

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXI · № 3 · 2014

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2014

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –  
С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –  
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –  
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –  
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.  
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.  
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.  
А. Я. Гриненко – акад. РАН  
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.  
М. В. Дубина – чл.-корр. РАН  
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.  
М. М. Илькович – д. м. н., проф.  
Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.  
С. А. Карпищенко – д. м. н., проф.  
А. И. Крылова – к. м. н., доцент  
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.  
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.  
О. Н. Резник – д. м. н., проф.  
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.  
Д. Ю. Семёнов – д. м. н., проф.  
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.  
В. В. Тец – д. м. н., проф.  
В. В. Томсон – д. м. н., проф.  
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАН  
Е. В. Шляхто – акад. РАН  
А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)  
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)  
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)  
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)  
А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)  
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)  
Jan M. van Ree (Нидерланды)  
F. De Rosa (Италия)  
George E. Woody (США)  
James A. Hoxie (США)  
Ian Frank (США)  
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc,  
academician of RAS, professor

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

Executive Secretary –

L. A. Aleksina, MD, PhD, DMSc, professor

B. V. Afanasiev – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Barantsevich – MD, PhD, DMSc, professor

N. I. Vishniakov – MD, PhD, DMSc, professor

A. Ya. Grinenko – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Gritsenko – MD, PhD, DMSc, professor

M. V. Dubina – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

G. I. Zaslavsky – MD, PhD, DMSc, professor

M. M. Ilkovich – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Isaeva – MD, PhD, DMSc, professor

S. A. Karpischenko – MD, PhD, DMSc, professor

A. I. Krylova – MD, PhD, DMSc

N. G. Neznanov – MD, PhD, DMSc, professor

N. N. Petrishchev – MD, PhD, DMSc, professor

O. N. Reznik – MD, PhD, DMSc, professor

M. G. Rybakova – MD, PhD, DMSc, professor

D. Yu. Semjonov – MD, PhD, DMSc, professor

A. V. Smirnov – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tez – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tomson – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Totolian – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

E. V. Shliakhto – MD, PhD, DMSc, professor,  
academician RAS

A. I. Yarjomenko – MD, PhD, DMSc, professor

## EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – academician RAS  
(St. Petersburg)

S. Kh. Al-Shukri – professor (St. Petersburg)

Yu. S. Astakhov – professor (St. Petersburg)

V. L. Bykov – professor (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

N. V. Kornilov – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

V. M. Sedov – professor (St. Petersburg)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS  
(St. Petersburg)

M. M. Solovjov – professor (St. Petersburg)

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

G. B. Fedosejev – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

I. S. Freidlin – corresponding member of RAS  
(St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – academician RAS (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Исторический материал

Л. А. Алексина, А. Л. Акопов

М. Г. ПРИВЕСУ 110 ЛЕТ .....	5
-----------------------------	---

## Обзоры и лекции

Г. М. Бутрович, Е. Д. Мирлина, И. Г. Хабарова, О. А. Вострюхина

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЕКАЛЬНОЙ ДНК .....	8
---	---

А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов, А. Г. Иванов, Л. Ю. Гребенщикова, О. Б. Носелидзе

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫХАЖИВАНИЯ И МОНИТОРИНГА МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	13
--	----

С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА .....	18
--	----

## Оригинальные работы

Н. С. Канавец, Л. И. Левина, В. В. Попов, Н. Ф. Прийма, А. Б. Шаповалова

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ .....	21
---	----

Н. С. Щербак, М. М. Галагудза, Д. А. Овчинников, Е. О. Щербакова, Г. Ю. Юкина, Е. Р. Баранцевич,  
В. В. Томсон, Е. В. Шляхто

ВЛИЯНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В НЕЙРОНАХ РАЗЛИЧНЫХ СЛОЕВ НЕОКОРТЕКСА .....	25
--	----

О. А. Жук, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин, А. Л. Александров, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Н. В. Егорова  
ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ТКАНЕВОЙ  
ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА  
У БОЛЬНЫХ ХОБЛ 2-3 СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ .....

В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина

МОКРОТА КАК ИСТОЧНИК АДИПОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....	34
--	----

М. М. Мнускина, И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев  
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
ПРИ ПЕРВОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК .....

О. Д. Волчек, Л. А. Алексина

СУТОЧНЫЕ ВАРИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОТИВАЦИИ .....	43
---	----

П. В. Пугач, С. В. Круглов

АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА .....	47
---	----

Н. Н. Фейзрахманова, В. Н. Трезубов

АНАЛИЗ УРОВНЯ ЛЕКСИЧЕСКОЙ И ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОЙ ГРАМОТНОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ.....	51
--	----

Д. Е. Соболева, С. В. Дора, А. Р. Волкова, Э. А. Тер-Оганесянц

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	53
--	----

Н. А. Исаева, Ф. С. Торубаров, З. Ф. Зверева

ПОКАЗАТЕЛИ ЭЭГ У ЛИЦ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА КАК ПРЕДИКТОРЫ НАЧАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ .....	55
--	----

© Л. А. Алексина, А. Л. Акопов, 2014 г.  
УДК 611:92 Привес

**Л. А. Алексина, А. Л. Акопов**

## **М. Г. ПРИВЕСУ 110 ЛЕТ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

В 2014 г. исполнилось 110 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Михаила Григорьевича Привеса.

М. Г. Привес родился 7 ноября 1904 г. в селе Казанка Казанского района Николаевской области УССР. В 1920 г. поступил на медицинский факультет Воронежского государственного университета, по окончании которого в 1925 г. был оставлен клиническим ординатором факультетской хирургической клиники. Во время ординатуры он опубликовал работы, посвященные экспериментальной хирургии, анатомии, гистологии кровеносной системы. В 1930 г. М. Г. Привес был зачислен аспирантом Государственного рентгенологического и радиологического института в Ленинграде в лабораторию нормальной и сравнительной анатомии, где прошел путь от аспиранта до заведующего этой лабораторией. За время обучения в аспирантуре М. Г. Привесом было выполнено 5 научных работ, послуживших основанием для присуждения ему в 1935 г. ученой степени кандидата медицинских наук без защиты диссертации.

В 1931 г. параллельно с работой в Рентгенорадиологическом институте М. Г. Привес начинает работать ассистентом кафедры нормальной анатомии I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова. Здесь на протяжении 53 лет в полной мере проявлялся его талант педагога, ученого, организатора и общественного деятеля. С 1937 до 1977 г., т. е. в течение 40 лет, М. Г. Привес заведовал этой кафедрой.

Во время Великой Отечественной войны институт был частично эвакуирован в Красноярск, где профессор М. Г. Привес стал одним из организаторов медицинского института и первым заведующим кафедрой анатомии. Сотрудники кафедры, оставшиеся в Ленинграде, несмотря на тяжелые условия труда, под руководством доцента А. В. Шиловой продолжали вести учебный процесс. После снятия блокады Михаил Григорьевич снова возглавил кафедру и был назначен проректором по научной работе.

Труды М. Г. Привеса, которых более 200, по своему содержанию могут быть разделены на клинические, методические, анатомические, исторические, методологические и педагогические.

Хирургическая и рентгенологическая подготовка, предшествовавшая работе на кафедре анатомии,



Профессор М. Г. Привес

повлияла на выбор научных направлений. Среди работ, выполненных в период ординатуры, посвященных хирургии почек, мочевого пузыря, плевры и желудочно-кишечного тракта, следует отметить экспериментальное исследование «О сращении плевральных листков», в котором был предложен особый метод подшивания легкого при операции вскрытия его гнойников без образования при этом пневмоторакса. Этот метод сыграл известную роль в развитии грудной хирургии.

В дальнейшем благодаря одновременной работе М. Г. Привеса на кафедре нормальной анатомии и в анатомической лаборатории Рентгенорадиологического института определился рентгеноанатомический характер его работ. В этих исследованиях была поставлена задача изучить анатомию не только на трупном материале, но и на живом. Им была показана возможность получения рентгеновских снимков тончайших срезов мозга, кожи и других частей человеческого организма при использовании мягких рентгеновских лучей (Букки). В 1936 г. ему удалось получить рентгеновские снимки нервов. М. Г. Привес использовал в своих анатомических работах новейшие методы исследования — рентгенологические (электрорентгенография и компьютерная томография) и ультразвуковые.

В докторской диссертации «Кровоснабжение длинных трубчатых костей человека», защищенной в 1937 г. и изданной в виде монографии в 1938 г., Привесом было опровергнуто старое представление о кровоснабжении костей, на котором строилась теория костных инфарктов Лексера. Внутрикостные артерии считались конечными, т. е. не имеющими анастомозов. М. Г. Привес обнаружил в костях артериальные анастомозы и сети, что позволило создать новую теорию возникновения остеомиелита и инфаркта костей. Сотрудниками кафедры под руководством М. Г. Привеса были изучены внутриорганные сосуды большинства органов в связи с их строением и функциями.

М. Г. Привес одним из первых в 1933 г. разработал рентгенологический метод исследования лимфатической системы и применил рентгенокимографию для исследования пульсации лимфатических сосудов, впервые получил рентгенограммы лимфатических сосудов стопы живого человека. Это достижение было отмечено в «Ленинградской правде» как «крупный успех советской рентгенологии», а в монографии Г. А. Зедгенидзе и А. Ф. Цыба («Клиническая лимфология». Медицина, 1977) — как «историческое событие». С помощью рентгенологического метода исследования лимфатической системы, разработанного М. Г. Привесом, изучалось коллатеральное лимфообращение как в нормальных, так и в патологических условиях, а также при различных внешних и внутренних воздействиях на нервную и сосудистую системы. Полученные результаты были обобщены в монографии «Рентгенография лимфатической системы» (1948).

С именем М. Г. Привеса связано преподавание курса рентгеноанатомии при кафедре анатомии I ЛМИ. М. Г. Привес в 1932 г. составил ее первую программу, а в последующем написал первый учебник по рентгеноанатомии, часть материалов которого была включена в учебник анатомии В. Н. Тонкова. Элементы рентгеноанатомии включены в программу преподавания анатомии. М. Г. Привес впервые в мире создал при кафедре анатомии I ЛМИ музей рентгеноанатомии на основе личной коллекции рентгенограмм. Этот музей был признан как «не имеющий себе равного» (Д. Надь. «Рентгеновская анатомия». Будапешт, 1962).

Следует отметить также серию работ М. Г. Привеса по выяснению влияния нервной системы (центральной и периферической) на коллатеральное лимфообращение. В 1949 г. он впервые сообщил о морфологических изменениях в лимфатической системе, вызванных повреждением коры полушарий большого мозга. В дальнейшем эти исследования были расширены автором и его сотрудниками. Одновременно было показано влияние нарушения целостности коры головного мозга на коллатеральное кровообращение.

Исходя из основного принципа биологии о единстве организма и условий его существования, М. Г. Привес и его сотрудники систематически изучали влияние различных видов труда на аппарат движения человека. С помощью рентгенологического метода были исследованы кости, суставы и некоторые мышцы людей различных профессий. В результате установлены системные перестройки структуры костей соответственно меняющимся функциональным потребностям, характерным для данного вида труда и спорта. Эти данные послужили материалом для изучения анатомии живого человека с учетом условий его существования.

Результаты указанных исследований были доложены на VII Международном конгрессе анатомов в Нью-Йорке в 1960 г., а также были экспонированы на выставке достижений Советского Союза в США и Мексике.

М. Г. Привес является основателем космической анатомии, проблемами которой он начал заниматься с 1950 г. Под его руководством сотрудники изучали влияние гравитационных перегрузок, а позднее и гипокинезии на сосудистую систему. По результатам исследований была издана книга «Космическая анатомия», в которой представлены итоги научной работы кафедры

Много сил и времени М. Г. Привес отдавал разработке новых методов изготовления анатомических препаратов. Используя достижения химии в области применения пластических масс и синтетического каучука, М. Г. Привес с сотрудниками разработали новые методы изготовления анатомических препаратов, сохраняющих в сухом виде естественный цвет, объем и эластичность и не требующих специальной посуды и консервирующих жидкостей. За изобретение этого метода М. Г. Привес получил авторское свидетельство. Изготовленные по этому методу препараты были удостоены дважды большой серебряной медали ВДНХ. Методы консервирования анатомических препаратов описаны в монографии М. Г. Привеса «Методы консервирования анатомических препаратов» (1956). МЗ РСФСР в методическом письме (1959) рекомендовало всем медавузам использовать предложенные методы.

Велика роль М. Г. Привеса в создании ряда учебников. Он написал анатомическую часть учебника анатомии и физиологии для педагогических вузов и анатомическую часть в учебнике «Физиология и основы анатомии» для фармацевтических вузов.

В 1958 г. был издан учебник анатомии Н. К. Лысенкова, В. О. Бушковича и М. Г. Привеса под общей редакцией М. Г. Привеса. С тех пор этот учебник переиздавался 12 раз и был значительно переработан. В 1982 г. на Всесоюзном конкурсе учебников по всем медицинским специальностям учебник М. Г. Привеса получил диплом I степени как лучший медицинский учебник. Он переведен на армянский язык для студентов-медиков Армении, выпущен издательством «Мир» на испанском языке (4 издания) и переведен на английский язык.

М. Г. Привес является основателем известной в нашей стране анатомической школы. Под его руководством защищено около 100 кандидатских и докторских диссертаций. Его ученики работают профессорами и доцентами во многих медицинских вузах нашей страны, за рубежом (Болгария, Куба и т. д.), а также в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова.

**РЕЗЮМЕ***Л. А. Алексина, А. Л. Акопов***М. Г. Привесу 110 лет**

Статья посвящена 110-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Михаила Григорьевича Привеса. Показаны этапы его жизни и деятельности, отражены созданные им научные направления — космическая анатомия, анатомия людей различных профессий, рентгеноанатомия, экспериментальная хирургия.

**Ключевые слова:** М. Г. Привес, анатомия человека, рентгеноанатомия, экспериментальная хирургия.

**SUMMARY***L. A. Aleksina, A. L. Akopov***110 year anniversary of M. G. Prives**

This article is devoted to the 110th anniversary of the honored scientist of the RSFSR, MD, professor Mikhail Grigorievich Prives. It represents the steps of his life and work, reflects his research areas: space anatomy, anatomy of people of different professions, x-Ray anatomy and experimental surgery.

**Key words:** M. G. Prives, human anatomy, x-Ray anatomy, experimental surgery.

## Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной  
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения  
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,  
улица Льва Толстого, 6/8

**Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова**

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.34-006.6-07:547.963.3

**Г. М. Бутрович, Е. Д. Мирлина,  
И. Г. Хабарова, О. А. Вострюхина**

## **НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЕКАЛЬНОЙ ДНК**

Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

В терапии колоректального рака (КРР) прослеживается четкая зависимость между показателем средней пятилетней выживаемости больных и стадией, на которой было впервые диагностировано заболевание. У тех пациентов, которые начинают получать хирургическое лечение на I стадии заболевания, показатель пятилетней выживаемости — около 90 %, и, напротив, у тех, кто начал лечение на IV стадии, пятилетняя выживаемость составляет примерно 10 % [5, 11]. Тем не менее в настоящее время в онкологические клиники поступают преимущественно пациенты с III — IV стадиями заболевания.

Частота встречаемости КРР и явная зависимость успешного излечения от раннего обнаружения заболевания оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов, особенно входящих в группу риска. На примере усилий японских медиков, направленных на выявление ранних форм рака желудка, можно проследить, насколько эффективна такая программа, проводимая на государственном уровне. В результате скрининговых программ в Японии ранний рак желудка выявляют у 30 — 60 % больных, в Европе эта стадия выявляется в 4 — 7 % случаев. Именно по этим причинам смертность от рака желудка в Японии почти в 2 раза меньше, чем заболеваемость [29].

Колоноскопия и такие ее варианты, как сигмоидоскопия, КТ-колонография и т. д., хотя и являются самими информативными диагностическими методами в клинической практике на сегодняшний день, не могут широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полуинвазивного характера, дискомфорта для пациентов, риска осложнений, а также высокой себестоимости.

### **ТЕСТ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В ФЕКАЛИЯХ**

Среди неинвазивных методов наиболее распространен тест на скрытую кровь в фекалиях GFOBТ

(guaiac-based fecal occult blood test), использующий свойства гваяковой смолы. Тест основан на выявлении в фекалиях гема, обладающего пероксидазно-подобной активностью. Это свойство позволяет ему катализировать реакцию окисления между перекисью водорода и гваяковой смолой, что приводит к появлению синего окрашивания.

Однако GFOBТ не специфичен именно к человеческому гемму. К увеличению риска ложноположительных результатов может привести употребление продуктов питания (например, красного мяса из-за наличия гема, некоторых свежих фруктов и овощей с учетом активности пероксидазы) и таких лекарств, как нестероидные противовоспалительные препараты. Витамин С может привести к ложноотрицательным результатам из-за своей способности блокировать пероксидазные реакции. GFOBТ может обнаруживать гем в фекалиях при кровотечениях, которые могут сопровождать многие заболевания, не связанные с онкологией, что вызывает ложноположительные результаты испытаний. С другой стороны, не все колоректальные опухоли характеризуются кровотечением, т. е. возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты используемого теста [9, 27]. Кроме того, данный метод малоинформативен при выявлении опухолей на ранней стадии [1, 21, 30].

Наиболее распространенными и традиционно используемыми в клинической практике наборами, основанными на принципе GFOBТ, являются киты Hemoccult II и более чувствительный Hemoccult II SЕНSA. Более усовершенствованным вариантом FOBТ является FIT (fecal immunochemical test) — тест на скрытую кровь в фекалиях на основе иммунохимического анализа [22, 27].

### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ КРР**

Для перерождения клетки из нормальной в злокачественную она должна, в первую очередь, избавиться от сигналов, контролирующих клеточную пролиферацию и индуцирующих апоптоз. Такие сигналы могут возникать внутри клетки в процессе дифференцировки или исходить из окружающих эпителиальных или стромальных клеток. Чтобы преодолеть нормальный контроль, клетки должны активировать ключевые онкогены и инактивировать ключевые туморсупрессорные гены с помощью мутаций. Минимальная группа мутаций, которая позволяет клетке преодолеть контроль, называется «мутационным профилем» опухоли. Мутации происходят случайным образом, но их селекция не случайна — она зависит от окружения и предыдущих мутаций. Последовательность развития мутационного профиля опухоли составляет «генетический путь» канцерогенеза. Генетические

пути опухолей могут различаться как результат их окружения или их тканевого происхождения. Одним из ярких примеров гено- и фенотипических изменений, сопряженных с развитием неоплазии, является модель КРР, предложенная E. R. Fearon и V. Vogelstein [13]. Согласно этой модели прогрессии КРР, исходным событием является инактивация гена-супрессора рака — *APC* — с последующим появлением соматических мутаций в генах *K-RAS*, *DCC*, *TP53* и некоторых других поврежденных, в том числе гиперметилования промоторной области генов *MLH1*, *P16* и др. Дальнейшие исследования показали, что генетические пути развития КРР также могут различаться, в том числе и по патоморфологии, эпидемиологии и ряду клинических проявлений, от «классической» модели. Например, около 15 % спорадических карцином ассоциированы с нарушениями в работе системы коррекции неспаренных оснований, и среди них около 95 % карцином проявляют пониженную экспрессию генов *MSH2* и *MLH1* [26]. Такие опухоли, как правило, выявляются в более раннем возрасте, склонны к полинеоплазии, являются низкодифференцированными, чаще локализованы в проксимальном отделе ободочной кишки и менее агрессивны, что приводит к большей выживаемости пациентов.

Около 30 % больных колоректальным раком имеют мутации в генах *P TEN* и *P13K* [11]; значительную долю случаев спорадического КРР составляют также опухоли с иницирующими мутациями гена *BRAF* [25]. Кроме того, существуют также наследственные формы КРР, такие как семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный рак толстой кишки, которые развиваются по свойственным им генетическим путям.

Из вышеизложенного следует, что возникновению КРР сопутствуют изменения ДНК (на генетическом и эпигенетическом уровнях), РНК и белка в эпителиальных клетках кишечника. Данные молекулы могут служить биомаркерами для диагностирования КРР при анализе их в выделениях человека. На сегодняшний момент ведутся активные исследования в этой области.

### **ДИАГНОСТИКА КРР: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И СОПОСТАВЛЕНИЕ ИХ С ТЕСТАМИ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ**

Эпителий кишечника постоянно возобновляется. Отшелушенные эпителиальные клетки попадают в кишечный тракт, при прохождении через который в большинстве своем полностью или частично разрушаются под действием ферментов, а ДНК этих клеток деградирует [16]. Несколько иная картина наблюдается у пациентов с колоректальными опухолями. Колоректальные раковые клетки,

наряду с нормальными, попадают в стул человека, причем у пациентов с новообразованиями кишечного тракта количество ДНК в кале может быть даже увеличено по сравнению со здоровыми лицами, что связано с повышенным отделением клеток опухоли по сравнению с нормальным эпителием при прохождении каловых масс [18].

