осложнениями. V — 4 (4,7 %), дети с тяжелыми врожденными пороками.

Исходные сведения об острой заболеваемости, наличии хронической патологии и врожденных пороках развития получали путём выкопировки из истории развития ребёнка.

Адаптацию оценивали по методу Р.М. Баевского, используя индекс функциональных изменений системы кровообращения, или адаптационный потенциал (АП). АП — комплексный показатель, построенный на основе регрессивных взаимоотношений: частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), возраста (В), массы тела (МТ) и роста (Р) [2]. Эти показатели отражают функциональное состояние вегетативного звена регуляции гомеостаза и определяют зависимость уровня адаптации.

$$\text{АП} = 0,011(\text{ЧСС}) + 0,014(\text{САД}) + 0,008(\text{ДАД}) + 0,014(\text{В}) + 0,009(\text{МТ}) - 0,009(\text{Р}) - 0,27$$

АП сердечно-сосудистой системы также используют для характеристики адаптации детей в целом. Критерий АП рассчитывали у всех детей сразу при поступлении в МСО. Уровень адаптации оценивали по классификации [3], согласно которой выделялась: удовлетворительная адаптация, состояние напряжения механизмов адаптации, состояние неудовлетворительной адаптации и ее срыв.

Степень выраженности нарушений адаптации у детей зависит от возраста и уровня зрелости ребенка: физической, психической и социальной. Двусторонняя связь между психикой и телом в детском возрасте значительно теснее, чем предполагают. Чем младше дети, тем эта связь очевиднее. Фактически каждый больной ребенок, страдая от соматических заболеваний, одновременно страдает и от нервно-психических расстройств: реакция на болезнь, прием лекарств, уколы, изменения жизненного стереотипа, в ряде случаев, на госпитализацию.

Для детей раннего возраста характерен соматовегетативный уровень реагирования, что проявляется расстройствами сна, приема пищи, снижением веса, частыми заболеваниями и т. д. Для расстройств адаптации характерно развитие поведенческих нарушений и патологических реакций, клинические проявления которых во многом определяются возрастом [4].

Проведённые исследования показали, что удовлетворительной адаптации у детей, поступивших в МСО, не было, все дети имели нарушения адаптации, которые у 43 (50,6 %) детей выражались в её напряжении, у 33 (38,8 %) — в неудовлетворительном её состоянии, 9 (10,6 %) — её срыв (табл. 1). Зависимости уровня адаптации от пола ребёнка не выявлено.

Таблица 1.

Средние значения адаптационного потенциала, соответствующие разным уровням адаптации у детей при поступлении в МСО (M±m)

Показатели	Напряжение механизмов адаптации	Неудовлетворительная адаптация	Срыв адаптации
Количество детей	43	33	9
Значение АП (в баллах)	2,09±0,01	2,33±0,01	2,63±0,05

Таблица 2.

Уровень адаптации у детей МСО с учётом групп здоровья

Уровень адаптации	Группы здоровья								Всего
	II		III		IV		V		
	Абс.	P±m _p ,%	Абс.	P±m _p ,%	Абс.	P±m _p ,%	Абс.	P±m _p ,%	
Напряжение механизмов адаптации	24	85,7 ±2,9*	19	46,3 ±2,1*	—	—	—	—	43
Неудовлетворительная	4	14,3 ±1,6*	22	53,7 ±2,5*	7	58,3 ±2,7*	—	—	33
Срыв адаптации	—	—	—	—	5	41,7 ±2,4*	4	100	9

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$)

Напряжение механизмов адаптации наблюдалось у 43 детей, из них 24 имели II группу здоровья, 19—III (табл. 2), в этой группе

чаще встречались дети с мезосоматическим типом телосложения — 28 (65,1 %). Возрастной состав воспитанников был следующим: 1—3 месяца — 10 детей (23,3 %), 3—6 месяцев — 12 ребёнка (27,9 %), 6—9 месяцев — 10 детей (23,3 %), 9—12 месяцев — 11 (25,5 %). Дети исследуемой группы реже были подвержены острым респираторным заболеваниям, реже отставали в физическом развитии.

Неудовлетворительная адаптация чаще всего определялась у 33 детей, из них в возрасте до трёх месяцев 23 ребёнка (69,7 %). Это связано с тем, что дети имели серьёзные отклонения в состоянии здоровья, возрастало воздействие стрессовых факторов внешней среды, таких как отказ родителей, отсутствие грудного вскармливания, поступление в отделение новорожденных, а затем в МСО. Анализ периода адаптации к условиям МСО показал, что у детей с неудовлетворительной адаптацией он протекает с частыми респираторными заболеваниями, с нарушениями со стороны нервной системы — выраженное беспокойство, плохой сон, сниженная сосательная активность и, как следствие, низкие прибавки в массе тела, задержка психомоторного развития.

У 25 детей с неудовлетворительной адаптацией (75,8 %) отмечался микросоматический тип телосложения с дисгармоничным развитием, группа здоровья III—IV.

Наличие в анамнезе неблагоприятных факторов воздействия в интро-, ante- и постнатальный период нашло отражение в характере течения адаптационных процессов. Так, срыв адаптации преобладал у 9 детей с IV—V группой здоровья, тип телосложения определялся микросоматический с резко дисгармоничным развитием. При анализе вредных привычек родителей обнаружено, что у детей со срывом адаптации в 8 % случаев матери во время беременности употребляли наркотики. В первый месяц нахождения детей в МСО у них были диагностированы острые респираторные заболевания, патология ЛОР-органов, пиелонефрит.

Результаты проведённого исследования привели к признанию того, что состояние здоровья детей, поступающих в МСО, оставляет желать лучшего. Известно, что первый год жизни закладывает основу на будущее. Поэтому очень важно знать исходный уровень адаптации, так как при её нарушении механизмы регуляции не способны вывести организм ребёнка на оптимальную, адекватную реакцию на воздействие факторов внешней среды, что может привести к срыву адаптации и болезни.

Выводы:

Все дети, находящиеся в МСО, имели нарушения адаптации, которые у 43 (50,6 %) детей выражались в её напряжении, у 33 (38,8 %) — в неудовлетворительном её состоянии, 9 (10,6 %) — срыв. На адаптационные возможности детского организма существенное влияние оказывает состояние здоровья, тип телосложения и гармоничность развития. Выявлены различия физического развития детей с разными уровнями адаптации. При нарушениях физического развития ухудшался и уровень адаптации.

На адаптацию детей раннего возраста существенно влияет отягощённый «родительский» анамнез. Среди них высока доля нежеланных детей, рождённых матерями, страдающими алкоголизмом, наркоманией, хроническими воспалительными заболеваниями женской половой сферы и другими болезнями.

Список литературы:

1. Альбицкий В.Ю. Результаты комплексной клинико-социальной характеристики детей-сирот, оформляющихся в интернатные учреждения / В.Ю. Альбицкий, Т.А. Гасиловская, А.И. Ибрагимов // Российский педиатрический журнал, — 2004. — № 5. — С. 45.
2. Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. М.: Наука, 1984. — 221 с.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. — 295 с.
4. Горюнова А.В. Нарушение адаптации у детей /А.В. Горюнова // Русский медицинский журнал, 2012. № 24. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.rmj.ru/articles_8403.htm (дата обращения 24.12.2013).
5. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. — 192 с.
6. Савилов Е.Д. Использование адаптационных реакций в качестве критерия оценки состояния здоровья / Е.Д. Савилов, С.Н. Жданова, Е.Е. Савилова // Гигиена и санитария, — 2002. — № 4. — С. 72—73.

**ИЗУЧЕНИЕ МЕДИАТОРА
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ
С ЖАЛОБАМИ НА ДЛИТЕЛЬНЫЙ КАШЕЛЬ**

Шахгиреева Мадина Руслановна

*канд. мед. наук, стар. преподаватель кафедры педиатрии с курсом
инфекционных болезней, Чеченского государственного университета,
РФ, Чеченская Республика, г. Грозный
E-mail: zlata-28@yandex.ru*

Башкина Ольга Александровна

*д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии,
Астраханской государственной медицинской академии,
РФ, г. Астрахань
E-mail: bashkina1@mail.ru*

Махтиева Алла Баудиновна

*канд. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом
инфекционных болезней, Чеченского государственного университета,
РФ, Чеченская Республика, г. Грозный*

Гацаева Липа Байалиевна

*канд. мед. наук, доцент, стар. преподаватель кафедры педиатрии
с курсом инфекционных болезней,
Чеченского государственного университета,
РФ, Чеченская Республика, г. Грозный
E-mail: lipagatsaeva@mail.ru*

STUDYING OF THE MEDIATOR OF INFLAMMATORY REACTIONS AT CHILDREN WITH COMPLAINTS TO LONG COUGH

Shakhgireeva Madina Ruslanovna

*candidate of medical sciences, the senior teacher of chair of pediatrics
with a course of infectious diseases, the Chechen state university,
Russian, Chechen Republic, Grozny*

Bashkina Olga Aleksandrovna

*doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty
pediatrics, of the Astrakhan state medical academy,
Russia, Astrakhan*

Makhtieva Alla Baudinovna

*the candidate of medical sciences, professor, the head of the department
of pediatrics with a course of infectious diseases,
of the Chechen state university,
Russian, Chechen Republic, Grozny*

Gatsaeva Lipa Baialievna

*the candidate of medical sciences, assistant professor, the senior teacher
of chair of pediatrics with a course of infectious diseases,
of the Chechen state university,
Russian, Chechen Republic, Grozny*

АННОТАЦИЯ

Определена концентрация гистамина в слюне у 40 пациентов с жалобами на затяжной и хронический кашель. Проанализированы показатели гистамина в слюне у больных детей и выявлены различия в его уровне в зависимости от заболеваний сопровождающихся пролонгированным кашлем. Констатировано, что повышенное содержание гистамина способствует длительной персистенции кашля и может служить прогностическим критерием развития кашля по аллергическому пути.

ABSTRACT

Concentration of a histamine in a saliva at 40 patients with complaints to long and chronic cough is defined. Histamine indicators in a saliva at sick children are analysed and distinctions in its level depending on diseases accompanied by long cough are revealed. It is ascertained that the raised

maintenance of a histamine promotes персистенции cough and can serves as prognostic criterion of development of cough on an allergic way.

Ключевые слова: длительный кашель; дети; медиатор воспалительных реакций.

Key words: long cough; children; mediator of inflammatory reactions.

Заболевания органов дыхания являются одной из актуальных проблем педиатрии. Одним из наиболее распространенных симптомов поражения респираторного тракта и самой частой жалобой, с которой обращаются родители это кашель. 50—70 % детей до года и 30—60 % детей школьного возраста обращаются к педиатрам, аллергологам, пульмонологам именно по этому поводу. В детской пульмонологической практике от 10 % до 25 % больных наблюдаются по поводу затяжного кашля, длящегося более 3-х недель, и хронического кашля, продолжительностью не менее 5-ти недель [3, с. 89—90]. Кашель привлекает к себе все большее внимание педиатров в связи с продолжительностью, стойкостью, резистентностью к проводимой терапии, неблагоприятным влиянием на самочувствие больного. Являясь нормальной реакцией дыхательных путей на различные раздражители, он служит защитным механизмом, способствующим очищению бронхиального дерева от избыточного секрета и чужеродных частиц. Однако, несмотря на то, что кашель часто ассоциируется у пациентов с патологией бронхолегочной системы, он может возникать при целом ряде заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения. Возникновение кашля может быть обусловлено раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода [4, с. 87]. Именно поэтому важно, всесторонне подходить к вопросу диагностики причины длительного кашля и определить природу воспалительной реакции лежащей в основе патогенеза при затяжном и хроническом кашле у детей.

Как известно важную роль в различных воспалительных процессах организма играют биогенные амины. К важнейшим медиаторам воспаления относится гистамин. Он является продуктом реакции декарбок্সилирования гистидина и одним из эндогенных факторов, участвующих в регуляции жизненно важных функций организма [5, с. 140]. В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. Депонируется он главным образом в тучных клетках соединительной ткани и в базофильных гранулоцитах крови. При различных

патологических процессах количество свободного гистамина увеличивается. Свободный гистамин обладает высокой активностью: он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение АД, застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок, вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. Именно этими свойствами обусловлена важная роль гистамина в патогенезе ряда болезненных состояний. Действие гистамина связано с его влиянием на специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток различных органов и тканей [1, с. 19—20; 5, с. 142]. Так как эти рецепторы широко распространены в организме (в коже, легких, слизистой желудочно-кишечного тракта), то и действие гистамина проявляется очень быстро и разнообразно.

Помимо этого, гистамин участвует в развитии воспалительных и аллергических реакций, а так же играет важную роль в регуляции иммунного ответа, поскольку H₂-рецепторы присутствуют на цитотоксических Т-лимфоцитах и базофилах. Связываясь с H₂-рецепторами базофилов, гистамин тормозит дегрануляцию этих клеток. Действуя на разные органы и ткани, гистамин вызывает стимуляцию секреторной активности желез дыхательных путей, тем самым, влияя на течение респираторных заболеваний. В настоящее время известно, что гистамин (Р-имидазолэтиламин) является одним из ведущих медиаторов возникновения бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме [2, с. 26].

В связи с этим, в клинической диагностике актуальна проблема создания простых и доступных методов определения медиаторов воспаления, в т. ч. гистамина, в различных биологических объектах. В настоящее время имеются данные о взаимосвязи содержания разнообразных биологически активных веществ в крови и слюне, что позволяет в качестве объекта исследования использовать слюну, т. к. ее сбор является нетравматичным и удобным методом.

Как известно физиологический уровень различных метаболитов в слюне относительно высок. В результате превращений аминоксоединений в ротовой полости образуется ряд биологически активных веществ, которые, всасываясь через слизистую оболочку, могут поступать в общий кровоток и вызывать как физиологические, так и патологические реакции, что доказывает важную роль слюнных желез во многих процессах жизнедеятельности организма.

В связи с вышеперечисленным, мы посчитали интересным определение концентрации гистамина у детей с затяжным и хроническим кашлем.

Для изучения роли этого биогенного амина в развитии воспалительного процесса мы исследовали его концентрацию в слюне у 40 больных с жалобами на затяжной и хронический кашель. Все больные в зависимости от заболевания способствующего пролонгированию кашля были разделены на три группы:

I группа — больные с преобладанием инфекционно-воспалительного механизма возникновения затяжного и хронического кашля, в которую были включены пациенты с затяжным течением пневмонией, с синдромом постназального затека инфекционного генеза и с персистирующей вирусной и/или бактериальной инфекцией.

II группа — больные с преобладанием аллергического механизма возникновения длительного кашля: с респираторным аллергозом и высоким уровнем иммуноглобулина E.

III группа — больные со смешанным (инфекционным, аллергическим и реактивным) механизмом возникновения затяжного и хронического кашля, в которую были включены пациенты с перенесенным коклюшем и инфекционно-аллергическими заболеваниями.

Известно, что физиологические эффекты гистамина, опосредованные через H1-рецепторы (бронхоспазм и расширение сосудов), могут проявляться уже в концентрации 0,1 мкг/мл медиатора при внутрикожном введении больным [5, с. 159]. Проведенное нами определение гистамина у больных с длительным кашлем позволило выявить, что накапливается гистамин в слюне в количествах, превышающих клинически значимые.

Анализ полученных результатов показал, что концентрация гистамина в слюне была повышена у всех детей с затяжным и хроническим кашлем, однако у детей второй группы уровень гистамина значительно превышал показатели, полученные у детей двух других групп.

Таблица 1.

Концентрация гистамина в слюне у детей разных групп (мкМ/л)

Группы больных	I группа	II группа	III группа	Здоровые
Концентрация гистамина в слюне	9,1 ± 0,6 мкМ/л	16,1 ± 1,2 мкМ/л	13,3 ± 0,8 мкМ/л	4,1 ± 0,2 мкМ/л

Подобная картина соответствует известным данным, что повышение содержания гистамина в плазме крови и тканевой жидкости происходит как из-за высвобождения его из тучных клеток

и базофилов при аллергической реакции немедленного типа (IgE — зависимый механизм), так и вследствие других иммунологических и неиммунологических стимулов, приводящих к активации клетки и запуску секреторного процесса.

Так при инфекционном процессе большое его количество образуется непосредственно в очаге воспаления, вызывая местное расширение сосудов, тем самым, ускоряя приток лейкоцитов и способствуя борьбе защитных сил организма с инфекцией. Помимо этого имеются данные, что среди аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, колонизирующих заднюю стенку глотки обнаруживаются культуры, обладающие гистидиндекарбоксилазной активностью.

В тоже время гистамин имеет прямое отношение к явлениям сенсibilизации и десенсibilизации. Он является одним из важных медиаторов, который вызывает спазм гладких мышц бронхов, стимуляцию секреторной активности желез дыхательных путей, чихание, кашель, слезотечение, зуд, чем и объясняется превалирование его содержания в группе детей с аллергопатологией.

Таким образом, обнаруженный нами повышенный уровень гистамина в слюне у больных детей позволяет нам высказать предположение, что в патогенезе развития длительного кашля гистамин имеет важное патофизиологическое значение, является одним из ключевых факторов развития и пролонгирования воспалительной реакции и может служить прогностическим критерием развития кашля по аллергическому пути.

Список литературы:

1. Воропаева Е.А. Антибиотикорезистентность и продукция гистамина у бактерий, изолированных из ротоглотки детей, страдающих бронхиальной астмой // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 19—23.
2. Воропаева Е.А. Микробная экология и гистаминообразующая активность микроорганизмов задней стенки глотки детей, больных бронхиальной астмой: Автореф. дис... канд. биол. Наук // ГУ «МНИИЭИМ» им. Г.И. Габричского. М., 2002. — 26 с.
3. Пашкова Т.Л. Диагностика и варианты течения хронического кашля // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 89—93.
4. Самсыгина Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 85—91.
5. Mishels L.F.E.. Sialometry and sialochemistry / In: K. Graamans & H.P. van den Akker. Diagnosis of Salivary Gland Disorders, Kluwer Academic Publisher, Netherlands, 1991, — pp. 139—161.

1.4. ОНКОЛОГИЯ

РОЛЬ ГИПОКСИИ В ФОРМИРОВАНИИ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТКАНИ

Абакарова Офелия Расуловна

соискатель Онкологический научный центр им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

РФ, г. Москва

E-mail: ofeliya-abakarova@yandex.ru

ROLE OF HYPOXIA IN FORMATION OF NEOPLASTIC TISSUE

Ofeliya Abakarova

candidate of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin,

Russian Academy of Medical Sciences,

Russia, Moscow

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследований динамики рН опухоли и здоровой ткани опухоленосителей в онтогенезе развития злокачественного новообразования. На трех моделях солидных форм опухолей показано, что развитие канцерогенного процесса проходит через три биохимические стадии с присущими каждой стадии метаболическими изменениями и рН. Изучалось влияние рН тканей на опухолевую диспозицию организма и ионно-молекулярные превращения, которые лежат в основе формирования неоплазии.

ABSTRACT

In the article there are presented the findings of dynamics of pH tumor and healthy tissue of tumor-bearers in ontogenesis of a malignant tumor development. It has been demonstrated on three models of solid tumors forms that development of carcinogenic process goes through three biochemical stages with typical of each stage metabolic alterations and pH. Influence of pH tissues on body tumor disposition and on ion-molecular transformations underlying neoplasia formation has been examined.

Ключевые слова: Гипоксия; ацидоз; белки; рН; неоплазия.
Keywords: hypoxia; acidosis; proteins; pH; neoplasia.

Введение

Дыхание — это основная биохимическая функция животного организма, посредством которого организм извлекает необходимую для развития и жизнедеятельности энергию путем использования кислорода. Кислород в этом процессе является акцептором электронов с митохондриальной дыхательной цепи и протонов, вырабатываемых в цикле трикарбоновых кислот. Отсутствие O_2 в окружающей среде, или же затруднение его доставки к дыхательным ферментам, приводит к гипоксии и к переходу организма на гликолитический путь добычи энергии. При этом, по мнению Митчела, происходит «выбрасывание» ионов H^+ из митохондриального пространства в окружающую среду» [10, с. 470]. А в результате гликолиза, по теории О. Варбурга, в клетках и тканях организма, испытывающего гипоксию, вследствие недоокисления глюкозы до конечных продуктов H_2O и CO_2 , образуется молочная кислота [23]. Оба этих процесса способствуют повышению концентрации ионов H^+ в реакционных средах организма.

Ион H^+ — это голый заряд ничтожно малого размера, сильнейший окислитель в 13,60 эВ, с уникальной способностью деформировать и внедряться в электронные оболочки атомов и молекул окружающей среды, сильная кислота, сильное денатурирующее средство [2, 3, 13]. Известно, что жизненно важные обменные процессы в организме происходят в мягких, темновых условиях, с энергетическими изменениями, не превышающими 1эВ. Но, отсутствие кислорода и последующий за этим экстремальный ацидоз приводят к изменению активной реакции среды клеток и тканей организма. Даже относительно небольшие изменения концентрации водородных ионов (H^+) неизбежно ведут к нарушению физиологических процессов, а при сдвигах за известные пределы, и к гибели организма. В связи с этим, «величина рН, характеризующая состояние кислотно-щелочного равновесия, является одним из самых «жестких» параметров крови и колеблется у человека в узких пределах: 7,32—7,45 [4]. В большом количестве опубликованных работ данные по определению рН опухолей и здоровых тканей опухоленосителей слишком разнообразны и парадоксальны, чтобы можно было их как-то систематизировать и делать выводы [7, 9, 12, 16, 18, 19, 20, 21, 22]. Единственное, что объединяет эти исследования, — то, что все эти данные представляют собой результаты одноразовых определений рН.

Одним из важных достижений современной онкологии является развитие представлений о формировании опухоли как о многостадийном непрерывно развивающемся процессе. Концепция многостадийности опухоли предполагает существование многих, изменяющихся на протяжении развития канцерогенного процесса метаболических факторов [5, 17]. Очевидно, что при многостадийном развитии канцерогенного процесса рН опухоли не может быть одноразовым показателем. Следовательно, «вопрос об изменениях кислотно-основного статуса в опухолевом организме нельзя считать окончательно решенным. Для расширения знаний о природе рака весьма важно выяснение условий, в которых растет и развивается опухоль» [8, с. 88].

Поэтому целью данных исследований было определение динамики рН в опухоли и здоровой ткани организма опухоленосителя *in vivo* в онтогенезе злокачественного новообразования в период со дня перевивки опухолевых клеток до смерти животного, а также изучение общего влияния опухоли на организм во взаимосвязи с динамикой рН.

Методы

В работе использованы 3 вида моделей опухолей, различающихся по своей злокачественности, которая в нашем случае определялась по средней продолжительности жизни соответствующих опухоленосителей: 1) асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ, солидная форма) — 2 мес.; 2) саркома Льюиса — 1,5 м. и 3) опухоль, индуцированная белком (ОИБ) — 1 мес. Исследования выполнялись на мышах — самцах породы Вистар весом 26—30 гр. Измерения рН проводились электрометрически на универсальном иономере ЭВ-74 с помощью стеклянного микроэлектрода для внутритканевых измерений. Регистрация рН в опухоли и мышце левого бедра велась с 1-го дня и через каждые 5 дней после перевивки животным опухолевых клеток.