*Поиск мутаций в фекальной ДНК* является современным и удобным для пациентов методом диагностики злокачественных опухолей толстой кишки. В последние десятилетия был установлен набор генов (*APC*, *TP53*, *K-RAS*, *DCC*, *BRAF*, *IFNA* и др.) и микросателлитов (*BAT-26*, *D9S162* и *D9S171*), связанных с процессом канцерогенеза, повреждения которых позволили сделать диагностические и прогностические заключения о колоректальном раке [2, 4, 19, 20]. Исследователи разных стран на широком материале доказали адекватность повреждений фекальной ДНК и ДНК из опухолевых предраковых (аденом) и раковых (карцином) клеток. Первые попытки такого молекулярно-генетического анализа могли лишь успешно дополнять классические инвазивные процедуры диагностики опухолей толстой кишки, так как относились к высоким технологиям со всеми вытекающими отсюда требованиями к оборудованию, квалификации персонала и даже инфраструктуре обеспечения научных исследований. Тем не менее сейчас успешно развиваются новые, более технологичные, генетические методы анализа фекальной ДНК.

*Метод протяженных фрагментов ДНК:* значительное количество ДНК отшелушенных опухолевых клеток может сохранять свою стабильность в связи с нарушением механизма апоптоза или из-за устойчивости подобных клеток к различным деградирующим ферментам.

К. А. Boynton в своей работе показал, что фрагменты ДНК, выделенные из стула больных с колоректальными опухолями, имели большую молекулярную массу, нежели фрагменты, полученные из стула здоровых индивидуумов [6]. Следовательно, анализ целостности фрагментов ДНК, выделенной из образцов стула, предоставляет большие возможности для скрининга КРР.

В числе подобных исследований следует упомянуть метод амплификации протяженных фрагментов фекальной ДНК с использованием флуоресцентномеченых праймеров [7]. В данной работе амплифицировали фрагмент гена *TP53* (5–8 экзоны) и 4 фрагмента гена *APC*, чувствительность и специфичность такого теста составили соответственно 79 и 89 %. Комбинация данного метода с FIT, осуществленная этими же авторами [8], увеличивает чувствительность анализа и его прогностическую значимость для пациента.

Н. Zou et al. [32] разработали метод количественной оценки кривой плавления нити ДНК — DMC

(digital melt curve), способный выявлять мутации в образцах кала при малых количествах мутированной ДНК по отношению к общей массе (0,1 %). Анализировали мутации в генах *KRAS*, *APC*, *BRAF*, *TP53*. Мутации в фекальной ДНК были обнаружены у 90 % образцов стула.

В работе, которую проводили F. Diehl et al. [10], анализировали мутации в генах *APC*, *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA*, *CTNNB1*. Применялся метод BEAMing (beads, emulsions, amplification and magnetics), состоящий из следующих шагов: преамплификация; эмульсионная ПЦР; гибридизация; проточная цитометрия. 92 % анализируемых образцов ДНК из стула содержали мутации, которые присутствовали в ДНК опухолевых тканей тех же пациентов.

**Аномальное метилирование CpG участков** — эпигенетическое изменение, которое наблюдается на одном из ранних этапов прогрессии опухоли от аденомы к карциноме. Аномальное метилирование промоторных участков гена приводит к изменению его экспрессии и может быть использовано как биомаркер для ранней диагностики рака. В работе Z. Xiao [33] изучали аномальное метилирование генов *SFRP2* и *VIM* в образцах кала. Анализ осуществляли методом MS-HRM (methylation-sensitive high-resolution melting), в котором определяется температура плавления ДНК, зависящая от уровня метилирования. В случае колоректального рака при комбинированном анализе двух маркеров (*SFRP2* и *VIM*) диагностическая чувствительность MS-HRM (93,4 %) была значительно выше, чем полученная при помощи метода FIT (56,6 %). Специфичность составила соответственно 91,2 и 89,5 %.

T. Nagasaka et al. [23] анализировали метилирование в генах *RASSF2* и *SFRP2*. Была разработана новая стратегия эксперимента, которая использует пошаговую модификацию ДНК с бисульфатом натрия и флуоресцентную ПЦР для определения уровня метилирования в фекальной ДНК. Аномальное метилирование одного или обоих маркеров в фекальной ДНК было выявлено у 75,0 % пациентов с колоректальным раком и у 44,4 % пациентов с распространенными колоректальными аденомами, но также у 10,6 % пациентов без опухолевых заболеваний.

Одним из серьезных комплексных диагностических исследований является работа T. F. Imperiale et al. [14], которые сравнивали неинвазивный мультимишенный тест ДНК из стула с FIT. Анализ ДНК включал в себя количественное выявление мутаций гена *KRAS*, нарушений метилирования *NDRG4*, *BMP3* и  $\beta$ -актина. Анализ образцов проводился в трех лабораториях — Exact Sciences (Madison, WI), Mayo Medical Laboratory (Rochester, MN) и Molecular Pathology Laboratory Network (Knoxville, TN). При тестировании ДНК чувстви-

тельность обнаружения КРР составила 92,3 % (при специфичности 89,8 %), а при использовании метода FIT — 73,8 % ( $P=0,002$ ). Чувствительность при обнаружении предраковых поражений составила 42,4 % для тестирования ДНК и 23,8 % для метода FIT ( $P<0,001$ ).

К числу предложенных на данный момент методик относится набор PreGenPlus от Exact Sciences [3] (анализ 23-х мутаций в 3-х генах, маркера микросателлитной нестабильности и анализ целостности ДНК), чувствительность для обнаружения КРР составила 59–69 % при специфичности около 98 %.

S. Itzkowitz et al. предложили набор на основе двух маркеров (поиск мутаций в гене *VIM* и анализ целостности ДНК по двум участкам) [15]. Чувствительность данного метода в среднем составила 83 %, а специфичность — 82 %.

В работе M. Kalimutho [17] проводили сравнение эффективности теста FIT (чувствительность — 51 %) и теста на целостность фрагментов гена *APC*, которую определяли методом количественной денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии (чувствительность 86 % при специфичности 81 %). Комбинация обоих методов позволила повысить чувствительность и специфичность до 89 и 95 % соответственно ( $p<0,001$ ).

Для большинства таких тестов чувствительность при использовании одного маркера колеблется в пределах 50–75 % со специфичностью около 95–100 % [4, 28]. Использование нескольких маркеров повышает чувствительность и специфичность теста, но увеличивает его стоимость и время выполнения.

ColoSure (Laboratory Corporation of America) в настоящее время является единственным коммерчески и клинически доступным тестом по анализу фекальной ДНК на рынке для скрининга КРР в США. ColoSure — это тест одного маркера, который определяет метилирование гена *VIM*. Собственные данные Labcorp в сочетании с исследованиями других ученых показывают, что ColoSure имеет чувствительность 72–77 % и специфичность 83–94 % [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют сделать заключение о появлении новых высокоэффективных диагностических тестов для выявления КРР, основанных на анализе ДНК в фекалиях. Чувствительность большинства из них (DMC — 87 %, BEAMing — 92 %, MS-HRM — 93,4 % и др.) превышает чувствительность диагностики при помощи анализа на скрытую кровь (GFOBТ, FIT и их аналоги), особенно на ранних стадиях заболевания. Это обусловлено тем, что генетические изменения являются иницирующими в процессе канцерогенеза, а клинические проявления в виде скрытого кровотечения

появляются преимущественно на стадии прогрессия КРР.

При этом следует отметить, что высокая чувствительность достигалась при использовании большого числа анализируемых маркеров — от 2 — 4 до 23, что, соответственно, увеличивало продолжительность и стоимость анализа.

Специфичность диагностического анализа с использованием аномального метилирования участков ДНК оказывалась несколько ниже, чем при поиске мутаций в генах, однако все же в целом выше, чем при анализе на скрытую кровь.

Метод протяженных фрагментов, основанный только на анализе целостности фекальной ДНК, обладая менее высокой чувствительностью, но почти 100 %-й специфичностью, выгодно отличается от вышеописанных комплексных быстротой, дешевизной и технологичностью.

Коммерчески приемлемый тест одного маркера ColoSure широко распространен, однако уступает в чувствительности ряду других диагностических тестов для выявления КРР.

Следует также отметить, что комбинирование традиционных (на скрытую кровь) и генетических методов повышает чувствительность и специфичность диагностики КРР.

Для выбора коммерчески и клинически пригодного теста для выявления КРР необходимо проведение популяционного скрининга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlquist D. A., Klee G. G., McGill D. B., Ellesfon R. D. Colorectal cancer detection in the practice setting. Impact of fecal blood testing // *Arch Intern Med.* — 1990. — Vol. 150 (5). — P. 1041 — 1045.
2. Ahlquist D. A., Zou H., Domanico M. et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142 (2). — P. 248 — 256.
3. Berger B. M., Schroy P. C. 3rd., Rosenberg J. L. et al. Colorectal cancer screening using stool DNA analysis in clinical practice: early clinical experience with respect to patient acceptance and colonoscopic follow-up of abnormal tests // *Clin. Colorectal. Cancer.* — 2006. — Vol. 5(5). — P. 338 — 343.
4. Bosch L. J. W., Carvalho B., Fijneman R. J. et al. Molecular Tests for Colorectal Cancer Screening // *Clinical Colorectal Cancer.* — 2011. — Vol. 10 (1). — P. 8 — 23.
5. Bosman F. T. Prognostic value of pathological characteristics of colorectal cancer // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A (7 — 8). — P. 1216 — 1221.
6. Boynton K. A., Summerhayes I. C., Ahlquist D. A., Shuber A. P. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1058 — 1065.
7. Calistri D., Rengucci C., Molinari C. et al. Quantitative fluorescence determination of long-fragment DNA in stool as a marker for the early detection of colorectal cancer // *Cell. Oncol.* — 2009. — Vol. 31(1). — P. 11 — 17.
8. Calistri D., Rengucci C., Casadei Gardini A. et al. Fecal DNA for noninvasive diagnosis of colorectal cancer in immunochemical fecal occult blood test-positive individuals //

*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2010. — Vol. 19(10) — P. 2647 — 2654.

9. Davies R. J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Vol. 5. — P. 199 — 209.

10. Diehl F., Schmidt K., Durkee K. H. et al. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135(2). — P. 489 — 498.

11. Duffy M. J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients // *J. Cancer Treatment Reviews.* — 2011. — P. 151 — 159.

12. Etzioni R., Urban N., Ramsey S. et al. The case for early detection // *Nat. Rev. Cancer.* — 2003. — Vol. 3. — P. 243 — 252.

13. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell.* — 1990. — Vol. 61(5). — P. 759 — 767.

14. Imperiale T. F., Ransohoff D. F., Itzkowitz S. H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370(14). — P. 1287 — 1297.

15. Itzkowitz S., Brand R., Jandorf L. et al. A simplified, non-invasive stool DNA test for colorectal cancer detection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103(11). — P. 2862 — 2870.

16. Iyengar V., Albaugh G. P., Lohani A., Nair P. P. Human stools as a source of viable colonic epithelial cells // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5(13). — P. 2856 — 2859.

17. Kalimutho M., Del Vecchio Blanco G., Cretella M. et al. A simplified, non-invasive fecal-based DNA integrity assay and iFOBT for colorectal cancer detection // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2011. — Vol. 26(5). — P. 583 — 592.

18. Klaassen C. H., Jeunink M. A., Prinsen C. F. et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49(7). — P. 1185 — 1187.

19. Koshiji M., Yonekura Y., Saito T., Yoshioka K. Microsatellite analysis of fecal DNA for colorectal cancer detection // *J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 80(1). — P. 34 — 40.

20. Koshiji M., Yonekura Y., Saito T. et al. Genetic alterations in normal epithelium of colorectal cancer patients may be a useful indicator for subsequent metachronous tumor development // *Ann. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 9(6). — P. 580 — 586.

21. Lieberman D. A., Weiss D. G. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(8). — P. 555 — 560.

22. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 25(5). — P. 422 — 427.

23. Nagasaka T., Tanaka N., Cullings H. M. et al. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101(18). — P. 1244 — 1258.

24. Ned R. M., Melillo S., Marrone M. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: The colosure test // *PLoS Curr.* — 2011. — Vol. 3.

25. Rad R., Cadinanos J., Rad L. et al. A genetic progression model of Braf(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention. // *Cancer Cell.* — 2013. — Vol. 24. — P. 15 — 29.

26. Thibodeau S. N., French A. J., Cunningham J. M. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1 // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58(8). — P. 1713 — 1718.

27. Van Dam L., Kuipers E. J., van Leerdam M. E. Performance improvements of stool-based screening tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24(4). — P. 479 — 492.

28. *Yehya A. H., Yusoff N. M., Khalid I. A. et al.* Pilot study of the sensitivity and specificity of the DNA integrity assay for stool-based detection of colorectal cancer in Malaysian patients // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13(5). — P. 1869–1872.

29. *Yonemura Y.* Contemporary approaches Toward Cure of gastric cancer. — Meeda Shoten Co Ztd, 1996. — P. 197.

30. *Young G. P., Bosch L. J.* Fecal tests: From blood to molecular markers // *Curr. Colorectal. Cancer Rep.* — 2011. — Vol. 7(1). — P. 62–70.

31. *Zou H., Harrington J. J., Klatt K. K., Ahlquist D. A.* A sensitive method to quantify human long DNA in stool: relevance to colorectal cancer screening // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15(6). — P. 1115–1119.

32. *Zou H., Taylor W. R., Harrington J. J. et al.* High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136 (2). — P. 459–470.

33. *Xiao Z., Li B., Wang G. et al.* Validation of methylation-sensitive high-resolution melting (MS-HRM) for the detection of stool DNA methylation in colorectal neoplasms // *Clin. Chim. Acta.* — 2014. — Vol. 43. — P. 154–163.

## РЕЗЮМЕ

*Г. М. Бутрович, Е. Д. Мирлина, И. Г. Хабарова, О. А. Вострюхина*

**Неинвазивная диагностика колоректального рака: молекулярно-генетический анализ фекальной ДНК**

Колоректальный рак (КРР) остается одной из основных причин смертности среди онкологических заболеваний в мире. Ранняя диагностика имеет фундаментальное значение для снижения заболеваемости и смертности от КРР. В настоящее время исследователи заняты поисками надежных и эффективных неинвазивных скрининговых тестов, использующих легкодоступные биологические образцы, такие как фекалии. Подобные методики имеют также большой потенциал для сбора и доставки

образцов. В обзоре обсуждаются несколько новых вариантов анализа фекальных образцов пациентов с использованием генетических методов и дано их сравнение с традиционно используемыми тестами на скрытую кровь в фекалиях. Критериями для предпочтения того или другого способа являются чувствительность, специфичность метода, его технологичность, стоимость анализа и возможность раннего выявления КРР. Эти факторы определяют возможности масштабного скрининга КРР. Достижения в области технологии обещают повышение эффективности анализа фекальной ДНК и ввод новых клинических приложений.

**Ключевые слова:** ранняя диагностика колоректального рака, молекулярно-генетические методы, анализ фекальной ДНК, тест на скрытую кровь.

## SUMMARY

*G. M. Butrovich, E. D. Mirlina, I. G. Habarova, O. A. Vostrukhina*

**Noninvasive diagnostics for colorectal cancer: molecular genetic fecal DNA analysis**

Colorectal cancer (CRC) is still one of the leading causes of cancer-related death all over the world. An early diagnosis is fundamental thing for reducing the CRC-related morbidity and mortality. Nowadays researchers are studying more reliable and effective non-invasive screening tests, using easily available biological samples, such as feces. Such methods have high potential to collect and deliver samples. The comparison of some new variants genomic fecal DNA analysis and traditional fecal occult blood tests are discussed in this review. Sensitivity, specificity of the methods, processability, efficacy and ability of early CRC screening are the criteria for the preference of the using of one of these methods. These factors give the opportunity to carry out the large-scale CRC screening. This technological advance promises to increase the efficiency of the fecal DNA analysis and put the using of new clinical applications.

**Key words:** early diagnostics of colorectal cancer, molecular genetic methods, fecal DNA analysis, fecal occult blood testing.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 613.952:621.385.2

**А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов,  
А. Г. Иванов, Л. Ю. Гребенщикова,  
О. Б. Носелидзе**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫХАЖИВАНИЯ И МОНИТО- РИНГА МАЛОВЕСНЫХ НОВО- РОЖДЕННЫХ**

Тверская государственная медицинская академия; Областной клинический перинатальный центр имени Е. М. Бакуниной, г. Тверь

Актуализация проблемы выхаживания недоношенных детей произошла с 2012 г., когда в Российской Федерации, в соответствии с критериями ВОЗ изменились стандарты регистрации младенцев, родившихся на сроке беременности 22 недели и более с весом 500 граммов и более, при этом медицинская помощь, в том числе реанимационная, должна оказываться всем этим младенцам в полном объеме. Поэтому перед современной медицинской наукой и практикой стоят новые задачи по оптимизации и научному обоснованию эффективных технологий, позволяющих сохранить жизнь и здоровье детей, рожденных преждевременно, а также существенно повлиять на выживание детей с малой массой тела при рождении и показатели их здоровья в последующие возрастные периоды.

К настоящему времени почти во всех регионах Российской Федерации организована трехуровневая система оказания медицинской помощи матерям и новорожденным, которая предусматривает направление женщин из группы высокого риска в учреждение того уровня, который располагает адекватными возможностями оказания им необходимой помощи. Согласно организационной структуре данного подхода, I уровень помощи — базовый, на котором оказывают первичную медико-санитарную помощь женщинам и детям; II — уровень специализированной помощи, включает межрайонные перинатальные центры, городские родильные дома, межрайонные педиатрические отделения; III уровень подразумевает оказание узкоспециализированной, в том числе высокотехнологичной, помощи женщинам и детям на базе областных перинатальных центров.

В мире существует ряд широкомасштабных исследований, проведенных с учетом требований доказательной медицины, убедительно доказывающих эффективность определенного перечня организационных мероприятий и технологий, приводящих к снижению смертности и заболеваемости среди недоношенных новорожденных [28].

Современные стратегии выхаживания преждевременно родившихся детей сводятся к решению следующих тактических задач.

**Регионализация перинатальной медицинской помощи** является основной стратегией организации медицинской помощи для улучшения прогноза у детей, рожденных с малой массой тела.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 808н от 2 октября 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», регионализация перинатальной помощи является инструментом совершенствования показателей работы службы родовспоможения в стране.

Организационно-методической основой регионализации является концепция перинатального риска, сформулированная в 70-е гг. в США, а именно — оптимальное соответствие степени риска родов для матери и ребенка возможностям лечебного учреждения, где проводятся роды [10].

Многочисленные исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, убедительно доказывают, что дети, рожденные в перинатальных центрах и центрах высокого риска, имеют лучшие краткосрочные результаты, чем младенцы, доставленные в эти центры уже непосредственно после рождения [4, 11, 35].

Следует отметить, что перинатальный центр (учреждение III уровня) является ключевым звеном в системе регионализации помощи новорожденным высокого риска, который обязан подчиняться не только федеральному законодательству, но и иметь собственную комплексную программу развития с учетом конкретных территориальных особенностей медицинского обеспечения. При этом использование научно обоснованной медицинской практики позволит оптимизировать работу сложной, многоуровневой, высокочатратной системы выхаживания маловесных новорожденных.

**Внедрение современных методов эффективной реанимации маловесных новорожденных.** В структуре смертности новорожденных, родившихся с малой массой тела, наибольший удельный вес приходится на потери в условиях родового зала, причем самые высокие значения регистрируются при гестационном возрасте от 23-х до 25-ти недель. Доказано, что использование высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси способствует развитию хронических неспецифических заболеваний легких [46, 52].

Установлено, что низкая концентрация кислорода во время реанимационных мероприятий сопровождается менее выраженными окислительным стрессом и воспалением, что в дальнейшем приводит к менее выраженной кислородной зависимости и меньшей потребности во вспомогательной искусственной вентиляции легких и снижает вероят-

ность развития бронхолегочной дисплазии [51]. Уменьшение насыщения крови кислородом снижает частоту развития тяжелой ретинопатии недоношенных в 2 раза (с 20,9 до 9,5%), а частоту бронхолегочной дисплазии — на 25% [39].

Проведенные в ряде стран рандомизированные клинические исследования показали, что при проведении первичной реанимации новорожденным с гестационным возрастом менее 32-х недель комнатный воздух не обеспечивает достижения целевой сатурации в первые 3 минуты жизни, поэтому ряд исследователей считают нецелесообразным применение комнатного воздуха при проведении первичной реанимации [52]. В то же время международный консенсус по оказанию сердечно-легочной реанимации в случае отсутствия в родильном зале смесителей рекомендует начинать реанимацию с воздушной смеси [43].

В последние два десятилетия терапия препаратами сурфактанта совершила революцию в неонатальном респираторном уходе. Использование сурфактанта было проверено в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях, которые доказали, что терапия препаратами сурфактанта у недоношенных детей с риском развития респираторного дистресс-синдрома снижает частоту пневмоторакса и неонатальную смертность [43, 44]. Ряд исследований уделяют внимание определению дозы и кратности введения сурфактанта [38, 50].