Результаты исследований

В результате данных исследований выявлен определенный характер динамики изменения рН, присущий всем трем видам опухолей, а также нормальным тканям опухоленосителей [1]. Во всех группах животных зарегистрировано стремительное падение рН опухоли в первые 10 дней после перевивки. Наиболее сильное нарастание ацидоза ($\text{pH}=6,45$) достигалось у опухоленосителей ОИБ на 9-й день перевивки, тогда как у животных с СЛ и АКЭ рН было 6,60 и 6,64 на 10-й и 11-й дни, соответственно. В дальнейшем происходило защелачивание, которое также стремительно нарастало до величин $\text{pH}=7,6$ и более к моменту смерти животных. Кривая изменения рН

нормальной ткани показывает зависимость ее характера от кривой ацидограммы опухолевой ткани, а также от агрессивности использованного штамма опухоли. У носителей ОИБ как в опухоли, так и в нормальной ткани, процесс закисления происходит раньше во времени и сильнее, чем у опухоленосителей других групп. Судя по полученным данным, изменения рН здоровых тканей ограничиваются пределами адаптивных и, за редким исключением, экстремальных значений рН (ОИБ-6,98; АКЭ-7,00 и СЛ-7,04). Примечательно, что каждая модель опухоли по-своему влияет на динамику изменения рН здоровой ткани. По анализу сравнения ацидограмм видно существенное отставание во времени начала закисления нормальных тканей у опухоленосителей АКЭ (20-й день) по сравнению с группой СЛ (15-й день) и по сравнению с опухолевой группой ОИБ, начало закисления здоровых тканей у которых наблюдалось в первые же дни после перевивки. В последние дни жизни животных во всех группах исследований рН нормальной и опухолевой тканей приближались к значениям стойкого алкалоза, стремительно нарастающего к концу жизни, и достигающего одинакового уровня для обеих тканей.

Из всей картины динамики рН в онтогенезе злокачественного новообразования вытекает ряд принципиально важных заключений. Известное в литературе мнение о постоянной ацидотичности опухолевой ткани в свете данных исследований требует новых обобщений. Кривая динамики рН, хотя и лежит, в основном, в зоне кислых показателей реакции среды, однако, поскольку основу метаболических процессов составляют ионные и молекулярные превращения, непосредственно направляемые реакцией среды, то важно подчеркнуть особенность характера изменения ацидограммы. С этой точки зрения процесс злокачественного новообразования целесообразно по биохимической характеристике разделить на метаболические стадии: 1) стадию истинного ацидоза, т. е. от начала измерений до максимально кислых значений рН, 2) стадию компенсируемого ацидоза или нарастающего алкалоза — по восходящей линии, от максимально кислых значений рН до максимально щелочных значений, и 3) стадию истинного алкалоза. По результатам данных исследований любое значение рН, проявляющееся на первой стадии канцерогенного процесса, повторяется и на второй стадии. Следовательно, разовая величина рН не может быть отличительным признаком различных опухолей, а есть функция определенного этапа процесса новообразования. Показателем

же биохимической стадии развития является разность двух последовательных измерений, определяющая направление реакции среды.

Дальнейшей задачей исследования было изучение влияния рН тканей опухоленосителей на патологические изменения жизненно важных органов, в частности легких и селезенки. С целью точного определения первых визуальных признаков в период после начала защелачивания, т. е. во второй метаболической стадии процесса новообразования, животные вскрывались ежедневно. Как показали вскрытия, в легочной ткани опухоленосителей у всех трех опытных групп во второй стадии канцерогенного процесса были обнаружены единичные мелкие точечные затемнения; в группе опухоленосителей ОИБ на 12-й день после имплантации клеток в мышцу бедра, и на 20-й день у носителей опухолей АКЭ и СЛ. На 15-й день у мышей группы ОИБ и на 35—40 дни у носителей СЛ и АКЭ, соответственно, в легких были обнаружены светлые уплотнения размерами в мелкую и крупную чечевицу, которые у опухоленосителей ОИБ росли прогрессивнее. Далее легкие животных всех трех групп приобретали вид гроздьев из светлых уплотнений вторичных опухолевых узлов — метастаз. При этом рост селезенки у носителей АКЭ опережал рост селезенки носителей ОИБ. На 20-й день после перевивки вес селезенки группы АКЭ был в 5,8 раз больше, чем в контрольной группе животных (90 мг.), а на 35-й день — больше в 10,1 раз, в дальнейшем увеличение селезенки продолжалось. У опухоленосителей ОИБ на 20-й день селезенки были увеличены всего в 2,6 раз, а максимум увеличения по сравнению с контрольным весом — в 4 раза — наблюдалось на 25—28 дни, и далее, к моменту смерти, вес селезенки уменьшался до значений, вдвое превышающих контрольный уровень веса.

При патоморфологических исследованиях легких и селезенки саркома Льюиса была исключена как опухоль с известным метастатическим потенциалом.

У животных группы АКЭ на 12-е сутки микроскопически в ткани легкого определяются микрометастазы, не имеющие определенной локализации, диффузно расположенные в виде одиночных скоплений опухолевых клеток с тенденцией приближения по локализации к микрососудам. Развитие опухоли приводит к 30-м суткам к тотальному поражению легкого с вовлечением в процесс бронхолегочного аппарата. Метастатические поражения селезенки в этой группе по срокам совпадают с вовлечением в процесс легкого. Микрометастазы в ткани селезенки, имеющие локализацию в красной пульпе органа, появляются у животных с АКЭ на 12-е сутки после имплантации.

ОИБ также обладает эффектом метастазирования. К 10—11-м суткам у животных этой группы в ткани легкого уже фокусируются предшествующие метастазированию реактивные изменения в виде тотальной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации с явлениями полнокровия и межлунного отека межальвеолярных перегородок. На 14-е сутки после перевивки в ткани легкого обнаруживаются метастатические фокусы опухоли, имеющие чаще субплевральную локализацию. Метастатическое поражение селезенки в виде массивных фокусов, начинающихся с красной пульпы, фиксируется у носителей ОИБ с 13—14-х суток. В дальнейшем происходит тотальное вытеснение белой пульпы вследствие объединения зон поражения и разрастания ткани опухоли.

Следует отметить, что во всех группах исследований начало всех патологических изменений в опухолевом организме и процесса метастазирования соответствовало второй метаболической стадии канцерогенеза. Этот феномен принят мною за основу способа ранней диагностики метастазирования опухолей, сутью которого является возможность определения метаболической готовности организма опухоленосителя к метастазированию задолго до формирования вторичных опухолевых узлов. (Патент РФ № 2001400).

Обсуждение и выводы

Судя по результатам исследований, данные экспериментов вполне подтвердили теоретические предположения и раскрыли глубокие корни новых метаболических явлений в канцерогенных процессах. Прежде всего, решен вопрос о статусе рН самой опухоли и организма носителя опухоли. Как и предполагалось, рН самой опухоли и организма опухоленосителя есть динамически изменяющаяся величина, характеризующая все метаболические превращения канцерогенного развития новообразования в онтогенезе — от начала процесса новообразования до смерти животного. Как видно по ацидограмме, путь динамики рН в обоих случаях проходит 3 последовательные стадии метаболических изменений в развитии процесса новообразования. Вполне очевидна и связь между концентрацией H^+ и процессами метастазирования в опухолевом организме. Однако, для биохимика важны молекулярные механизмы этих процессов, поэтому возникает необходимость выяснить роль ацидоза в диспозиции организма к злокачественному новообразованию. С этой точки зрения, если поэтапно разобрать ацидограмму, то первая метаболическая стадия новообразования — стадия истинного ацидоза, представленная на ацидограмме нисходящей

линией от начала измерения до точки перегиба, отражает процесс вовлечения белков в изоэлектрическое состояние ионами H^+ .

Как известно [11], в животном организме наиболее чувствительными к изменению рН являются ферменты, каталитическая активность которых может проявляться при строго определенных значениях рН. Ферменты, являющиеся по своей природе белками, при изменении рН среды, благодаря амфотерности и наличию реакционных групп H^+ и OH^- в составе одной и той же молекулы, выполняют функцию биологических буферов. Появляющиеся в реакционной среде протоны (H^+), насыщая щелочные группы молекулы, переводят фермент в изоэлектрически нейтральное состояние, когда он не способен проявлять каталитическую активность. Отмеченное в экспериментах лавинообразное падение за пределы летальных значений рН в опухолях и снижение рН в нормальных тканях при развивающейся патологии опухолеобразования способствуют накоплению в тканях ИЭТ-белков. Особенности ИЭТ- состояния и огромная величина молекулярной массы (ММ) ферментов определяют их дальнейшее поведение. Например, ММ гликолитического фермента ЛДГ (135000) превышает ММ основного буфера крови H_2CO_3 ММ (62) в 2161 раз, и, если избыток H_2CO_3 может выбрасываться из организма в виде CO_2 и H_2O , то этого нельзя сказать про изоэлектрические белки, которые «мертвым грузом» скапливаются в межклеточных пространствах, обретая статус метаболита № 1. Отсутствие заряда, электростатического отталкивания между соседними молекулами и утрата растворимости в ИЭТ-точке создают в дальнейшем возможность для слипания их в нерастворимые агрегаты. По мнению А.А. Перова, нативные белки животного происхождения представляют собой зольевые растворы, которые могут высаливаться при известных условиях и денатурироваться от действия высоких температур и ряда химических и биохимических агентов. Нарастание рН вызывает образование трудно растворимого соединения и при ИЭТ-точке происходит его максимальное выделение. Имеются 2 точки коагуляции: при изоточке осаждения, вызываемой минимумом электрических свойств, и после изоточки, при избытке ацидоза по закону действия масс. Вторая точка коагуляции, следующая после изоточки, может сопровождаться изменением реакции среды. В результате данных исследований автором был сделан вывод, что «ацидозное состояние грозит затруднением белковому обмену, но помогает пластическим явлениям в нем» [14, 15].

Относительно поисков причины перегиба линии ацидограммы в сторону защелачивания: это можно объяснить фактом 2-ой точки

коагуляции, которая происходит сразу после завершения процесса изоэлектрической нейтрализации белков. В данных экспериментах, действительно, смена направления линии ацидограммы, а также изменение вектора кислотности на вектор щелочности происходило спонтанно и сопровождалось появлением некротизированного участка в центре опухоли.

Полученные результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы: рН тканей носителей опухоли величина не постоянная, а изменяющаяся в зависимости от направления метаболических процессов, протекающих в исследуемых тканях согласно законам химии. Ацидограмма является полным отражением кислотно-щелочных и метаболических изменений в организме опухоленосителя и отображает 2 основные стадии: 1-ая стадия — стадия истинного ацидоза — формирование неоплазии, т.е. опухоли, путем вовлечения белков в ИЭТ-состояние; 2-ая стадия — стадия нарастающего алкалоза — распада неоплазии, вызванного избытком кислотности среды. В точке перегиба ацидограммы завершается формирование неоплазии и начинается ее распад.

Закономерно напрашивается вывод, что, имеющие место в опухоли и в нормальных тканях внутренних органов опухоленосителей неопластические изменения, — есть гистологический эквивалент ИЭТ-белков скопившихся в результате ацидотической реакции среды в межклеточных пространствах тканей. По всей видимости, протон, создавая экстремальный уровень рН среды, блокирует каталитическую активность фермента и превращает его в самый опасный метаболит. В дальнейшем белок в ИЭТ-точке прямо пропорционально его количеству и глубине ацидоза, обретая свойства коллоидных веществ, становится основой бластомогенных процессов в организме, а также и неопластического формирования опухоли.

На основании полученных результатов данных исследований можно с уверенностью утверждать, что первым эндогенным фактором развития канцерогенного процесса, т. е. первым звеном порочной цепи опухолеобразования являются ионы водорода H^+ , образующиеся в результате гипоксии. Первым звеном, которое подвергается воздействию ионов H^+ являются белки. Нативный белок, превращенный под действием кислоты в изоэлектрически нейтральный белок, т.е. метаболит № 1, является зачатком раковой опухоли. Однако, следует отметить, что процесс этот сам по себе вполне физиологический, но неопластическое направление процесса может зависеть только от концентрации ИЭТ-белков и ионов водорода H^+ .

Можно удивляться прозорливости одного из основоположников биохимии опухолей Дж. Гринштейна, который более чем полвека назад заметил, что «согласно многочисленным исследованиям, раковые ткани отличаются от нормальных тканей не природой ферментов или других химических составных частей протоплазмы, а скорее их относительным количеством и активностью» [6].

Очевидно, что выполненные мною исследования подтвердили предположения Дж. Гринштейна. Однако, вопрос об активности ферментов все еще остается открытым, ибо непонятно, как могут ферменты выпадая в изоэлектрическое состояние выполнять функцию катализаторов? Изучение этого парадокса остается задачей для следующих исследований. Или же, в свете полученных результатов, этот вопрос требует новых обобщений.

Список литературы:

1. Абакарова О.Р. Водород (H⁺) как эндогенный фактор канцерогенеза. // Патогенез — 2005, — № 4, — с. 67.
2. Браун Т., Лемей Г.Ю. Химия в центре наук, т. 2, М., «Мир», 1983, — с. 80.
3. Глинка Н.Л. Общая химия, Москва, изд. «Химия», 1978, — с. 155.
4. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. Москва, «Медицина», 1976, — с. 398.
5. Гринштейн Дж. Биохимия рака. Москва, ИЛ, 1951, — с. 190—191.
6. Гринштейн Дж. Биохимия рака. Москва, ИЛ, 1951, — с. 187.
7. Истомин Ю.П. Метод сочетанного использования искусственной гипергликемии и локальной СВЧ-гипертермии в комплексном лечении злокачественных новообразований // Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. М. 1982, — с. 21.
8. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. // Киев, Наукова думка, 1977, — с. 20.
9. Кавецкий Р.Е. Нарушения щелочно-кислотного равновесия. // В кн.; Руководство по патологической физиологии. Т. 2, К., 1937, — с. 335—418.
10. Ленинджер А. Биохимия. Москва, « Мир», 1974, — с. 470.
11. Ленинджер А. Биохимия. Москва, «Мир», 1974, — с. 58.
12. Осинский С.П., Повжиткова М.С. Некоторые параметры кислотно-основного и водно-электролитного статуса животных с экспериментальными опухолями. // Вопросы онкологии, — 1977, — № 1, — с. 58—62.
13. Полинг А., Полинг П., Химия. Москва, 1978, — с. 394.
14. Перов С.С. Биохимия белковых веществ. // М., « Советская наука», 1951, — с. 339.
15. Перов С.С. Биохимия белковых веществ. // М., «Советская наука», 1951, — с. 315.

16. Chambers R., Ludford R.J. Intracellular hydron concentration studies. V. Colorimetric pH of malignant cells in tissue culture. // *Proc. Roy. Soc. B*, — 1932, — 110, — № 765, — p. 120—124.
17. Foulds L. Tumor progressions and neoplastic development. // in: *Cellular Control Mechanism and Cancer*. Amsterdam, 1964, — p. 242—258.
18. Harde E., Henri P. Sur le pH relative des tissus des mammiferes etudie in vivo et son role possible dans la genese des tumeurs. // *Ann.Inst.Pasteur*, — 1927, 41, — № 7, — p. 1022—1035.
19. Inch W.R. Direct current potential and pH of several varieties of skin neoplasms. // *Can. J. Biochem. Physiol.*, — 1954, 32, — № 5, — p. 519—525.
20. Joos G. Die aktuelle Blut-und Gevebsreaction des normalen und krebskranken Organismus und ihr Verhalten bei experimenteller Azidose. // *Frankfurter Z., Pathol.* — 1930, 39, — № 1/3, — S. 254—276.
21. Reding. *Le terrain cancreux et cancerisable*. Paris. 1932.
22. Vaupel P.W., Frinak S., Bicher H.I. Heterogeneous oxygen partial pressure and pH distribution in C3H mouse mammary adenocarcinoma. // *Cancer Res.*, — 1981, 41, — № 5, — p. 2008—2013.
23. Warburg O. *The metabolism of tumours*. // London: Con stable co. ltd, 1930, — p. 327.

1.5. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ

Кижеватова Елена Александровна

*ассистент кафедры медицинской и биологической физики,
ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава РФ,
РФ, г. Ростов-на-Дону
E-mail: alyonatim@mail.ru*

Омельченко Виталий Петрович

*д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической
физики, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский
университет Минздрава РФ,
РФ, г. Ростов-на-Дону
E-mail: vitaly.omelchenko@mail.ru*

ANALYSIS OF THE EEG RHYTHM CHANGES IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY AND DIABETIC ENCEPHALOPATHY

Elena Kizhevatova

*assistant of chair medical and biological physic,
Rostov state medical university,
Russia, Rostov-on-Don*

Vitaly Omelchenko

*doctor of biological science, professor, the head of chair medical
and biological physic, Rostov state medical university,
Russia, Rostov-on-Don*

АННОТАЦИЯ

Цель данной работы — анализ возможностей ЭЭГ как инструмента оценки когнитивных функций у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями, выявление особенностей ЭЭГ, которые свойственны клиническим проявлениям когнитивных нарушений. Было установлено, что и у больных обеих групп наблюдается медленно-волновая активность, увеличение амплитуды δ -ритма и уменьшение амплитуды α -ритма. Таким образом, можно сделать вывод, что в ЭЭГ находят отражения изменения когнитивной деятельности, что проявляется в отличиях ЭЭГ у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями и здоровых лиц.

ABSTRACT

The purpose of this work is to analyze the features of EEG as a tool for evaluation of cognitive function in patients with diabetic and dyscirculatory encephalopathy, and identification features of the EEG, which are peculiar to the clinical manifestations of cognitive impairment. It was found that the patients of both groups had a slow-wave activity, increase of amplitude δ -rhythm and decrease α -rhythm amplitude. Thus, we can conclude that the EEG reflected changes in cognitive performance, as can be seen in the differences of the EEG in patients with diabetic and dyscirculatory encephalopathy and healthy individuals.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма (ЭЭГ); дисциркуляторная энцефалопатия; диабетическая энцефалопатия; спектральный анализ; альфа-ритм; дельта-ритм; медленно-волновая активность.

Keywords: electroencephalogram (EEG); dyscirculatory encephalopathy; diabetic encephalopathy; spectral analysis; alpha-rhythm; beta-rhythm; slow wave activity.

Сегодня в мире наблюдается постепенный рост количества неврологических больных, увеличение заболеваемости нервной системы [3]. Многие неврологические заболевания напрямую связаны с системными заболеваниями внутренних органов, например энцефалопатия делится на разные виды в зависимости от причины возникновения: диабетическая, дисциркуляторная, травматологическая, токсикологическая и т.д. Успехи в области лечения сахарного диабета, ишемии головного мозга привели к повышению возраста больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями, что увеличило риск возникновения когнитивных нарушений в данных группах больных. Таким образом, в настоящий момент оценка когнитивных дисфункций у больных диабетической и дисцир-

кулярной энцефалопатиями является достаточно актуальной. Практическая значимость оценки когнитивных расстройств у больных энцефалопатией заключается в создании диагностических и терапевтических алгоритмов ведения больных с начальными симптомами интеллектуальной недостаточности с целью предотвращения или замедления наступления деменции [2].

Цель данной работы — анализ возможностей компьютерной ЭЭГ как инструмента оценки когнитивных функций у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатий, выявление особенностей ритмов ЭЭГ, которые характерны для больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатий.

В данном исследовании приняли участие 90 человек, которых разделили на три группы: больные диабетической энцефалопатией, больные дисциркуляторной энцефалопатией и контрольная группа.

В группе больных диабетической энцефалопатией было 20 женщин (66,6 %) и 10 мужчин (33,4 %). В группе больных дисциркуляторной энцефалопатией было 12 женщин (40 %) и 18 мужчин (60 %).

Возраст больных диабетической энцефалопатией варьировал от 19 до 76 лет, средний возраст имел значение $58,9 \pm 4,3$ ($p > 0,95$) лет. Возраст больных дисциркуляторной энцефалопатией варьировал от 52 до 78 лет, средний возраст имел значение $69,1 \pm 2,6$ ($p > 0,95$) лет.

Контрольную группу составили здоровые лица 18—29 лет, общая численность которых была 30 человек (16 женщин и 14 мужчин), у которых на момент исследования отсутствовали психические, неврологические и соматические заболевания.

Запись биоэлектрической активности головного мозга (фоновая запись, состояние расслабленное, глаза закрыты) осуществлялась на 16-канальном электрокардиографе «Энцефалан-131-03», электроды располагали по международной системе «10-20».

Для оценки организации основного ритма покоя использовали абсолютные и нормированные значения спектра ЭЭГ. Абсолютные спектры строили по абсолютным значениям мощности сигналов, а нормированные отражали относительную мощность сигнала (значение мощности сигнала к суммарной мощности). Наиболее информативными для исследования были отведения затылочных, лобных, височных областей головного мозга. Также проводили топографическое картирование участков ЭЭГ, уделяя внимание затылочным, лобным, височным областям головного мозга.

Оценку когнитивных расстройств производили на основе субъективных жалоб пациента, опросе его родственников, оценке

неврологического статуса, результатах психологического тестирования. Для клинической оценки психологического состояния больных были выбраны наиболее часто предъявляемые на приеме врача симптомы: снижение настроения, тревога, общая слабость, головная боль, проблемы взаимоотношения с окружающими, неспособность справиться со сложившейся ситуацией, нарушение режима бодрствование-сон, жалобы на плохую память, снижение интеллектуальных способностей.

Для подтверждения наличия нарушений когнитивных функций использовали следующие тесты: «5 слов» (D.Dubois, 2002); проба Шульте; тест рисования часов (S. Lovenstone и S. Gauthier, 2001); мини-исследование психического статуса испытуемых; реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина; цветового восприятия Люшера (Klaretel G., 1975).

Клиническая оценка и тестирование показали, что только 6 больных диабетической энцефалопатией (20 %) имели нормальные показатели тестов, 20 человек (67 %) — нарушения когнитивных функций различной средней степени выраженности и 4 больных испытуемых (13 %) тяжелая степень когнитивных дисфункций. Средние показатели тестов: «5 слов» непосредственное воспроизведение — $4,4 \pm 0,2$ (норма 5 слов); проба Шульте — $65,7 \pm 9,1$ сек. (норма 25—30 секунд); тест рисования часов $8,4 \pm 0,2$ баллов (в норме 10 баллов).

Выявленные психоневрологические изменения у больных испытуемых нашли отражение в нарушении биоэлектрической активности головного мозга. При визуальном анализе электроэнцефалограмм было установлено, что имел место сдвиг частоты биоэлектрической активности в сторону медленных волн. По мере утяжеления степени когнитивных расстройств наблюдалось уменьшение активности α -ритма (8—14 Гц) и увеличение активности δ -ритма (1—4 Гц) по сравнению со спектрами ЭЭГ здоровых испытуемых. Согласно литературным данным, имеющийся на ЭЭГ сдвиг частоты биоэлектрической активности головного мозга в сторону медленных волн обычно связан с дистрофическими процессами, демиелинизирующим и дегенеративным поражением головного мозга [1].

Спектральный анализ электроэнцефалограмм показал, что когнитивные нарушения отражались на параметрах α - и δ -ритма. Чем ниже мощность α -ритма и выше у δ -ритма, тем более выражены патологические процессы в головном мозге у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями. Спектральные характеристики

альфа-активности, по данным литературы, слабо коррелируют с уровнем интеллекта, но сам альфа-ритм является производным когнитивной деятельности, поэтому снижение его мощности по сравнению с контрольной группой можно рассматривать как отражение более низкой когнитивной активности. Этот показатель может стать особенно интересным, в связи с его специфичностью для когнитивных функций.

Таким образом, в ходе данной работы установлен тот факт, что электроэнцефалографический метод исследования у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями имеет диагностическое и прогностическое значение, служит критерием для оценки текущего клинического состояния пациента и позволяет выявить степень тяжести когнитивных нарушений. Было отмечено, что наибольшие изменения ЭЭГ наблюдались в лобных, затылочных и височных отделах головного мозга, а при спектральном анализе ритмической организации ЭЭГ этих участков головного мозга выявили наиболее информативные изменения в диапазонах α - и δ -ритма. Когнитивные нарушения сопровождаются уменьшением мощности у α -ритма и увеличением у δ -ритма, при этом, соответственно, чем ниже или выше эти значения, тем тяжелее степень нарушения когнитивных функций.