До сих пор остается открытым вопрос о введении сурфактанта с профилактической целью. По данным исследования, проведенного в отношении детей со сроком гестации менее 31-й недели, превентивное назначение сурфактанта снижает смертность и частоту синдромов утечки воздуха по сравнению с более поздним введением, но у ряда новорожденных это может привести к неоправданной интубации и избыточному лечению [33].

T. P. Stevens et al. в 2002 г. опубликовали результаты рандомизированного клинического испытания, в котором апробирована техника INSURE («интубация — сурфактант — экстубация — СРАР»), позволяющая снизить потребности в механической вентиляции легких [45].

В ряде зарубежных исследований имеются рекомендации по использованию кофеина цитрата при переводе на самостоятельное дыхание недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [46]. Кроме того, доказано, что использование кофеина цитрата в течение первых 10 дней после рождения уменьшает частоту бронхолегочной дисплазии, сокращает смертность, риск церебрального паралича, частоту когнитивных задержек, глухоты и слепоты в возрасте 18 — 22 месяцев [41]. Сложность ситуации заключается в том, что кофеина цитрат в нашей стране только планируется

к регистрации, а используемый в настоящее время кофеина бензоат не имеет доказательств эффективности и безопасности.

Следовательно, современную перинатальную и раннюю неонатальную помощь новорожденным с малой массой тела при рождении необходимо оказывать только в стационарах III уровня, где должны быть разработаны внутренние алгоритмы ведения пациентов из групп риска.

**Современные проблемы питания маловесных новорожденных.** Одной из главных задач выхаживания недоношенных детей является обеспечение адекватной нутритивной поддержки на всем протяжении пребывания новорожденного на этапе выхаживания.

Оптимальный рост и развитие являются главными задачами стратегии вскармливания, разработанной для недоношенных детей. Несмотря на то, что стандартные пищевые потребности недоношенных детей окончательно не установлены, рекомендации экспертов из разных регионов мира имеют одинаковую цель — обеспечить поступление такого количества пищевых веществ, которое позволит недоношенным детям приблизиться по скорости физического развития и составу тканей тела к тем показателям, которых они могли бы достичь, если бы не родились преждевременно [12].

Адекватная пищевая поддержка быстрого физического развития оказывает положительное влияние на развитие головного мозга, в то время как неадекватная пищевая поддержка может привести к нарушению нейропсихомоторного развития. Так, в клинических исследованиях было показано, что темпы роста в период нахождения новорожденных с очень низкой массой тела в стационаре оказывают значительное влияние на развитие нервной системы и показатели физического развития даже 2 года спустя [48, 76]. В целях совершенствования знаний в области питания недоношенных детей целесообразно дальнейшее изучение режимов вскармливания и связанных с ними долгосрочных последствий в детском и в зрелом возрастах.

Типовых инструкций по вскармливанию недоношенных детей, как в нашей стране, так и за рубежом, не существует, однако сформулированы принципы, которые должны лежать в основе организации питания [14, 54].

Традиционным является подход к обеспечению пищевой поддержки, когда на самом раннем этапе большая часть пищевых веществ вводится парентеральным путем. На промежуточном этапе, т. е. в период метаболической и клинической стабильности новорожденного, парентеральное питание остается основным источником питания, однако для стимуляции созревания кишечного тракта вводятся малые объемы энтерального питания (трофического питания). На более позднем этапе недоношенные

дети переводятся исключительно на энтеральное питание, при этом предполагается, что у них должно быть нормальное физическое развитие и компенсация отставания в росте и развитии [32, 42, 46].

В ряде исследований достаточно подробно проведена комплексная оценка нутритивного статуса недоношенных новорожденных и разработана методика ранней форсированной дотации нутриентов парентеральным путем, которая позволяет достичь фетальных показателей физического развития, предотвратить выраженный дефицит постнатального роста, снизить частоту бронхолегочной дисплазии, ретинопатии, тем самым сократить длительность пребывания в стационаре [2, 17].

В многочисленных исследованиях, опубликованных за последние 25 лет, представлены данные о необходимости использования принципа раннего (оптимально — в первые 24 часа) «минимального» энтерального (трофического) питания, назначаемого в объеме, не превышающем 5–25 мл/кг/сут. при выхаживании детей с малой массой тела при рождении [21, 36, 40, 47].

Отмечено, что для недоношенного новорожденного сравнительно невысокая пищевая ценность грудного молока может служить лимитирующим фактором в обеспечении всех потребностей ребенка [30].

Работа В. А. Скворцовой и др. показала, что хотя содержание отдельных нутриентов в женском молоке после преждевременных родов более высокое, чем после родов в срок, однако содержание кальция, фосфора, цинка и некоторых других нутриентов в нем все же недостаточно и вскармливание только одним грудным молоком лимитирует темпы прироста массы и длины тела, не обеспечивает необходимой минерализации костей [24]. Для успешного выхаживания недоношенных детей важным элементом является использование безопасных и эффективных обогатителей грудного молока, поиск оптимального состава которых еще не завершён [29, 37].

Широкое развитие индустрии детского питания дает возможность неонатологу в случае полного отсутствия грудного молока у матери проводить энтеральное кормление специализированными смесями для недоношенных новорожденных [27, 34]. В настоящее время получили научное обоснование и практическое применение стерильные жидкие смеси промышленного производства, которые предпочтительнее сухих, поскольку при неправильном приготовлении сухих смесей имеется риск их инфицирования [48, 53].

Несмотря на активное развитие неонатальной нутрициологии, существует множество факторов, которые необходимо принимать во внимание при назначении питания детям с малой массой тела при рождении, а именно — время начала вскармливания, использование грудного молока или смеси,

количество и частота приемов пищи, метод введения питания. Кроме того, современные требования рекомендуют подойти к назначению нутритивной поддержки максимально индивидуально, учитывать не только массу тела при рождении, но и гестационный возраст ребенка и его состояние, а также профессиональный опыт персонала больницы. К сожалению, до настоящего времени нет единых взглядов на начало питания, как энтерального, так и парентерального, стартовые объемы нутриентов и темпы их наращивания с учетом эффективности и безопасности.

**Проблема динамического наблюдения и мониторинга детей, рожденных с малой массой тела.** Применение новейших технологий в медицине, таких как экстракорпоральное оплодотворение, пролонгирование патологической беременности и реанимация новорожденных, обуславливает высокую актуальность проблемы здоровья и качества жизни недоношенных детей с перинатальной патологией, требующих длительного выхаживания, лечения и реабилитации [2, 7, 20].

Недоношенные дети составляют основную группу риска по развитию ранней детской инвалидности и нарушению психомоторного развития, приводящему в дальнейшем к социальной дезадаптации [6, 9].

Качество жизни этих детей зависит от множества факторов, ведущими из которых являются срок гестации и степень зрелости на момент рождения, масса тела при рождении, степень выраженности нарушений со стороны центральной нервной системы, оптимальное использование арсенала современных достижений реанимационной медицины, своевременность оказания реабилитационной помощи и последующего восстановительного лечения [15, 18]. Недоношенные дети, перенесшие интенсивную терапию и реанимацию, на первом году жизни имеют ряд особенностей развития, которые необходимо учитывать при планировании дальнейшей реабилитации [3, 19, 25].

Однако в настоящее время существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах и последующим наблюдением и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинических учреждениях. По мнению Е. С. Сахаровой, отсутствие преемственности и единого научно обоснованного подхода к ведению таких пациентов зачастую приводит к назначению диаметрально противоположных схем лечения и реабилитации [23].

Достаточно противоречивы взгляды на объем проводимого лечения. В литературе широко представлены методики реабилитации и выработаны четкие алгоритмы лечения недоношенных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы в условиях стационара [13]. При этом нет единого мнения о необходимых объемах

и сроках начала восстановительного лечения в амбулаторных условиях [1, 22].

Проблема выхаживания и ранней реабилитации детей, родившихся преждевременно, в последние годы приобретает особую актуальность в связи с активным развитием новых медицинских технологий, обеспечивающих снижение ранней неонатальной смертности детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [5, 16, 26].

На ранних этапах развития недоношенного ребенка с перинатальной патологией ЦНС к функциональной незрелости органов и систем зачастую добавляются изменения со стороны бронхолегочной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта, нестабильность гемодинамики, склонность к обменным нарушениям (рахит, аллергия), ферментопатии, повышенная восприимчивость к бактериально-вирусным инфекциям, нарушения и задержка сенсорного развития [8].

Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что одним из реальных путей снижения смертности и заболеваемости маловесных новорожденных, а также улучшения показателей здоровья и повышения их качества жизни является научно обоснованная и методически правильно организованная система выхаживания и реабилитации детей, рожденных с малой массой тела.

В связи с этим особую важность приобретают новые технологии в деятельности педиатрической службы, а именно — региональный подход в организации перинатальной помощи, активное внедрение методов эффективной реанимации и современных принципов питания маловесных новорожденных, а также преемственное динамическое наблюдение и мониторинг детей, рожденных с низкой массой тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агулас Е. И. Влияние реабилитационных воздействий на особенности развития детей первого года жизни, родившихся с малой массой тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 20 с.
2. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Ленюшкина А. А. и др. Рациональное вскармливание недоношенных детей: метод. указ. — 2-е изд., перераб. — М.: Изд-во Союза педиатров России, 2010. — 64 с.
3. Ахмадеева Э. Н., Валиулина А. Я., Брюханова О. А. Последствия церебральной ишемии у детей раннего возраста // Росс. педиатр. журн. — 2008. — № 6. — С. 50–53.
4. Байбарина Е. Н., Сорокина З. Х., Ермолаева Е. И. и др. Совершенствование системы оказания помощи новорожденным на территориальном уровне // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: Материалы V съезда РАСПМ. — М., 2005. — С. 30–31.
5. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-Х, 2005. — 670 с.
6. Барашнев Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 1. — С. 7–13.
7. Бомбардирова Е. П. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. — 2005. — № 5. — С. 67–69.
8. Волгина С. Я. Заболеваемость детей до 3-х лет, родившихся недоношенными // Росс. вестник перинатол. и педиатрии. — 2002. — № 4(47). — С. 32–34.
9. Володин Н. Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики, терапии // Росс. педиатр. журн. — 2008. — № 1. — С. 4–8.
10. Володин Н. Н., Кулаков В. И., Хольфен Р. А. Руководство по организации и деятельности перинатального центра. — М.: Гэотар Медиа, 2007. — 472 с.
11. Володин Н. Н. Практические вопросы профилактической перинатологии в РФ // Росс. вестник перинатол. и педиатрии. — 2003. — № 4. — С. 5–8.
12. Володин Н. Н., Мухина Ю. Г., Гераськина В. П. и др. Вскармливание недоношенных детей: учеб. пособие. — М., 2002. — 46 с.
13. Гончарова О. В. Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 48 с.
14. Грибакин С. Г., Нетребенко О. К., Студеникин В. М. и др. Принципы вскармливания недоношенных и новорожденных детей. — М.: Союзмединфо, 1989. — 53 с.
15. Дегтярев Д. Н. Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 48 с.
16. Демьянова Т. Г. Мониторинг здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 26 с.
17. Ионов О. В., Терлякова О. Ю., Грошева Е. В. и др. Протокол проведения парентерального питания у новорожденных // Неонатология. — 2013. — № 1. — С. 87–97.
18. Кораблев А. В. Оптимизация стационарной помощи детям первого года с перинатальной патологией как резерв снижения младенческой смертности и детской инвалидности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 20 с.
19. Кортаева Н. В. Мониторинг развития детей, реконвалесцентов реанимации новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2008. — 23 с.
20. Кулаков В. И., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе // Росс. вестник перинатол. и педиатрии 2006. — № 4. — С. 8–11.
21. Ленюшкина А. А., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. и др. Современные аспекты нутритивной поддержки новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 6. — С. 74–80.
22. Макарова З. С., Доскин В. А., Голубева Л. Г. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста. — [Б. м.]: Владос-пресс, 2008. — 492 с.
23. Сахарова Е. С., Кешинян Е. С., Алямовская Г. А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г // Росс. вестник перинатол. и педиатрии. — 2002. — № 4 (47). — С. 20–24.
24. Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Лукьянова О. Л. и др. Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей // Вопросы соврем. педиатрии. — 2005. — № 2(4). — С. 80–86.
25. Фегорова Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 22 с.

26. Яцык Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. — М.: Педагогика-Пресс, 2002. — 135 с.
27. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — Vol. 50. — P. 85–91.
28. Barros F. C., Bhutta Z. A., Batra M. et al. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2010. — № 10 (Suppl. 1). — P. 3.
29. Chan G. M., Lee M. L., Rechman D. J. Effects of human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk // *Breastfeed Med.* — 2007. — № 2(4). — P. 105–108.
30. De Halleux V., Close A., Stalport S. et al. Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants // *Arch. pediatr.* — 2007. — № 1 (Suppl. 14). — P. 5–10.
31. Ehrenkranz R. A., Dusick A. M., Vohr B. R. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants // *Pediatr.* — 2006. — Vol. 117. — P. 1253–1261.
32. Groh-Wargo S., Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit // *Nutr. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 24. — P. 363–376.
33. Hawthorne K. M., Griffin I. J., Abrams S. A. Current issues in nutritional management of very low birth weight infants // *Minerva Pediatr.* — 2004. — Vol. 56. — № 4. — P. 359–372.
34. Klein C. J. Nutrient requirements for preterm infant formulas // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 1395–1577.
35. Martin J. A., Kung H. C., Mathews T. J. et al. Annual summary of vital statistics: 2006 // *Pediatr.* — 2008. — Vol. 121. — P. 788–801.
36. Morales Y., Schanler R. J. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? // *Semin. Perinatol.* — 2007. — Vol. — 31. — № 2. — P. 83–88.
37. Mukhopadhyay K., Narnag A., Mahajan R. Effect of human milk fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized clinical trial // *Indian Pediatr.* — 2007. — Vol. 44. — № 4. — P. 286–290.
38. Ramanathan R., Rasmussen M. R., Gerstmann D. R. et al. North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants // *Am. J. Perinatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 109–119.
39. Saugstad O. D., Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis // *Neonatology.* — 2010. — Vol. 100. — P. 1–8.
40. Schanler R. J. Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants // *Semin. Perinatol.* — 2007. — Vol. 31. — № 2. — P. 43–48.
41. Schmidt B., Roberts R. S., Davis P. et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2112–2121.
42. Schutzman D. L., Porat R., Salvador A., Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review // *World J. Pediatr.* — 2008. — № 4. — P. 248–253.
43. Soll R. F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Is. 2. — CD000511.
44. Soll R. F. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Is. 2. — CD001149.
45. Stevens T. P., Blennow M., Soll R. F. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Is. 2. — CD003063.
46. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2010. Update // *Neonatology.* — 2010. — Vol. 97. — P. 402–417.
47. Thompson A. M., Bizzarro M. J. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management // *Drugs.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1227–1238.
48. Tsang R. Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. — 2<sup>nd</sup> ed. — Cincinnati, OH. — Digital Education Publishing, 2005.
49. Uhing M. R., Das U. G. Optimizing growth in the preterm infant // *Clin. Perinatol.* — 2009. — Vol. 36. — P. 165–176.
50. Valls-i-Soler A., Fernandez-Ruanova B., Lopez-Heredia y Goya J. et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group // *Pediatr.* — 1998. — Vol. 101. — P. 4.
51. Vento M., Moro M., Escrig R. et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease // *Pediatr.* — 2009. — Vol. 124. — P. 439–449.
52. Wang C. L., Anderson C., Leone T. A. et al. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen // *Pediatr.* — 2008. — Vol. 12. — P. 1083–1089.
53. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the safe preparation, storage and handling of powdered infant formula. — WHO, 2006.
54. Ziegler E. E. Protein requirements of very low birth weight infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — № 45 (Suppl. 3). — P. 170–174.

## РЕЗЮМЕ

А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов, А. Г. Иванов, Л. Ю. Гребенщикова, О. Б. Носелидзе

### Современные технологии выхаживания и мониторинга маловесных новорожденных

Представлен детальный анализ данных отечественной и зарубежной литературы по актуальной проблеме перинатологии, а именно — дан обзор современных технологий выхаживания и мониторинга маловесных новорожденных. Авторами предпринята попытка осмысления состояния данного вопроса в Российской Федерации и предложены пути решения с позиции новых требований.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, перинатальная помощь, реабилитация.

## SUMMARY

A.V. Koptseva, A.F. Vinogradov, A.G. Ivanov, L.Y. Grebenshchikova, O.B. Noselidze

### Modern technologies of small-for-date newborn nursing care and monitoring.

The article represents the in-depth review of Russian and foreign publications on the topical issue in perinatology, focusing on the modern technologies of small-for-date newborn nursing care and monitoring. The authors analyze the current situation in the Russian Federation and propose ways of solution of this problem with regard to up-to-date requirements.

**Key words:** preterm infants, perinatal care, rehabilitation.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК УДК 616.441-006.4-092

**С. В. Дора, А. Р. Волкова,  
Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит врожденный дефект в иммунной системе. В результате происходит синтез стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, расположенных на мембране фолликулярных клеток щитовидной железы. Это приводит к формированию зоба и хронической гиперсекреции тиреоидных гормонов [1, 2].

Реакция иммунной системы на собственный рецептор для ТТГ как основной патогенетический механизм ДТЗ не вызывает сомнений, однако ее причины могут быть различными. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в большинстве случаев первичный дефект заключается именно в механизмах регуляции иммунной системы, а не в особенностях аутоантигенов, против которых направлена иммунная реакция [2, 4]. Многократно показано, что тиреостимулирующие антитела с высоким сродством связываются с рецептором ТТГ, полностью сохраняющим нормальную первичную, вторичную и третичную структуру. Предполагают, что в результате нарушения иммунологической толерантности аутореактивные лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, В-лимфоциты) при участии адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, где распознают ряд антигенов, которые презентуются дендритными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами [1, 2, 4]. В дальнейшем цитокины и сигнальные молекулы инициируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего происходит продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тироцитов, при этом основное значение в развитии ДТЗ придается образованию стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Проведенные исследования свидетельствуют, что генетический дефект в иммунной системе, опосредующий развитие заболевания, тесно связан с системой

HLA — HLA B8, DR3, DR4, DQA1×0501, CTLA 4 [4, 9]. В связи с аутоиммунной природой ДТЗ были предприняты попытки использования различных иммунокорректирующих средств. Однако значимого лечебного эффекта при использовании иммунокорректоров не получено. В настоящее время основным методом лечения больных ДТЗ является консервативная терапия с длительным использованием (в течение 1,5–2 лет) антитиреоидных препаратов, которые блокируют синтез тиреоидных гормонов [1, 2, 4, 7, 9]. В последующем оценивают вероятность развития ремиссии заболевания. В настоящее время основной группой препаратов, используемых в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды. Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении активности ключевого фермента гормонотеза в щитовидной железе — тиреоидной пероксидазы. В результате блокируется синтез тиреоидных гормонов, и проявления тиреотоксикоза постепенно купируются. Возможно, тионамиды обладают рядом иммунокорректирующих свойств. В частности, предполагается, что они влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E<sub>2</sub>, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами [9]. В некоторых работах было показано преимущество комбинированной терапии с использованием больших доз метимазола в комбинации с тироксидом, так называемая схема лечения «блокируй и замещай». По данным работы К. Hashisum (1992), больным назначали метимазол в течение 6 месяцев (30 мг в день), далее метимазол сочетался с тироксидом в дозе 100 мкг в день в течение года, затем лечение тироксидом продолжалось еще 3 года после отмены метимазола. Параллельно наблюдалась группа больных, получающих вместо L-тироксина плацебо. В результате проведенного исследования было показано, что данная схема лечения позволяла уменьшить частоту рецидивов ДТЗ с 35 до 2%. Авторы объясняли такой результат не только значительным подавлением ТТГ, но и самостоятельным иммунокорректирующим действием L-тироксина [12]. Однако результаты дальнейшего наблюдения за больными в отдаленные сроки (более 5-ти лет) показали, что процент рецидивов тиреотоксикоза у пациентов, получавших схему лечения с использованием больших доз тиреостатиков, и у больных, находящихся на стандартной схеме лечения, был одинаков [12, 13].

В последние годы вероятность ремиссии ДТЗ под влиянием антитиреоидной терапии значительно сократилась. Так, по данным исследований, проведенных в России в 70–90-х гг. прошлого столетия, примерно у 50–60% больных, длительно получавших консервативное лечение, в дальнейшем развивалась стойкая ремиссия заболевания. У 40–50% больных ДТЗ, несмотря на адекватную терапию, ремиссия не

наступала, и примерно в 50 % случаев в дальнейшем проводилось оперативное лечение — субтотальная струмэктомия [1, 2, 4, 7]. Выполнение органосохраняющей операции было направлено на поддержание в последующем эутиреоза, не требующего заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. У остальных больных, которым в силу различных причин операция не проводилась, продолжалось консервативное лечение поддерживающими дозами анти-тиреоидных препаратов. Такая тактика лечения является общепринятой и в настоящее время [3, 8].

Известно, что на характер течения ДТЗ могут оказывать влияние различные факторы, к которым, прежде всего, относятся генетические особенности популяции, уровень йодобеспечения региона, дефицит селена, стрессовые факторы, воздействие неблагоприятных экологических факторов.