Полученные результаты при условии расширения эксперимента и применения большего числа математических анализов могут служить дополнительным критерием для оценки когнитивных нарушений у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями.

Список литературы:

1. Алексеева А.С., Белобородова Э.И., Рачковский М.И., Филиппова Л.П., Ламброва Е.Г. Нарушение биоэлектрической активности головного мозга у больных циррозом печени. // Журнал Клиническая медицина, — 2009. — № 2. — С. 39—41.
2. Подворинский А.Г., Заболотных В.А., Лебедев Н.Н. Алгоритм описания ЭЭГ для исследования в клинической практике и экспертизе трудоспособности // Журнал невропатологии и психиатрии, — 1981. — № 3. — С. 1130—1133.
3. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году». Астана: 2012 г.

1.6. ХИРУРГИЯ

МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ДОСТУП ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИБРЮШНЫХ И ЗАБРЮШИННЫХ АБСЦЕССОВ

Солодов Юрий Юрьевич

*аспирант кафедры факультетской хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: solodov_yurij@mail.ru

Фуныгин Максим Сергеевич

*аспирант кафедры факультетской хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: fun-maksim@yandex.ru

Гусев Николай Сергеевич

*ординатор кафедры факультетской хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: 555_04@mail.ru

Неженских Наталья Сергеевна

*студент педиатрического факультета, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: neznoesozdanie@mail.ru

**MINIMALLY INVASIVE ACCESS UNDER
ULTRASOUND NAVIGATION
IN SURGICAL TREATMENT OF INTRAABDOMINAL
AND RETROPERITONEAL ABSCESSSES**

Solodov Yuriy Yurievich

*graduate student of Chair of Faculty Surgery,
Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Funigin Maksim Sergeevich

*graduate student of Chair of Faculty Surgery,
Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Gusev Nikolay Sergeevich

*clinical intern of Chair of Faculty Surgery,
Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Nezhinskih Nataliya Sergeevna

*student of pediatric faculty, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с абсцессами брюшной полости и забрюшинного пространства. Метод: в ходе исследования 30 пациентов с абсцессами брюшной полости и забрюшинного пространства были прооперированы малоинвазивным доступом под постоянным интраоперационным ультразвуковым контролем. Результат: представленный способ дренирования показал более высокую эффективность по сравнению с известными методами (открытые операции, пункции под УЗИ-контролем). Вывод: создан новый более эффективный подход к хирургическому лечению внутрибрюшных и забрюшинных абсцессов.

ABSTRACT

Background — to improve the results of treatment of patients with intraabdominal and retroperitoneal abscesses. Method: during the research 30 patients with abscesses of the abdominal cavity and retroperitoneal space were operated by minimally invasive access under permanent intraoperative

ultrasound control. Result: the present method of drainage showed higher efficiency in comparison with famous methods (open surgery, puncture under ultrasound control). Conclusion: a new more efficient approach to surgical treatment of intraabdominal and retroperitoneal abscesses is created.

Ключевые слова: малоинвазивный доступ; ультразвуковая навигация; абсцесс.

Keywords: minimally invasive access; ultrasound navigation; abscess.

Введение. Абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства по-прежнему остаются актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Абсцессы могут сформироваться в любом отделе брюшной полости и забрюшинного пространства и являются следствием течения острых хирургических заболеваний, осложнениями операций, травм или определенных состояний, вызывающих инфицирование брюшной полости и забрюшинного пространства.

«Ведущая роль в структуре данной патологии принадлежит панкреонекрозу, возникающему в 20—30 % случаев острого панкреатита» [1, с. 108]. Основным осложнением панкреонекроза являются парапанкреатические жидкостные скопления в брюшной полости, сальниковой сумке, забрюшинной клетчатке как стерильные, так и инфицированные, которые вносят максимальный вклад в структуру летальности при данном заболевании, достигающей 20—85 %, и требуют хирургической санации» [5, с. 176].

Современная абдоминальная хирургия направлена на минимизацию операционной травмы, нанесенной больному в ходе лечения. Поэтому все большее значение приобретают малоинвазивные (малотравматичные) хирургические технологии. «Исходя из этой концепции, представляется актуальной дальнейшая разработка способов оптимальной хирургической инвазии» [2, с. 219].

«Общеизвестны способы лечения абсцессов, предполагающие их чрескожное пункционное дренирование под контролем ультразвука» [4, с. 52], включающие визуальный контроль за прохождением иглы, проводника, дренажа непосредственно в момент вмешательства, отсутствие рентгеновского облучения больного и персонала. Однако существенным недостатком метода является ограничение его лечебных возможностей за счет того, что удаление некротического детрита и секвестров через дренажную трубку зачастую невозможно вследствие ее малого диаметра, что требует в последующем

поэтапного бужирования дренажного канала с установлением дренажных трубок большего диаметра. Кроме того при пункционном дренировании невозможна полноценная инструментальная ревизия жидкостной полости.

«Также широко известен способ оперативного вмешательства из минидоступа» [3, с. 5], являющийся малотравматичным и обеспечивающий необходимый контроль всей зоны вмешательства. Недостатком метода является отсутствие динамической визуализации во время операции зоны предполагаемого доступа и самого патологического образования, а также интраоперационного контроля эффективности санации гнойной полости.

Цель исследования — улучшить результаты хирургического лечения больных с абсцессами брюшной полости и забрюшинного пространства путем применения малоинвазивного доступа под интраоперационным ультразвуковым контролем.

Материал и методы. С января 2011 по февраль 2014 года в клинике кафедры факультетской хирургии ОрГМА на базе ГАУЗ ГKB им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга находились 30 больных с абсцессами брюшной полости и забрюшинного пространства, которым были выполнены оперативные вмешательства малоинвазивным доступом под ультразвуковым контролем. Из них у 25 пациента причинным фактором был панкреонекроз, у 1 — поддиафрагмальный абсцесс справа после аппендэктомии, у 1 — инфицированная гематома левого поддиафрагмального пространства после спленэктомии, у 1 — инфицированная гематома левого поддиафрагмального пространства после оперативного вмешательства по поводу острой спаечной кишечной непроходимости, у 2 — перивезикальный абсцесс вследствие деструктивных форм холецистита.

У 19 пациентов с панкреонекрозом изначально выполнено лапароскопическое вмешательство с ревизией, дренированием сальниковой сумки и брюшной полости по причине панкреатогенного перитонита.

В послеоперационном периоде пациенты получали многокомпонентное лечение согласно современным принципам интенсивной терапии.

При формировании абсцессов всем пациентам выполнялась компьютерная томография (нативная и с контрастным усилением) для оценки локализации, размеров, структуры содержимого полостного жидкостного образования, взаимоотношения его с внутренними органами, а также ультразвуковое исследование, при котором оценивалось расстояние образования от брюшной стенки, выбиралось

«акустическое окно», свободное от сосудистых структур, полых и паренхиматозных органов и планировалась оптимальная точка для доступа.

Сущность разработанного нами способа заключается в следующем. После стандартной предоперационной подготовки и премедикации пациенту в операционной выполняют ультразвуковое исследование, при котором окончательно устанавливается точка вмешательства. Пациента укладывают в удобное для доступа положение. С соблюдением условий асептики под общей анестезией делают небольшой разрез кожи (2—3 см) в выбранной точке и под постоянным интраоперационным ультразвуковым контролем послойно осуществляют доступ к жидкостному образованию. Постоянный ультразвуковой контроль позволяет избежать повреждения полых и паренхиматозных органов, а также сосудистых структур при осуществлении доступа. После проникновения в полость жидкостного образования аспирируют ее содержимое с последующей ревизией данной полости тупфером, удалением через раневой канал некротического детрита и секвестров и ультразвуковым контролем эффективности опорожнения полости. После полного удаления содержимого, подтвержденного УЗИ-исследованием, производят установку дренажа в полость жидкостного образования, дренаж фиксируют к коже. Операция осуществляется стандартным набором хирургических инструментов.

Выполненное у 30 пациентов вмешательство по данной методике явилось окончательным у всех больных. Расширение объема вмешательства не потребовалось ни в одном случае. У трех больных с панкреонекрозом выполнена повторная ревизия полости эндоскопом с секвестрэктомией в условиях перевязочной. Средняя длительность лечения составила $32,2 \pm 4,6$ к/д. Летальных исходов в представленной группе больных не было. Все пациенты после выписки находятся под нашим наблюдением. Рецидивы инфекционных осложнений в катамнезе у пациентов не выявлены.

Представленный метод показал более высокую эффективность по сравнению с длительно применявшимся нами способом пункционного дренирования под контролем ультразвука. Предлагаемый нами способ позволяет одномоментно выполнить санацию и дренирование абсцессов, содержащих в просвете, кроме гнойных масс, плотные некротические ткани. Если пункционные вмешательства неэффективны примерно в 30 % случаев, когда вследствие неадекватного дренирования приходится выполнять повторные операции, в том числе широкие лапаротомии, направленные на удаление секвестров,

то при применении предлагаемой методики ни в одном случае не потребовалось повторное оперативное вмешательство. Минимальная инвазивность доступа позволила избежать раневых осложнений (нагноение операционной раны), являющихся частыми при открытых вмешательствах. Метод сочетает в себе достоинства пункционного вмешательства (малая травматичность) и открытой операции (возможность инструментальной ревизии с полноценной секвестрэктомией) и лишен их недостатков.

С момента внедрения в клиническую практику данного метода дренирования широкие лапаротомии при инфицированном панкреонекрозе сведены к минимуму, а летальность при данном заболевании в клинике снизилась с 27 % до 9 %, то есть в 3 раза. Кроме того, длительность пребывания пациентов в стационаре уменьшилась в среднем на 30 %.

Примеры конкретного выполнения.

Больной В., 63 года. Диагноз: «Инфицированный смешанный панкреонекроз. Разлитой серозно-геморрагический перитонит. Абсцесс брюшинного пространства (парапанкреатическая клетчатка в области тела и хвоста поджелудочной железы)». Поступил 05.10.2013. Вследствие прогрессирования деструктивного процесса 07.10.2013 оперирован — выполнена лапароскопия, оментобурсоскопия, санация, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. Течение послеоперационного периода осложнилось формированием парапанкреатического абсцесса, 15.11.2013 под ультразвуковым контролем выполнено дренирование абсцесса по предлагаемому способу. Во время вмешательства удалено до 300 мл жидкого гноя и несколько панкреатических секвестров до 3 см в диаметре. Проводилась активная промывная санация полости растворами антисептиков, долгое время продолжали отмываться крупные и мелкие секвестры. В конечном счете полость санировалась, облитерировалась. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан 11.01.2014 на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники, даны рекомендации по дальнейшему лечению. Осложнений во время и после проведения вмешательств с применением предлагаемого способа дренирования не отмечено.

Больная Ч., 46 лет. Диагноз: «Инфицированный смешанный панкреонекроз. Разлитой серозно-геморрагический перитонит. Абсцесс сальниковой сумки». Госпитализирована в экстренном порядке 19.09.2013, проводилась консервативная терапия. 20.09.2013 в связи с прогрессированием деструктивного процесса оперирована — выполнена лапароскопия, оментобурсоскопия, санация, дренирование

сальниковой сумки и брюшной полости. Течение послеоперационного периода осложнилось формированием абсцесса сальниковой сумки. 01.10.2013 под ультразвуковым контролем выполнено дренирование абсцесса по предлагаемому способу. Во время вмешательства удалено до 300 мл жидкого гноя с небольшим количеством мелких секвестров до 3—4 см в диаметре. В послеоперационном периоде полость санировалась растворами антисептиков, в процессе лечения очистилась, облитерирована. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана 24.10.2013 на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники, даны рекомендации по дальнейшему лечению. Осложнений во время и после проведения вмешательств с применением предлагаемого способа дренирования не отмечено.

Таким образом, способ эффективен, технически выполним на базе любого хирургического стационара, экономически целесообразен, так как не требует приобретения дополнительного оборудования. При применении данного метода вмешательства существенно снижается длительность лечения пациента, а летальность значительно уменьшается.

Список литературы:

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешённые вопросы // Альманах института Хирургии имени А.В. Вишневского, — 2008. — Т. 3, — № 3. — С. 104—112.
2. Прудков М.И. Основы минимально инвазивной хирургии. Екатеринбург: 2007 — 64 с.
3. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М., 2007. — 336 с.
4. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. — 215 с.
5. Яицкий Н.А, Седов В.М, Сопия Р.А. Острый панкреатит М., 2003. — 224 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Фуныгин Максим Сергеевич

*аспирант кафедры факультетской хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: fun-maksim@yandex.ru

Демин Дмитрий Борисович

*д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской
хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: demindb@yandex.ru

Чегодаева Алена Алексеевна

*аспирант кафедры факультетской хирургии, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: alena-med@mail.ru

Чузаева Венера Раисовна

*студент педиатрического факультета, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: venera190191@list.ru

Бутина Кристина Владимовна

*студент педиатрического факультета, ОрГМА,
РФ, г. Оренбург*

E-mail: kristmedved@mail.ru

USE OF THIOCTIC ACID IN TREATMENT OF ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS

Maksim Funygin

*graduate student of chair of faculty surgery,
Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Dmitry Demin

*doctor of Medical Science, associate professor, the department's
chairperson, chair of faculty surgery, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Alena Chegodaeva

*graduate student of chair of faculty surgery,
Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Venera Chuvaeva

*student of pediatric faculty, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Kristina Butina

*student of pediatric faculty, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — обоснование эффективности применения тиоктовой кислоты в лечении острого алкогольного панкреатита. Изучены результаты лечения 89 больных с подтверждённым алкогольным острым панкреатитом. Использование тиоктовой кислоты в комплексной терапии позволило в ряде случаев вызвать феномен «обрыва» и у 3 пациентов с развившимся панкреонекрозом удалось добиться выздоровления, используя только консервативную терапию. Таким образом, включение тиоктовой кислоты в комплексную терапию острого панкреатита алкогольной этиологии улучшает результаты лечения данной категории больных.

ABSTRACT

Background — justification of efficiency of use of thioctic acid in treatment of acute alcoholic pancreatitis. Results of treatment of 89 patients

with the confirmed acute alcoholic pancreatitis are studied. Use of thioctic acid in complex therapy allowed to cause in some cases a phenomenon of "break" and with developed pancreonecrosis it was succeeded to achieve recovery from 3 patients, using only conservative therapy. Thus, inclusion of thioctic acid in complex therapy of acute alcoholic pancreatitis improves results of treatment of this category of patients.

Ключевые слова: острый панкреатит; тиоктовая кислота.

Keywords: acute pancreatitis; thioctic acid.

Острый алкогольный панкреатит (ОАП), наряду с билиарным панкреатитом, является самой частой формой острого панкреатита (ОП) [6, с. 34; 9 с. 197]. Актуальность проблемы ОАП связана с тем, что он поражает пациентов трудоспособного возраста преимущественно мужского пола, возникает на фоне скомпromетированных функциональных резервов печени и алкогольной полинейропатии с нарушением висцеральной иннервации.

Ишемическая деструкция тканей в очаге поражения является ведущим фактором в развитии панкреонекроза. Основным механизмом гибели панкреатита является повреждение клеточной мембраны вследствие свободно-радикального окисления с истощением факторов антиоксидантной защиты и активацией цитокинового каскада [1, с. 45; 3, с. 52; 5, с. 32; 7, с. 48; 10, с. 1213].

В рамках имеющихся представлений о сроке формирования панкреонекроза (не ранее 24 часов от начала заболевания), выдвинута концепция «обрывающей» терапии [8, с. 20], действующей на ведущие патогенетические звенья панкреонекроза, наиболее эффективной именно в первые сутки, до окончательного формирования панкреонекроза.

Учитывая изначально низкую антиоксидантную защиту поджелудочной железы и её угнетение при ОП алкогольной этиологии, обязательным компонентом в стартовой консервативной терапии должны являться препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, применение которых позволит прервать прогрессирование деструктивного процесса и провести его по асептическому пути [2, с. 38; 4, с. 49].

В данном ракурсе представляет интерес тиоктовая кислота (ТК), являющаяся мощным антиоксидантом. Кроме того, она осуществляет рецикл других антиоксидантных факторов (токоферол, глутатион), облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную

с последующим декарбоксилированием последней и купированием лактат-ацидоза.

Цель работы

Цель работы — обоснование эффективности применения тиоктовой кислоты в лечении острого алкогольного панкреатита.

Материалы и методы

При выполнении работы обследованы 89 больных с подтвержденным алкогольным ОП, находившихся на лечении в ГАУЗ ГКБ им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга в 2012—2014 гг.

Критериями отбора пациентов были: 1) алкогольная этиология ОП; 2) досуточный срок заболевания на момент госпитализации (до формирования панкреонекроза); 3) тяжесть ОП по шкале Glasgow-Imrie (1984) не менее 2 баллов, что соответствует, как минимум, среднетяжелому ОП.

Все обследованные больные разделены на 2 группы. В I группе (45 человек) всем пациентам проводилось традиционное комплексное лечение по общепринятой методике (инфузионная терапия в объеме 40 мл/кг в сутки, цитокиновая блокада (ингибиторы протеаз), блокаторы панкреатической (сандостатин) и желудочной секреции, спазмолитики, антибиотики).

Пациентам II группы (44 человека) при поступлении и далее ежедневно в течение всего периода лечения дополнительно вводили внутривенно капельно 600 мг ТК в сутки. Использован препарат Октолипен® (тиоктовая кислота, Фармстандарт-УфаВИТА, Россия).

Результаты

В лечении больных мы придерживались концепции «обрывающей» терапии [8, с. 20] — комплекс лечебных мероприятий, направленных на прерывание патофизиологических звеньев развития деструкции при ОП.

Течение и исходы ОП у обследованных пациентов представлены в таблице 1. Обращает на себя внимание, что во II группе по всем критериям отмечаются лучшие показатели, несмотря на то, что при поступлении тяжесть ОП в группах была сопоставима.

Из обследованных больных летальный исход наступил у 8 пациентов (8,9%). В I группе летальность составила 13,3% (6 человек). Во II группе умерли 2 пациента, что составило 4,6%.

Таблица 1.**Течение и исходы острого панкреатита у обследованных больных**

Критерии	Группы	I группа (n=45)	II группа (n=44)
1. Проведены консервативно, в т. ч.:		11 (24,4 %)	19 (43,2 %)
1.1. Феномен обрыва		—	5 (11,4 %)
2. Развитие панкреонекроза		34 (75,6 %)	28 (63,6 %)
2.1. Пролечены консервативно		—	3(6,8 %)
2.2. Оперированы, в т. ч.:		34 (75,6 %)	25 (56,8 %)
2.2.1. Инфицирование панкреонекроза		10 (22,2 %)	3 (6,8 %)
3. Послеоперационная летальность		6 (17,7 %)	2 (8 %)
4. Общая летальность		6 (13,3 %)	2 (4,6 %)

«Ранняя» смерть (летальный исход в первые 5 суток от начала заболевания) составила 5 случаев (62,5 % от всех летальных исходов). Причиной смерти у этих больных была панкреатогенная токсемия вследствие прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне массивного панкреонекроза (верифицированного при последующей аутопсии). Пациенты изначально поступали с клиникой тяжёлого ОП.

«Поздняя» смерть (летальный исход в стадию секвестрации после 10 суток от начала заболевания) наблюдалась в 3 случаях (37,5 %). Причиной смерти был инфицированный панкреонекроз.

В нашем исследовании из 89 пролеченных больных полностью консервативно проведено 30 пациентов, что составило 33,7 %.

В I группе пролечены консервативно без развития признаков панкреонекроза 11 (24,4 %) пациентов, во II—16 (36,4 %) больных.

Использование ТК как одного из звеньев комплексного патогенетически обоснованного консервативного лечения в рамках «обрывающей» терапии позволило у 5 (11,4 %) пациентов II группы вызвать феномен «обрыва», то есть полностью купировать развивающийся тяжелый ОП и остановить развитие панкреонекроза. Это свидетельствует об эффективности ТК, как одного из важных звеньев патогенетической терапии, направленной на прекращение развития деструкции при ОП алкогольной этиологии.

Во II группе у 3 (6,8 %) пациентов с развившимся панкреонекрозом, подтвержденным при УЗИ и КТ, удалось добиться выздоровления, используя только комплексную интенсивную консервативную терапию. То есть у пациентов с клиникой тяжелого ОП (индекс Glasgow-Imrie 3 и больше) с внепанкреатическим

распространением процесса и признаками SIRS-синдрома комплексная консервативная терапия согласно современным принципам «обрывающей» терапии с парентеральным введением ТК привела к полному выздоровлению только консервативными мероприятиями.

В I группе все пациенты, у которых развился панкреонекроз, были оперированы, несмотря на полный комплекс применяемого лечения.

Клинический пример.

Больной О., 45 лет поступил с клиникой тяжелого ОП (индекс Glasgow-Imrie = 3) через 12 часов от начала заболевания. Проводилась комплексная терапия согласно современным принципам лечения тяжелого ОП с парентеральным введением ТК. Пациенту осуществлялось энтеральное питание через зонд, заведенный эндоскопически в начальные отделы тощей кишки с целью исключения стимуляции панкреатической секреции. В процессе лечения у пациента сформировался значительных размеров парапанкреатический инфильтрат, заболевание протекало с выраженными проявлениями синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) — отмечалась фебрильная гипертермия, лейкоцитоз со сдвигом влево. В динамике лечения выполнена КТ и серия ультразвуковых исследований.

При компьютерной томографии, кроме поражения панкреатической ткани, выявлено значительное скопление жидкости в парапанкреатической клетчатке и забрюшинно по правому флангу до малого таза (Balthazar E).

То есть, отмечалось внепанкреатическое распространение патологического процесса по правому типу. Комплексное консервативное лечение с положительной динамикой, инфильтрат разрешился, ССВР-синдром купировался, при КТ- и УЗ-исследованиях в динамике отмечена резорбция жидкостных скоплений в забрюшинной клетчатке. В данном случае удалось добиться полного выздоровления только консервативными мероприятиями при тяжелом панкреатите.

Выводы

Подводя итог анализу результатов консервативного лечения ОП алкогольной этиологии, еще раз отметим ТК как немаловажный элемент комплексной патогенетической консервативной терапии, которая позволяет локализовать процесс (остановить развитие деструкции) и в ряде случаев вызвать полное обратное развитие симптомов ОП (феномен «обрыва»).

Список литературы:

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43—51.
2. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Бронтвейн А.Т. и др. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом // Хирургия. — 2005. — № 3. — С. 36—39.
3. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Чумаков В.Н. и др. Динамика некоторых показателей ПОЛ у больных острым панкреатитом // Белорусский мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 52—54.
4. Мальгина Н.В. Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита // Хирургия. — 2006. — № 10. — С. 42—50.
5. Морозов С.В., Долгих В.Т., Полуэктов В.Л. Активация процессов липопероксидации – патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите // Вестник СО РАМН. — 2005. — № 4 (118). — С. 32—35.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2., — № 7. — с. 34—39.
7. Салиенко С.В., Маркелова Е.В., Сотниченко Б.А. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным IL-2 // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, — № 4. — С. 46—50.
8. Толстой А.Д., Сопия Р.А., Красногоров В.Б. и др. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. СПб.: Гиппократ, 1999. — 111 с.
9. Ganguly, Neranda N. Are Alcohol Induced Acute Pancreatitis and Biliary Acute Pancreatitis Two Different Diseases // The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. — 2006. — V. 8, — s. 2. — P. 197.
10. Nonaka A., Mahabe T., Kyogoku T. The role of free radical in the development of acute mild and severe pancreatitis in mice // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1990. — V. 87, — № 5. — P. 1212—1216.

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА — ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Чегодаева Алена Алексеевна

*аспирант, Оренбургская государственная медицинская академия,
РФ, г. Оренбург
E-mail: alena-med@mail.ru*

Солодов Юрий Юрьевич

*аспирант, Оренбургская государственная медицинская академия,
РФ, г. Оренбург
E-mail: solodov_yurij@mail.ru*

Неженских Наталья Сергеевна

*студент, Оренбургская государственная медицинская академия,
РФ, г. Оренбург
E-mail: neznoesozdanie@mail.ru*

THIOCTIC ACID — INFLUENCE ON THE EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Alena Chegodaeva

*graduate student, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Yurij Solodov

*graduate student, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

Natalia Nezhenskikh

*student, Orenburg State Medical Academy,
Russia, Orenburg*

АННОТАЦИЯ

Цель работы — обосновать эффективность применения тиоктовой кислоты при экспериментальном остром панкреатите.

Эффективность применения тиоктовой кислоты определена путём изучения уровня молочной кислоты и малонового диальдегида в сыворотке крови, ткани поджелудочной железы и печени морских свинок. Показано, что применение тиоктовой кислоты позволяет значительно снизить проявления ишемического симптомокомплекса и выраженность свободно-радикальных процессов, что свидетельствует об эффективности данного препарата в лечении экспериментального острого панкреатита.

ABSTRACT

Background — substantiate the efficiency of application of thioctic acid in experimental acute pancreatitis. The efficiency of application of thioctic acid porpoises is determined by studying the dynamics of levels of lactic acid and malondialdehyde in blood serum, tissues of the pancreas and liver. Application of thioctic acid considerably lowers the display of ischemic lesion and expressiveness of free-radical processes that testifies to the efficiency of the given preparation in treatment of an experimental acute pancreatitis.

Ключевые слова: острый панкреатит; тиоктовая кислота; ишемия; липопероксидация.

Keywords: acute pancreatitis; thioctic acid; ischemia; lipoperoxidation.

В настоящий момент наблюдается неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом среди лиц работоспособного населения, что ставит данную проблему значимой не только с медицинской точки зрения, но и социально-экономической [2, с. 35]. Для лечения острого панкреатита (ОП) предложено большое количество методов, но ни один из существующих способов не оказывает достоверного эффективного влияния на течение и исход заболевания [1, с. 67]. Согласно современным представлениям, ведущие и взаимосвязанные звенья в патогенезе острого панкреатита занимают прогрессирующие микроциркуляторные нарушения с ишемическим симптомокомплексом и активация свободно-радикальных процессов [3, с. 43]. Низкая исходная антиоксидантная защита поджелудочной железы и ее угнетение при ОП диктуют необходимость применения антиоксидантных препаратов [6, с. 78].

Одним из мощных антиоксидантов является тиоктовая кислота (ТК), имеющая широкий спектр биологического действия. Это обусловлено ее участием в процессах окислительного декарбоксилирования, облегчая превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней и купированием метаболического ацидоза (Дж. Бустаманте с соавт.,

2001). Многочисленные исследования показали высокую эффективность ТК при лечении диабетической полинейропатии, энцефалопатии, синдрома диабетической стопы, в токсикологии и гепатологии. Имеются единичные исследования по применению ТК при остром экспериментальном панкреатите. Комплексные исследования по обоснованию применения тиоктовой кислоты при остром панкреатите отсутствуют.

Целью исследования являлось определение эффективности применения тиоктовой кислоты в условиях экспериментального острого панкреатита (ЭОП) путём изучения в динамике уровня молочной кислоты (лактата) и одного из вторичных продуктов — малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, тканях поджелудочной железы (ПЖ) и печени.

Исследование проведено на 95 морских свинках обоего пола массой 600—800 г. Выбор в качестве экспериментальных животных морских свинок обусловлен тем, что они, как и человек, неспособны к эндогенному синтезу аскорбиновой кислоты — одного из ключевых антиоксидантов. Моделировали экспериментальный ОП у 90 особей: в асептических условиях под эфирным наркозом производили верхнесрединную лапаротомию и выделяли ПЖ. В протоковую систему железы вводили 0,5—1,0 мл стерильной гетерожелчи с каплей аутокрови с механическим повреждением ее ткани браншами пинцета. В брюшную полость экспериментального животного для дальнейшего введения препарата ставили эпидуральный катетер.

Животные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 30 животных с ЭОП без применения каких-либо лекарственных веществ. Вторая группа — 30 животных, которым через 2 часа от начала эксперимента и затем ежедневно вводили интраперитонеально 0,9 % раствор NaCl в разовой дозе 6 мл/кг. Третьей группе из 30 животных через 2 часа от начала эксперимента и далее ежедневно вводили ТК интраперитонеально в разовой дозе 10 мг/кг. Срок наблюдения животных составлял 5 суток. Изучение полученного материала (пробы крови, биоптаты ПЖ и печени) осуществляли через 24, 72 и 120 часов от начала эксперимента. Животные выводились из опыта путем ингаляции летальной дозы эфира и декапитации по 10 особей в каждой группе. 4 группу составили 5 интактных морских свинок, у которых получены нормальные биохимические показатели путём забоя в аналогичных условиях.

Биоптаты отмывали холодным (+4°C) 0,9 % раствором NaCl и замораживали в жидком азоте, пробы крови центрифугировали с замораживанием полученной сыворотки. Хранение вышеназванных материалов производили в морозильной камере при температуре -18 °C.

Определение концентрации МДА проводили набором реактивов для определения ТБК-активных продуктов «ТБК–АГАТ», лактата — энзиматическим колориметрическим методом с использованием стандартного набора реагентов Ольвекс Диагностикум (Kat. No: 019.002).

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены результаты изучения динамики МДА и лактата в сыворотке крови, в таблице 2 — в ткани ПЖ, в таблице 3 — в ткани печени у обследованных групп животных.

Изучение уровня МДА в сыворотке крови I группы показало превышение нормы через 24 часа в 1,52 раза ($p > 0,05$), через 72 часа — в 1,92 раз ($p < 0,01$), через 120 часов — в 5,86 раз ($p < 0,01$). Сходная картина выявлена в динамике концентрации лактата: она увеличивается соответственно в 2,82, 3,79, 5,94 раз ($p < 0,01$). В тканях ПЖ и печени животных I группы динамика изучаемых показателей аналогична: прогрессирующее нарастание МДА в ПЖ в 3,4 раза ($p < 0,01$), в печени — более, чем в 7 раз ($p < 0,01$). Уровень лактата в ПЖ увеличивается почти в 3 раза ($p < 0,01$), а в печени — более, чем в 3 раза.

Таблица 1.

Динамика уровня лактата и МДА в сыворотке крови

Группы	Срок (часы)	Число особей	МДА мкмоль/л	Лактат ммоль/л
I. Без лечения (n=30)	24	10	3,56±0,76	4,46±0,62
	72	10	4,49±0,17	5,99±0,68
	120	10	13,72±0,71	9,39±0,4
II. 0,9% p-p NaCl (n=30)	24	10	3,86±0,6	3,72±0,43
	72	10	4,72±0,37	3,35±0,36
	120	10	8,49±0,41*	12,2±0,75*
III. Тиоктовая кислота (n=30)	24	10	6,88±0,95**	6,8±0,77
	72	10	4,58±0,55	6,13±0,48
	120	10	4,84±0,45**	5,91±0,72**
IV. Норма (n=5)		5	2,34±0,21	1,58±0,14

Жирный шрифт — разница достоверна по сравнению с нормой;

** — разница достоверна по сравнению с соответствующим показателем в группе без лечения;*

*** — разница достоверна по сравнению с соответствующими показателями в обеих предыдущих группах*

Анализ результатов, полученных в данной группе животных, подтверждает факт выраженной ишемизации панкреатической ткани

и печени при ОП, что сопровождается прогрессирующим повышением уровня лактата в сыворотке крови и ткани печени достоверно на всех сроках, а в ткани ПЖ на 3 и 5 сутки. Ишемия ткани ПЖ сопровождается активацией ПОЛ в виде прогрессирующего повышения МДА на всех сроках наблюдения.

Изучение вышеназванных показателей во II группе показало идентичную картину. В сыворотке крови уровень МДА увеличился соответственно в 1,65—3,63 раза ($p < 0,01$ через 72 и 120 часов), лактата — в 2,12-7,72 раза ($p < 0,02$ на всех сроках).

Содержание изучаемых метаболитов в тканях ПЖ и печени у животных II группы аналогично по динамике. Обращает на себя внимание практически отсутствующая достоверная разница соответствующих показателей в I и II группах. Применение физиологического раствора NaCl не меняет существенно течения ОП у экспериментальных животных. Сохраняются нарастающие явления анаэробного гликолиза и активация ПОЛ в сыворотке крови, тканях ПЖ и печени.

Таблица 2.

Динамика лактата и МДА в ткани ПЖ

Группы	Срок (часы)	Число особей	МДА мкмоль/гр. ткани	Лактат ммоль/гр. ткани
I. Без лечения (n=30)	24	10	2,35±0,22	0,92±0,11
	72	10	2,94±0,26	1,64±0,21
	120	10	6,25±0,09	2,31±0,19
II. 0,9% р-р NaCl (n=30)	24	10	2,47±0,89	1,17±0,19
	72	10	2,84±0,41	1,69±0,09
	120	10	5,88±0,45	1,89±0,19
III. Тиоктовая кислота (n=30)	24	10	2,09±0,46	1,12±0,14
	72	10	2,64±0,11	1,55±0,12
	120	10	3,77±0,28**	1,19±0,18**
IV. Норма (n=5)		5	1,82±0,27	0,76±0,13

Жирный шрифт — разница достоверна по сравнению с нормой;

** — разница достоверна по сравнению с соответствующим показателем в группе без лечения;*

*** — разница достоверна по сравнению с соответствующими показателями в обеих предыдущих группах*

При введении ТК также имеет место значительная активация липопероксидации, но она в общем менее выражена, особенно

к 5 суткам, когда уровень МДА становится в 1,5—3 раза ниже соответствующих показателей в I и II группах ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Повышение содержания лактата выражено менее значительно. В сыворотке крови его уровень достоверно выше нормы, однако к 5 суткам он почти в 2 раза ниже, чем в других группах ($p < 0,02$). В ткани ПЖ содержание лактата повышается (через 24 и 120 часов недостоверно) по отношению к норме, являясь более низким (достоверно через 120 часов), чем в других группах. В печени содержание лактата достоверно выше нормы во все дни наблюдения, но его уровень значительно ниже соответствующих значений в I и II группах, с двукратной разницей через 120 часов ($p < 0,01$).

Таблица 3.

Динамика изучаемых показателей в ткани печени

Группы	Срок (часы)	Число особей	МДА мкмоль/гр. ткани	Лактат ммоль/гр. ткани
I. Без лечения (n=30)	24	10	3,64±0,15	1,43±0,16
	72	10	5,38±0,51	2,87±0,17
	120	10	6,64±0,25	2,37±0,16
II. 0,9% р-р NaCl (n=30)	24	10	3,69±0,23	1,36±0,14
	72	10	5,66±0,31	1,32±0,21*
	120	10	4,97±0,26*	2,25±0,24
III. Тиоктовая кислота (n=30)	24	10	3,98±0,1	1,42±0,13
	72	10	5,13±0,41	1,17±0,16*
	120	10	1,96±0,2**	1,14±0,12**
IV. Норма (n=5)		5	0,93±0,1	0,74±0,04

Жирный шрифт — разница достоверна по сравнению с нормой ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$);

** — разница достоверна по сравнению с соответствующим показателем в группе без лечения;*

*** — разница достоверна по сравнению с соответствующими показателями в обеих предыдущих группах.*

Динамика изучаемых показателей в сыворотке крови и исследуемых тканях практически идентична, что подтверждает закономерность изучаемых процессов.

Таким образом, экспериментальный ОП у морских свинок характеризуется выраженной активацией анаэробного гликолиза, что отражает прогрессирующую ишемию панкреатической ткани. Нарастает содержание продуктов липопероксидации, свидетельст-

вующее об активации процессов ПОЛ. Применение 0,9 % раствора NaCl не приводит к значимым изменениям динамики изучаемых показателей. Введение ТК снижает выраженность ишемических процессов, уменьшаются проявления свободно-радикального окисления.

Выводы.

1. Экспериментальный острый панкреатит у морских свинок характеризуется нарастающим ишемическим поражением панкреатической ткани с активацией свободно-радикальных процессов.

2. Применение тиоктовой кислоты позволяет снизить проявления ишемического поражения ткани поджелудочной железы и выраженность свободнорадикальных процессов при экспериментальном остром панкреатите, что говорит об эффективности данного метода лечения и открывает перспективу для дальнейших исследований.

Список литературы:

1. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С. Хирургическое лечение острого панкреатита // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 2. — С. 67—74.
2. Вашетко Р.В. с соавт. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. СПб., 2000. — 320 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН, — 1998. — № 7. — С. 43—51.
4. Ярема И.В., Колобов С.В., Шевченко В.П. Аутоиммунный панкреатит. М., 2003. — 208 с.
5. Roth E., Manhart N., Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. — 2004. — Vol. 7 (2). — P. 161—168.
6. Simovic M.O., Bonham M.J., Abu-Zidan F.M., Windsor J.A. Manganese superoxide dismutase: a marker of ischemia-reperfusion injury in acute pancreatitis ? // Pancreas. — 1997. — V. 15 (1). — P. 78—82.
7. Sweiry J.H., Mann G.E. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — № 219. — P. 10—15.

1.7. РЕВМАТОЛОГИЯ

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Усманова Шахноза Эркиновна

*канд. мед. наук, соискатель кафедры клинической фармакологии
Ташкентской медицинской академии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: shakhnoza04@mail.ru*

Якубов Абдужалол Вахобович

*д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической
фармакологии Ташкентской медицинской академии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

STATE OF OXIDATIVE STRESS IN GASTRIC MUCOSA AND WAYS OF ITS CORRECTION IN CASE OF INDOMETHACIN-INDUCED GASTROPATHY

Shakhnoza Usmanova

*candidate of Medical Science, a degree-seeking student of the Department
of Clinical Pharmacology, Tashkent Medical Academy,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Abduzhalol Yakubov

*doctor of Medical Science, professor, head of the Department
of Clinical Pharmacology, Tashkent Medical Academy,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

Проведено изучение антиоксидантного эффекта омепразола, некоторых иАПФ и комбинации омепразола с иАПФ на модели индометацин-индуцированной гастропатии у крыс. Состояние антиоксидантной системы (АОС) изучали путем определения содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности ферментов АОС. иАПФ и омепразол при лечении гастропатии оказывают антиоксидантный эффект. При комбинации омепразола с иАПФ фармакодинамическое взаимодействие проявляется усилением антиоксидантного эффекта в виде аддитивного синергизма. Наиболее эффективной является комбинация омепразола с каптоприлом.

ABSTRACT

Study of an antioxidant effect of omeprazole, several ACE inhibitors and a combination of omeprazole with ACE inhibitors on the model of indomethacin-induced gastropathy with rats has been conducted. The state of antioxidant system has been examined by determination of products of lipid peroxidation and enzyme activity of antioxidant system. ACE inhibitors and omeprazole in the therapy of gastropathy have the antioxidant effect. In case of combination of omeprazole with ACE inhibitors the pharmacodynamic interaction occurs by the increase of the antioxidant effect in the form of an additive effect. The most efficient is the combination of omeprazole with captopril.

Ключевые слова: желудок; индометацин; гастропатия; окислительный стресс; лечение.

Keywords: stomach; indomethacin; gastropathy; oxidative stress; treatment.

Известно, что ускорение перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием индометацина играет важную роль в развитии гастропатии. Это обусловлено способностью препарата индуцировать образование кислородных радикалов, влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование, вызывать активацию нейтрофилов и стимулировать апоптоз эпителиальных клеток [21, с. 1212—1214; 30 с. 131]. Другим механизмом прооксидантного действия индометацина является его влияние на систему NO-образования [7, с. 4—7; 41, с. 394—402]. Интерес к изучению антиоксидантных свойств иАПФ объясняется участием ангиотензина II в увеличении продукции супероксида посредством активации НАДФН и ксантиноксидазы [23, с. 2206—2212]. Имеются данные о том,

что иАПФ ингибируют перекисное окисление липидов и предотвращают снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы [32, с. 303—307; 11, с. 10—13; 5, с. 32—37]. Анализ содержания аскорбата, общего глутатиона, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы показал, что иАПФ увеличивают антиоксидантную защиту организма [25, с. 572—577; 28, с. 27—32; 35, с. 484—487], а в комбинации с натуральными антиоксидантами способствуют нормализации показателей свободнорадикального гомеостаза [42, с. 555—563].

Это обстоятельство послужило основанием для изучения антиоксидантного эффекта некоторых иАПФ при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом (ЭРА).

Цель исследования

Сравнительное изучение антиоксидантного эффекта эналаприла, лизиноприла, каптоприла, омепразола и комбинаций иАПФ с омепразолом при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проводили на 66 крысах-самцах смешанной популяции массой 160—200 г, которые находились на обычном рационе вивария. Модель ревматоидного артрита воспроизводили однократным введением в правую заднюю лапку животного 0,2 мл адьюванта Фрейнда [9, 210 с; 18, с. 36—40]. Индометацин-индуцированную гастропатию вызывали введением индометацина в виде водной суспензии per os в дозе 2,5 мг/кг в течение 5 дней [12, с. 28—30; 40, с. 101—109; 20, с. 117—124; 27, с. 432—434].

Животные были разделены на 11 групп по 6 особей в каждой. 1-я группа была интактной, 2-я группа — животные с ЭРА, 3-я — животные с ЭРА и индометациновой гастропатией (ГЭРА), 4-я — ГЭРА+H₂O (без лечения), 5-я — ГЭРА+эналаприл, 6-я — ГЭРА+лизиноприл, 7-я — ГЭРА+каптоприл, 8-я — ГЭРА+омепазол, 9-я — ГЭРА+омепазол+эналаприл, 10-я — ГЭРА+омепазол+лизиноприл, 11-я — ГЭРА+омепазол+каптоприл.

Используемые препараты вводили per os в виде водной суспензии в течение 10 дней в следующих дозах: эналаприл 10 мг/кг [19, с. 38—43], лизиноприл 8 мг/кг [8, с. 17], каптоприл 7,5 мг/кг [29, с. 61—65], омепазол 50 мг/кг [3, с. 26—28]. При комбинированном применении препараты вводили в тех же дозах.

Для проведения биохимических исследований животных забивали одномоментной декапитацией под эфирным наркозом, извлекали желудок. Желудок очищали, промывали холодным

физиологическим раствором, удаляли преджелудок. Далее выскабливали слизистый слой, взвешивали и суспензировали в дистиллированной воде из расчета 30 мг/мл [22, с. 269—280].

Для оценки ПОЛ определяли его продукты и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в надсодочной фракции суспензии: содержание малонового диальдегида (МДА) — по методу Л.И. Андреевой и соавт. [1, с. 41—42], активность каталазы — по методу М.А. Королюка и соавт. [10, с. 12—15]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по проценту тетразолиевого нитросинего в щелочной среде и выражали в условных единицах на мин/мг белка [13, с. 7—11].

Полученные результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента стандартным пакетом Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения влияния иАПФ, омепразола и их комбинаций на показатели перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом приведены в таблице.

Как видно из таблицы, при ЭРА показатели ПОЛ практически не меняются. Индометацин значительно ускоряет процессы окислительного стресса. У животных этой группы уровень МДА возрастал на 130,4 % активность каталазы снижалась более чем в 2,5 раза, а СОД — более чем в 2 раза, и АПФ и омепразол оказывают на слизистую ткань желудка антиоксидантное действие. В группе животных, леченных эналаприлом, содержание МДА было ниже, чем у крыс без лечения на 38,5 %, активность каталазы увеличивалась на 79,0 %, а СОД — на 42,8 %. Почти такой же эффект наблюдался при лечении лизиноприлом. Более выраженное антиоксидантное влияние оказывал каптоприл. У животных этой группы содержание МДА снижалось на 47,7 %, при этом активность каталазы увеличивалась на 103,0 %, а СОД на 66,7 %. При лечении омепразолом содержание МДА и активность ферментов достоверно отличались от таковых в группе животных без лечения.

При комбинации омепразола с другими препаратами их антиоксидантный эффект увеличивается. В группе омепразола с эналаприлом содержание МДА снижалось на 49,5 %, а активность каталазы и СОД увеличивалось соответственно на 103,5 и 60,6 %. При комбинированном применении омепразола с лизиноприлом были получены почти такие же результаты. При лечении омепразолом и каптоприлом изучаемые показатели изменялись более значительно.

Так, содержание МДА снижалось на 67,1 %, активность каталазы увеличивалась на 126,0 %, а СОД на 90,7 %.

Таблица 1.

Влияние некоторых иАПФ, омегапрозола и их комбинаций на показатели ПОЛ в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

	Группа животных	МДА, нмоль/мин/мг белка	ХЛ, имп/с	Каталаза, мкат/мин/мг белка	СОД, УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	7,24±0,329	139,8±4,16	101,6±2,95	351,8±7,30
2	ЭРА	7,51±0,322	135,7±3,96	97,1±2,94	345,7±7,38
3	ГЭРА	16,68±0,550	390,1±5,51	40,1±1,69	165,6±4,69
4	ГЭРА+Н ₂ O	15,52±0,485	375,6±5,98	39,6±1,40	168,5±4,08
5	ГЭРА+эналаприл	9,55±0,345*	196,5±4,40*	70,9±2,99*	240,7±6,06*
6	ГЭРА+лизиноприл	9,14±0,294*	182,4±3,91*	72,8±2,41*	211,5±4,66*
7	ГЭРА+каптоприл	8,12±0,322*	171,2±4,58*	80,4±2,81*	280,9±13,38*
8	ГЭРА+омепазол	10,10±0,493*	169,8±4,36*	19,6±0,780*	55,1±2,42*
9	ГЭРА+омепазол+эналаприл	7,85±0,282*	176,1±4,40*	80,6±3,03*	270,6±4,89*
10	ГЭРА+омепазол+лизиноприл	7,11±0,241*	170,4±3,56*	83,5±3,17*	285,4±8,05*
11	ГЭРА+омепазол+каптоприл	5,12±0,193*	150,8±3,20*	89,5±3,19*	321,3±7,29*

*Примечание. * p<0,05 по сравнению с животными ГЭРА+Н₂O*

Как показали наши исследования, наиболее выраженный антиоксидантный эффект проявлял каптоприл, вероятно, благодаря наличию в его структуре сульфгидрильной группы. Преимущества антиоксидантного эффекта иАПФ, содержащих сульфгидрильную группу, отмечают и другие авторы [2, с. 142—143; 24, с. 891—895]. Защитные эффекты сульфгидрильных иАПФ от повреждения клеток свободными радикалами были показаны также в культуре эндотелиальных клеток, подвергнутых действию супероксиданиона и гидроксильного радикала. В низких концентрациях сульфгидрильные иАПФ не только ограничивали клеточную гибель, но и уменьшали степень «набухания мембран» [38, с. 115—133; 26, с. 107—115]. В отличие от несulfгидрильных иАПФ, каптоприл благодаря своей сульфгидрильной группе, обладает дополнительным механизмом антиоксидантного действия, обеспечивая прямую инактивацию супероксиданиона. В результате каптоприл в большей степени, чем несulfгидрильные иАПФ уменьшает образование супероксида-

ниона и других свободных радикалов, тормозит перекисное окисление липидов и увеличивает доступность оксида азота [31, с. 222—227; 34, с. 1571—1574; 16, с. 170—176].