Важным внешним фактором, оказывающим влияние на спектр заболеваний щитовидной железы и характер течения, является уровень йодобеспечения региона [5, 14, 17, 18]. Как известно, йод относится к жизненно важным микроэлементам и необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Наиболее неблагоприятным как для функционирования щитовидной железы, так и для всего организма в целом является недостаточное поступление йода, в результате чего развиваются так называемые йододефицитные заболевания — диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб, узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб, автономия щитовидной железы и тиреотоксическая аденома, а также йододефицитный гипотиреоз (при резко выраженном дефиците йода) [5, 6]. В связи с этим начиная с 70-х гг. во многих зарубежных странах и с 1999 г. в России проводятся широкомасштабные мероприятия, направленные на устранение йододефицита [5, 6, 10]. Однако имеются исследования, показывающие, что значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита может способствовать манифестации ДТЗ у предрасположенных лиц. В исследовании, выполненном австралийскими учеными, установлено, что на фоне проведения йодной профилактики распространенность ДТЗ увеличилась с 5 до 25,8 %, при этом развитие тиреотоксикоза вследствие автономных узлов, напротив, уменьшилось с 12,5 до 3,9 % [15].

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о возможном влиянии селена на особенности течения ДТЗ [14]. Известно, что данный микроэлемент входит в фермент Grx4, участвующий в выведении перекиси водорода, которая образуется в тиреоцитах в процессе органификации йода. В условиях снижения употребления селена с пищей происходит накопление перекиси водорода, что может вызвать повреждение клеток щитовидной железы и индуцировать или поддерживать аутоиммунный процесс в железе.

Обсуждается определенная роль стрессовых факторов в индукции и прогрессии ДТЗ. Как известно, стресс сопровождается усиленной секрецией глюкокортикоидных гормонов, которые подавляют активность супрессорных Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты «ускользают» от супрессорного влияния и могут в полной мере проявлять свои свойства. Так, по данным работы, проведенной в Югославии во время военных действий 1994 — 1996 гг., встречаемость ДТЗ возросла с 60 до 160 больных на 100 тыс. населения, несмотря на стабильный уровень йодобеспечения [16].

Таким образом, несмотря на проведенные исследования, остается до конца не ясным, какие факторы из приведенных выше способствуют значительному уменьшению числа лиц с развитием стойкой ремиссии ДТЗ под влиянием консервативного лечения, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Кроме того, встает вопрос о дальнейшей тактике лечения этих больных: продолжать консервативную анти-тиреоидную терапию или выбрать радикальные методы лечения.

По данным работы, проведенной в Москве в 1997 г., при назначении повторной тиреостатической терапии у больных с рецидивами ДТЗ процент ремиссии заболевания достоверно снижался. Так, после первой попытки лечения тиреостатиками 78 % больных имели ремиссию заболевания, после второй — 14 %, после третьей — 5,5 % и только 2,5 % — после четвертой попытки [8]. В настоящее время процент ремиссий ДТЗ составляет не 78 %, а только 25 %. Можно полагать, насколько неэффективными будут повторные курсы лечения. В связи с этим во многих руководствах по лечению больных ДТЗ назначение повторного курса лечения, при отсутствии ремиссии заболевания, на фоне консервативной терапии, проводимой в течение 18 месяцев, не рекомендуется, и в этих случаях следует рассматривать вопрос об оперативном лечении или радиойодтерапии, проведение которой в нашей стране затруднено ввиду отсутствия достаточного количества центров, выполняющих данный вид лечения.

На кафедре факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова был проведен ретроспективный анализ 522 больных ДТЗ, диагноз которым был верифицирован в период с 1970 по 2010 г. Установлено, что под влиянием консервативного лечения количество ремиссий заболевания с 1980 до 2010 г. постепенно снижалось: до 1990 г. количество ремиссий составило 24,9 %, тогда как за период с 2006 до 2011 г. ремиссии были отмечены у 5,2 % больных диффузным токсическим зобом. Отдельно была проанализирована группа больных с рецидивом заболевания. Среди больных, заболевших до 1990 г., рецидив тиреотоксикоза развился через  $207,00 \pm 35,18$  месяца, в группе заболевших в 1990 — 1995 гг. — через  $73,00 \pm 13,95$  месяца, в группе сре-

ди заболевших в 1996 – 2000 гг. –  $22,86 \pm 3,46$  месяца, в группе 2001 – 2005 гг. –  $28,59 \pm 5,19$  месяца, а в 2006 – 2011 гг. –  $7,75 \pm 1,21$  месяца.

Таким образом, проведенное исследование показало, что за прошедшие 20 лет отмечается существенное изменение характера течения ДТЗ. Возможно, это обусловлено изменением уровня йодобеспечения Санкт-Петербурга. По результатам обследования школьников в 1999 г., медиана йодурии составила 105 мкг/л, что соответствовало пограничному уровню йодобеспечения региона. На фоне активных мероприятий по массовой йодпрофилактике населения медиана йодурии в 2010 г. составила 148 мкг/л, что свидетельствовало о достаточном потреблении йода [6].

Вероятно, повышение потребления йода в Санкт-Петербурге в определенной степени способствует уменьшению числа ремиссий ДТЗ, и оптимизация лечебной тактики у таких больных представляется актуальной и требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. – М.: Медицина, 1999. – 415 с.
2. Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. – М., 2000. – 432 с.
3. Бондаренко В. О. Методика хирургического лечения диффузно-токсического зоба // Хирургия. – 2001. – №6. – С. 4–7.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М., 2008. – 432 с.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Платонова Н. М. и др. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005 гг.): рук-во для врачей. – М., 2005. – 124 с.
6. Дора С. В., Красильникова Е. И., Волкова А. Р. и др. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 37–41.
7. Кондратьева Л. В. Лечение тиреотоксикоза // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 42–44.
8. Мельниченко Г. А., Петрова Н. Д. Современные подходы к лечению тиреотоксикоза // Клини. фармакол. и терапия. – 1997. – № 6. – С. 60–65.
9. Петунина Н. А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 14–20.
10. Постановление правительства РФ от 5 окт. 1999 г. № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». URL: //bestpravo.ru/fed1999/data03/tex14665.htm.
11. Harrison's Endocrinology / eds. by J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald. – McGraw-Hill Medical; Revised edition edition, 2006. – 400 p.
12. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism // New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 14. – № 324. – P. 947–953.
13. Tamai H., Nakagawa T., Fukino O. et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 4. – № 92. – P. 488–490.
14. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V. A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders, Drug Targets. – 2009. – Vol. 9. – № 3. – P. 277–294.
15. Riccabona G., Ladurner D., Steiner E. Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter // World Journal of Surgery. – 1983. – Vol. 2. – № 7. – P. 195–200.
16. Paunkovic N. et al. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995) // THYROID. – 1988. – Vol. 1. – № 8. – P. 37–41.
17. Zatelet K. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization // Croat. Med. J. – 2011. – Vol. 52. – № 5. – P. 615–621.
18. Vanderpump M. P. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43. – P. 55–68.

## РЕЗЮМЕ

С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева

**Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба**

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит врожденный дефект в иммунной системе. В результате происходит синтез стимулирующих антител, направленных к рецепторам ТТГ. Постепенно формируется зоб и развивается тиреотоксикоз. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа новых случаев диффузного токсического зоба, и резко снижается вероятность ремиссии заболевания. Спектр тиреоидной патологии и характер течения заболевания в определенной степени зависят от уровня йодобеспечения того или иного региона. В последние десятилетия в Санкт-Петербурге проводятся активные мероприятия по массовой йодпрофилактике населения. Так медиана йодурии увеличилась с 105 (1999) до 148 мкг/л (2010). Вероятно, повышение потребления йода в Санкт-Петербурге способствует уменьшению числа ремиссий ДТЗ и оптимизация лечебной тактики у таких больных представляется актуальной и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, экстирпация щитовидной железы, анти тиреоидная терапия.

## SUMMARY

S. V. Dora, A. R. Volkova, N. E. Peykrishvili, M. B. Gudieva

**Modern concepts of pathogenesis and clinical features of diffuse toxic goiter.**

Diffuse toxic goiter (DTG) is an autoimmune disease, which is based on a congenital defect in the immune system. As a result of stimulating the synthesis of antibodies directed to the TSH receptor. Goiter forms gradually and then hyperthyroidism develops. For the last decades it has been pointed out a steady increase in the number of new cases of diffuse toxic goiter and drastic reduction of likelihood of remission. To some extent the spectrum of thyroid disease and the nature of the disease depend on the level of iodine provision in the particular region. Active iodine preventive measures were implemented among the population in Saint-Petersburg for the last decades. So the median urinary iodine increased from 105 (1999) to 148 mg/l (2010). Probably the growth of the iodine intake in Saint-Petersburg reduces the incidence of DTG remission and thus optimization of the treatment in these patients seems to be relevant and requires further study.

**Key words:** diffuse toxic goiter, thyroid, antithyroid therapy.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК [616-056.257 + 616.441-002]:616.153.922-055.2

**Н. С. Канавец, Л. И. Левина,  
В. В. Попов, Н. Ф. Прийма,  
А. Б. Шаповалова**

## **ДИСЛИПИДЕМИЯ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Мариинская больница, Санкт Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы активно изучается состояние эндотелиальной функции в патогенезе многих заболеваний, в том числе при метаболическом синдроме (МС).

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных и антипролиферативных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [8]. ЭД связана со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, заболевания коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий др. [10, 9, 7].

С современных позиций, ЭД считается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. ЭД при ожирении коррелирует с дислипидемией и повышением артериального давления. Установлено, что при ожирении чаще, чем в популяции, формируются атеросклеротические бляшки с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [6]. Ожирение включено в понятие МС, являясь основой развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС и цереброваскулярная болезнь, приводящих к тяжелой инвалидизации и смертности населения развитых стран.

В клинической практике МС часто сочетается с заболеваниями щитовидной железы, в частности, с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), протекающим с субклиническим гипотиреозом (СГ). По данным различных авторов, распространенность СГ среди женщин составляет 7–10 %, среди муж-

чин — 2–3 %. В многочисленных исследованиях показано, что МС способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Что касается СГ, то этот вопрос остается спорным. Так, одни авторы считают, что СГ является независимым фактором риска развития ИБС, другие авторы такую возможность отрицают и поэтому считают, что СГ не требует назначения заместительной гормональной терапии.

Ранним проявлением атеросклеротического поражения артерий является ЭД, которая в настоящее время широко исследуется многими авторами, в том числе и у больных с МС. Во многих работах показано, что при МС нарушается функция эндотелия. Что же касается ЭД у больных с МС, ассоциированным с АИТ, то эта проблема изучена недостаточно.

Изучение эндотелиальной дисфункции у больных с МС, ассоциированным с АИТ, имеет большое практическое значение, так как позволит своевременно проводить коррекцию лечения с целью профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения артерий.

**Цель** исследования — изучить липидный спектр и функцию эндотелия у женщин с МС, ассоциированным с АИТ, на фоне эутиреоза и субклинического гипотиреоза.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе лаборатории Новых медицинских технологий НИЦ СПбГПМУ и Мариинской больницы. Были обследованы 80 женщин, у которых имелись компоненты МС.

Все женщины были разделены на 3 группы: I группа (n = 31) — пациентки с МС без заболеваний щитовидной железы; II группа (n = 20) — 2 больные с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом; III группа (n = 29) — больные с МС в сочетании с АИТ и СГ. В III группу вошли больные, получавшие заместительную терапию L-тироксином, однако у них сохранялся субклинический гипотиреоз с колебаниями ТТГ от 4,5 до 10 мМЕ/л.

Всем больным выполнено УЗИ плечевой артерии с расчетом следующих показателей: эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) и эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД).

Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса D. S. Celermajer et al. (1994) предложили метод, предусматривающий оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по степени расширения плечевой или бедренной артерии в условиях реактивной гиперемии (потокзависимая вазодилатация). Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. Реактивная гиперемия моделируется манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4–5 мин. Оценку вазодилатации проводили ультра-

звуковым (УЗ) сосудистым датчиком высокого разрешения по изменению диаметра сосуда [11]. В норме плечевая артерия расширяется на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра. Для изучения эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) авторы предложили проводить аналогичные измерения в условиях пробы с сублингвальной приемом нитроглицерина. Проводилось также измерение комплекса интима-медиа правой и левой сонных артерий в мм (КИМ ПСА и КИМ ЛСА).

Всем женщинам проведено антропометрическое исследование (возраст, вес, рост, объем талии, объем бедер и их соотношение), липидного спектра крови (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ и коэффициент атерогенности), гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и тиреопероксидазе (АТ к ТПО).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведена клиническая характеристика больных обследованных групп.

Как видно из данных табл. 1, группы больных были однородными по возрасту, ИМТ, степени ожирения и наличию АГ ( $p > 0,05$ ). Что же касается сахарного диабета, то его частота встречалась реже в III группе больных по сравнению с I и II группой ( $p < 0,05$ ).

В обследованных группах больных проведено исследование функции щитовидной железы (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, уровень Т3 достоверно не отличается в обследованных группах ( $p > 0,05$ ), Т4<sub>своб</sub> оказался ниже в III группе по сравнению с I и II группами ( $p < 0,05$ ), однако находится в пределах нормы. ТТГ с высокой степенью достоверности выше у больных III группы по сравнению с I и II группами ( $p < 0,01$ ). Что же касается АТ к ТГ и ТПО, то они были повышены у больных II и III группы по сравнению с I группой с наиболее высокими показателями у больных III группы ( $p > 0,05$ ).

В табл. 3 приведены данные о липидном спектре у больных обследованных групп.

Как видно из данных табл. 3, показатели ОХС повышены во всех группах, преимущественно у больных III группы, и достоверно отличаются по сравнению с больными II группы ( $6,6 \pm 0,27$ ;  $5,8 \pm 0,31$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). ЛПВП и ТГ достоверно не отличались во всех трех группах больных ( $p > 0,05$ ). С высокой степенью достоверности выявлено повышение уровня ЛПНП в III группе больных с СГ по сравнению с больными I и II группами ( $4,53 \pm 0,26$ ;  $3,79 \pm 0,2$  и  $3,45 \pm 0,27$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,01 - 0,05$ ). Что же касается коэффициента атерогенности, то он существенно не отличался в обследованных группах ( $p > 0,05$ ).

Как видно из данных табл. 4, КИМ ПСА и КИМ

ЛСА достоверно не отличаются в обследованных группах ( $p > 0,05$ ). Также не получено достоверных различий в показателях ЭЗВД и ЭНЗВД в обследованных группах больных ( $p > 0,05$ ). Однако имеет место тенденция к повышению этих показателей в III группе больных с МС, ассоциированным с СГ. Эти данные, по-видимому, объясняются тем, что длительный прием препаратов L-тироксина может способствовать изменениям со стороны сосудистой стенки, повышению ее чувствительности к действию эндогенных и экзогенных вазодилататоров, в том числе нитросорбида. Имеет значение также тот факт, что сахарный диабет в III группе встречается почти вдвое реже по сравнению с I и II группами ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем показано, что более низкие показатели ЭЗВД и ЭНЗВД выявлены у больных III группы с сахарным диабетом по сравнению с больными без диабета ( $19,2 \pm 7,31$

Таблица 1

Клиническая характеристика больных обследованных групп					
Клинический показатель		Группа обследования			
		I (n = 31)	II (n = 20)	III (n = 29)	P
Возраст, лет		53,35±1,07	55,2±1,78	56,76±1,52	I-II>0,05 I-III<0,05 II-III>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		34,7±1,54	35,5±1,82	33,09±1,26	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
Ожирение, %	1 ст.	32,2±8,39	40±10,9	37,9±9,0	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	2 ст.	2 29,0±8,1	20±8,9	2 20,7±7,5	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	3 ст.	19,3±7,1	30±10,2	17,2±7,0	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	Изб.	19,3±7,1	10±6,7	24,1±7,9	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
АГ, %	1 ст.	9,6±5,3	0 0	17,2±7,0	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
	2 ст.	51,6±8,9	60±10,9	62±9,0	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
	3 ст.	38,7±8,7	40±10,9	2 20,6±7,5	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
Сахарный диабет 2 т., %		93,5±4,43	90±6,7	68,9±8,6	I-II>0,05 I-III<0,05 II-III<0,05

и  $14,6 \pm 6,55$ ,  $p > 0,05$ ;  $17,8 \pm 7,1$  и  $10,5 \pm 5,69$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Именно сахарный диабет является одним из тех заболеваний, которые вызывают наиболее выраженное нарушение функции эндотелия.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженная дислипидемия определяется у больных с МС в сочетании с АИТ и СГ по сравнению с больными с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом и МС без заболеваний щитовидной железы, что обусловлено наличием СГ, который не компенсирован приемом тироксина.

2. Нормальные показатели комплекса интима-медиа и функции эндотелия у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, обусловлены тем, что у этих больных реже встречался сахарный диабет по сравнению с группами сравнения, а также повышением чувствительности эндотелия к действию L-тироксина.

3. В работе показано, что у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, при сочетании с сахарным диабетом отмечается снижение функции эндотелия по сравнению с больными без СД.

4. На основании полученных данных можно прийти к заключению, что больные с МС, ассоциированным с СГ, должны получать адекватную дозу тиреоидных гормонов, что позволит улучшить эндотелиальную функцию и липиды крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Consilium medicum. Сердечная недостаточность. — 2001. — № 3 (2). — С. 61–63.
2. Зотова И. В., Затеиных Д. А., Сигоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2002. — № 34. — С. 58–67.
3. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков, 2000. — С. 10–20.
4. Российский кардиолог. журн. — 2010. — № 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика функции щитовидной железы в обследованных группах больных

Показатель	Группа обследования			
	I (n=31)	II (n=20)	III (n=29)	P
ТЗ, мМЕ/л	$1,63 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,4$	$2,04 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
T4 <sub>своб'</sub> пмоль/л	$14,9 \pm 0,5$	$14,9 \pm 0,89$	$13,2 \pm 0,57$	I-II > 0,05 I-III < 0,05 II-III ≤ 0,05
ТТГ, мМЕ/л	$1,74 \pm 0,28$	$1,79 \pm 0,2$	$7,26 \pm 0,71$	I-II > 0,05 I-III < 0,01 II-III < 0,01
Ат к ТГ	$0,36 \pm 0,17$	$50,6 \pm 41,4$	$169,9 \pm 74,2$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
АТ к ТПО	$5,54 \pm 3,9$	$159,6 \pm 83,5$	$329,06 \pm 90,54$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика липидного спектра в обследованных группах больных

Показатель	Группа обследования			
	I (n=28)	II (n=19)	III (n=29)	P
ОХС, ммоль/л	$6,1 \pm 0,21$	$5,8 \pm 0,31$	$6,6 \pm 0,27$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III < 0,05
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,08$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	$3,81 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,28$	$4,56 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III < 0,05 II-III < 0,01
КА	$4,65 \pm 0,3$	$3,91 \pm 0,47$	$4,7 \pm 0,33$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ТГ, ммоль/л	$2,6 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,37$	$2,3 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика функционального состояния эндотелия в обследованных группах больных

Показатель УЗИ	Группа обследования			
	I (n=29)	II (n=19)	III (n=28)	P
КИМ ПСА, мм	$1,04 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,03$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
КИМ ЛСА, мм	$1,13 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,04$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЭЗВД, %	$7,14 \pm 1,01$	$9,51 \pm 2,08$	$11,10 \pm 1,43$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЭНЗВД, %	$11,7 \pm 2,0$	$11,5 \pm 3,39$	$11,15 \pm 2,57$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Примечание: ПСА – правая сонная артерия; ЛСА – левая сонная артерия.

5. Семикоцкая Ж. Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии: сб. мат. Первого объединенного конгр. — М., 2002. — 37 с.

6. Цатурян В. В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 24 с.

7. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in

the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* — 2005. — № 23 (1). — P. 7–17.

8. *Furchgott R. F., Vanhoutte P. M.* Endothelium – derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.* — 1989. — № 3. — P. 2007–2018.

9. *Lusher T. F., Barton M.* Biology of the endothelium // *Clin. Cardiology.* — 1997. — № 20. — P. 3–10.

10. Normal ranges for brachial artery flow mediated dilatation: A noninvasive test of arterial endothelial function / M. Adams, J. Robinson, K. E. Solrensen [et al] // *J. Vasc. Invest.* — 1996. — Vol. 2. — P. 146–150.

11. *Нубиеругзе Д. В.* Дисфункция эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 127.

## РЕЗЮМЕ

*Н. С. Канавец, Л. И. Левина, В. В. Попов,  
Н. Ф. Прийма, А. Б. Шаповалова*

**Дислипидемия и функция эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом**

Целью исследования стало изучение липидного спектра и функции эндотелия у женщин с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с АИТ на фоне СГ, не компенсированного приемом L-тироксина. Группами сравнения явились женщины с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом, МС в сочетании с СГ и МС без заболеваний щитовидной железы. В работе ультразвуковым методом оценивался комплекс интима-медиа и эндотелиальная функция плечевой артерии. Полученные данные показали, что у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, определяется более выраженная дислипидемия по сравнению с группами сравнения. Что же касается комплекса-интима медиа и

функции эндотелия, то отклонений от нормы не получено, что обусловлено тем, что СД в этой группе встречается вдвое реже по сравнению с группами сравнения, а также повышением чувствительности к действию L-тироксина. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости назначения адекватной дозы L-тироксина для полной компенсации СГ.