Антиоксидантный эффект лизиноприла и эналаприла наблюдали многие авторы [15, с. 57—62; 17, с. 3—6; 6, с. 42—45; 4, с. 50—54]. Так, Ю.И. Нестеров и соавт. [14, с. 36—38.] отмечают, что стабильное течение артериальной гипертензии сопровождается активацией в сыворотке крови промежуточных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о важной роли ПОЛ в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии. Терапия ингибитором АПФ эналаприлом в среднетерапевтических дозах, наряду с выраженным гипотензивным действием и минимальным процентом побочных эффектов, способна угнетать активность ПОЛ и, следовательно, замедлять развитие атеросклероза.

В наших исследованиях установлено положительное влияние омепразола на содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов АОС в слизистой ткани желудка. Антиоксидантный эффект омепразола на процессы ПОЛ в слизистой ткани желудка отмечают и другие авторы [3, с. 26—28; 39, с. 194—195]. Shyamal K.Das и соавт. [37, с. 188—194] в эксперименте у крыс на модели аспириновой гастропатии изучали антиоксидантный эффект омепразола на слизистую гастродуоденальной зоны. Как утверждают авторы, при такой терапии значительно увеличивается активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи, которые в сравнительном аспекте изучали антиоксидантный эффект фамотидина, омепразола, лансопразола и мелатонина [36, с. 318—330; 33, с. 75—84].

Выводы

1. Одной из причин повреждения слизистой желудка индометацином является усиление процессов окислительного стресса.

2. Эналаприл, лизиноприл, каптоприл и омепразол оказывают при лечении гастропатии на слизистую желудка антиоксидантный эффект. По антиоксидантному действию наиболее эффективен каптоприл.

3. При комбинированном применении омепразола с иАПФ фармакодинамическое взаимодействие проявляется усилением антиоксидантного эффекта в виде аддитивного синергизма. Наилучшим является комбинированное применение омепразола с каптоприлом.

Список литературы:

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41—42.
2. Горева Л.А., Павликова Е.П., Киякбаев Г.К., Моисеев В.С. Клинико-гемодинамические эффекты сульфгидрильного ингибитора АПФ зофеноприла и его влияние на уровень оксидативного стресса, инсулинорезистентность при раннем применении у больных сахарным диабетом и острым инфарктом миокарда // Клин.фармакол. и терапия. — 2009. — № 6. — С. 142—143.
3. Даминов Ш.Н., Иноятова Ф.Х. Сравнительная оценка действия кваматела и омеза на систему глутатиона различных отделов пищеварительной системы при экспериментальной язве двенадцатиперстной кишки // Экспер. и клин. фармакол. — 1998. — № 4. — С. 26—28.
4. Ена Л.М., Чаяло П.П., Приходько В.Ю. и др. Длительное применение эналаприла и гидрохлортиазида у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста: влияние на системную и интракардиальную гемодинамику, перекисное окисление липидов // Український кардіологічний журнал. — 2002. — № 2. — С. 50—54.
5. Задионченко В.С., Лексина К.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на оксидативный стресс, функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда // Кардиология. — 2009. — № 7—8. — С. 32—37.
6. Зайлобидинов О.Г., Зияев Ю.Н., Камилова Н.К. и др. Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2009. — № 3. — С. 42—45.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарянц М.Л. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. мед. — 2001. — № 3. — С. 4—7.
8. Ковалева М.В., Афонин В.Ю., Шилов В.В. и др. Оценка гипотензивного эффекта и побочного действия генерического препарата лизиноприл // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Рос.науч. конф. с междунар. участием. СПб, 2011. — С. 17.
9. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М. Медицина, 1980. — 210 с.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 12—15.
11. Курята А.В. Возможности антиоксидантной защиты мембран эритроцитов у больных гипертонической болезнью пожилого возраста под влиянием терапии каптоприлом // Клин. геронтол. — 2001. — № 5—6. — С. 10—13.

12. Мешишен И.Ф., Васильев С.В. Влияние индометацина и вольтарена на окисление и восстановление глутатиона в печени белых крыс // Фармакол. и токсикол. — 1985. — № 1. — С. 28—30.
13. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Определение активности супероксид-дисмутазы // Клин. и экспер. медицина. — 1978. — № 6. — С. 7—11.
14. Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, — № 1. — С. 36—38.
15. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2009. — № 1. — С. 57—62.
16. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Бугримова М.А. Первый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл: механизмы кардиопротективных эффектов и клиническая эффективность // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, — № 3. — С. 170—176.
17. Пристром М.С., Сушинский В.Э. Современный взгляд на значение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии у пожилых // Мед.новости. — 2004. — № 8. — С. 3—6.
18. Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., Зяблицев С.В. и др. Экспериментальный ревматоидный артрит // Ревматология. — 1991. — № 3. — С. 36—40.
19. Тимошин С.С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта//Материалы XVI сессии Академической школы-семинара им. А.М. Уголева и современные проблемы физиологии и патологии пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 38—43.
20. Arai H., Mizuo M., Marubuchi S. Effect of T-593 on gastric bleeding and lesions induced by indomethacin and water-immersion stress in rats: improving effect of T-593 on reduced gastric mucosal blood flow in rats // Nippon Yakurigaku Zasshi. — 1998. — Vol. 112, — № 2. — P. 117—124.
21. Armstrong C.P., Whitelaw S. Death from undiagnosed peptic ulcer complications: a continuing challenge // Brit. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 1212—1214.
22. Bell A.E., Sellers L.A., Allen A., Cunliffe W.J. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of protivolizis disulfide reduction, bile, acid, ethanol, and hypertonicity on mucus gel structure // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 88, — № 1. — P. 269—280.
23. Berry C., Hamilton C., Brosnan M. et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries // Circulation. — 2000. — Vol. 18. — P. 2206—2212.

24. Cominacini L., Pasini A., Garbin U. et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cell by reducing reactive oxygen species // *Amer. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15 (10 Pt1). — P. 891—895.
25. De Cavanagh E., Insera F., Ferder L et al. Enalapril and captopril enhance glutathione-dependent antioxidant defenses in mouse tissues // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — № 3. — P. 572—577.
26. De Nigris F., D'Armiento F.P., Somma P et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to «in vitro» oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice // *Int. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 81, — № 2—3. — P. 107—115.
27. Elliott H., Ferris R., Giraud A. et al. Indomethacin damage to rat gastric mucosa is markedly dependent on luminae // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23, — № 5. — P. 432—434.
28. Gurer H., Neal R., Yang P. et al. Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats // *Hum. Exp. Toxicol.* — 1999. — № 1. — P. 27—32.
29. Gvozdjaková A., Šimko F., Kucharská J. et al. Captopril increased mitochondrial coenzyme Q10 level, improved respiratory chain function and energy production in the left ventricle in rabbits with smoke mitochondrial cardiomyopathy // *J. Biofactors.* — 1999. — Vol. 10, — № 1. — P. 61—65.
30. Hawkey CJ., Swannell A.J., Eriksson S. et al. Lower frequency of gastroduodenal ulcers and erosions and dyspeptic symptoms in NSAID users during maintenance with omeprazol compared with ranitidine // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. A131.
31. Inukai T., Yoshida N., Wakabayashi S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers effectively and directly potentiate superoxide scavenging by polymorphonuclear leukocytes from patients with type 2 diabetes mellitus // *Amer. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 329, — № 5. — P. 222—227.
32. Kedziofa-Komatowska K., Luciak M., Paszkowski J. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: effect of treatment with angiotensin convertase inhibitors // *IUBMB Life.* — 2000. — № 4. — P. 303—307.
33. Kobayashi T., Ohta Y., Inui K. et al. Protective effect of omeprazole against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats // *Pharmacol. Res.* — 2002. — Vol. 46, — № 1. — P. 75—84.
34. Munzel T., Keaney J.F. Are ACE inhibitors a «magic bullet» against oxidative stress? // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, — № 13. — P. 1571—1574.
35. Pagan-Carlo L., Garcia L. et al. Captopril lowers coronary venous free radical concentration after direct current cardiac shocks // *Chest.* — 1999. — № 2. — P. 484—487.

36. Sener-Muratoglu G., Paskaloglu K., Arbak S. et al. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46, — № 2. — P. 318—330.
37. Shyamal K., Chandan R. The protective role of Aeglemarmelos on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: A possible involvement of antioxidants. // *Saudi J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, — № 3. — P. 188—194.
38. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // *Cardiovasc. Drug. Rev.* — 1999. — Vol. 17, — № 2. — P. 115—133.
39. Tasse D.P. Protective value of diphenylhydantoin and vitamin A against stress ulcer // *Canad. J. Surg.* — 1982. — Vol. 25, — № 2. — P. 194—195.
40. Wallace J.L., Bak A., Webb A., Mckhight H. et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 101—109.
41. Yoshino T., Kimoto A., Kobayashi S. et al. Pharmacological profile of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor // *Arzneimittelforsch.* — 2005. — Vol. 55, — № 7. — P. 394—402.
42. Zuhair H., Abdel-Fattah A., El-Sayed M. Pumpkin-seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats // *Pharmacol. Res.* — 2000. — № 5. — P. 555—563.

СЕКЦИЯ 2.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

2.1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

АТОМНО-АБСОРБЦИОННЫЙ И АТОМНО-ЭМИССИОННЫЙ МЕТОДЫ АНАЛИЗА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ — ЖИМОЛОСТИ ИЛИЙСКОЙ И ЖИМОЛОСТИ АЛТАЙСКОЙ, СЕМЕЙСТВА GARRIFOLIACEAE

Саякова Галия Мырзагалиевна

*канд. мед. наук, доцент Казахский национальный медицинский
университет им. С.Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, г. Алматы
E-mail: avicenna.kz@bk.ru*

Дроздова Ирина Валерьевна

*канд. биол. наук,
старший научный сотрудник Ботанического сада им. В.Л. Комарова,
РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: Alyssum7@gmail.com*

ATOMIC ABSORPTION AND ATOMIC-EMISSION METHODS OF ANALYSIS OF PLANT MATERIALS — HONEYSUCKLE AND HONEYSUCKLE ILI ALTAIC, FAMILY GAPRIFOLIACEAE

Sayakova Ghalia Myrzagalievna

*cand. honey. Science, Associate Professor Kazakh national medical
university after S.D. Asfendiyarov,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

Irina Valeryevna Drozdova

*cand. b.n. star. researcher, senior researcher, Bot. garden
after V.I. Komarova,
Russia, St. Petersburg*

АННОТАЦИЯ

Нами проведен анализ по определению содержания тяжелых металлов в растениях: жимолость илийская и жимолость алтайская. Использованы атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы. В результате экспериментальных работ обнаружены тяжелые металлы (Zn, K, Mg, Mn, Fe и т. д.) имеющие определенное фармакологическое действие. Самые опасные для организма человека элементы (As, F, Hg) не обнаружены, что свидетельствует о качественном растительном сырье, пригодного для медицинского применения.

ABSTRACT

We conducted an analysis to determine the content of heavy metals in plants: Honeysuckle Iliyskaya and honeysuckle Altai. Used atomic absorption and atomic-emission methods. As a result of experimental works found heavy metals (Zn, k, Mg, Mn, Fe, etc) with some drugs. The most dangerous for human body elements (As, F Hg) were found, indicating the quality of vegetable raw materials, suitable for medical applications.

Ключевые слова: тяжелые металлы; растительное сырье; жимолость илийская и жимолость алтайская; атомно-абсорбционный; атомно-эмиссионный метод.

Keywords: heavy metals; vegetable prices; honeysuckle of iliyskaya and honeysuckle is Altaian; atomic absorption; atomic-emission method.

В последнее время для лечения различных заболеваний в Республике Казахстан широкое применение в медицине нашли препараты из природного лекарственного растительного сырья.

Объектами нашего исследования были отечественные лекарственные растения — жимолость илийская и жимолость алтайская, семейства *Garryfoliaceae*, необходимые для разработки новых лекарственных форм. Эти растения давно известны в народной медицине, жимолость алтайская с XVII века, жимолость илийская с 1958 года. В основном изучены плоды различных сортов, мало изучены листья, цветки и стебли. И используемые растения жимолости, даже плоды, в качестве лекарственного растительного сырья до сих пор не стандартизованы, поэтому официально на всех медицинских рынках нет готовых лекарственных форм. В основном вышеуказанное сырье используют в странах ближнего и дальнего зарубежья в ограниченных количествах в виде «Бадов» или как домашнее средство: варят варенье, желе, сиропы, муссы, пекут пироги и т. д. Про жимолость часто говорят, но большая часть населения мало знакома и до конца не информирована о многих уникальных свойствах сырья. Поэтому, давно назрела необходимость по выращиванию этого чудодейственного (ранозаживляющего, противовоспалительного, антидиабетического и т. д. действия) лекарственного растительного сырья в крупных масштабах в форме плантаций и разработки из него различных лекарственных форм (сиропов, аэрозолей и т. д.) для широкого внедрения в медицинскую практику. Тем более, отечественное сырье пригодное для использования нашим населением, решает одновременно и другую важную проблему по замещению импорта. Результаты нашего анализа показали, что наше сырье содержит флавоноиды, полисахариды, витамины и т. д. [14 с. 104—107] и [15 с. 107—110]. Поэтому, целью нашего дальнейшего изучения, было проведение диагностики микро- и макроэлементного состава в надземной части лекарственного растительного сырья (цветках, листьях, стеблях) — жимолости илийской и жимолости алтайской на базе методов атомно-абсорбционной (ААС) и атомно-эмиссионной спектроскопии в режиме пламенной и электротермической атомизации.

Минеральное питание растений — жимолости илийской и жимолости алтайской, семейства *Garryfoliaceae*, необходима для нормального функционирования протоплазмы клеток; для структурной организации и активности живых клеток, в первую очередь благодаря участию химических элементов в реализации энергии; для регуляции процессов обмена. Для этого, мы изучили и проработали материалы по определению тяжелых металлов в намеченных нами объектах. В основном ранее изданные работы некоторыми

авторами, были посвящены содержанию микроэлементов в некоторых плодах жимолости, однако не наших видов.

Известно, что необходимые для роста и репродукции высших растений, элементы состоят из двух больших групп: макро и микроэлементов. К первой группе относятся С, Н, О, N, P, S, K, Mg, Ca, Cl и в ряде случаев Na; вторая включает Fe, Mn, Cu, Mo, Zn, В, а также, возможно Со и V. Причем у большинства растений около 95 % сухого вещества составляют С, Н, О, N, 4 % — P, K, Ca, Mg, S, Cl, Na, Si, Al. Всего 1 % приходится на микроэлементы, в числе которых есть, как необходимые, так и просто «полезные».

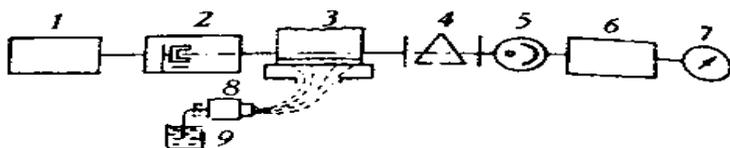
Основная функция многих микроэлементов связана с участием их в каталитических процессах в качестве активаторов различных ферментных реакций. Особенно велико значение микроэлементов в этих случаях, а также K, Mg, Ca. Последние три элемента в большой степени определяют структурную организацию протоплазмы и ее пограничных мембран. Со структурой клетки в основном связана и роль азота, серы и фосфора. Азот входит в состав молекул белка и нуклеиновых кислот; серу содержат аминокислоты, витамины; фосфор участвует в построении нуклеиновых кислот, нуклеотидов, фосфолипидов; кроме того, он незаменим в промежуточном обмене — реакциях гликолиза, аэробной фазы дыхания, восстановления углерода при фотосинтезе, а также в утилизации, переносе и реализации энергии обмена. Их содержание в организме определяется в тысячных долях процента. Можно о каждом отдельном элементе давать информацию, но следует отметить главное, что нормальная жизнедеятельность организма в определенных количествах без минеральных солей не возможна. Вместе с тем, необходимо помнить о содержании вредных элементов (кадмий, свинец) для организма человека, которые обладают кумулятивными свойствами. Так например, свинец оказывает разрушительную силу на костные суставы организма, осаждаются в печени и почках. У детей вызывает умственную отсталость, хроническое заболевание мозга. Но и в то же время, минимальное количество свинца используют в медицине для защиты пациента от рентгеновского излучения.

Для определения содержания тяжелых металлов были использованы атомно-абсорбционный (ААС) и атомно-эмиссионный (АЭС) методы. Используемый ААС метод — основан на свойстве атомов химических элементов, образующихся при распылении растворов используемых веществ в «холодном» пламени (ацетилен-воздух, пропан-воздух), абсорбировать свет определенной длины волны. Для этого монохроматический свет с длиной волны,

соответствующей центру линии поглощения, пропускали через поглощающий слой паров. Наибольшее поглощение наблюдалось для линий, соответствующих поглощательным переходам с нижнего невозбужденного уровня (резонансные линии).

Источником света в ААС-анализе служит специфический фоновый облучатель, который представлен блоком электронных ламп, изготовленных с применением соответствующего металла. Излучение этих ламп давали достаточно узкие резонансные линии определяемого элемента. Для получения поглощающего слоя атомов использовали, так же, как и в эмиссионном пламенно-фотометрическом анализе пламя. В качестве поглощающей ячейкой применялась щелевая горелка. Интенсивность излучения газоразрядных ламп низкого давления после прохождения света через пламя горючего газа и абсорбции его атомами исследуемого элемента регистрировалась фотоэлектрически. Величина поглощения измерялась в единицах оптической плотности, которая служила мерой концентрации определяемого элемента. Необходимая для измерения линия, излучаемая в спектре источника, выделялась с помощью спектрального прибора (монокроматора), который помещался между источником пламени и фотоумножителем. Следует отметить, что спектрофотометры для атомно-абсорбционного анализа обычно состоят из тех же основных блоков, что и приборы для абсорбционных измерений в молекулярной спектроскопии: источника света, спектрального прибора и регистрирующего устройства. В ААС-анализе использовали источники с линейчатым спектром; ими могут быть лампы с полыми катодами. На практике наиболее распространены газоразрядные запаянные лампы с неохлаждаемыми полыми катодами; их обычно заполняют инертными газами (аргоном, гелием, неоном). Наибольшую интенсивность резонансных линий Co , Cu , Fe , Mo обеспечивает неон, Ca -аргон. В основном на практике используют призмные монохроматоры для видимой области (УМ-2), монохроматоры от спектрофотометров с кварцевой призмой и др. В качестве приемника в большинстве регистрирующихся схем был использован электронный фотоумножитель, сигнал с которого регистрировался непосредственно гальванометром. Применяемый нами прибор ААС состоит из стандартных блоков: источника света, горелки, распылителя, монохроматора, фотоумножителя, милливольтметра, П-образного фильтра, источника питания фотоумножителя, стабилизатора и подключенного к прибору ААС компьютера в запрограммированной системе в «Excel» программе.

Схема и прибор атомно-абсорбционный представлены на рис. 1 и 2.



*Рисунок 1. Схема атомно-абсорбционного спектрофотометра:
1 — высоковольтный стабилизатор; 2 — лампа с полым катодом;
3 — горелка; 4 — монохроматор; 5 — фотоэлектронный
умножитель; 6 — усилитель; 7 — регистратор; 8 — распылитель;
9 — анализируемая проба*



Рисунок 2. Атомно-абсорбционные приборы

Сбор растительного материала проводили в 2010—1013 гг. в последней декаде июня и во второй половине августа. Для определения городского «условно фонового» загрязнения пробы отбирали в парках Ботанических садов.

Для проведения ААС метода вначале проводили подготовительную работу: обрабатывали кварцевые чашки, тщательно промывали их водой очищенной, высушивали, взвешивали вначале пустую тару, потом с сырьем. Надземные части лекарственного растительного сырья (цветки, листья, стебли): жимолости илийской и жимолости алтайской в отдельности, высушивали в термостате при температуре 70° С. Затем измельчали, навеску сухого материала (при 2 повторности) озольяли в муфельной печи при температуре 450° С, золу растворяли при нагревании в 6 мл 2М HCl и доводили объем полученного раствора до 25 мл. В положенных случаях, в зависимости от металла делали разведения и обязательно учитывали при количественных расчетах. Проанализировано 2 вида растений (цветки, листья, стебли) — по 12 образцов. 13 образцы были контрольные, содержание тяжелых металлов определяли атомно-абсорбционным методом на приборах «Квант АФА» и «OOS». Ошибка определения не превышала 3 %.

Таблица 1.

Результаты анализа содержания тяжелых металлов в сырье жимолости илийской и жимолости алтайской, проведенные методами ААС и АЭС

Элементы	Длина волны (λ)	Органы растения					
		цветки		листья		стебли	
	нм	1	2	1	2	1	2
K	766,4 { 404,4 404,7	1,41	2,68	1,10	2,71	1,21	1,28
Mg	285,2	0,24	0,28	0,45	0,80	0,23	0,31
Fe	248,3	180,41	330,56	53,70	144,85	121,03	56,29
Zn	213,9	19,76	29,73	25,88	45,74	37,93	34,22
Mn	279,5	30,73	47,44	48,21	100,65	38,08	39,44
Cu	324,8	5,96	8,63	4,77	5,31	4,88	5,99
Pb	283,3	—	—	—	—	0,001	0,001
Cd	288,8	-	-	0,36	0,21	0,39	0,39
Ni	232,0	0,92	1,92	—	—	—	—
As, F, Hg – н/о							

Примечание: K, Mg — %; микроэлементы — мг/кг.

1 — жимолость илийская, 2 — жимолость алтайская

Выводы: Результаты анализа показали, что изучаемые нами объекты содержат кладезь макро- и микроэлементов. При сверке с данными СанПиНа, выявленные количества тяжелых металлов, не превышают предельно-допустимых норм. Содержание калия, магния, цинка, марганца и железа в изучаемом сырье оказывают определенное фармакологическое действие, которое надо использовать с лечебной целью в медицине. При этом следует особое внимание обращать на используемую почву, своевременную обработку сырья удобрениями во избежание содержания даже следов — кадмия и свинца. По мере созревания плодов, будут продолжаться начатые научные исследования этого растения. Используемые ААС и АЭС — современные методы обладают высокой чувствительностью, универсальностью, простотой в работе. Эти анализы практически позволяют полностью избежать спектральных и химических помех. Поэтому повышается точность определения, упрощается подготовка испытуемых растворов и ход анализа.

Особую благодарность выражаем Алексеевой-Поповой Н.В., заведующей лаборатории экологии растительных сообществ Ботанического сада им. В.Л. Комарова г. Санкт-Петербурга за содействие в проведении научных исследований по жимолости.

Список литературы:

1. Боярских И.Г. Результаты эколого-географического испытания сортообразцов *Lonicera caerulea* // Сиб. Вестник сельскохозяйственной науки, — 2006, — № 5. — С. 32—38.
2. Боярских И.Г. Особенности морфоструктуры куста жимолости синей в связи с продуктивностью // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки, — 2007, — № 12. — С. 66—73.
3. Боярских И.Г., Кукушкина Т.А. Влияние геологической активности на увеличение полиморфизма ценных для интродукции признаков жимолости синей // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, — 2009, — № 12(62). — С. 28—33.
4. Боярских И.Г., Куликова А.И. Жизнеспособность пыльцы и мейоз при микроспорогенезе у *Lonicera caerulea* L. s.l. в условиях лесостепи Приобья // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, — 2011, — № 1(75). — С. 39—44.
5. Боярских И.Г., Юшкова Ю.В., Черняк Е.И., Морозов С.В. Содержание биологически активных фенольных соединений в плодах *Lonicera caerulea* L. Различного происхождения в условиях лесостепи Приобья // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, — 2011 а, — № 3(77). — С. 39—46.