**Ключевые слова:** эндотелий, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, субклинический гипотиреоз, атеросклероз.

## SUMMARY

*N. S. Kanavets, L. I. Levina, V. V. Popov, N. Ph. Priyma, A. B. Shapovalova*

**Dyslipidemia and endothelial function in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis**

The research objectives are lipid spectrum and endothelial function (EF) in women with metabolic syndrome (MS) associated with autoimmune thyroiditis (AIT) against the background of non-compensated with L-thyroxin subclinical hypothyroidism (SH). Groups of women with MS associated with AIT and euthyroidism, women with MS associated with SH and women with MS without any thyroid disorders were observed. Complex «intima media» and endothelial function of brachial artery were evaluated by ultrasound method. It was indicated that dyslipidemia was more significant in women with MS associated with AIT and SH. But there were no abnormalities in complex «intima media» and EF. The cause of it is that the diabetes mellitus occurred two times rarely in this group in comparison with the other groups as well as the high sensitivity to the L-thyroxin. The results of the study demonstrate the necessary prescription of adequate dose of L-thyroxin to compensate SH completely.

**Key words:** endothelium, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, subclinical hypothyroidism, atherosclerosis.

## ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

*Телефон:* (812) 499-68-94, 234-27-78, 953-73-17

*Факс:* (812) 234-01-25

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.831-005.4-001

**Н. С. Щербак, М. М. Галагудза,  
Д. А. Овчинников, Е. О. Щербакова,  
Г. Ю. Юкина, Е. Р. Баранцевич,  
В. В. Томсон, Е. В. Шляхто**

## **ВЛИЯНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В НЕЙРОНАХ РАЗЛИЧНЫХ СЛОЕВ НЕОКОРТЕКСА**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ишемия головного мозга (ГМ) представляет собой сложный патологический процесс, начинающийся с формирования острого энергодифицита в нейронах с последующим запуском реакций «ишемического каскада», приводящий, в итоге, к нарастанию объема необратимо поврежденной нервной ткани [12]. Восстановление перфузии головного мозга, в свою очередь, приводит к усугублению нарушений энергетического обмена в ранее ишемизированной ткани, что обозначают понятием реперфузионного повреждения [15]. Понимание механизмов метаболических нарушений, возникающих в клетках нервной ткани при постишемической реперфузии, может способствовать разработке новых нейропротективных воздействий, направленных на уменьшение выраженности реперфузионного повреждения ГМ. Критическое снижение напряжения кислорода в ткани при глубокой ишемии ГМ приводит к активации анаэробного пути образования энергии в клетке. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов повреждения нейронов при ишемии ГМ, важной задачей остается изучение изменений энергетического обмена в нейронах различных структур ГМ с учетом феномена отсроченной гибели нейронов в периоде реперфузии [10]. В исследованиях, посвященных изучению метаболических нарушений в нервной ткани при ишемии, в качестве маркеров повреждения используют концентрацию либо активность таких ферментов класса оксидоредуктаз, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназа (СДГ). Однако следует отметить, что в проведенных экспериментальных и клинических исследованиях проводился анализ уровня/активности СДГ в культуре нейронов или в гомогенате ГМ, а также в сы-

воротке крови или в спинно-мозговой жидкости; при этом результаты опубликованных исследований немногочисленны и противоречивы [7, 13]. Применение указанных подходов не позволяет определить активность СДГ в отдельных структурах ГМ, а также оценить уровень и интенсивность протекания окислительно-восстановительных реакций в цитоплазме нейронов.

**Целью** исследования являлось изучение изменения активности СДГ в цитоплазме нейронов различных слоев коры ГМ в раннем и отдаленном реперфузионном периоде после глобальной ишемии ГМ у крыс.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями Этических комитетов ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и ФМИЦ им. В. А. Алмазова, а также в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (публикация Национального Института Здоровья США № 85 – 23).

*Моделирование ишемического повреждения.* Исследование проводилось на крысах-самцах Wistar массой 220 – 250 г (питомник «Рапшолово»), содержащихся в условиях 12/12-часового светотемнового режима и получавших стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Животных наркотизировали хлоралгидратом (450 мг/кг, внутривенно). Обратимую полную глобальную ишемию ГМ моделировали окклюзией плечевого ствола, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии на 10 минут по ранее описанной методике при искусственной вентиляции легких (SAR-830, США) [4] с последующей реперфузией, длительность которой составляла 2 либо 7 суток, после чего проводилось гистоэнзимологическое исследование ГМ. При проведении ложной операции осуществляли аналогичные манипуляции, но без наложения микрохирургических зажимов на артерии. Животные были случайным образом разделены на следующие экспериментальные группы:

1) ЛО2 – ложнооперированные животные, у которых производили гистохимическое исследование ГМ через 2-е суток после операции (n = 8);

2) ЛО7 – ложнооперированные животные, которых выводили из эксперимента через 7 суток после операции (n = 7);

3) ИР2 – 10-минутная глобальная ишемия (ГИ) с последующей реперфузией в течение 2-х суток (n = 10);

4) ИР7 – то же, что и в предыдущей группе, но с реперфузией в течение 7 суток (n = 10).

Все хирургические вмешательства проводились на термостатируемом операционном столе (TCAT-2LV Controller; Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ,

USA) при температуре  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . В послеоперационном периоде до момента выхода животных из наркоза их температура также поддерживалась на постоянном уровне за счет внешнего источника тепла.

**Гистоэнзимологический анализ.** После завершения периода реперфузии животных повторно наркотизировали, извлекали мозг из полости черепа и нарезали на сегменты, используя фронтальную матрицу для ГМ мелких грызунов (WPI, США). Выделяли сегменты ГМ, после чего их ступенчато замораживали через охлажденный изоктан в жидком азоте. С помощью криостата при  $-20^\circ\text{C}$  готовили срезы мозга во фронтальной плоскости толщиной 10 мкм, соответствующие стереотаксическим координатам ГМ крысы (bregma —  $3,6 \pm 0,2\text{ мм}$ ) [14] и количественно оценивали активность СДГ тетразолиевым методом [2]. Оптическую плотность продукта реакции определяли на спектроцитофотометре (ЛОМО) плаг-методом при увеличении  $\times 280$ , площадь зонда составляла  $0,785\text{ мкм}^2$ , длина волны —  $545\text{ нм}$  [1]. Результаты цитофотометрического анализа выражали в относительных единицах (отн. ед.) оптической плотности. Проводили по 50 измерений в цитоплазме жизнеспособных нейронов трех слоев коры ГМ: в слое II (наружном зернистом), в слое III (наружных пирамидальных нейронов) и в слое V (внутреннем пирамидальном) на препарате у каждого животного.

**Статистический анализ.** Результаты обрабатывались статистически с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки. После проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с использованием программы «Statistica 6.0». Различия учитывались как значимые при  $p < 0,05$ .

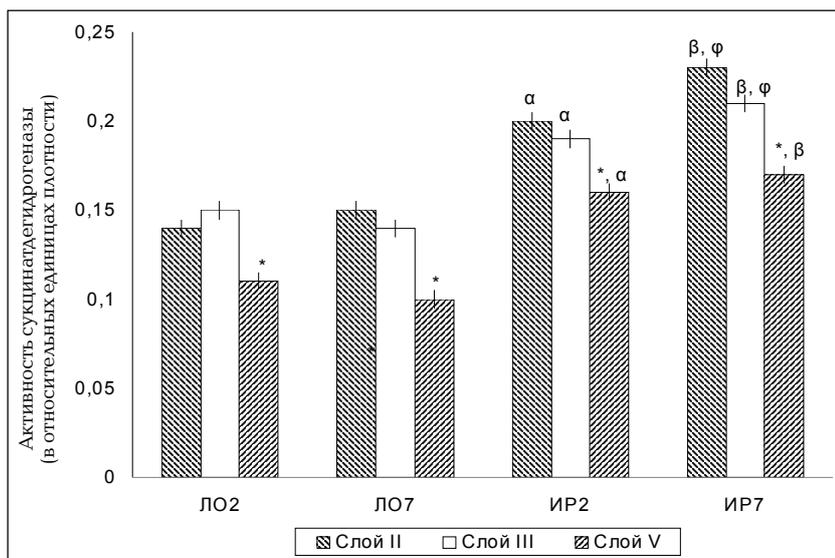
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе активности СДГ в нейронах коры ГМ было установлено, что активность СДГ, регистрируемая в цитоплазме нейронов II, III и V слоев коры ГМ, не различалась между двумя группами ложнооперированных животных ЛО2 и ЛО7, содержащихся после ложной операции в течение 2 и 7 дней соответственно (рисунок). При этом в обеих группах активность СДГ в цитоплазме нейронов слоя V была достоверно ниже ( $P < 0,01$ ) по сравнению с нейронами других слоев. Таким образом, активность СДГ в цитоплазме нейронов животных ложнооперированных групп зависела от принадлежности нейрона к определенному слою коры и распределялась в следующем порядке: II слой и III слой  $>$  V слой ( $P < 0,01$ ). Активность СДГ в цитоплазме сохранивших жизнеспособность нейронов различных слоев коры по-разному изменялась в за-

висимости от длительности реперфузионного периода (рисунок). В цитоплазме нейронов наружного зернистого слоя II коры ГМ ко 2-му дню реперфузионного периода наблюдалось значимое повышение активности СДГ до  $0,20 \pm 0,006$  отн. ед. по сравнению с активностью, регистрируемой в группе ЛО2 (на 42,9 %,  $P < 0,01$ ); к 7-м суткам реперфузионного периода ферментативная активность СДГ в группе ИР7 увеличивалась до  $0,23 \pm 0,009$  отн. ед. и была на 15 % выше по сравнению с группой ИР2 ( $P < 0,05$ ) и на 53,3 % по сравнению с группой ЛО7 ( $P < 0,01$ ). В цитоплазме нейронов слоя III ко 2-м суткам реперфузии наблюдалось значимое повышение ферментативной активности СДГ до  $0,19 \pm 0,004$  у. е. при сравнении с ЛО2 (на 26,7 %,  $P < 0,01$ ); к 7-м суткам реперфузионного периода ферментативная активность составляла  $0,21 \pm 0,005$  отн. ед. и была ниже на 50 % ( $P < 0,01$ ) по сравнению с группой ЛО7 и на 10,5 % ( $P < 0,05$ ) по сравнению с группой ИР2 (рисунок). Изменение активности СДГ в нейронах слоя V ко 2-м суткам реперфузии характеризовалось существенным повышением активности СДГ до  $0,16 \pm 0,004$  отн. ед. (на 45,5 %,  $P < 0,01$ ) по сравнению с активностью, регистрируемой в группе ЛО2, которое также имело место в группе ИР7. Уровень активности СДГ в жизнеспособных нейронах после глобальной ишемии и реперфузии распределялся в следующем порядке: II слой  $>$  III слой  $>$  V слой ( $P < 0,05$ ) и существенным образом не зависел от длительности реперфузионного периода. Однако наблюдались различия в степени увеличения активности СДГ в зависимости от длительности реперфузионного периода внутри каждого слоя (рисунок).

В нашем исследовании для анализа изменения активности ферментов энергетического обмена в цитоплазме нейронов в различных слоях коры воспроизводилось ишемическое и реперфузионное повреждение ГМ с использованием экспериментальной модели полной глобальной ишемии/реперфузии ГМ у крыс [4]. Данная модель позволяет воспроизводить ситуации резкого общего снижения перфузии ГМ различной длительности с последующей реперфузией, которые могут возникать в клинической практике при асфиксии новорожденных, глобальной ишемии мозга при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, операциях на сосудах головы и шеи, гемодинамически значимых нарушениях ритма, состоянии шока и клинической смерти. Результаты экспериментальных исследований с использованием этой модели можно экстраполировать в клиническую практику при изучении механизмов ишемического и реперфузионного повреждения, а также при разработке способов нейропротекции.

У животных ложнооперированных групп в цитоплазме нейронов анализируемых слоев коры ГМ



Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в жизнеспособных нейронах коры при полной глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс в различных экспериментальных группах: \*  $p < 0,01$  — при сравнении с другими слоями коры; <sup>α</sup>  $p < 0,01$  — при сравнении с группой ЛО2; <sup>β</sup>  $p < 0,01$  — при сравнении с группой ЛО7; <sup>φ</sup>  $p < 0,05$  — при сравнении с группой ИР2

активность СДГ была различной. Обнаруженный факт указывает на различный метаболизм нейронов и уровень протекания в них окислительно-восстановительных реакций в зависимости от принадлежности к определенному слою коры. Неоднородность уровня активности СДГ в нейронах различных слоев коры ГМ может объясняться особенностями citoархитектоники, нейроглиальными взаимоотношениями, функциональными задачами конкретной области и физиологическим состоянием организма. В нашем исследовании было установлено, что наименьшая активность СДГ характерна для нейронов слоя V коры при сравнении со слоями II и III ГМ у крыс ложнооперированных групп. Полученные нами результаты согласуются с результатами, полученными ранее при исследовании активности СДГ в различных слоях коры ГМ у монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) [5, 6]. Следует отметить, что, несмотря на видовые особенности кровообращения ГМ монгольских песчанок и крыс [3, 11], у животных этих двух видов отмечаются единые закономерности распределения активности СДГ — в нейронах коры ГМ.

В исследовании было установлено, что активность СДГ в нейронах различных слоев коры ГМ имеет неодинаковую динамику изменения ферментативной активности в ходе реперфузии. Характер изменения активности СДГ в реперфузионный период существенным образом не отличается от результатов, полученных в исследованиях, где объектом экспериментального исследования выступали монгольские песчанки, однако степень

изменения для отдельных слоев коры ГМ несколько варьирует, что может объясняться различными видовыми механизмами формирования адаптации отдельных слоев коры ГМ к повреждающему действию ишемии/реперфузии [6]. Также полученные нами результаты подтверждаются результатами другого исследования, в котором при изучении митохондрий нейронов и активности СДГ после травмы ГМ у крыс было обнаружено увеличение размеров митохондрий и активности СДГ через 24 часа после повреждения [7]. СДГ локализуется на внутренней мембране митохондрий и одновременно является ферментом цикла Кребса и комплексом электрон-транспортной цепи [8]. Исходя из результатов исследования активности 4-х комплексов электрон-транспортной цепи несинаптических

митохондрий, выделенных из гиппокампа крыс после 10-минутной глобальной ишемии к концу первых суток реперфузии, в котором не было обнаружено достоверного изменения активности комплексов при сравнении с ложнооперированными животными, можно предположить, что эффект активации СДГ нарастает параллельно со временем реперфузии [9].

В нашем исследовании впервые получены сведения об активности СДГ в цитоплазме нейронов разных слоев коры при глобальной ишемии ГМ у крыс в различные сроки реперфузионного периода. Полученные результаты позволяют судить о сдвигах энергетического обмена, происходящих непосредственно в нейронах различных слоев коры. Таким образом, в ходе исследования получены фундаментальные данные об изменении аэробного и анаэробного метаболизма нейронов в различные сроки реперфузии, которые помогут расширить имеющиеся представления о патогенетических механизмах ишемического повреждения ГМ в реперфузионном периоде с последующей возможностью поиска способов нейропротективных воздействий от такого социально значимого заболевания, как ишемический инсульт.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-1611.2014.7) и гранта РФФИ № НК 13-04-00793/14.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлева Т. Б., Прочуханов Р. А. Введение в количественную гистохимию ферментов. — М.: Медицина, 1978.

2. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М.: Мир, 1982.
3. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. Анатомия крысы. — СПб.: Лань, 2001.
4. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Кузьменков А. Н. и др. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 2011. — № 152 (11). — С. 592–595.
5. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Овчинников Д. А. и др. Активность лактатдегидрогеназы в коре головного мозга и гиппокампе монгольских песчанок при ишемическом и реперфузионном повреждении // Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. — 2012. — № 98 (2). — С. 186–193.
6. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Овчинников Д. А. и др. Активность сукцинатдегидрогеназы в неокортексе и гиппокампе монгольских песчанок при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 2013. — № 155 (1). — С. 17–20.
7. Borges N., Cerejo A., Santos A. et al. Changes in rat cerebral mitochondrial succinate dehydrogenase activity after brain trauma // Int. J. Neurosci. — 2004. — № 114 (2). — P. 217–227.
8. Chalmers G. R., Roy R. R., Edgerton V. R. Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons // Brain. Res. — 1992. — № 570 (1–2). — P. 1–10.
9. Dave K. R., Saul I., Busto R. et al. Ischemic preconditioning preserves mitochondrial function after global cerebral ischemia in rat hippocampus // J. Cereb. Blood Flow. Metab. — 2001. — № 21 (12). — P. 1401–1410.
10. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia // Brain Res. — 1982. — № 239. — P. 57–69.
11. Levine S., Payan H. Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*) // Exp. Neurol. — 1966. — № 16 (3). — P. 255–262.
12. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // Physiol. Rev. — 1999. — № 79 (4). — P. 1431–1568.
13. Parakh N., Gupta H. L., Jain A. Evaluation of enzymes in serum and cerebrospinal fluid in cases of stroke // Neurol. India. — 2002. — № 50. — P. 518–526.
14. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. — N.-Y.: Academic Press, 1998.
15. Zhao H., Ren C., Chen X., Shen J. From rapid to delayed and remote postconditioning: the evolving concept of ischemic postconditioning in brain ischemia // Curr. Drug Targets. — 2012. — № 13. — P. 173–187.

## РЕЗЮМЕ

Н. С. Щербак, М. М. Галагудза, Д. А. Овчинников, Е. О. Щербаклова, Г. Ю. Юкина, Е. Р. Баранцевич, В. В. Томсон, Е. В. Шлякто

## Влияние глобальной ишемии-реперфузии головного мозга на активность сукцинатдегидрогеназы в нейронах различных слоев неокортекса

Целью исследования являлось изучение изменения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в цитоплазме нейронов различных слоев коры головного мозга (ГМ) в раннем и отдаленном реперфузионном периоде после глобальной ишемии ГМ у крыс. Обратимую полную глобальную ишемию ГМ моделировали окклюзией плечевого головного ствола, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии на 10 минут, с последующей реперфузией, длительность которой составляла 2 либо 7 суток. Гистоэнзимологически определяли активность СДГ в цитоплазме нейронов II, III и V слоев коры ГМ. Показано, что активность СДГ в нейронах изученных слоев коры ГМ характеризовалась повышением ко 2-м суткам реперфузионного периода с последующим нарастанием активности к 7-м суткам периода реперфузии. Изменение активности СДГ в цитоплазме нейронов коры ГМ зависит от принадлежности к слою коры и продолжительности постшемической реперфузии.

**Ключевые слова:** головной мозг, ишемия/реперфузия, сукцинатдегидрогеназа.

## SUMMARY

N. S. Shcherbak, M. M. Galagoudza, D. A. Ovchinikov, E. O. Shcherbakova, G. U. Yukina, E. R. Barantsevich, V. V. Thomson, E. V. Shlyakhto

## Influence of cerebral global ischemia-reperfusion on succinate dehydrogenase activity in neurons of different neocortical layers

The aim of the study was to investigate changes in activity of succinate dehydrogenase (SDH) in cytoplasm of neurons of different cortical layers in early and late reperfusion period after global cerebral ischemia in rats. Reversible global cerebral ischemia was modeled by occlusion of the brachiocephalic trunk, left subclavian artery and left common carotid artery for 10 minutes and following reperfusion during 2 or 7 days. The SDH activity in cytoplasm of neurons of II, III and V cortical layers was determined histoenzymatically. It is shown that the SDH activity in neurons of the studied cortical layers was characterized by the increased reperfusion period to the 2 days with a subsequent increased activity of the reperfusion period to the 7 days. The change in the SDH activity in cytoplasm of cortical neurons depends on the particular cerebral layer and duration of postischemic reperfusion.

**Key words:** cerebrum, ischemia/reperfusion, succinate dehydrogenase.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК [616.12-008.46-039-036.12:616.12-008.331]-073.492

**О. А. Жук, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин,  
А. Л. Александров, О. Н. Титова,  
Н. А. Кузубова, Н. В. Егорова**

## **ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ 2–3 СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Болезни органов дыхания (БОД) занимают 1-е место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. По мнению А. Г. Чучалина с соавт., с ними связано большое социальное бремя, обусловленное временной и стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертью. Всемирной организацией здравоохранения БОД были отнесены к числу приоритетных, наряду с болезнями системы кровообращения, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом II типа. На долю перечисленных заболеваний приходится свыше 50 % среди всех причин преждевременной смерти населения. Повышение качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля может способствовать существенному снижению как инвалидности, так и смертности по причине БОД [1, 7].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, связанное с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами (GOLD, 2011). Согласно данным, полученным Авдеевым С. Н. с соавт. популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистой патологии повышен в 2–3 раза, а количество летальных исходов составляет приблизительно 50 % от общего числа смертельных случаев. Результаты исследований свидетельствуют о повышенной ригидности артерий и о наличии дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ. Важным аспектом является потенциальная возможность медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти изменения. Определение структурно-функциональных

изменений сердца и сосудов у больных ХОБЛ может иметь большое клинико-прогностическое значение, а также повлиять на терапевтические и профилактические подходы к ХОБЛ [3, 7].