6. Боярских И.Г., Васильев В.Г., Кукушкина Т.А. Изменение метаболизма *Lonicera caerulea* L. В тектонически активной зоне Горного Алтая (Северо-Чуйский хр.) // Растительный мир Азиатской России. — 2011б, — № 2. — С. 114—119.
7. Клепцова И.А., Волкотруб Л.П., Караваев Н.Р. Особенности техногенного загрязнения лекарственных растений // Фармация, — 2001 — № 5. — с. 28.
8. Обухов А.И., Плеханова О.И. Атомно-абсорбционный анализ в почвенно-биологических исследованиях. М.: Изд-во Моск. Ун-та, 1991. — 183 с.
9. Погиба С.П. Жимолость // Книга, Библиотека лекарственных растений М., издательство «Агропромиздат», 1987 г. — с. 110.
10. Петров Н.В. Определение микроэлементов и примесей тяжелых металлов в лекарственных средствах // Фармация. — 2003 — № 5. — с. 30—33.
11. Плахова Л.В. Атомно-абсорбционный анализ как основа доказательной медицины для задач оптимизации фармацевтической помощи. // Журнал «Фармация», — № 6, — 2013., — с. 54—56.
12. Пупышев А.А. Атомно-абсорбционные спектрометры высокого разрешения с непрерывным источником спектра // Аналитика и контроль: научно-прикладной журнал по аналитической химии и аналитическому контролю. «Уральский государственный технический университет». — 2008. — № 3—4, — том 12.
13. Пупышев А.А. Атомно-абсорбционный спектральный анализ. Москва: Техносфера, 2009 — 784 с., ISBN 978-5-94836-231-1.
14. Саякова Г.М. Качественное обнаружение и количественное определение флавоноидов в жимолости илийской и жимолости алтайской // Сборник научных трудов научно-методической конференции «11 Гаммермановские чтения», 3—6 февраля 2014, СПб., 2014 г — с. 104—107.
15. Саякова Г.М. Количественный анализ флавоноидов в наземной части жимолости илийской и жимолости алтайской // Сборник научных трудов научно-методической конференции «11 Гаммермановские чтения», 3—6 февраля 2014, СПб., 2014 г — с. 107—110.
16. Boyarskikh I.G., Shitov A.V. Intraspecific Variability of Plants: The Impact of Active Local Faults // Man and the Geosphere / New York: Nova Science Publishers, Inc. 2010. — P. 145—167.
17. Welz B., Becker-Ross H, Heitmann U, Florek S. High-resolution continuum source AAS. The better way to do atomic absorption spectrometry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005. — 295 p.
18. Welz B. Borges D.L.G., Lepri F.G., Vale M.G.R., Heitmann U. High-resolution continuum source electrothermal atomic absorption spectrometry An analytical and diagnostic tool for trace analysis // Spectrochim. Acta. Part B. — 2007. — V. 62. — P. 873—883.

19. Welz B. High-resolution continuum source AAS: the better way to perform atomic absorption spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. — 2005. — V. 381. — P. 69—71.
20. Welz B. Background absorption and background correction – the Achilles heel of AAS. Analytik Jena AG, 2007. P. 7. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.fkv.com/lenee2/analyticjena2/ppes_aj/Background_Welz.pdf.

2.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИВЛЕЧЕНИЯ ИНВЕСТИЦИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Жакипбеков Кайрат Сапарханович

*PhD докторант, Казахский Национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, г. Алматы
E-mail: kairat_phd@mail.ru*

Датхаев Убайдилла Махамбетович

*д-р. фармацевт. наук, декан Фармацевтического факультета,
профессор Казахского Национального медицинского университета
им. С.Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, г. Алматы
E-mail: u.datxaev@mail.ru*

Жумабаев Нарбек Жумабаевич

*канд. фармацевт. наук, декан Фармацевтического факультета,
профессор Южно-Казахстанской государственной
фармацевтической академии,
Республика Казахстан, г. Шымкент
E-mail: medet_6688@mail.ru*

Сакипова Зурияда Бектемировна

*д-р фармацевт. наук, руководитель модуля «Фармацевт-технолог»,
профессор Казахского Национального медицинского университета
им. С.Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, г. Алматы
E-mail: sakipova@archipelag.kz*

CURRENT STATUS OF ATTRACTING INVESTMENT IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY OF KAZAKHSTAN

Kairat Zhakipbekov

*PhD doctoral candidate,
Asfendiyarov's Kazakh National Medical University,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

Ubaidilla Datkhayev

*Doctor of Pharmacy, Dean of Pharmacy Pharmacy, professor of the
Asfendiyarov's Kazakh National Medical University,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

Narbek Zhumabayev

*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Dean of the Faculty of Pharmacy,
professor of South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy,
Republic of Kazakhstan, Shymkent*

Zuriyadda Sakipova

*Doctor of Pharmacy, the module leader "Pharmacist-technologist",
professor of the Asfendiyarov's Kazakh National Medical University,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

АННОТАЦИЯ

Постановлением Правительства Республики Казахстан утвержден «Программа по привлечению инвестиций, развитию специальных экономических зон и стимулированию экспорта в РК на 2010—2014 годы». Цель данной Программы — создание привлекательных условий для прямых инвестиций. Одной из задач, является совершенствование условий привлечения инвестиций и продвижение положительного инвестиционного имиджа Казахстана. В данной статье во исполнение поставленных задач Программы показаны инвестиционные возможности Республики Казахстан и современное состояние привлечение инвестиций в регионы.

ABSTRACT

Government of the Kazakhstan approved the «Program to attract investment, the development of special economic zones and export promotion in the Republic of Kazakhstan for 2010—2014». The purpose of this program is, creating an attractive environment for foreign direct investment. One

of the objectives is to improve conditions to attract investment and promote a positive investment image of Kazakhstan. In this article, pursuant to the objectives of the program showed the investment opportunities of the Kazakhstan and the current state of the attraction of investments to the regions.

Ключевые слова: Инвестирование; фармацевтическая промышленность; GMP; таможенный союз; основной капитал.

Keywords: Investment; pharmaceutical industry; GMP; Customs union; fixed capital.

Привлечение инвестиций является одним из наиболее важных факторов, определяющих экономический рост и повышение конкурентоспособности национальной экономики, а также способствующих ее интеграции в мировые производственные процессы. Приток иностранных инвестиций в экономику принимающей страны может ускорить развитие предприятий, повысить качество человеческого капитала, создать новые рабочие места, привлечь передовые технологии и стимулировать их распространение в смежные отрасли. Поэтому в последние два десятилетия отмечается усиление конкуренции за глобальные инвестиции, что, в свою очередь, ставит перед государством задачу по разработке и проведению комплексных мер экономической политики, направленных на повышение привлекательности страны для инвестиций [1].

В настоящее время развитие фармацевтической промышленности в Республике Казахстан предусматривает проведение комплекса организационных, экономических, технологических, управленческих мероприятий, направленных на проектирование, строительство и внедрение в эксплуатацию фармацевтических производств, внедрение технологий производства, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы на разработку и освоение производства новых конкурентоспособных лекарственных препаратов, создание сырьевых баз в регионах из отечественного лекарственного растительного сырья, подготовку кадров для фармацевтического производства в соответствии GMP, что требует значительных финансовых вложений [2, с. 56—59].

Организация обеспечения проекта инвестиционными ресурсами является одной из задач фармацевтической промышленности и имеет одно из ключевых значений для решения проблем развития фармацевтической промышленности.

Фармацевтическая отрасль является исключительно наукоемкой. В производстве лекарственных средств, используются результаты многолетних исследований специалистов различных отраслей науки [3, с. 31—34].

В 2010 году вступил в свою силу Указ Президента Республики Казахстан о Государственной программе форсированного индустриально-инновационного развития на 2010—2014 года. В рамках данной программы были разработаны отраслевые программы, одной из которых Постановление Правительства «Об утверждении Программы по привлечению инвестиций, развитию специальных экономических зон и стимулированию экспорта в Республике Казахстан на 2010—2014 годы». Целью программы являлся создание привлекательных условий для прямых инвестиций в несырьевые экспортоориентированные и высокотехнологичные производства и интеграция в мировую торговую систему. Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи: совершенствование условий привлечения инвестиций; продвижения положительного имиджа Казахстана, создание новых специальных экономических зон; содействие развитию и продвижению экспорту казахстанской продукции; оказание финансовой поддержки [1]. Одной из приоритетной отраслей для привлечения инвестиций в данной Программе обозначена фармацевтическая промышленность.

При исследовании привлечения инвестиции в фармацевтическую отрасль, необходимо учесть специфические особенности отрасли. В связи с этим исследования развития инвестиционных возможностей фармацевтической промышленности нами проведено с позиции региональной инвестиционной среды с учетом специфических особенностей фармацевтической отрасли.

При развитии фармацевтической промышленности региональная инвестиционная среда определяет систему методических и методических положений, приемов и способов, с помощью которых достигается более объективное отражение своеобразия региональных особенностей планирования, проектирования, управления инвестициями и экономического анализа.

Мы рассмотрим уровень привлечения прямых инвестиций в фармацевтическую отрасль с позиции основных показателей инвестиционной деятельности основного капитала.

По данным органов статистики объем инвестиций в основной капитал с 2003 года по 2011 года составил около 30,1 млрд. тенге. По сравнению с предыдущим годом инвестиция в основной капитал увеличился на 5,9 % и составил 5 010 231 тенге (Таблица 1). Из них к общему объему индекса источников финансирования инвестиции за счет бюджетных средств составило — 21 %, из средств иностранных инвесторов — 22 %, из заемных средств — 12 %, из собственных средств предприятий и организаций — 45 % (Таблица 2).

Таблица 1.

**Динамика основных показателей инвестиционной деятельности
в Республике Казахстан**

Годы	Инвестиции в основной капитал	
	млн. тенге	% к предыдущему году
2003	1327864	116,6
2004	1703684	123,1
2005	2420976	134,1
2006	2824523	111,1
2007	3392122	113,5
2008	4210878	114,8
2009	4585298	102,9
2010	4653528	97,0
2011	5010231	102,9

Таблица 2.

**Источники финансирования инвестиций в основной капитал
(в процентах к общему объему)**

Годы	Инвестиции в основной капитал	в том числе за счет			
		бюджетных средств	собственных средств пред- приятий и организаций	заемных средств	средств иностраннных инвесторов
2002	100	9	57	6	28
2003	100	12	60	6	22
2004	100	11	64	7	18
2005	100	12	56	8	24
2006	100	13	57	10	20
2007	100	16	49	17	18
2008	100	19	41	15	25
2009	100	19	33	11	37
2010	100	22	40	11	27
2011	100	21	45	12	22

Анализ индексов физического объема инвестиций в основной капитал по областям Республики Казахстан показал увеличение объемов инвестиций в основной капитал по сравнению с предыдущим годом: в Восточно-Казахстанской области на 57,9 %; в Акмолинской области — 39,8 %; Северо-Казахстанской области — 29,8 %; в Костанайскую — 22,9 %; в Алматинскую — 22,5 % и в Южно-Казахстанскую область на 18,9 %.

Но, тем не менее, наблюдается уменьшение объемов инвестиций в Кызылординскую область на 52,6 %, в Западно-Казахстанскую — 22,5 %, в Мангистаускую — 18,8 %, в Актюбинскую — 9,9 %, Атыраускую — 3,3 % и в Павлодарскую область на 0,6 % (Таблица 3).

Таблица 3.

**Индексы физического объема инвестиций в основной капитал
(в процентах к предыдущему)**

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Республика Казахстан	116,6	123,1	134,1	111,1	113,5	114,8	102,9	97,0	102,9
Акмолинская	106,9	149,0	146,1	109,0	220,5	127,8	99,1	67,8	107,6
Актюбинская	137,1	108,4	131,6	97,8	113,5	119,0	104,4	112,0	102,1
Алматинская	156,2	111,5	165,4	108,5	120,4	153,8	127,2	92,4	114,9
Атырауская	136,7	128,6	153,5	98,3	100,5	102,4	127,6	97,4	94,1
Западно-Казахстанская	61,8	69,0	97,5	111,5	167,2	114,8	104,9	91,2	68,7
Жамбылская	342,9	53,3	117,0	110,1	111,5	383,0	171,5	63,5	69,1
Карагандинская	105,2	137,6	147,3	83,1	108,1	129,5	96,5	93,0	112,4
Костанайская	145,3	140,0	121,0	106,4	142,0	104,8	106,0	93,2	116,1
Кызылординская	160,6	78,4	136,5	103,8	147,1	156,3	94,3	138,1	85,5
Мангистауская	122,1	126,9	132,6	152,2	103,9	141,9	77,2	111,8	93,0
Южно-Казахстанская	128,8	140,5	135,4	124,0	144,2	150,0	151,3	78,6	97,5
Павлодарская	159,8	117,9	143,3	177,6	102,7	106,3	106,2	105,7	105,1
Северо-Казахстанская	141,0	143,1	191,9	88,0	103,9	103,2	113,5	99,5	129,3
Восточно-Казахстанская	118,3	109,1	152,1	135,5	103,3	117,4	80,8	98,3	156,2
г. Астана	126,2	149,0	117,9	122,9	113,3	99,0	76,4	101,0	136,1
г. Алматы	103,0	157,7	111,9	120,1	109,3	90,0	75,4	100,4	100,6

По сравнению с предыдущим годом в странах СНГ Казахстан занимает 3-е положение по увеличению объема инвестиций в основной капитал. В Украине объем инвестиций в основной капитал по сравнению с предыдущим годом увеличился на 21,81 %, а в Туркменистане — 9,1 %.

Таблица 4.

**Индексы объема инвестиций в основной капитал
(в постоянных ценах) (в процентах к предыдущему году)**

	2007	2008	2009	2010	2011
Казахстан	108,2	104,6	102,1	97,0	102,9
Азербайджан	123,8	131,8	81,6	121,2	127,3
Армения	119,7	103,1	62,6	97,5	88,5
Беларусь	116,2	123,5	104,7	115,8	113,3
Кыргызстан	105,0	105,7	130,4	90,1	93,4
Молдова	120,7	101,7	65,0	116,4	111,31)
Россия	122,7	109,8	84,3	106,0	106,2
Таджикистан	215,2	140,9	82,2	112,6	105,0
Туркменистан	114,1	123,2
Узбекистан	125,8	134,1	124,8	109,2	107,9
Украина	129,8	97,4	58,5	99,4	121,21)

1) Январь-сентябрь к январю-сентябрю.

Таким образом, исследовав инвестиционные возможности Казахстана, можно отметить, что как среди стран СНГ, так и среди других — крупнейших развитых и развивающихся стран Казахстан занимает преимущественные позиции в активной конкурентной борьбе за привлечение инвестиционного капитала. И многие иностранные инвесторы уже признали факт высокой инвестиционной привлекательности страны и осуществляют инвестиции в экономику Казахстана. Но, тем не менее, сравнительный анализ инвестиционного потенциала регионов Республики Казахстан показывает, что некоторым регионам необходимо раскрыть инвестиционный потенциал, и тогда иностранные инвесторы активно будут осуществлять вложения своих средств.

Список литературы:

1. Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 октября 2010 года № 1145 «Об утверждении Программы по привлечению инвестиций, развитию специальных экономических зон и стимулированию экспорта в Республике Казахстан на 2010—2014 годы». [Электронный ресурс] — Режим доступа — URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1000001145>
2. Мешковский А.П., Самылина И.А., Пятигорская Н.В. Международная гармонизация в регулировании лекарственного рынка // Фармацевтический бюллетень. — 2011. — № 2(Март-апрель). — С. 56—59.
3. Павелковская Г.П. К вопросу внедрения GMP на фармпроизводствах Республики Казахстан // Фармацевтический бюллетень. — 2011. — № 2(Март-апрель). — С. 31—34.

СЕКЦИЯ 3.

МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

3.1. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НА МОДЕЛИ СЕРТОНИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕМЕННИКОВ

Бречка Наталья Михайловна

*канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии, Государственное Учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной Академии Медицинских Наук Украины»,
Украина, г. Харьков
E-mail: natalia_iper@mail.ru*

Стрельников Леонид Семенович

*профессор, д-р фармацевт. наук, заведующий кафедрой биотехнологии, Национальный фармацевтический университет,
Украина, г. Харьков
E-mail: biotech_ukrfa@mail.ru*

Малова Наталья Георгиевна

*д-р биол. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией фармакологии, Государственное Учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной Академии Медицинских Наук Украины»,
Украина, г. Харьков*

Калюжная Ольга Сергеевна

*канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры биотехнологии,
Национальный фармацевтический университет,
Украина, г. Харьков
E-mail: olga-kalyuzhnaya@mail.ru*

Стрилец Оксана Петровна

*канд. фармацевт. наук, доцент кафедры биотехнологии,
Национальный фармацевтический университет,
Украина, г. Харьков
E-mail: biotech_ukrfa@mail.ru*

Невзоров Вячеслав Павлович

*канд. биол. наук, старший научный сотрудник,
старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии,
Государственное Учреждение «Институт общей и неотложной
хирургии Национальной Академии Медицинских Наук Украины»,
Украина, г. Харьков*

**APPLICATION OF BIOGENIC STIMULANT
FOR CORRECTION OF REPRODUCTIVE
TRACT PATHOLOGY BY MODEL
OF SEROTONINE LESION OF TESTIS**

Natalya Brechka

*candidate of Science in Biology, Senior Staff Scientist of the Pharmacology
Laboratory, State Institution “V. Danilevsky Institute of Endocrine
Pathology Problems of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine”,
Ukraine, Kharkov*

Leoinid Strelnikov

*professor, Doctor of Science in Pharmacy, Head of the Department
of Biotechnology, National University of Pharmacy,
Ukraine, Kharkov*

Natalya Malova

*doctor of Science in Biology, Senior Staff Scientist,
Head of the Pharmacology Laboratory, State Institution
“V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Ukraine, Kharkov*

Olga Kalyuzhnaya

*candidate of Science in Pharmacy, Assistant of the Department
of Biotechnology, National University of Pharmacy,
Ukraine, Kharkov*

Oksana Strilets

*candidate of Science in Pharmacy, Associate Professor of the Department
of Biotechnology, National University of Pharmacy,
Ukraine, Kharkov*

Vyacheslav Nevzorov

*senior Staff Scientist, Candidate of Science in Biology, Senior Staff Scientist
of the Pathomorphology Laboratory, State Institution “Institute
of General and Emergency Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine”,
Ukraine, Kharkov*

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты по исследованию сперматогенной функции семенников, а также ультраструктурных изменений органелл клеток Сертоли и Лейдига, подверженных влиянию серотонина гидрохлорида и введению препарата «Биоглобин-У». Препарат «Биоглобин-У» на фоне серотонина гидрохлорида повышает активность репаративных и синтетических реакций, снижает степень митохондриальной дисфункции и катаболических процессов, а также активирует метаболизм клеток Лейдига, и значительно снижает количество очагов деструкции мембран эндоплазматического ретикулума, мембран ядра и митохондрий.

ABSTRACT

The results of study of ultrastructural changes in the Sertoli cells and Leydig's cells organelles after destructive influence of the serotonin hydrochloride and under influence “Bioglobin-U” have been presented. “Bioglobin-U” increases the activity and reparative synthetic reactions, reduced the degree of mitochondrial dysfunction and catabolic processes

and activate the Leydig cell metabolism, and significantly reduces the number of foci destruction membranes of the endoplasmic reticulum, mitochondrial, and membranes of nucleus on the background of serotonin hydrochloride.

Ключевые слова: ультраструктура клеток Сертоли и Лейдига; серотонина гидрохлорид; митохондриальная дисфункция; «Биоглобин-У».

Keywords: ultrastructure of Sertoli's cells and Leydig's cells; serotonin hydrochloride; mitochondrial dysfunction; "Bioglobin-U".

В последнее время фиксируется ухудшение репродуктивного здоровья населения большинства стран Европы, в том числе и Украины, и увеличение числа бездетных браков за счет мужского бесплодия, и это приводит к тому, что восстановление репродуктивной функции и лечение гипогонадизма различной этиологии становится все более актуальной проблемой. Для восстановления фертильности используются различные препараты (гормональные и негормональные), которые не всегда являются эффективными, или имеют большое количество побочных эффектов [3, с. 10—42, 13, с. 6—20]. Поэтому создание новых средств и терапевтических подходов к лечению репродуктивных нарушений — это главная задача.

В последние годы популярным является назначение препаратов биогенных стимуляторов (мумие, прополис, экстракт алоэ). Основной эффект их применения заключается в том, что они вызывают активацию различных систем организма, влияют на активность ферментов, иммунобиологическую реактивность, восстанавливают гормональный баланс, чем и объясняется широта диапазона их применения [15, с. 1307—1312, 12, с. 804—806]. Таким препаратом можно считать «Биоглобин-У» (протеинизированный водно-солевой экстракт плаценты человека в состав которого входят — полипептиды 3,5—7 %, аминокислоты 50—60 %, аминоксахара 4—5 %, гексуриновые кислоты 8—9 %) [11, с. 5—8, 9, с. 9—15, 14]. В урологической практике в последнее время его широко применяют при остром и хроническом простатите. Препарат «Биоглобин-У» препятствует дегрануляции тканевых базофилов [7, с. 9—15]. Однако, каким образом данный препарат влияет на морфофункциональное состояние семенников крыс неизвестно.

Целью работы было изучение сперматогенной функции и ультраструктуры семенников крыс при применении препарата

«Биоглобин-У» в условиях создания серотониновой модели гипогонадизма для патогенетического обоснования новых методов коррекции.

Материалы и методы

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс популяции Вистар с начальной массой 280—350 г. Животные были разделены на три группы: 1 гр. — отрицательный контроль (интактные крысы), 2 гр. — положительный контроль (контрольная патология — животные с серотониновым поражением яичек [2, с. 18—21]; 3 гр. — группа животных, которым за трое суток до начала введения серотонина гидрохлорида, на фоне введения серотонина (14 суток) и в течение трех суток после инъекций серотонина вводили препарат «Биоглобин-У» (производства компании ПАО «Фармстандарт-Биолек», г. Харьков) в дозе 200 мкл/кг. Серотонина гидрохлорид (Alfa Aesar ®) вводили в течение 14-ти суток подкожно в дозе 5 мг/кг.

Использовали быструю эвтаназию крыс на 21 сутки эксперимента, выделяли семенники. Семенники крыс всех групп фиксировали в 10 % растворе формалина, проводили в спиртах возрастающей прочности, заливали в целоидинпарафин [8]. На срезах, которые окрашивали гематоксилином и эозином, кроме обзорной микроскопии проводили морфометрическую оценку процесса сперматогенеза [10, с. 73—107].

Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани семенника подвергали предварительной фиксации в 2,5 % забуференном растворе глутарового альдегида в течение 5—6 часов при температуре 4 °С. После этого промывали в буферном растворе, окончательную фиксацию проводили в 1 % забуференном растворе четырех окиси осмия. Обезживание ткани проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Затем ткань пропитывали в смеси эпоксидных смол (эпон-аралдит) по стандартным методикам [4, 5, с. 1153—1157]. Полимеризацию блоков проводили в термостате при температуре 60 °С в течение 48 часов. Из полученных блоков, на ультрамикротоме УМТП-3М изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сеточки и, после контрастирования цитратом свинца, изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100БР при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Экспериментальные животные были выращены в питомнике ГУ «ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины» при естественном освещении и рационе, рекомендованном для данного вида животных, и питьевом режиме *ad libitum*. Исследования проводились в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются

с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) [6, с. 142—145].

Статистическую обработку цифровых данных проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни [9, с. 349—454].

Результаты и их обсуждение

При гистологическом исследовании яичек крыс группы отрицательного контроля (интактные крысы) обнаружено, что морфометрические параметры сперматогенеза указанной группы отвечали физиологической норме для этих животных [10, с. 73—107].

Количественный анализ процесса сперматогенеза у животных, получавших препарат «Биоглобин-У», свидетельствовал, что его характеристики достоверно улучшились по сравнению с контрольной патологией (серотониновая модель поражения семенников): количество стволовых клеток в канальцах увеличилось в 4 раза, численность канальцев с 12 стадии мейоза возросла в 3,57 раза, индекс сперматогенеза вырос в 2,8 раза, однако еще не достиг показателей интактного контроля.

Все это может происходить благодаря тому, что препарат «Биоглобин-У» содержит полипептиды, аминокислоты, гексуриновые кислоты, аминокислоты, которые способны влиять на энергетические звенья общего метаболизма и восстанавливать состояние, вызванное введением серотонина гидрохлорида [7, с. 9—15, 11, с. 5—8].

Серотонин вызывает спазм сосудов, нарушение трофики и угнетение поддерживающих клеток, и, как следствие, замедление дифференцировки половых клеток, нарушение морфоструктуры яичек. При таких условиях снижается резерв спермиогенеза (дифференцировки сперматид в сперматозоиды), что приводит к уменьшению индекса сперматогенеза, а следовательно, уменьшается концентрация сперматозоидов. Введение животным препарата «Биоглобин-У» в лечебно-профилактическом режиме на фоне серотонина гидрохлорида положительно повлияло на состояние семенников большей части самцов крыс этой группы. В извитых семенных канальцах отсутствовали признаки асперматогенеза, дистрофии поддерживающих и половых клеток, не наблюдалось изменения размеров канальцев. Процесс сперматогенеза в различных канальцах прослежен до стадии поздних сперматид и сперматозоидов (рис. 1).

Нормализующее действие «Биоглобина-У» по восстановлению морфологического состояния семенников крыс, подвергшихся серотониновому поражению, можно объяснить тем, что препарат

оказывает биостимулирующее, антиоксидантное, рассасывающее и репаративное действие, восстанавливает трофику яичек, активацию клеток Лейдига и косвенно стимулирует клетки Сертоли [9, с. 9—15].

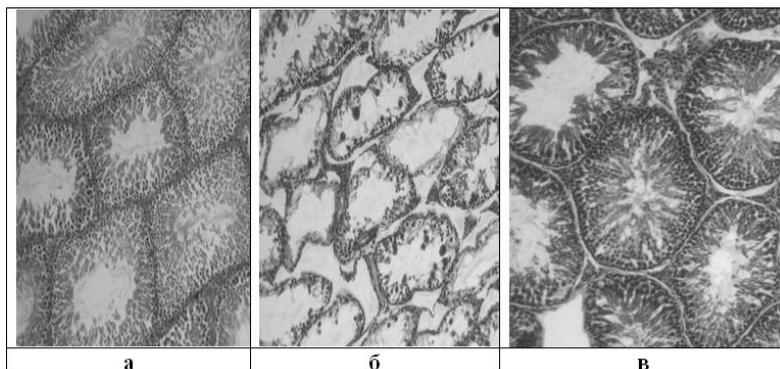


Рисунок 1. Семенники самцов крыс. Микрофото: окрашено гематоксилин-эозином $\times 100$: а. — интактные самцы крысы — нормальный размер семенных канальцев, половые клетки представлены в полном объеме; б. — после введения серотонина гидрохлорида — опустошение семенных канальцев, уменьшение их размера, расширение межканальцевого пространства; в. — после введения «Биоглобина-У» на фоне серотонина. Нормальное состояние семенных канальцев, половые клетки не изменены

Доказательством восстанавливающего действия исследуемого препарата служило проведенное электронно-микроскопическое исследование ультраструктурной организации поддерживающих эпителиоцитов и интерстициальных эндокриноцитов семенников крыс после воздействия серотонина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг, показавшее развитие дистрофических и деструктивных нарушений субмикроскопической организации органелл, а также сперматогенных клеток различной стадии дифференцировки. Подробное описание субмикроскопической организации этих клеток описано нами в ранее опубликованных работах [1, с. 73—79].

После введения «Биоглобина-У» на фоне серотонина гидрохлорида исследование субмикроскопической организации поддерживающих эпителиоцитов выявило полиморфные изменения органелл. Значительная часть клеток Сертоли приобретала типичное

строение с наличием слабо выраженных дистрофических нарушений, которые носили адаптационно-компенсаторный характер.

Ядра таких эпителиоцитов содержали преимущественно деконденсированный хроматин, гранулы которого были диффузно рассеяны по кариоплазме. Ядерная мембрана образовывала инвагинации различной глубины и не содержала очагов лизиса. В цитоплазме располагались многочисленные митохондрии, имеющие электронно-плотный матрикс и достаточно большое количество крист. Некоторые митохондрии принимали «гантелевидную форму», что указывало на активацию процесса деления этих органелл (Рис. 2а).

Гладкий эндоплазматический ретикулум хорошо развит, его цистерны электронно прозрачны. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи умеренно гипертрофирован. В области его локализации обнаруживались включения липидов и фагоцитированного материала. Цитоплазматическая мембрана обладала структурой, присущей элементарной мембране.

В препаратах встречалось небольшое количество поддерживающих эпителиоцитов, ультраструктура которых дистрофически, а иногда и деструктивно нарушена.

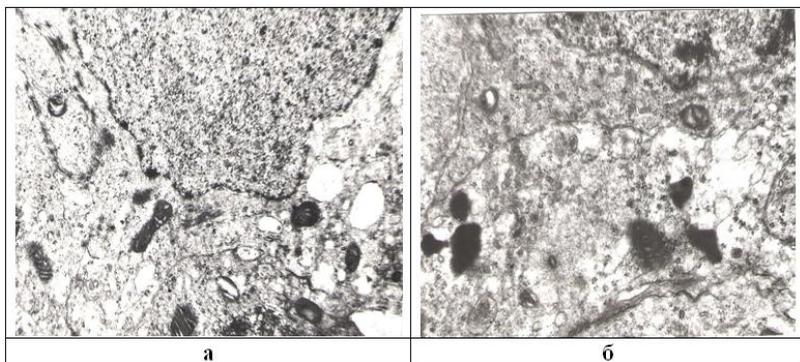


Рисунок 2. Ультраструктура поддерживающих эпителиоцитов семенников крыс, получавших «Биоглобин-У» на фоне серотонина гидрохлорида: а — делящиеся митохондрии. $\times 31000$. б — включения липидов в цитоплазме. $\times 36000$

Ядра этих эпителиоцитов содержали преимущественно конденсированный хроматин, глыбки которого локализовались по периферии матрикса. Ядерная мембрана сильно разрыхлена, а иногда очагово разрушена. Агранулярный эндоплазматический

ретикулум вакуолизирован, его мембраны разрыхлены. В цитоплазме присутствовало небольшое число рибосом и полисом.

Митохондрии располагались в цитоплазме в виде скоплений. Матрикс митохондрий имел высокую электронную плотность и гомогенную структуру. Кристы сильно укорочены. Наблюдается очаговое разрыхление и лизис наружных мембран митохондрий.

В базальном отделе цитоплазмы клеток Сертоли располагались включения липидов. Цитоплазматическая мембрана осmioфильна и утолщена (Рис. 2б). Гладкий эндоплазматический ретикулум представлен в виде очень крупных электронно-прозрачных вакуолей. Зачастую наблюдалась фрагментация его мембран. В цитоплазме практически отсутствовали рибосомы и полисомы.

Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи редуцирован. Его гладкие мембраны дезорганизованы. Гиалоплазма клеток Сертоли имела очень низкую электронную плотность.

Ядра интерстициальных эндокриноцитов после введения «Биоглобина-У» на фоне серотонина гидрохлорида содержали хроматин как в конденсированной, так и в деконденсированной формах. Ядерная мембрана очагово разрыхлена, имеет мелкие и глубокие инвагинации. Перинуклеарные пространства несколько расширены. Очаги деструкции ядерной мембраны практически отсутствовали.

Митохондрии в клетках Лейдига варьировали по размерам и форме в широких пределах. Часто обнаруживались митохондрии находящиеся на различных стадиях деления. Матрикс митохондрий имел высокую электронную плотность и содержал многочисленные трубчатые кристы. Очень редко встречались митохондрии с очагами лизиса наружной мембраны (Рис. 3а).

Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи гипертрофирован, его гладкие мембраны параллельно ориентированы и собраны в стопки. Вокруг них локализуются скопления мелких электронно-прозрачных везикул. Цитоплазма содержит многочисленные рибосомы, собранные в полисомы, а также включения липидов и секреторные гранулы (Рис. 3б).

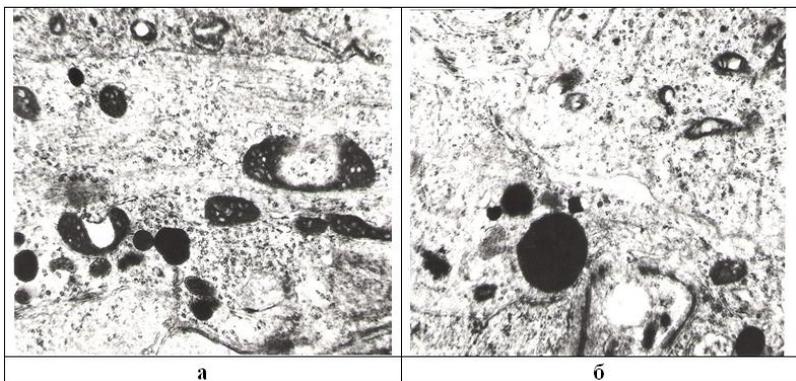


Рисунок 3. Ультраструктура интерстициальных эндокриноцитов семенников крыс, получавших «Биоглобин-У» на фоне серотонина гидрохлорида: а — лизис наружных мембран митохондрий. $\times 32000$. б — включения липидов и секреторные гранулы в цитоплазме. $\times 34000$

Выводы

1. Длительное введение серотонина гидрохлорида приводит к нарушениям морфофункционального состояния семенников патологических изменений, которые характеризуются разной степенью деструкции семенных канальцев, дистрофией и гибелью половых клеток, нарушениями на всех этапах сперматогенеза. Также под воздействием серотонина гидрохлорида на внутриклеточном уровне развивается митохондриальная дисфункция, вследствие которой наблюдается нарушение биоэнергетического обеспечения синтетических реакций и активируются катаболические процессы клеток Сертоли и Лейдига.

2. Процесс сперматогенеза значительно улучшается после введения препарата «Биоглобин-У», в различных канальцах прослежен процесс сперматогенеза до стадии поздних сперматид и сперматозоидов.

3. Выявленные нарушения органелл по глубине и степени выраженности лежат в пределах физиологической компенсации и являются обратимыми после снятия негативного влияния серотонина гидрохлорида.

4. Под воздействием «Биоглобина-У» на фоне серотонина гидрохлорида активность репаративных и синтетических процессов возрастает.

5. Сохранялась умеренная митохондриальная дисфункция, низкое содержание рибосом в цитоплазме и редукция пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи.

6. Препарат «Биоглобин-У» существенно активизирует метаболизм клеток Лейдига, что структурно подтверждается увеличением числа рибосом, гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи и увеличением количества секреторных гранул.

7. Введение «Биоглобина-У» значительно снижает количество очагов деструкции мембран эндоплазматического ретикулула, ядра и митохондрий в клетках Сертоли и Лейдига.

Список литературы:

1. Бречка Н.М., Невзоров В.П., Бондаренко В.А., Коренева Е.В., Малова Н.Г. Нарушение ультраструктуры клеток Сертоли и Лейдига под воздействием серотонина гидрохлорида // Проблемы эндокринной патологии. — 2012. — № 2. — С. 73—79.
2. Бутенко І.Г., Лар'яновська Ю.Б. Корекція препаратами йохімбе-генез та йохімбе-гармонія порушень сперматогенезу у щурів, викликаних серотоніном // Експериментальна та клінічна медицина. — 2000. — № 3. — С. 18—21.
3. Гаспаров А.С., Назаренко Т.А. Репродуктивное здоровье. Бесплодие как медико-социальная проблема: практическое руководство. М., 2000. — 56 с.
4. Данилова Л.В. Ультраструктурные исследования сперматогенеза. М: Наука, 1978. — 250 с.
5. Дедов В.И. Ультраструктура клеток Сертоли и Лейдига у крыс в норме и в условиях длительного внутреннего облучения // Цитология. — 1980. — Т. 22, — № 10. — С. 1153—1157.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, — № 1. — С. 142—145.
7. Козин Ю.И., Россихин В.В., Шитов Г.Г. Оценка эффективности биоглобина у больных хроническим пиелонефритом // Научное и практическое значение биоглобина в медицине как бионормализатора: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием X, 2001. — С. 9—15.
8. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. М.: Медицина, Ленингр. отд-ние. 1969. — 424 с.
9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум. 2000. — С. 349—454.
10. Райцина С.С. Современные проблемы сперматогенеза. М.: Медицина, 1982. — С. 73—107.

11. Россихин В.В. Возможности биокоррекции в урологии и андрологии. Научное и практическое значение биоглобина в медицине, как бионормализатора: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. Х., 2001. — С. 5—8.
12. Сотникова Е.П. Адаптационное действие биогенных стимуляторов по В.П. Филатову / Актуальні питання фармакології: Конф., присвяч. 70-річчю кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 26—27 жовтня 2007 р., Вінниця // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2007. — № 11(2/2). — С. 804—806.
13. Тер-Аванесов Г.В. Фертильность мужчин в XXI веке // Андрология и генитальная хирургия. М., 2000 — 32 с.
14. Шитов Г.Г. Научное и практическое значение биоглобина в медицине, как бионормализатора //Мат. науч.-практ. конф. Х., 2001. — 74 с.
15. Kumar R., Gautam G., Gupta N.P. Drug therapy for idiopatic male infertility: rational versus evidence // J. Urolog. — 2006. — Vol. 176, — № 4, — Pt. 1. — P. 1307—1312.

**ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА И АНТАГОНИСТА
РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
НА ЭКСПРЕССИЮ TLR-2 ЛИМФОЦИТАМИ У КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОКСАЗОЛОНОВЫМ
КОЛИТОМ**

Жеребятъев Александр Сергеевич

ст. лаборант

Запорожского государственного медицинского университета,

Украина, г. Запорожье

E-mail: Gerya2009@yandex.ru

Камышный Александр Михайлович

д-р мед. наук, доцент

Запорожского государственного медицинского университета,

Украина, г. Запорожье

E-mail: alexkamyshny@yandex.ru

EFFECT OF SIMVASTATIN AND RECOMBINANT ANTAGONIST OF RECEPTORS OF INTERLEUKIN-1 ON EXPRESSION OF TLR-2 WITH LYMPHOCYTES IN RATS WITH EXPERIMENTAL OXAZOLONE-INDUCED COLITIS

Zherebiatiev Aleksandr Sergeevich

*senior technician of Zaporozhye State Medical University,
Ukraine, Zaporozhye*

Kamyshnyi Aleksandr Mikhailovich

*doctor of Medicine, Associate Professor
of Zaporozhye State Medical University,
Ukraine, Zaporozhye*

АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования было изучение возможности применения симвастатина и арил-1 для фармакологической коррекции колита у крыс. Колит индуцировали ректальным введением оксазолонa. Иммунопозитивные клетки определяли с помощью иммуногистохимии. Было установлено, что введение препаратов при развитии экспериментальной патологии сопровождалось изменением экспрессии TLR-2 в кишечнике. В заключение, наше исследование показало, что симвастатин и арил-1 оказывают положительные эффекты на течение колита.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the possibility of Simvastatin and ARIL-1 for pharmacological correction of colitis in rats. Colitis was induced by the rectal administration of oxazolone. The immunopositive cells were determined by using an immunohistochemistry. It has been established that drug administration during the development of experimental pathology was accompanied by changes in the expression of TLR-2 in the inflamed colonic tissue. In conclusion, our study indicated that an administration of Simvastatin and ARIL-1 reveals a potential mechanism for their beneficial effects in colitis.

Ключевые слова: язвенный колит; Toll-подобный рецептор 2; симвастатин; антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1)

Keywords: ulcerative colitis; Toll-like receptor 2; simvastatin; recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1).

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают в себя язвенный колит (ЯК), точная причина которого остается неизвестной. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что аномальный иммунный ответ, направленный на микроорганизмы кишечной флоры, отвечает за развитие заболевания у генетически восприимчивых индивидуумов. Последние достижения в области иммунологии и генетики показали, что врожденный иммунный ответ является столь же важным, как и адаптивный иммунитет, в развитии и поддержании кишечного воспаления у этих больных. Изменение экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 типа (TLR-2), лигандами для которых являются липотейхоевые кислоты и бактериальные липопротеины, входящие в состав клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий может быть связано с патогенезом ВЗК. Особого внимания заслуживает уровень экспрессии TLR-2 лимфоцитами кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани (КАЛТ), учитывая что прямая активация TLR на поверхности клеток адаптивной иммунной системы влияет на направление их дифференцировки, пролиферацию, выживание, продукцию цитокинов и костимуляторных молекул, подчеркивая участие сигналов от TLR в развитии воспаления кишечника [9, с. 453].

Остается открытым вопрос качественной терапии ЯК, и в этом ракурсе привлекает внимание использование статинов. Статины ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, которая катализирует превращение ГМГ-КоА в L-мевалонат, и были активно использованы в качестве гипохолестеринемических агентов. Кроме того, недавние исследования показали, что статины оказывают дополнительные иммунорегулирующие эффекты, независимые от гиполипидемической активности; им приписывают модулирующее действие на иммунную систему, влияние на экспрессию МНС класса II, функции Th1 и Th2-лимфоцитов, экспрессию молекул адгезии, подвижность и миграцию лейкоцитов, синтез провоспалительных цитокинов. Например, было сообщено, что аторвастатин снижает продолжительность и тяжесть активного и пассивного экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ), демонстрируют положительный эффект у пациентов с рассеянным склерозом и у пациентов с ревматоидным артритом [5, с. 361].

Кроме того, наиболее мощным системным провоспалительным цитокином является IL-1 β , поэтому наше внимание привлечен антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) в качестве терапевтического средства при экспериментальном оксазолондуцированном колите (ОИК).

Цель исследования. Изучение экспрессии TLR-2 лимфоцитами толстого кишечника крыс в условиях развития экспериментального оксазолон-индуцированного колита, и при коррекции его симвастином и рекомбинантным антагонистом рецепторов интерлейкина-1.

Объект и методы исследования. Исследования проведены на 40 самцах-крысах линии Вистар весом 110—160 грамм. Экспериментальную часть работы выполняли в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). Животные были разделены на четыре группы по 10 крыс: группа 1 — контрольные животные, группа 2 — животные с экспериментальной патологией — оксазолон-индуцированным колитом (ОИК), группа 3 — животные с ОИК которым вводили симвастин, группа 4 — животные с ОИК которым вводили АРИЛ-1 (производство ОАО «РЭСБИО» г. Санкт-Петербург, Россия). ОИК индуцировали на седьмые сутки после предварительной сенсibilизации, однократным внутривидеальным введением 0,1 % раствора оксазолон (Sigma, США) в дозе 10 мг/животное под кетаминным наркозом. Предварительная сенсibilизация осуществлялась нанесением на предварительно выбритый участок кожи животного 0,2 мл. 3 % сенсibilизирующего раствора состоящего из смеси ацетона, оливкового масла и оксазолон [13, с. 543]. Симвастин вводили внутривидеально в дозе 20 мг/кг через 24 часа после индукции колита в течение 5 дней. АРИЛ-1 вводили подкожно в дозе 3 мг/кг через 24 часа после индукции колита в течение 5 дней. Все группы животных выводили из эксперимента декапитированием под наркозом на 6 сутки после индукции колита. Изымали участки проксимального и дистального отделов толстого кишечника и на 20 часов погружали в фиксатор Буэна.

Структуру популяции TLR-2⁺ лимфоцитов изучали на основании анализа серийных гистологических срезов и данных их морфометрических и денситометрических характеристик. Для проведения данного исследования на ротационном микротоме MICROM HR-360 (Microm, Германия) делали 5-микронные серийные срезы проксимального и дистального отделов толстого кишечника, которые затем депарафинировали в ксилоле, проводили регидратацию в нисходящих концентрациях этанола (100 %, 96 %, 70 %), отмывали в 0,1 M фосфатном буфере (pH=7,4) и окрашивали гематоксилином-эозином или инкубировали с поликлональными антителами (МКАТ) к TLR-2 (NucultBiotech, Нидерланды) конъюгированными с флуоресцеином изотиоцианатом (FITC) в течение 18 часов во влажной камере при

$T = 4^{\circ}\text{C}$. После инкубации все срезы промывали 0,1 М фосфатным буфером и помещали в смеси глицерина и фосфатного буфера (1:9) для последующей люминесцентной микроскопии. Обработанные гистологические срезы изучали с помощью компьютерной программы ImageJ (NIH, США). Изображение, получаемое на микроскопе Primo Star (ZEISS, Германия) в ультрафиолетовом спектре возбуждения 390 нм (FITC) с помощью высокочувствительной камеры Axio Cam 5 c (ZEISS, Германия) и пакета программ для получения, архивирования и подготовки изображений к публикации Axio Vision 4.7.2 (ZEISS, Германия) немедленно вводили в компьютер. При этом в автоматическом режиме определялись области со статистически значимой флюоресценцией, характерной для лимфоидных клеток экспрессирующих рецепторы. Исчислялись морфометрические и денситометрические характеристики иммунопозитивных клеток. При окраске МКАТ исследовали TLR-2⁺ лимфоциты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО) и в подслизистой основе (ПО) толстого кишечника.

Все полученные экспериментальные данные обрабатывали на персональном компьютере пакетом прикладных и статистических программ EXCEL из пакета MS Office 2010 (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Для выявления достоверности различий результатов исследований в опытных и контрольных группах животных определяли коэффициент Стьюдента (t), после чего определяли возможность разницы выборок (p) и доверительный интервал средней. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждения. Развитие колита сопровождается макроскопическими изменениями в толстом кишечнике: отек, гиперемия, множественные эрозии и язвы. При гистологическом исследовании тканей окрашенных гаматоксилином-эозином мы наблюдали признаки воспаления, укорочение и исчезновение кишечных крипт, воспалительную инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов и утолщением СПСО и ПО толстого кишечника.

Анализ серийных срезов толстого кишечника животных показал, что развитие колита сопровождается однонаправленным уменьшением суммарной плотности популяции TLR-2⁺ лимфоцитов в проксимальном отделе толстого кишечника (в СПСО на 27 %, в ПО на 31 %, $p < 0,05$) (рис. 1А), и увеличением в дистальном отделе толстого

кишечника (в СПСО на 39 %, в ПО на 88 %, $p < 0,05$) (рис. 1D), по сравнению с контролем. При этом в обеих морфофункциональных зонах проксимального отдела толстого кишечника уменьшилась плотность TLR-2 на поверхности лимфобластов и увеличилась у средних лимфоцитов; в дистальном отделе кишечника увеличилась плотность TLR-2 в лимфобластах.