Электрическая нестабильность миокарда прогностически неблагоприятна в плане возникновения фатально опасных нарушений ритма.

Суправентрикулярные и желудочковые формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако следует подчеркнуть значительную вариацию данных, представленных в литературе. «Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различной популяцией больных, участвующих в исследовании, различными фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторинга ЭКГ» [7].

L. Y. Lin предположил, что большую роль в ухудшении тяжести течения ХОБЛ играет сопутствующая ишемическая болезнь сердца и наличие сердечной недостаточности. В случаях ХОБЛ другую важную причину возникновения эпизодов аритмии связывают с приемом определенных лекарственных средств — теофиллина, дигоксина, агонистов бета-рецепторов [14].

В исследовании R. Handa было выявлено, что тип аритмии, которая появляется у пациентов с ХОБЛ, сопутствующая клиническая патология, значимые отклонения в газовом составе крови могут усугублять аритмогенный анамнез и ухудшать прогноз в данной группе пациентов [12].

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ зависит от многих факторов. Выделяют группы лекарственных средств, провоцирующих развитие аритмии, вызывающих дисфункцию автономной проводниковой системы сердца у пациентов ХОБЛ с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Аритмогенными факторами являются также наличие гипокалиемии, гипомagneзмии, респираторного ацидоза, дисфункции левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии у пациентов ХОБЛ.

А. Г. Чучалин подчеркивает, что весь спектр перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Однако в последние годы наметился определенный прогресс в ее изучении.

Несомненна роль ранней диагностики признаков ремоделирования правых камер сердца доступными современными функциональными методиками, включая усовершенствованные режимы тканевого доплера в эхокардиографии, для предотвращения грозных сердечно-сосудистых осложнений и своевременного определения тактики лечения пациентов ХОБЛ различной степени тяжести.

Сравнительно немного проведено исследований по анализу ассоциированных нарушений ритма у пациентов ХОБЛ, их взаимосвязи с признаками ремоделирования правых и левых камер сердца, на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне проводимой терапии бронходилататорами с использованием комплексных функциональных методов диагностики, с использованием режимов ТДИ.

Мы постарались в своей работе исследовать зависимость между выявленными нарушениями ритма, степенью тяжести ХОБЛ, степенью легочной гипертензии и оценить степень дисфункции ПЖ и ЛЖ по результатам ТДИ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения ранних признаков ремоделирования правых и левых камер сердца у больных ХОБЛ различной степени тяжести и ассоциированных нарушений ритма нами обследованы 35 человек с диагнозом ХОБЛ 2–3-й степени тяжести, контрольную группу составили 15 человек. Средний возраст пациентов составил  $63 \pm 10$  лет.

Всем обследуемым проводился сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр. Исследовались параметры согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2012): стандартной ЭКГ, оценка функции внешнего дыхания методом «петля – поток – объем» /ФВД/, холтеровское мониторирование ЭКГ, стандартный протокол ЭХО-КГ, а также режимы ТДИ (тканевой импульсно-волновой доплер – PW TDI; тканевой цветной доплер – Tissue Doppler imaging – TDI; тканевой миокардиальный доплер – Tissue myocardial Doppler – TMD; тканевой след – Tissue Tracking – TT; доплер оценки деформации и скорости деформации волокон миокарда – Strain, strain rate). Всем пациентам определялись показатели крови для оценки генетического фона развития ХОБЛ [4, 5, 10, 16].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных таблицы и рис. 1; 2 видно, что патологическое количество аритмий, оцененное с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, более значимо в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, таким образом, электрическое ремоделирование в данной группе пациентов более выражено по сравнению с группой контроля. Дисфункция ПЖ более выражена у пациентов ХОБЛ 3-й степени тяжести.

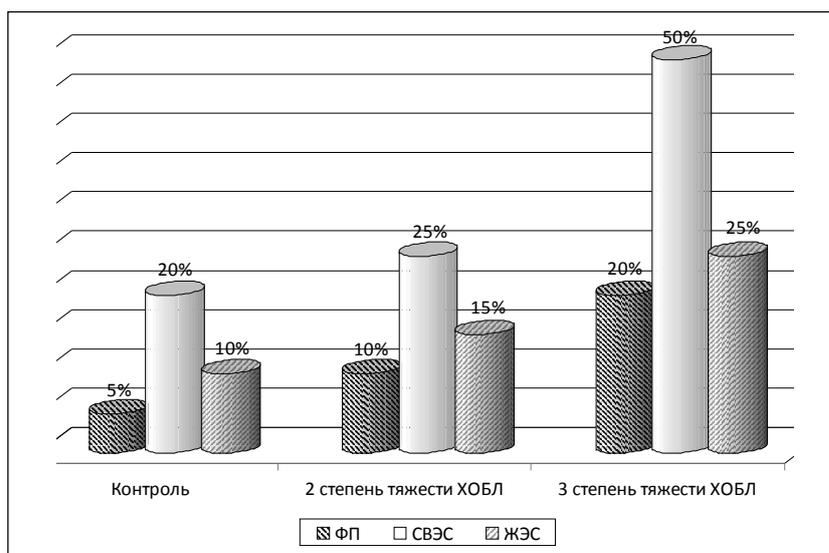


Рис. 1. Сравнительная характеристика возможных нарушений ритма у пациентов ХОБЛ с различной степенью тяжести

По результатам проведенного ЭХО-КГ с режимами ТДИ (рис. 3; 4) сделан вывод о выраженности признаков дисфункции камер сердца в группе больных ХОБЛ 3-й степени тяжести, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Как видно из данных таблицы, наиболее чувствительными в выявлении степени диастолической дисфункции оказались режимы ТДИ, утвержденные в рекомендациях по эхокардиографии (2010) [5, 10].

У пациентов с ХОБЛ, по нашим наблюдениям, отмечено снижение скоростных показателей движения волокон миокарда и их пропорциональная зависимость от степени тяжести процесса.

Таким образом, представляется целесообразным применение режимов ТДИ в оценке ранних признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ, что дает возможность своевременного адекватного лечения для предупреждения развития грозных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Несомненна роль QT-интервала как одного из предикторов возникновения аритмий. По данным современных исследований, существует тенденция к большей дисперсии интервала QTc ( $108,3 \pm 61,7$  против  $90,3 \pm 47,0$  мс) у пациентов ХОБЛ [9].

Таким образом, наблюдения в этом направлении должны быть продолжены для возможности более раннего выявления предрасположенности к развитию жизнеугрожающих аритмий на фоне проводимой терапии, которая ухудшает аритмогенный прогноз пациентов с ХОБЛ.

По нашему мнению, оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов ХОБЛ также представляет определенный интерес для исследовательской работы. По результатам холтеровского

мониторирования ЭКГ у пациентов ХОБЛ по сравнению с группой контроля параметры ВСП (pNN50, SDANN, SDNN, SDNNI, rMSDD) существенно отличались по сравнению с таковыми в группе контроля.

Подчеркнем, что Э. В. Земцовским с соавт. была выявлена степень выраженности обратной зависимости показателей variability сердечного ритма в зависимости от возраста обследуемых, поэтому стоит опираться только на нормативы

для соответствующих возрастных групп, а показателям variability сердечного ритма присуща циркадная динамика. Она наиболее выражена для параметров, характеризующих «быструю» составляющую колебаний-RMSSD, pNN50, HF. У здоровых людей в ночные часы наблюдается увеличение значений параметров ВСП, более выраженное во второй половине ночи, с достижением максимума в ранние предутренние часы [2].

По нашим наблюдениям, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией наблюдались нарушения циркадной динамики, искажение характера циркадных профилей, при сохраненных среднесуточных значениях. HRV («быстрые» высокочастотные волны) могут коррелировать со степенью тяжести развития ХОБЛ, так как дисфункция в автономной нервной системе может привести к потенциальным жизнеугрожающим аритмиям.

Таким образом, чтобы улучшить стратификацию развития аритмий, терапевтические подходы и принципы лечения, оказывать существенное влияние на звенья патогенеза в развитие ХОБЛ, целесообразно проводить всем пациентам комплексную функциональную диагностику сердечно-сосудистой системы доступными методами на ранних этапах, активно использовать чувствительные режимы ТДИ.

По результатам клинических и инструментальных исследований показатель турбулентности сердечного ритма (ТСР) может рассматриваться не только как риск-предиктор жизнеугрожающих аритмий, но и как маркер дисбаланса в вегетативной нервной системе [15, 16, 18].

У А. А. Цветниковой с соавт. и М. А. Watanabe с соав. замечено, что изменения в динамике ЧСС, выраженные в увеличении параметра начала турбулентности (TO-turbulence

**Сравнительная характеристика показателей скорости движения латерального кольца трикуспидального клапана у пациентов ХОБЛ 2–3-й стадии и группы контроля в импульсно-волновом режиме ТДИ**

Показатель	Стадия ХОБЛ		Контроль
	3-я	2-я	
S', см/с	7,2±2,1	10,3±1,45	14,3±2,1
E', см/с	10,7±1,13	13,7±1,97	15,2±1,34
A', см/с	18,7±3,97	15,6±2,95	11,1±1,24
E'/A'	0,74±0,23	0,83±0,2	1,29±0,075
IVRT', мс	76,4±16,3	68,3±14,5	57,7±4,1

Примечание: S' – максимальная систолическая скорость движения; E' – максимальная диастолическая скорость движения в раннюю диастолу; A' – максимальная диастолическая скорость в фазу сокращения предсердий; IVRT – время изоволюмического расслабления [5, 10].

onset) после предсердной эктопии, наблюдаются в течение нескольких часов перед пароксизмом фибрилляции предсердий, предполагая повышенный тонус вагуса в этот период. Изменения параметра наклона турбулентности (TS-turbulence slope) сопровождаются параллельными изменениями ВСП, отражающими парасимпатический тонус [6, 19].

В последнее время продолжают исследования в изучении продолжительности комплекса QRS ЭКГ у различной категории пациентов, так как продолжительность комплекса QRS является независимым предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС). У пациентов с QRS более 110 мс ВСС был в 2,5 раза выше, чем у больных с QRS менее 96 мс [15]. При изучении комплекса QRS у пациентов ХОБЛ 2–3-й степени тяжести по данным рутинной ЭКГ и результатам холтеровского мониторинга ЭКГ нами было отмечено более частое выявление «узких» QRS по сравнению с «широким» комплексом QRS. Однако частота встречаемости нарушений ритма, таких

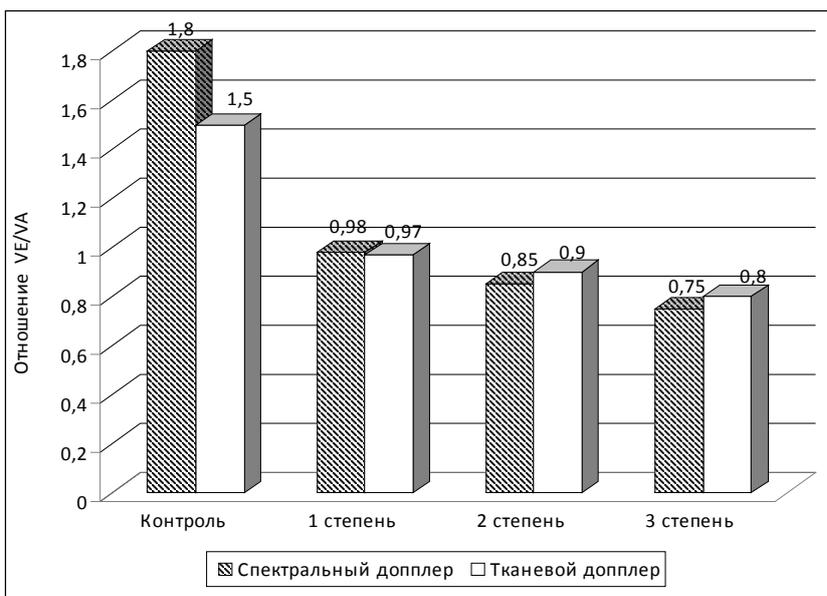


Рис. 2. Характеристика диагностической значимости параметров импульсно-волнового режима с режимом PW TDI в оценке признаков дисфункции камер сердца у больных ХОБЛ

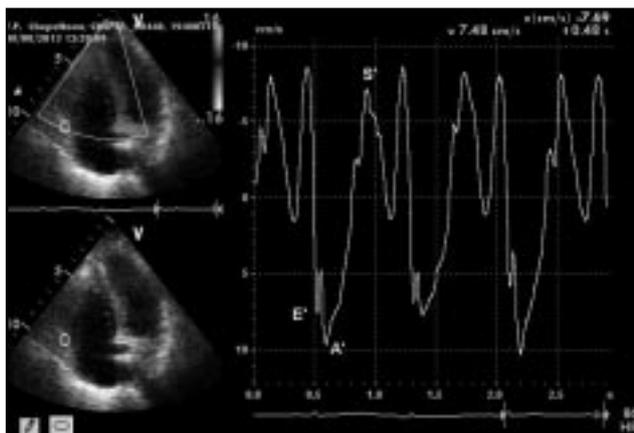


Рис. 3. Кривые скорости движения латерального кольца ТК в импульсно-волновом режиме ТДИ из верхушечного доступа в четырехкамерной позиции. Пики движения латерального кольца в систоле (S), в ранней (E") и поздней (A") диастоле

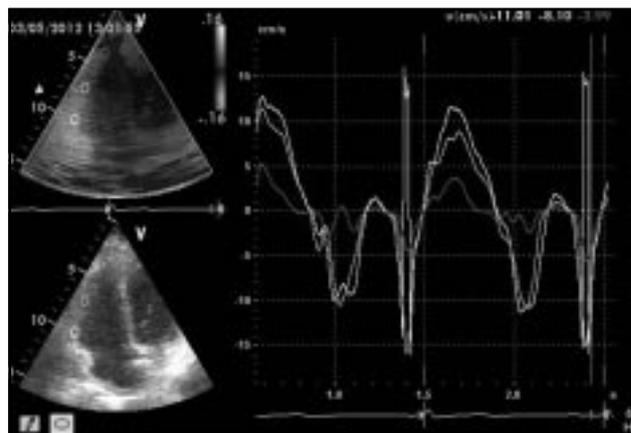


Рис. 4. Кривые скорости движения миокарда из верхушечного доступа. Продольные скорости движения миокарда в систолу и диастолу уменьшаются по направлению к верхушке в МЖП и в боковой стенке, что указывает на внутрижелудочковый градиент скорости

как пароксизмы неустойчивой суправентрикулярной тахикардии, частая суправентрикулярная экстрасистолия, фибрилляция предсердий, более выражена была в группе пациентов с 3-й степенью тяжести ХОБЛ. Тем самым прогноз у этой группы пациентов был хуже. Вероятнее всего, была взаимосвязь между степенью тяжести ХОБЛ, характером лечения и дозами применяемых препаратов, которые ухудшают аритмический прогноз.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что использование современных методов функционального состояния сердечно-сосудистой системы, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ для выявления характера аритмии и степени ее выраженности, ЭхоКг с режимами ТДИ, которые представляются на сегодняшний день более чувствительными в выявлении признаков ремоделирования правых камер сердца у пациентов ХОБЛ, будут, несомненно, оказывать благоприятный прогноз для пациентов и способствовать раннему предупреждению в развитии осложнений у пациентов ХОБЛ.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, у пациентов ХОБЛ 2–3 степени тяжести была отмечена следующая взаимосвязь между нарушениями ритма и степенью выраженности легочной гипертензии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о выраженности нарушений ритма, в том числе более значимой оказалась группа желудочковых нарушений ритма у лиц с высокой степенью ЛГ. Таким

образом, чтобы улучшить стратификацию риска развития аритмий, терапевтические подходы и принципы лечения, оказывать существенное влияние на звенья патогенеза развития ХОБЛ, целесообразно проводить всем пациентам комплексную функциональную диагностику сердечно-сосудистой системы всеми доступными методами, активно использовать чувствительные режимы ТДИ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ явно недостаточно, остается много нерешенных вопросов, а роль вторичной легочной гипертензии продолжает изучаться на современном этапе. К таким же малоизученным вопросам относится и роль ле-

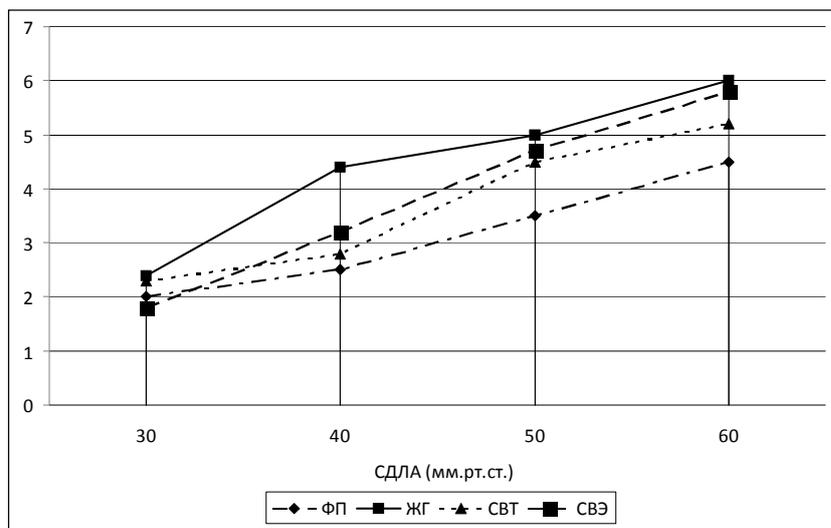


Рис. 5. Количественная характеристика нарушений ритма у пациентов ХОБЛ в зависимости от степени легочной гипертензии

карственных препаратов, назначаемых кардиологическим больным с целью контроля артериального давления, ритма сердечных сокращений, продолжается изучение вопроса побочных реакций, антиаритмических препаратов, группы аденоблокаторов и их реакции на дыхательную систему, рисков проаритмогенного влияния. Таким образом, качественная комплексная диагностика для выявления жизнеугрожающих аритмий у пациентов ХОБЛ, для оценки электрического ремоделирования сердца, включая методику ТДИ с чувствительными режимами, усовершенствованные методики холтеровского мониторирования ЭКГ и функции внешнего дыхания помогут в ранней диагностике признаков ремоделирования как правых, так и левых камер сердца, а также предотвратить развитие признаков декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, развитие риска внезапной сердечной смерти у пациентов ХОБЛ 2–3-й степени тяжести.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г., Сон И. М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. // Пульмонология. — 2012. — № 3. — С. 5–16.
2. Земцовский Э. В., Тихоненко В. М., Реева С. В., Демидова М. М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. Инкарт. — СПб., 2004.
3. Макарова М. А., Авгеев С. Н., Чучалин А. Г. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Терапевт. арх. — 2012. — № 3. — С. 74–80.
4. Оценка функции легких при заболевании дыхательной системы / под ред. Я. Ковальского, А. Козеровского, Л. Радвана. — Варшава: Borgis, 2008. — 428 с.
5. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Росс. кардиолог. журн. — 2012. — № 3. — С. 95; Eur. J. Echocardiography. — 2006. — Vol. 7. — P. 79–108.
6. Цветникова А. А., Бернгардт Э. Р., Парамон Е. В. и др. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты. — СПб.: Инкарт, 2008.
7. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. — М., 2002. — С. 66.
8. Bhatt S. P., Nanda S., Kintzer J. S. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. — 2012. — Vol. 106. — № 8. — P. 1134–1138.
9. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiography. — 2011. — Vol. 24. — P. 277–313.
10. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adult // J. Am. Soc. Echocardiography. — 2010. — Vol. 23. — P. 685–713.
11. Gorecka D. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 1997. — Vol. 52. — № 3. — P. 278–281.
12. Handa R., Poanta L., Rusu D., Albu A. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Rom. J. Intern. Med. — 2012. — Vol. 50. — № 1. — P. 83–88.
13. Kurl S., Makikallio T., Rautaharju P. et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is predictor of

sudden cardiac death in men // Circulation. — 2012. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577 URL: http://circ.ahajournals.org).

14. Lin L. Y., Hawang J. J., Lai L. P. et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2004. — Vol. 15. — P. 752–756.

15. Roach D., Koshman M. L., Sheldon R. Turbulence a focal, inducible, source of heart period variability associated with induced, transient hypertension // PACE. — 2000. — Vol. 23. — Pt. 11. — P. 709.

16. Standardization of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 319–338.

17. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1390–1396.

18. Vikman S., Lindgren K., Makikallio T. N. et al. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 278–284.

19. Watanabe M. A., Marine J. E., Sheldon M., Josephson M. E. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 325–330.