Введение симвастатина животным с ОИК сопровождается однонаправленным уменьшением суммарной плотности популяции TLR-2⁺ лимфоцитов как в проксимальном отделе толстого кишечника (в СПСО на 34 %, в ПО на 30 %, $p < 0,05$) (рис. 1B), так и в дистальном отделе толстого кишечника (в СПСО на 26 %, в ПО на 36 %, $p < 0,05$) (рис. 1E), по сравнению с контролем. При этом в СПСО проксимального отдела кишечника увеличилась плотность TLR-2 у малых лимфоцитов; в СПСО дистального отдела кишечника уменьшилась плотность TLR-2 в малых лимфоцитах; в ПО — лимфобластах и малых лимфоцитах.

Введение арила животным с ОИК сопровождается однонаправленным уменьшением суммарной плотности популяции TLR-2⁺ лимфоцитов как в проксимальном отделе толстого кишечника (в СПСО на 30 %, $p < 0,05$) (рис. 1C), так и в дистальном отделе толстого кишечника (в СПСО на 28 %, в ПО на 48 %, $p < 0,05$) (рис. 1F), по сравнению с контролем. При этом в СПСО проксимального отдела кишечника увеличилась плотность TLR-2 в лимфобластах; в СПСО дистального отдела кишечника уменьшилась плотность TLR-2 в лимфобластах в ПО — в лимфобластах и малых лимфоцитах.

Аномальная сигнализация через TLR может привести к нарушению гомеостаза «комменсалы-слизистая», способствуя тем самым усилению воспаления при ЯК. Бактериальные продукты, такие как липополисахарид и пептидогликан, находятся в высокой концентрации в кишечнике и способны, осуществляя передачу сигнала через TLR-2 активировать NF- κ B, который регулирует транскрипцию различных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12), играющих роль в развитии ЯК. Существует убедительные доказательства, что аномальный уровень ответа на синантропные бактерии является важным компонентом возникновения ВЗК. Так, экспериментальный колит не развивается у мышей содержащихся в стерильных условиях или подвергшихся введению антибиотиков, предполагая, что кишечная микрофлора имеет важное значение для инициирования развития и поддержания колитогенных CD4⁺ Т-клеток. В совокупности MyD88-зависимый путь, который контролирует передачу сигналов TLR в Т-клетках может непосредственно

способствовать пролиферации и выживанию колитогенных CD4⁺ T-клеток и поддержанию хронического колита [11, с. 5292].

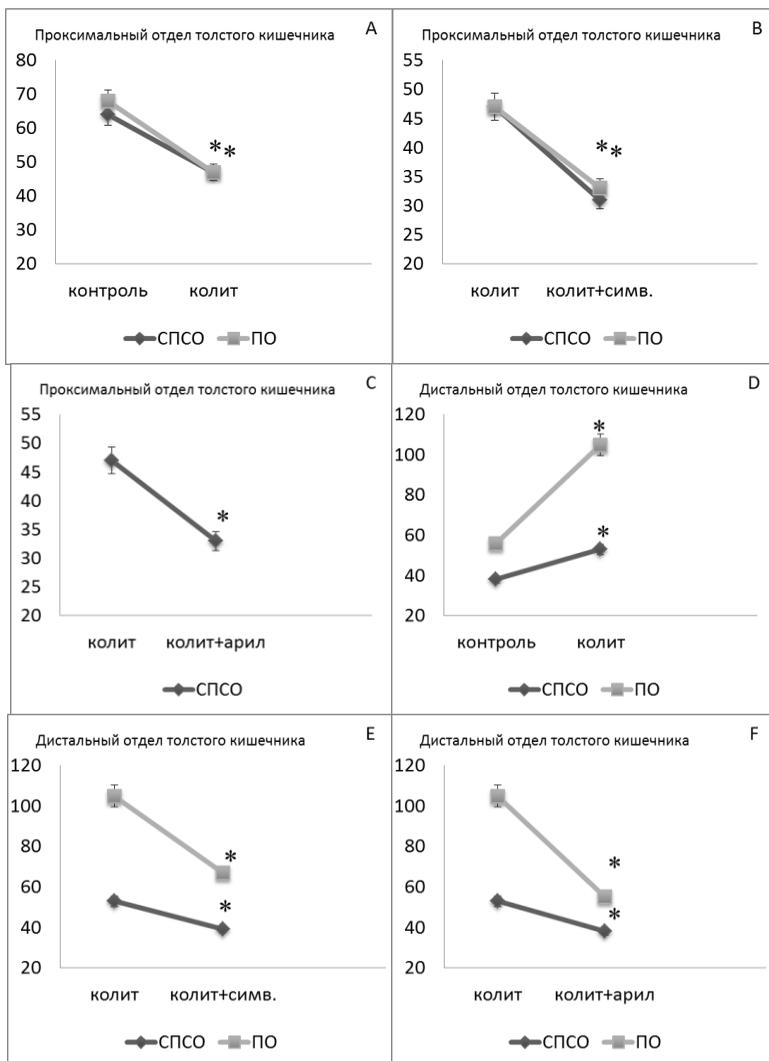


Рисунок 1. Суммарная плотность (на 1мм²) TLR2⁺ — клеток в СПКО и ПО толстого кишечника при развитии ОИК (A, D), после введения симвастатина (B, E) и арила (C, F) экспериментальным животным, * — p < 0,05

Прямые доказательства роли комменсальной микрофлоры получены в исследованиях иммунных реакций по отношению к конкретным бактериальным антигенам кишечника. Например, мыши со спонтанным колитом C3H/HeJBig (CBIR), показали увеличение реактивности В-клеток и Т-клеток к бактериальным антигенам, и перенос CD4⁺ Т-клеток от CBIR мышей вызывал колит у иммунодефицитных мышей-реципиентов. Этот ответ является специфическим по отношению к синантропной микрофлоре, поскольку соответствующие Т-клетки не реагировали на пищевые антигены или фекальные экстракты стерильных мышей [10, с. 149].

Cantó E. et al. выявил высокий уровень экспрессии TLR2 и TLR4 в слизистой оболочке толстой кишки пациентов с ЯК, показывая, что микроорганизмы в кишечнике играют важную роль в инициации и поддержании заболевания [2, с. 156]. Среди всех TLRs, TLR-2 по-видимому, один из основных игроков в поддержании гомеостаза кишечника, оказывает цитопротективные эффекты в клетках кишечного эпителия. Отсутствие TLR-2 повышает восприимчивость к повреждению кишечника и воспалению, а TLR2 стимуляция эффективно усиливает защитную функцию эпителиального барьера. Пероральное введение Pam3CSK4 (агонист TLR2) показало терапевтический потенциал в модели DSS-индуцированного колита. Протективный эффект при этом опосредован через сигналы от TLR2 которые индуцируют выработку цитопротекторного фактора TFF3 и белка плотных контактов ZO-1 через активацию протеинкиназы C, которые способствуют сохранению целостности эпителиального барьера и резистентности клеток к апоптозу. Хотя агонисты TLR2 еще не прошли клинические испытания для терапии заболеваний у человека, эти результаты предполагают, что они могут быть идеальной мишенью для лечения ВЗК [9, с. 460]. Dong L. et al. показали, что при развитии DSS-индуцированного колита повышается экспрессия TLR-2 в эпителии толстого кишечника с повышением содержания *Escherichia coli* и уменьшением содержания *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, но при введении моноклональных антител к TLR-2 активность колита уменьшается и содержание *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* повышается к нормальному уровню [3, с. 111]

TLRs играют большую роль в адаптивном иммунитете. Наивные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки экспрессируют TLR-2 и TLR-4. Передача сигналов через TLR -2 влияет на развитие и функцию Th17, активность T_{reg} клеток, дендритных клеток, способствующих дифференцировке наивных Т-клеток в разные типы Т-хелперов. Например, используя мышей, дефицитных по TLR-2 или MyD88, было показано,

что стимуляция TLR-2 на T_{reg} клетках индуцирует их пролиферацию и преходящую потерю супрессивной активности [10, с. 146]. Передача сигналов через TLR-2 влияет на развитие и функцию Th17, которые участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний человека, при которых важную роль играет баланс Th17/Treg [8, с. 989]. Gonzalez-Navajas J.M. et al продемонстрировали, что удаление TLR в CD4⁺ T-клетках привело к увеличению продукции IFN γ и тяжелому колиту у мышей [4, с. 577], а Lee J.Y. et al. показали, что симвастатин ингибирует экспрессию провоспалительных генов, блокирует передачу сигналов через ядерный фактор-kB и ослабляет течение острого колита у мышей [6, с. 245].

Баланс IL-1 и IL-1ra играет важную роль в регуляции воспаления и иммунного ответа. Maeda S. et al. указали на дисбаланс между IL-1 β и IL-1ra, который может играть роль в патогенезе ВЗК [7, с. 68]. Birgit et al. продемонстрировали, что блокада IL-1 β путем введения животным антагониста IL-1R (ИЛ-1Ra; Анакинра) ингибирует развитие колита [1, с. 5676]. Также этот препарат был одобрен в Америке для лечения ревматоидного артрита [12, с. 478], однако высокая цена лимитирует повсеместное использование его в практике врача и заставляет акцентировать внимание исследователей на поиске и разработке бюджетных аналогов препарата.

Выводы

1. При развитии оксазолонового колита наблюдается уменьшение количества TLR-2⁺ лимфоцитов в проксимальном отделе толстого кишечника с уменьшением плотности Toll-подобных рецепторов. В дистальном отделе толстого кишечника наблюдается обратная тенденция с увеличением числа TLR-2⁺ лимфоцитов и возрастанием плотности TLR-2 в лимфоцитах.

2. Введение симвастатина на фоне развития колита вызвало уменьшение количества TLR-2⁺ лимфоцитов, а также увеличение плотности TLR-2 в лимфоцитах проксимального и дистального отделов толстого кишечника.

3. Введение арилы на фоне развития колита вызвало уменьшение количества TLR-2⁺ лимфоцитов, как в проксимальном, так и в дистальном отделе толстого кишечника, при этом наблюдалась разнонаправленная тенденция к увеличению плотности TLR-2 в лимфоцитах проксимального отдела и уменьшению в дистальном отделе толстого кишечника.

Список литературы:

1. Birgit E. Loss of TLR2 worsens spontaneous colitis in MDR1A deficiency through commensally induced pyroptosis // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 190. — № 11. — P. 5676—5688.
2. Cantó E. TNF alpha production to TLR2 ligands in active IBD patients // *Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 119. — P. 156—165.
3. Dong L. Toll-like receptor 2 monoclonal antibody or/and Toll-like receptor 4 monoclonal antibody increase counts of Lactobacilli and Bifidobacteria in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — № 1. — P. 110—119.
4. Gonzalez-Navajas J.M. TLR4 signaling in effector CD4+ T cells regulates TCR activation and experimental colitis in mice // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 570—581.
5. Greenwood J. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation / J. Greenwood, L. Steinman, S.S Zamvil // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — № 5. — P. 358—370.
6. Lee J.Y. Simvastatin inhibits NF-kappaB signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis // *Ist. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7. — № 2. — P. 241—248.
7. Maeda S. Mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in canine inflammatory bowel disease // *Vet. J.* — 2012. — Vol. 194. — № 1. — P. 66—70.
8. Mai J. Th 17 cells interplay with Foxp3+ Tregs in regulation of inflammation and autoimmunity / J. Mai, H. Wang, X.F. Yang // *Front. Biosci.* — 2010. — Vol. 15. — P. 986—1006.
9. Fukata M. The Role of Pattern Recognition Receptors in Intestinal Inflammation / M. Fukata, M. Arditi // *Mucosal Immunol.* — 2013. — Vol. 6. — № 3. — P. 451—463.
10. Megan E. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease // *Immunology.* — 2008. — Vol. 125. — № 2. — P. 145—153.
11. Takayuki T. MyD88-Dependent Pathway in T Cells Directly Modulates the Expansion of Colitogenic CD4+ T Cells in Chronic Colitis // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180. — № 8. — P. 5291—5299.
12. Thompson R.C. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) as a probe and as a treatment for IL-1 mediated disease / R.C. Thompson, D.J. Dripps, S.P. Eisenberg // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1992. — Vol. 14. — № 3. — P. 475—480.
13. Wirtz S. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation // *Nat. Protocols.* — 2007. — Vol. 2. — № 3. — P. 541—546.

3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Денисова Евгения Владимировна

*канд. биол. наук, доцент СКФУ,
РФ, г. Ставрополь
E-mail: den_ev@mail.ru*

Андрусенко Светлана Федоровна

*канд. биол. наук, доцент СКФУ,
РФ, г. Ставрополь*

MODELLING OF LABORATORY RESEARCHES OF LIPIDS PEROXIDATION

Evgeniya Denisova

*candidate of Biological Science, associate professor
of North-Caucasian federal University,
Russia, Stavropol*

Svetlana Andrusenko

*candidate of Biological Science, associate professor
of North-Caucasian federal University,
Russia, Stavropol*

АННОТАЦИЯ

Целью исследования является моделирование процесса стандартизации перекисного окисления липидов в различных условиях. Модельные системы комбинировались из растворов карбонильных соединений, эмульсии липидов и липосом. Концентрацию продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрически. В результате определили зависимость между степенью окисления и временем процесса.

ABSTRACT

Research objective is modeling of process of standardization of lipids peroxidation in various conditions. Model systems were combined from solutions of carbonyl connections, an emulsion of lipids and liposomes. Concentration of products of oxidation defined spectrophotometry. As a result defined dependence between the oxidation level and process time.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; модельные системы, липосомы.

Keywords: lipids peroxidation; model systems, liposomes.

Функциональная активность живых организмов напрямую зависит от процессов свободно-радикального окисления (СРО) и интенсивности продукции активных форм кислорода (АФК). Предотвратить окислительное повреждение или нормализовать развившийся дисбаланс можно применением природных или синтетических антиоксидантов (АО).

Оценка взаимосвязи химической структуры АО с его эффективностью позволит создавать лекарственные препараты с заранее заданными свойствами, нейтрализующими свободные радикалы различной природы, либо включающиеся в СРО на определенных стадиях.

Разработка модельных систем перекисного окисления липидов (ПОЛ), с помощью которых можно не только выявить наличие антиоксидантных свойств у химических соединений, но и изучить механизм и действие веществ в различных условиях протекания процессов ПОЛ, является актуальным.

Целью нашего исследования являлась разработка комплексной системы моделирования процесса и унифицированной методики проведения стандартизации ПОЛ в различных условиях.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Сравнительное изучение методов оценки интенсивности ПОЛ;
2. Отработка существующих методик *in vitro*;
3. Выбор идеальной модельной системы для анализа;
4. Стандартизация выбранных методик.

Модельные системы включают:

- Растворы карбонильных соединений в растворителях или в гомогенных водно-органических фазах.
- Суспензии или эмульсии липидов в водной фазе.

- Препараты природных мембран.
- Липосомы, приготовленные инъекционным способом.

Гидрофильные исследуемые вещества добавляли до нужной концентрации к водной фазе, липофильные — к этанольному раствору фосфолипидов (ФЛ) перед приготовлением липосом.

Концентрацию карбонильных соединений определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ), реагирующим с карбонильными соединениями с образованием соответствующих гидразинов, которые в щелочной среде превращаются в интенсивно окрашенные аци-соли с максимумом поглощения в водной среде в диапазоне 410—500 нм [3, с. 45].

Кислотное число определяли по ГОСТ 5476-8 1 «Масла растительные. Методы определения кислотного числа». Перекисное число — йодометрией.

Проведен отбор модельных систем для анализа:

I. Модельная система — высшие жирные кислоты, тип инициации ПОЛ — автоокисление, титриметрический метод анализа. Выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной кислотного числа (КЧ) и временем окисления ВЖК (рис. 1).

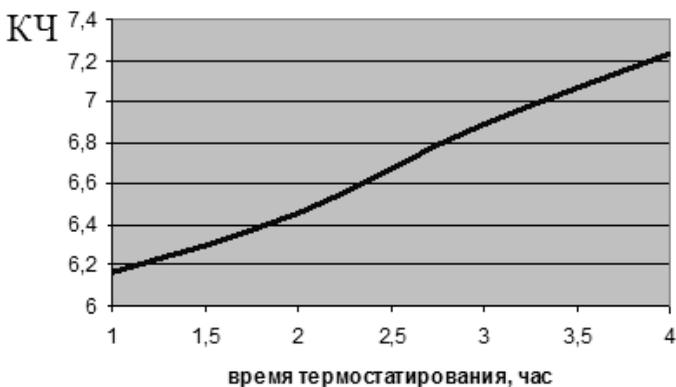


Рисунок 1. Зависимость величины КЧ от времени термостатирования

II. Модельная система — стандартные растворы формальдегида, тип инициации ПОЛ — автоокисление, фотометрическое определение производных 2-тиобарбитуровой кислоты. Выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и количеством формальдегида в реакционной смеси. На каждые 50 мкл

40% раствора формальдегида увеличение оптической плотности в среднем составляло 0,01 (рис. 2).

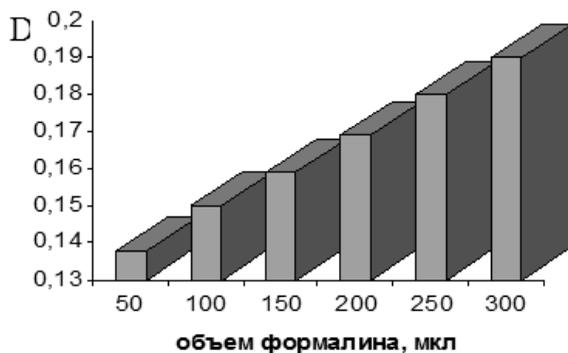


Рисунок 2. Зависимость оптической плотности от объема формалина

III. Модельная система — фосфолипидные липосомы, тип инициации ПОЛ — химический (2,5 мМ раствор CuSO_4), фотометрическое определение гидразонов ДНФГ и продуктов ПОЛ. Выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и временем термостагирования фосфолипидных липосом. В начальный момент времени оптическая плотность составляла 0,015. За первые 30 мин. произошло максимальное увеличение оптической плотности на 0,02. Затем через каждые 30 мин прирост оптической плотности происходил с уменьшением скорости образования альдегидов. Соответственно 0,015; 0,01 и 0,005 (рис. 3).

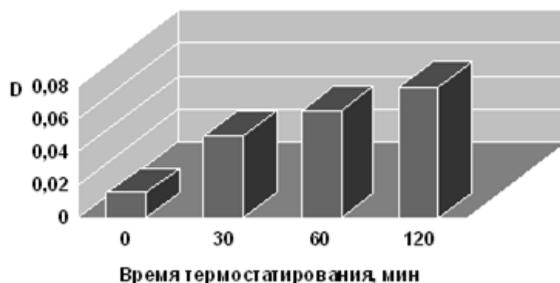


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности от времени термостагирования липосом

IV. Модельная система — 1,2 М раствор ванилина, фотометрическое определение гидразонов ванилина. Выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и содержанием ванилина в реакционной смеси. На каждые 100 мкл 1,2 М раствора ванилина увеличение оптической плотности в среднем составляло 0,113 (рис. 4).

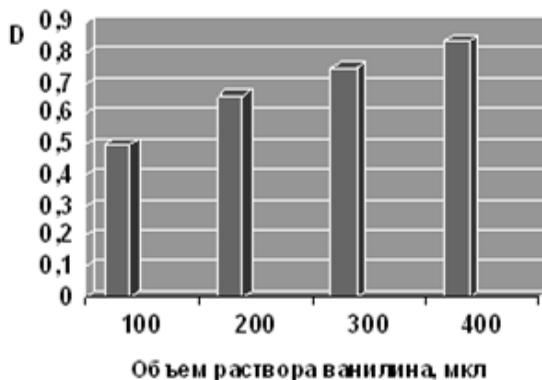


Рисунок 4. Зависимость оптической плотности от количества ванилина

V. Модельная система — фосфолипидные липосомы, тип инициации ПОЛ — химический (5 мМ, 7,5 мМ и 10 мМ растворы CuSO_4), фотометрическое определение гидразонов. По результатам исследования определено, что максимальное окисление липосом происходило в соотношениях ФЛ: раствор сульфата меди:

- для 5 мМ раствора — 1 х 3; величина оптической плотности 0,06.
- для 7,5 мМ раствора — 1 х 5; величина оптической плотности 0,08.
- для 10 мМ раствора — 1 х 3; величина оптической плотности 0,11.

Для создания модельной системы спиртовой раствор фосфолипидов головного мозга КРС смешивали в пробирках в соотношениях от 8х1 до 1х1 с водным раствором сульфата меди различной концентрации (5, 7,5 и 10 мМ), инициирующей процесс ПОЛ. Через 3 ч готовили свежеприготовленный реактив, содержащий 2,4-динитрофенилгидразин. Из исследуемых смесей отбирали аликвоты 200 мкл, смешивали с 2 мл реактива и через 10 мин.

фотометрировали растворы на ФЭКе при длине волны 420—490 нм (рис. 5).

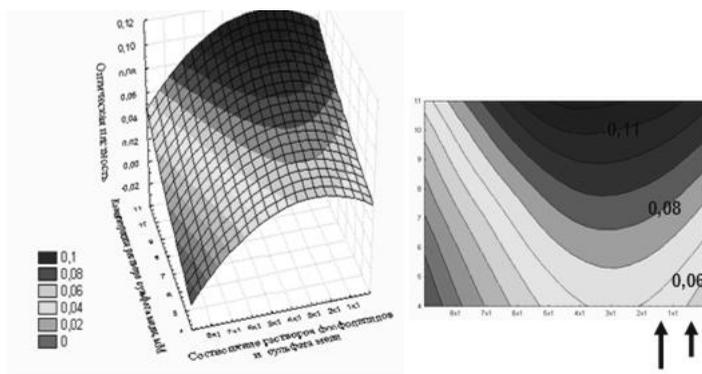


Рисунок 5. Зависимость оптической плотности модельной системы от количества и концентрации раствора сульфата меди

Итак, в результате проведенного исследования Выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной кислотного числа и временем окисления ВЖК. Установлена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и количеством формальдегида в реакционной смеси. На каждые 50 мкл формалина увеличение оптической плотности в среднем составляло 0,01. Определена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и временем термостатирования фосфолипидных липосом. В начальный момент времени оптическая плотность составляла 0,015. За первые 30 мин. произошло максимальное увеличение оптической плотности на 0,02. Затем через каждые 30 мин прирост оптической плотности происходил с уменьшением скорости образования альдегидов. Соответственно 0,015; 0,01 и 0,005.

Кроме того выявлена прямопропорциональная зависимость между величиной оптической плотности и содержанием ванилина в реакционной смеси. На каждые 100 мкл 1,2 М раствора ванилина увеличение оптической плотности в среднем составляло 0,113.

По результатам исследования определено, что максимальное окисление липосом происходило в соотношениях фосфолипиды: раствор сульфата меди:

- для 5 мМ раствора — 1 х 3; величина оптической плотности 0,06.

- для 7,5 мМ раствора — 1 х 5; величина оптической плотности 0,08.
- для 10 мМ раствора — 1 х 3; величина оптической плотности 0,11.

Унифицированной методикой проведения эксперимента в различных условиях является методика определение концентрации карбонильных соединений с использованием 2,4-динитрофенил-гидразина.

Список литературы:

1. Боев В.М., Красиков С.И., Свистунова Н.В., Неплохов А.А., Боев М.В., Шарапова Н.В., Тимошинова С.В. Свободнорадикальное окисление в оценке риска здоровья // Гигиена и санитария. — 2006. — № 5. — С. 19—20.
2. Жаворонок Т.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Петина Г.В., и др. Нарушение «окислительного» метаболизма при острых воспалительных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 12. — С. 10—15.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. М., 2001. — 78 с.

Научное издание

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Сборник статей по материалам
XXVIII международной научно-практической конференции

№ 2 (28)
Февраль 2014 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 18.02.14. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 9. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3