## РЕЗЮМЕ

О. А. Жук, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин, А. Л. Александров, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Н. В. Егорова

**Особенности ремоделирования правых отделов сердца по данным тканевой доплерэхокардиографии и их взаимосвязь с нарушениями ритма сердца у больных ХОБЛ 2–3 степени тяжести**

Изучали ранние признаки дисфункции правых и левых камер сердца у больных ХОБЛ 2–3-й степени тяжести, определяли взаимосвязь структурного и электрического ремоделирования сердца в зависимости от степени легочной гипертензии. В качестве методов диагностики использовали стандартные эхокардиографические параметры и режимы тканевой доплерэхокардиографии. Обследованы 35 пациентов с ХОБЛ, группа контроля составила 15 человек. Для выявления ассоциированных нарушений ритма и определения взаимосвязи со степенью тяжести ХОБЛ всем пациентам проводилась методика холтеровского мониторирования ЭКГ, для определения степени дисфункции проводилась стандартная эхокардиография с режимами тканевого доплера (тканевой импульсно-волновой доплер — PW TDI, тканевой цветной доплер — Tissue Doppler imaging — TDI, тканевой миокардиальный доплер — Tissue myocardial Doppler — TMD, тканевой след — Tissue Tracking — TT, доплер оценки деформации и скорости деформации волокон миокарда — Strain, strain rate). По результатам исследования сделан вывод, что дисфункция правого желудочка по данным тканевой доплерэхокардиографии более выражена у пациентов ХОБЛ 3-й степени тяжести. Патологическое количество аритмий более значимо в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, по нашим наблюдениям, отмечено снижение скоростных показателей движения волокон миокарда и их пропорциональная зависимость от степени тяжести процесса по данным оценки продольной деформации и скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана. Таким образом, представляется целесообразным применение режимов ТДИ в оценке ранних признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ и возможность своевременного адекватного лечения для предупреждения развития хронического легочного сердца.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бета<sub>2</sub>-адренорецепторы, систолическая и диастолическая дисфункции, тканевой доплер, аритмия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

## SUMMARY

*O. A. Zhuk, V. E. Perley, A. Y. Gichkin, A. L. Alexandrov, O. N. Titova, N. A. Kuzubova, N. V. Egorova*

**Features of remodeling of right heart chambers according to tissue Doppler and its correlation with cardiac rhythm disturbance in patients with COPD 2–3 severity**

The article presents the study of early signs of dysfunction of right and left chambers of heart in patients with COPD 2–3 severity, correlation between structural and electrical remodeling of heart according to the stages of pulmonary hypertension. Standard tissue Doppler echocardiographic parameters and modes were used for the diagnosing. We examined 35 patients with COPD 2–3 severity; the control group consisted of 15 patients. The ECG Holter monitoring was made for all patients to identify cardiac rhythm

disturbance and correlation with the COPD severity. Standard method of the ECG with modes of tissue Doppler (pulsed wave Tissue Doppler Imaging - PWTDI, color tissue Doppler imaging - TDI, tissue myocardial Doppler - TMD, tissue Tracking – TT, Doppler for evaluation of myocardial strain and myocardial strain rate) were made to identify the stage of dysfunction. The results of the study concluded that according to the TDI the dysfunction of right ventricle was more apparent in patients with COPD 3 severity. Pathological arrhythmias were significantly detected in group of patients with COPD 3 severity. In compliance with our observations, the reduce of rapid myocardial strain rates and its inverse proportion with the severity in accordance to the evaluation of longitudinal strain and rate of movement of fibrous ring in tricuspid valve were observed in patients with COPD. Thus the application of the TDI modes for evaluating of early signs of cardiac remodeling in patients with COPD and potential adequate jugulation for preventing chronic cor pulmonale is expedient.

**Key words:** COPD, beta<sub>2</sub>-adrenoreceptors, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, tissue Doppler, arrhythmia, ventricular premature beats, atrial fibrillation.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.248:612.826.1

**В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева,  
Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина**

## МОКРОТА КАК ИСТОЧНИК АДИПОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Адипокины как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА) достаточно интенсивно изучаются в последние годы [4]. Тем не менее ответы на многие вопросы остаются либо неполными, либо противоречивыми. Подчеркнем, что подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов.

Что касается их влияния на местном, органном (легких) уровне, то подобные исследования единичны, хотя именно они могут во многом прояснить проблемы патогенетического участия адипокинов в формировании и течении БА, особенно в тех клинических случаях, когда заболевание сочетается с избыточной массой тела и ожирением.

Учитывая важность понимания патогенетической роли адипокинов при БА, нами решено оценить уровни ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) в органе-мишени (в мокроте) при различных вариантах заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 48 больных БА с различными клинико-патогенетическими вариантами заболевания.

Подготовка материала (плазмы крови, мокроты) подробно описана нами ранее [3, 5]. Мокроту, как и ранее, получали без индукции гипертоническим раствором, естественным путем [5].

Уровни лептина, резистина и адипонектина в мокроте и плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов («Leptin ELISA», DRG Diagnostics, Германия); «Human Resistin ELISA», BioVendor Czech Republic; «Adiponectin ELISA», DRG Diagnostics, Германия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровней лептина, адипонектина и резистина в мокроте приведены в таблице. Для оценки соотношения уровней соответствующих адипокинов в плазме и мокроте больных БА разработаны индексы, которые отражают процентное содержание адипокинов в мокроте по отношению к таковым в плазме у одних и тех же больных: индекс 1 ((уровень лептина в мокроте/уровень лептина в плазме) · 100), индекс 2 ((уровень резистина в мокроте/уровень резистина в плазме) · 100), индекс 3 ((уровень адипонектина в мокроте/уровень адипонектина в плазме) · 100) (таблица).

Ранее нами при исследовании уровней лептина в мокроте при БА было высказано предположение о возможном механизме элиминации высокого плазменного уровня лептина при обострении БА с помощью его диффузии из плазмы в бронхи [5]. Основой такого предположения явились следующие факты.

Уровни лептина, резистина и адипонектина в мокроте при различных вариантах БА, нг/мл

БА	Адипокины и индексы					
	лептин1	индекс 11	резистин	индекс 2	адипонектин	индекс 3
АБА (1)	1,08±0,008 (n = 19)	12,58±5,64 (n = 19)	10,46±2,63 (n = 19)	160,59±48,78 (n = 19)	1,57±0,02 (n = 19)	17,62±1,79 (n = 19)
НАБА (2)	1,01±0,02 (n = 29), p <sub>1-2</sub> = 0,005	4,36±1,78 (n = 29), p <sub>1-2</sub> > 0,05	23,36±3,80 (n = 26), p <sub>1-2</sub> = 0,008	344,39±63,73 (n = 26), p <sub>1-2</sub> = 0,027	1,65±0,08 (n = 25), p <sub>1-2</sub> > 0,05	23,51±4,08 (n = 25), p <sub>1-2</sub> > 0,05

Примечание: данные по лептину в мокроте опубликованы ранее [5] и приводятся в таблице в качестве сравнения.

Во-первых, у больных АБА по сравнению с больными НАБА нами впервые выявлено не только высокое содержание лептина в мокроте, но и почти в 3 раза более высокое его относительное содержание по отношению к таковому в плазме крови [5]. При этом у больных АБА с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> индекс (уровень лептина в мокроте/уровень лептина в плазме) в 10 раз выше, чем тот же индекс у больных АБА с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> [5].

При НАБА в целом, как было показано [5], сохраняются аналогичные соотношения индекса в зависимости от ИМТ, но значительно менее выраженные.

Во-вторых, появление лептина в мокроте, как считается [10], обусловлено пассивной диффузией лептина из плазмы в бронхи.

В-третьих, согласно нашим данным [5], относительное содержание лептина в мокроте, рассчитанное с помощью индекса (уровень резистина в мокроте/уровень резистина в плазме), также с высокой достоверностью коррелирует с плазменным содержанием лептина, причем эти показатели находятся в обратной зависимости при обоих вариантах БА.

В-четвертых, и это весьма важно, при проведении корреляционного анализа связей между значениями индекса (уровень адипонектина в мокроте/уровень адипонектина в плазме) и показателями функции внешнего дыхания выявлена прямая корреляционная зависимость от показателей, характеризующих, прежде всего, состояние бронхиальной проходимости [5]. Трактовка подобных корреляционных связей может лежать в области предположения, высказываемого нами, об элиминационном, протективном механизме условного «клиренса», циркулирующего в плазме крови лептина при обострении БА.

Данное предположение может быть высказано, учитывая известную нереспираторную функцию легких как выделительного органа, реализующего эту функцию, в частности, при повышении проницаемости бронховаскулярного барьера при воспалении.

Хотя нельзя исключить возможность секреции лептина клетками, входящими в состав бронхов, однако в целом, судя по данным литературы, делается вывод о том, что собственно легочные источ-

ники лептина имеют ограниченное физиологическое значение [19].

Роль адипокинов в бронхах при БА до конца не выяснена. В легких отмечается большое представительство рецептора Ob-R к лептину, модулирующему, как известно, целый ряд процессов врожденного и приобретенного иммунитета [19]. Кроме этого, обсуждается участие

сигнальной системы «лептин/рецептор лептина» в структурных изменениях бронхов (ремоделировании бронхов), связанных с эпителием бронхов.

Если обсуждать клиренс адипокинов (лептина, резистина, адипонектина), то следует иметь в виду, что основным органом их выделения считаются почки, хотя для адипонектина ренальный клиренс сравнительно низок [13], при этом главным механизмом клиренса адипонектина является выделение его печенью [9, 21].

Доступная литература содержит несколько работ, в которых оцениваются уровни лептина и адипонектина в содержимом бронхов при БА, хотя механизмы попадания этих адипокинов в бронхиальное содержимое пока лишь предполагаются. Так, предполагается, что лептин в мокроту может попадать из системного кровотока [12]. В другом исследовании [11] по региональной кинетике клиренса лептина сопоставляли клиренс лептина в различных органах у здоровых добровольцах — почках, легких и т. д. Было показано, что несмотря на то, что почки являются основным органом, где осуществляется клиренс лептина, не исключается, что и легкие могут участвовать в этом выделительном процессе [11]. Более того, точного представления об участии легких в клиренсе лептина авторам [11] исследования составить не удалось, учитывая методические трудности, однако предполагается, что, возможно, роль легких в клиренсе этого адипокина не меньше, если не больше, чем роль почек [11].

В двух исследованиях оценивали при БА уровни лептина и адипонектина в лаважной бронхоальвеолярной жидкости [10].

Наряду с лептином, резистин — еще один провоспалительный адипокин — имеет, по-видимому, значение в патогенезе БА. В частности, нами ранее [3] было изучено клинко-патогенетическое значение резистина при БА. Так, были выявлены корреляционные связи с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающие на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности. Кроме этого, полученные нами данные позволяли сделать вывод, что уровень резистина в целом характеризует тяжелое течение БА.

Как видно из данных таблицы, уровни резистина в мокроте выше таковых в плазме крови, при-

чем при НАБА уровень резистина в мокроте превышает таковой в плазме более чем в 3 раза. В связи с этим встает два вопроса: с чем связано такое повышение резистина в мокроте больных и имеет ли это патогенетическое/саногенетическое значение при БА?

Однозначного ответа на первый вопрос нет по целому ряду причин. Во-первых, в доступной литературе нет данных о клиренсе резистина с помощью легких, практически нет исследований у людей, где бы обнаруживали резистин в содержимом бронхов. Исключение составляют два исследования, одно из них — это экспериментальная работа на мышах [15], в которой в бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявили резистинподобный белок RELM- $\alpha$ , принадлежащий, как и резистин, к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков — резистиноподобных молекул (RELM), вовлеченных в процесс воспаления. У человека, кстати, обнаружены только резистин и RELM- $\beta$ , но не другие члены этого семейства.

В другом исследовании [8] было показано нарастание белка RELM- $\alpha$  в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА по сравнению со здоровыми людьми, причем с этой молекулой авторы связывают, в частности, ремоделирование бронхов, имеющее место при БА.

Отметим, что резистин экспрессируется у человека в очень низких концентрациях в жировых клетках, в то же время высокие уровни экспрессируются в мононуклеарных лейкоцитах, макрофагах, клетках селезенки и костного мозга [7].

Ранее [3] нами при исследовании уровней резистина в плазме крови у больных БА было обнаружено, что уровень резистина в группе больных БА практически не отличается от такового в группе практически здоровых лиц, причем не выявлено различий в уровне резистина в зависимости от массы тела. Тем не менее при БА была выявлена [3] достоверная корреляционная связь уровня резистина с показателями аллергического воспаления, а также с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающая на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома.

Представляло интерес влияние ИМТ на показатели содержания резистина в мокроте при различных вариантах БА. Так, у больных БА с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> уровни резистина и значения индекса 2 статистически достоверно не отличались (при АБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): 11,18 ± 6,44, n = 5; индекс 2: 245,6 ± 152,9, n = 5, p > 0,05; при НАБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): 26,33 ± 10,30, n = 5; индекс 2: 362,8 ± 164,9, n = 5, p > 0,05). Отметим все же, что при НАБА значения уровней резистина в мокроте и индекса 2 превышали эти же значения при АБА более чем в 2 и 1,5 раза соответственно.

У больных БА с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>) выявлены достоверные отличия как уровня резистина в мокроте, так и индекса 2 (при АБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): 10,21 ± 2,91, n = 14; индекс 2: 130,2 ± 40,3, n = 14, p = 0,019; при НАБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): 22,66 ± 4,14, n = 21; индекс 2: 340,0 ± 70,6, n = 21, p = 0,015). Также отметим, что при НАБА сравниваемые показатели превышали таковые при АБА более чем в 2 раза.

Таким образом, учитывая, что статистически достоверные различия в абсолютных и относительных уровнях резистина в мокроте выявляются лишь у больных с избыточной массой тела, напрашивается вывод о дополнительном вкладе жировой ткани как источника этого адипокина. Однако учитывая, что резистин экспрессируется у человека в жировых клетках в низких концентрациях, то можно предположить, что содержание резистина в мокроте обусловлено не столько адипоцитами, сколько секретацией макрофагами, входящими в состав жировой ткани.

Наши данные, полученные с помощью корреляционного анализа, свидетельствуют о наличии достоверной обратной корреляционной зависимости при БА между значениями индекса 2 и абсолютными значениями содержания моноцитов ( $\times 10^9$ /л) в периферической крови: (по Спирмену  $\rho = -0,349$ ; n = 42, p < 0,05).

Подчеркнем, что аналогичная корреляционная связь уровней резистина в плазме крови в той популяции больных БА и абсолютных значений содержания моноцитов имела противоположный, прямой характер связи (по Спирмену  $\rho = 0,393$ ; n = 151, p < 0,01). Также подчеркнем, что ни абсолютные, ни относительные уровни резистина в мокроте достоверно не коррелировали с содержанием моноцитов и макрофагов мокроте при ее цитологическом анализе (данные не представлены). Полученные данные дают основания предполагать, что существенным источником резистина в мокроте вряд ли могут быть моноциты/макрофаги бронхов.

Еще один немаловажный довод в пользу моноцитов/макрофагов, входящих в состав жировой ткани, как возможном и важном источнике резистина, обнаруживаемого в мокроте больных БА. Так, корреляционный анализ связей ИМТ и содержанием моноцитов выявил статистически значимую их прямую связь только в случае с абсолютными значениями содержания моноцитов ( $\times 10^9$ /л) в периферической крови (по Спирмену  $\rho = 0,177$ , n = 152, p < 0,05), в случаях с содержанием моноцитов и макрофагов в мокроте при ее цитологическом анализе (данные не представлены) подобной достоверной корреляции не установлено.

В этой связи уместно напомнить, что анализ экспрессии генов показал, что большая часть прово-

спалительных факторов, секретируемых жировой тканью, в основном экспрессируется макрофагами в жировой ткани [20].

Необходимо еще подчеркнуть и тот факт, что при исследовании нами содержания адипокинов в мокроте выявлено превышение, причем значительное, содержания адипокина в мокроте по сравнению с его содержанием в плазме крови только для резистина.

Если следовать аналогии при анализе данных по исследованию лептина в мокроте, то вполне возможно предположить, что высокое содержание резистина в мокроте при обострении БА объясняется, хотя бы частично, включением механизма элиминации избыточного уровня адипокина из плазмы крови. В частности, следует привести данные корреляционного анализа связи (обратной зависимости) плазменного уровня резистина и значениями индекса 2 (по Спирмену  $\rho = -0,420$ ;  $n = 19$ ,  $p < 0,01$ ).

В отличие от лептина, данных о механизме транспорта и клиренса резистина нет, хотя главным путем его выведения из организма, как и для лептина, считается почечный путь [6]. Можно лишь высказать предположение, что избыточный высокий плазменный уровень резистина, как и лептина, имеющих близкую малую молекулярную массу, может регулироваться, наряду с почками, также с помощью его диффузии из плазмы в бронхи.

В свете обсуждаемой гипотезы о возможной протективной роли механизма элиминации высокого плазменного уровня резистина с помощью бронхиального содержимого представляют интерес данные корреляционного анализа уровней резистина в мокроте и индекса 2 с показателями ФВД при различных вариантах БА (коэффициент корреляции Кендала  $\tau$ ).

При АБА выявлены прямые корреляционные связи уровней резистина в мокроте и индекса 2 лишь с некоторыми показателями, характеризующими бронхиальную проходимость: ПОС<sub>ВА</sub> после ингаляции бронхолитика —  $\tau = 0,364$  ( $n = 19$ ,  $p < 0,01$ ) и  $\tau = 0,387$  ( $n = 19$ ,  $p < 0,01$  соответственно); МОС<sub>50</sub><sub>ВА</sub> после ингаляции бронхолитика —  $\tau = 0,333$  ( $n = 19$ ) и  $\tau = 0,333$  ( $n = 19$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Характер выявленных корреляционных зависимостей (прямой) можно обсуждать с точки зрения выдвигаемой гипотезы о протективном эффекте элиминации резистина с мокротой.

Тем не менее нельзя не отметить, что при АБА корреляционные связи уровней резистина в мокроте гораздо «беднее», чем в случае с резистином, определяемым в плазме крови [3].

При НАБА достоверные корреляционные связи между уровнями резистина в мокроте, индексом 2 и показателями ФВД вообще не выявлены. Только в этой группе обследованных больных выявлены до-

стоверные прямые корреляционные связи между уровнем резистина в мокроте, индексом 2 и суточной дозой ингаляционных глюкокортикоидов:  $\tau = 0,358$  ( $n = 24$ ,  $p < 0,05$ );  $\tau = 0,391$  ( $n = 24$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Вполне возможно, что именно этим фактом объясняется отсутствие связи между указанными уровнями и показателями ФВД. Данное предположение, вероятно, обусловлено тем, что универсальность действия глюкокортикоидов (в данном случае топических) таит в себе опасность уменьшения адаптивных реакций на избыток информации (в данном случае реакции клеточных структур бронхов на избыток адипокина), что, в конечном счете, обуславливает потерю клеточных структур, в первую очередь, мембранорецепторных, возможности к адекватной реакции. Данное представление высказано профессором С. С. Жихаревым еще в 1984 г. [2] на основе анализа функционирования различных сигнальных систем при БА.

Рассмотрим особенности выделения адипонектина — этого противовоспалительного адипокина — в мокроту при БА (таблица). Из данных таблицы видно, что как содержание адипонектина в мокроте, так и значения индекса 3, статистически не отличаются при различных вариантах БА. Данные о клиренсе адипонектина с помощью легких в доступной литературе не имеется. Напомним, что главным механизмом клиренса адипонектина является выделение его печенью [9].

Обращает внимание низкое содержание этого адипокина в мокроте (таблица). Низкие уровни адипонектина в мокроте также отмечены другими авторами. В работе [12] авторы отмечают, что измеренные ими уровни адипонектина в индуцированной мокроте были близки к минимально детектируемому пределу чувствительности метода ELISA.

Важно также иметь в виду, что, по некоторым данным [18], уровни адипонектина в индуцированной мокроте у больных БА ниже, чем у практически здоровых лиц, причем отмечается, что именно эти низкие уровни в индуцированной мокроте являются более важным прогностическим показателем в отношении БА, чем уровни адипонектина или лептина в плазме, а также ИМТ [18].

Кстати, в литературе [19] отмечают, что для выявления связи между уровнями адипонектина и БА определение его содержания в мокроте более точно, чем в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Несмотря на низкие уровни адипонектина в мокроте, велика вероятность активного влияния этого адипокина на функцию клеток бронхов с помощью паракринного влияния [17]. При этом авторы [17] подчеркивают, что паракринные эффекты адипонектина в мокроте могут быть более выраженными, чем его эндокринные эффекты в системном кровотоке.

Важно также отметить, что как данные литературы [10, 16], так и наши собственные ( $\rho = 0,064$ ,  $n = 44$ ,  $p > 0,05$ ) свидетельствуют об отсутствии корреляции между уровнями адипонектина в плазме и мокроте. Объяснение этому факту, скорее всего, может быть связано с различием изоформ адипокина, транспортируемых из крови в бронхи [17], не исключается и то, что адипонектин может продуцироваться интраторакальной висцеральной жировой тканью или различными клетками легких, таких, как, например, эпителий бронхов [13].

Весьма важными являются данные, полученные нами при проведении корреляционного анализа уровней адипонектина в мокроте, индекса 3 и показателей ФВД дыхания различных группах БА.

При АБА выявлены обратные корреляционные связи уровней адипонектина в мокроте с целым рядом показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: с индексом Тиффно после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,337$ ;  $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ), с индексом Тиффно (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $-0,348$ ;  $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ), МОС<sub>50</sub><sup>выд</sup> после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,356$ ; МОС<sub>50</sub><sup>ва</sup> после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,385$ ,  $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ), МОС<sub>50</sub> (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,392$ ,  $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ), СОС (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,385$ ,  $n = 19$ ,  $p < 0,05$ ).

Что касается индекса 3, то при АБА также выявлены обратные корреляционные связи индекса 3 с рядом показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: СОС (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,294$ ,  $n = 24$ ,  $p < 0,05$ ), ПОС<sub>выд</sub> (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,367$ ,  $n = 18$ ,  $p < 0,05$ ) и ОФВ<sub>1</sub> (% от должного) после ингаляции бронхолитика ( $\tau = -0,316$ ,  $n = 24$ ,  $p < 0,05$ ).

Обратим внимание на тот факт, что для связей адипонектина в мокроте и для индекса 3 характерен обратный характер корреляционной зависимости, в отличие от подобных связей показателей ФВД и других изучаемых нами адипокинов с провоспалительным эффектом (лептина и резистина).

При НАБА корреляционных связей между показателями ФВД и уровнями адипонектина в мокроте и значениями индекса 3, как и в случае с резистином, практически не выявлено. Отсутствие многочисленных корреляционных связей при НАБА может также быть обусловлено влиянием глюкокортикоидов, учитывая, что только при НАБА выявлены достоверные прямые корреляционные связи между уровнем адипонектина в мокроте, индексом 3 и суточной дозой ингаляционных топических глюкокортикоидов:  $\tau = 0,335$ ,  $n = 23$ ,  $p < 0,05$ ;  $\tau = 0,310$ ,  $n = 23$   $p < 0,05$  соответственно.

Единственное исключение составляет связь с таким показателем ФВД, как Raw. Уровни адипо-

нектин в мокроте прямо коррелируют с Raw после ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,372$ ,  $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ), с Raw<sub>ва</sub> после ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,375$ ,  $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ), с Raw<sub>выд</sub> после ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,427$ ,  $n = 21$ ,  $p < 0,01$ ). Значения индекса 3 коррелируют с Raw<sub>ва</sub> до ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,333$ ,  $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ), Raw<sub>выд</sub> до ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,333$ ,  $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ), с Raw<sub>выд</sub> после ингаляции бронхолитика ( $\tau = 0,362$ ,  $n = 21$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, если подытожить результаты корреляционного анализа, то четко прослеживаются две закономерности: первая — при АБА уровни провоспалительных адипокинов в мокроте (лептина и резистина) коррелируют с показателями ФВД с прямой зависимостью, а уровни противовоспалительного адипокина в мокроте (адипонектина) — с обратной зависимостью; вторая — при НАБА корреляционная зависимость уровней исследуемых адипокинов с показателями ФВД практически не выявляется.

Первая закономерность, по-видимому, отражает тот важный факт, что присутствие и уровни адипокинов в содержимом бронхов в определенной мере являются одним из регуляторных местных механизмов в органе-мишени, участвующих в контроле за системными уровнями соответствующих адипокинов при обострении БА. Так, возможная элиминация высокого уровня лептина и резистина из системного кровотока с помощью «трансбронхиального клиренса» может рассматриваться как некий протективный механизм. С другой стороны, очень низкое содержание адипонектина в мокроте может выполнять ту же регуляторную функцию, поддерживая адекватный системный уровень этого противовоспалительного адипокина.

Подобное рассмотрение проблемы выявления адипокинов в содержимом бронхов при БА возможно в рамках хорошо известных функций трахеобронхиального содержимого, выведение которого является одним из основных механизмов защиты респираторного тракта, особенно при его воспалении. При этом главная роль отводится защитной функции эпителия бронхов.

В заключение необходимо отметить, что выявленные нами особенности содержания ключевых адипокинов в бронхиальном содержимом при обострении БА позволяют расширить понимание нереспираторных функций легких при аллергической патологии, хотя это понимание усложняется еще тем, что при осуществлении различных функций система легких работает в узком пределе, отделяющем норму от патологии [1].

Дальнейшие исследования проблемы патогенетической роли адипокинов, в том числе выделяемых в бронхиальное дерево, при БА позволят не только ответить на вопрос о том, являются ли изме-

нения уровней адипокинов патогенетически значимыми в ходе патологического процесса, или являются лишь свидетелями динамики этого процесса, но и, в конечном счете, создать научную платформу для разработки соответствующего лечебного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жихарев С. С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы // *Болезни органов дыхания: рук-во для врачей: в 4 т. Т. 1: Общая пульмонология* / Н. И. Александрова, А. Г. Бобков, Н. А. Богданова [и др.]; под ред. Н. В. Путова. — М.: Медицина, 1989. — С. 112–143.
2. Жихарев С. С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов // *Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов*. — Л.: Наука, 1984. — С. 180–210.
3. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. — 2013. — Т. XX. — № 1. — С. 31–35.
4. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // *Клин. мед.* — 2012. — № 4. — С. 4–10.
5. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Лептин в мокроте у больных бронхиальной астмой // *Вестник СПбГУ. Сер. 11*. — 2014. — Вып. 3. — С. 50–55.
6. Axellson J., Bergsten A., Qureshi A. R. et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 596–604.
7. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 5789–5795.
8. Fang C., Meng Q., Wu H. et al. Resistin-like molecule-в is a human airway remodeling mediator // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 39. — P. 458–466.
9. Halberg N., Schraw T. D., Wang Z. V. et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1961–1970.
10. Holguin F., Rojas M., Brown L., Fitzpatrick A. M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls // *J. Asthma*. — 2011. — Vol. 48. — № 3. — P. 217–223.
11. Jensen M. D., Moller N., Nair K. et al. Regional leptin kinetics in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 18–21.
12. Lessard A., St-Laurent J., Turcotte H., Boule L.-P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma // *Biomarkers*. — 2011. — Vol. 16. — № 3. — P. 271–273.
13. Miller M., Cho J. Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182. — P. 684–691.
14. Miller N. E., Michel C. C., Nanjee M. N. et al. Secretion of adipokines by human adipose tissue *in vivo*: partitioning between capillary and lymphatic transport // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 301. — P. E659–E667.
15. Nair M. G., Du Y., Perrigoue J. G. et al. Alternatively activated macrophage-derived RELM-β is a negative regulator of type 2 inflammation in the lung // *J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206. — № 4. — P. 937–952.
16. Sideleva O., Suratt B. T., Black K. E. et al. Obesity and Asthma. An inflammatory disease of adipose tissue not the airway //

*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — № 7. — P. 598–605.

17. Sood A., Seagrave J., Herbert G. et al. High sputum total adiponectin is associated with low odds for asthma // *J. Asthma*. — 2014. — Vol. 51. — № 5. — P. 459–460.

18. Sood A., Seagrave J., Herbert G. et al. Asthma is associated with lower adiponectin concentrations in sputum than controls // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — Abstracts. — P. A6502.

19. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies // *J. Allergy*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 785835. — 15 pages.

20. Subramanian V., Ferrante A. W. Jr. Obesity, inflammation, and macrophages // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program*. — 2009. — Vol. 63. — P. 151–159.

21. Tacke F., Wustefeld T., Horn R. et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion *in vivo* // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 666–673.

## РЕЗЮМЕ

*В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина*

**Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме**

Для оценки уровней ключевых адипокинов (лептина, резистина, адипонектина) в мокроте при различных вариантах бронхиальной астмы (БА) обследованы 44 больных БА с аллергическим (АБА) и неаллергическим (НАБА) вариантами заболевания. Адипокины в мокроте и плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA). Для оценки соотношения уровней соответствующих адипокинов в плазме и мокроте больных БА разработаны индексы, которые отражают процентное содержание адипокинов в мокроте по отношению к таковым в плазме у одних и тех же больных. В результате исследования четко прослеживаются две закономерности: первая — при АБА уровни провоспалительных адипокинов в мокроте (лептина и резистина) коррелируют с показателями ФВД с прямой зависимостью, а уровни противовоспалительного адипокина в мокроте (адипонектина) — с обратной зависимостью; вторая — при НАБА корреляционная зависимость уровней исследуемых адипокинов с показателями ФВД практически не выявляется. Первая закономерность отражает тот важный факт, что содержание адипокинов в содержимом бронхов в определенной мере является одним из регуляторных местных механизмов в органе-мишени, участвующих в контроле за системными уровнями соответствующих адипокинов при обострении БА.

**Ключевые слова:** лептин, резистин, адипонектин, мокрота, бронхиальная астма.

## SUMMARY

*V. N. Mineev, T. M. Lalaeva, T. S. Vasiljeva, A. A. Kuzmina*

**Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma**

Forty-four patients with allergic (ABA) and non-allergic (NABA) variants of bronchial asthma (BA) were examined to evaluate levels of key adipokines (leptin, resistin, adiponectin) in sputum in different variants of BA. Adipokines in sputum and blood plasma were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The indices that reflect the percentage of adipokines in sputum regarding adipokines in plasma of the same patients were worked out to evaluate the ratio of levels of

corresponding adipokines in plasma and sputum in patients with BA. Two regularities are clearly seen in the study: the first - levels of proinflammatory adipokines (leptin, resistin) in sputum in ABA correlate directly with indicators of respiratory function but levels of anti-inflammatory adipokines (adiponectin) in sputum correlate inversely with indicators of respiratory function; the second - correlation of levels of the studied adipokines with indicators of

respiratory function are almost not revealed in NABA. The first regularity reflects the important fact that the content of adipokines in bronchial secretion is to a certain extent one of regulating local mechanisms in target organ controlled system levels of corresponding adipokines in exacerbation of BA.

**Key words:** leptin, resistin, adiponectin, sputum, bronchial asthma.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.61-036.12-036.8:611.018.74

**М. М. Мнускина, И. Ю. Панина,  
А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов,  
В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев**

## **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Кафедра клинической лабораторной диагностики, кафедра профилактики внутренних болезней, кафедра патофизиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Эндотелиальная дисфункция (ДЭ) и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), определяющие дезадаптивное remodelирование сердечно-сосудистой системы и прогрессирование почечной дисфункции при хронической болезни почек (ХБП), являются патогенетической основой кардиоренальных взаимодействий. ХБП обуславливает развитие метаболических сдвигов вследствие нарушения неэскреторных функций почки, что определяет воздействие традиционных и нетрадиционных факторов риска на ускоренное развитие атерогенеза. Взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т. е. как кардиоренальный континуум [3]. Концепция кардиоренального континуума раскрывает механизмы взаимосвязей и коэкспрессию между сердечно-сосудистой патологией и хроническим повреждением почек [6].

Установлено, что хроническая болезнь почек ассоциирована с развитием вазомоторной формы дисфункции эндотелия (ДЭ) и активацией апоптоза уже на ранних стадиях [2, 4, 5].

Считается, что темпы прогрессирования повреждения почек и сердечно-сосудистый прогноз

определяют, в первую очередь, выраженность протеинурии и артериальной гипертензии. Поэтому основу современной нефропротективной стратегии представляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7].

Как меняется функциональное состояние эндотелия на фоне применения ИАПФ и какие факторы препятствуют нефропротекции, не вполне ясно. Лонгитюдные исследования, посвященные изучению дисфункции эндотелия и апоптозу при первой стадии ХБП, практически отсутствуют. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование функционального состояния эндотелия и апоптоза у пациентов с первой стадией ХБП (С1 ХБП) на фоне приема ИАПФ на протяжении 12 месяцев.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовали 72 больных с С1 ХБП. Причиной ХБП послужил мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит вне фазы обострения, подтвержденный морфологически. Среди обследуемых было 33 мужчины (45,9 %) и 39 женщин (54,2 %). Все обследуемые получали терапию ИАПФ. На момент начала исследования целевое АД не было достигнуто у 14 мужчин и 11 женщин. Повторное обследование больных проводили через 12 месяцев. К этому моменту у всех наблюдаемых АД было скорригировано на целевых значениях.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы. СКФ рассчитывали по формуле СКДЕРИ [10].

Концентрацию циркулирующего аннексина-А5 определяли иммуноферментным методом (набор Bender Medsystems, Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс – Доплер – К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм).

Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелийзависимая вазодилатация). Нормальной фоновой скоростью объемного кровотока

в сосудах кожи считали  $0,00126 \pm 0,00001$  мл/с. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи у здоровых в пробе с Ах отмечается на 2-й минуте и составляет  $148,3 \pm 0,8$  %.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистический анализ материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент начала исследования клинико-лабораторных признаков обострения гломерулонефрита выявлено не было. Целевое АД среди мужчин было достигнуто у 65,1 %, среди женщин — у 74,4 %,  $p > 0,1$ . При первичном обследовании больных были получены следующие данные: индекс массы тела —  $26,32 \pm 0,80$  кг/м<sup>2</sup>, СКФ —  $115,1 \pm 8,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия —  $1,29 \pm 0,49$  г/сут., диурез —  $1,52 \pm 0,05$  л/сут., концентрация в сыворотке крови альбумина —  $36,5 \pm 0,8$  г/л, креатинина  $83,2 \pm 18,3$  мкмоль/л, мочевины —  $5,7 \pm 2,8$  ммоль/л, натрия —  $138,6 \pm 0,2$  ммоль/л, калия —  $4,41 \pm 0,07$  ммоль/л, кальция ионизированного —  $1,18 \pm 0,01$  ммоль/л, фосфора —  $1,31 \pm 0,02$  ммоль/л, аннексина — А5  $2,65 \pm 0,35$  нг/мл. Экскреция хлорида натрия составила  $7,01 \pm 0,44$  г/сут.

По данным липидограммы у всех больных отмечалась дислипидемия с преимущественным повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина и триглицеридов: общий холестерин —  $6,88 \pm 0,26$  ммоль/л, ХС-ЛПВП —  $1,33 \pm 0,04$  ммоль/л, ХС-ЛПНП —  $4,51 \pm 0,22$  ммоль/л, ХС-ЛПОНП —  $0,800 \pm 0,052$  ммоль/л, триглицериды —  $2,03 \pm 0,41$  ммоль/л, коэффициент атерогенности —  $4,47 \pm 0,26$ .

Фоновая объемная скорость кровотока в сосудах кожи и максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах был в пределах нормальных значений.

Через 12 месяцев от начала наблюдения у 55 больных установлено улучшение функционального состояния эндотелия в пробе с АХ (1 группа), у 22 пациентов показатели в пробе с АХ значимо не изменились (2 группа). Максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах через 12 месяцев в 1 группе увеличился с  $136 \pm 6$  до  $142 \pm 6$  % ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации, во 2 группе в пробе с Ах не изменился: соответственно  $134 \pm 4$  и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . Исходные данные клинико-лабораторного обследования у пациентов обеих групп значимо не различались. Исходный уровень аннексина А5 в обеих группах был значимо

выше нормальных значений, однако не различался у пациентов 1 и 2 группы: соответственно  $3,5 \pm 0,47$  и  $3,11 \pm 0,29$  нг/мл,  $p > 0,1$ . Через 12 месяцев в 1 группе уровень аннексина А5 снизился, а во 2 группе значимо не изменился, соответственно  $1,93 \pm 0,45$  и  $2,87 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ .

Вместе с тем обращала на себя внимание высокая суточная экскреция хлорида натрия у всех обследуемых без приема диуретиков. У пациентов 1 группы суточная экскреция хлористого натрия снизилась с  $6,8 \pm 0,57$  до  $2,8 \pm 0,39$  г/сут.,  $p < 0,0001$ . У больных 2 группы динамики данного показателя не отмечалось: соответственно  $7,39 \pm 0,63$  и  $7,01 \pm 0,65$  г/сут.,  $p > 0,1$ .

По остальным клинико-лабораторным показателям через 12 месяцев значимых различий между группами выявлено не было.

По современным представлениям, дисфункция эндотелия связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов. Согласно классической теории атерогенеза, триггерным механизмом в развитии атеросклероза является повреждение эндотелиоцитов [11]. Апоптоз эндотелия представляет форму повреждения, в результате которого увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, происходит адгезия лейкоцитов, а также активируется система коагуляции и снижается выработка NO [15].

Одним из наиболее ранних событий в запрограммированной смерти клеток является экспрессия фосфатидилсерина, мембранного фосфолипида, обычно находящегося во внутреннем листке липидного бислоя [13]. Экспрессия фосфатидилсерина — главный признак апоптоза перед высвобождением микрочастиц и деградацией ДНК независимо от пускового механизма активации программы клеточной гибели и отражает транслокацию митохондриального апоптозиндуцирующего фактора в ядро клетки и индукцию им фрагментации ДНК. Это свойство позволяет выявлять клетки в ранней стадии апоптоза, но после активации каспаз [8]. Тропность внутриклеточного белка аннексина А5 к аминокислотным фосфолипидам обеспечивает возможность изучения кинетики экспозиции фосфатидилсерина.

Ранее в наших исследованиях было продемонстрировано нарушение функции эндотелия на ранних стадиях ХБП [2, 4, 5].

Результаты проведенного исследования позволяют обсуждать вклад апоптоза в функциональное состояние эндотелия и взаимосвязь реактивности микрососудов кожи в пробе с Ах с суточной экскрецией хлорида натрия на фоне применения ингибиторов АПФ при первой стадии ХБП, при которой скорость клубочковой фильтрации находится в пределах нормальных значений. Обследованная нами группа больных с первой стадией ХБП была кли-

нически стабильна в течение всего срока наблюдения. За период наблюдения у всех больных был достигнут целевой уровень АД, У22 наших пациентов на фоне лечения ингибиторами АПФ, несмотря на достижение целевого уровня АД, не отмечалось положительной динамики вазодилаторного ответа в пробе с ацетилхолином в течение 12 месяцев наблюдения. Проведенный анализ показал, что эта группа исходно отличалась более высоким уровнем раннего маркера апоптоза — аннексина А5, сопоставимым с уровнем данного показателя при остром коронарном синдроме [1]. Кроме того, в данной группе пациентов сохранялась более высокая суточная экскреция хлорида натрия, отражающая суточное потребление поваренной соли при первой стадии ХБП. Известно, что высокое потребление поваренной соли сопровождается увеличением продукции TGF- $\beta$  и оксида азота клетками эндотелия [9]. Экспрессия образования оксида азота довольно быстро истощается. Увеличение продукции TGF- $\beta$  сопровождается снижением растяжимости артерий мышечного типа, усилением эндотелиальной дисфункции и нарушением внутрипочечной микроциркуляции [12]. Полученные данные согласуются с результатами контролируемого рандомизированного исследования, в котором показана значительно большая эффективность нефропротекции и контроля артериальной гипертензии при применении ингибиторов АПФ в сочетании с низкосолевого диеты в сравнении с двойной блокадой РААС ингибиторами АПФ и блокаторами АТ1-рецепторов [14].

Таким образом, активация апоптоза и дисфункция эндотелия могут рассматриваться как патогенетические детерминанты, ассоциированные с модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой и почечной патологии — высоким потреблением соли, влияющим на функциональное состояние эндотелия, и как следствие, на эффективность нефропротекции и кардиопротекции уже на первой стадии ХБП при нормальных значениях скорости клубочковой фильтрации.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с первой стадией ХБП ассоциировано с высоким уровнем аннексина А5 в сыворотке крови и высоким уровнем суточной экскреции хлорида натрия.

2. Снижение уровня суточной экскреции хлорида натрия у пациентов с первой стадией ХБП при достижении целевого уровня АД на фоне приема ингибиторов АПФ сопровождается увеличением максимального прироста вазодилаторного ответа в пробе с ацетилхолином, что отражает улучшение функционального состояния эндотелия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л. В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — № 3. — С. 5–9.
2. Петрищев Н. Н., Смирнов А. В., Панина И. Ю. и др. Вазомоторная форма дисфункции эндотелия как предвестник атеросклероза при хронической болезни почек // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 1 (13). — С. 14–16.
3. Смирнов А. В., Добронравов А. В., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. — 2005. — № 9 (3). — С. 7–15.
4. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Значение аннексина А5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек // Нефрология. — 2005. — № 9 (4). — С. 41–46.
5. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Скорость клубочковой фильтрации — показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевт. арх. — 2007. — № 6. — С. 25–30.
6. Смирнов А. В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4 // Нефрология. — 2011. — № 15 (2). — С. 11–19.
7. Alfie J., Aparicio L. S., Waisman G. D. Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition // Rev. Recent Clin. Trials. — 2011. — № 6 (2). — P. 134–146.
8. Hawkins T. E., Das D., Young B., Moss S. E. DT40 cells lacking the Ca<sup>2+</sup>-binding protein annexin 5 are resistant to Ca<sup>2+</sup>-dependent apoptosis // PNAS. — 2002. — № 99. — P. 8054–8059.
9. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P. W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2011. — № 20 (1). — P. 37–43.
10. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // Ann. Intern. Med. — 2009. — № 150. — P. 604–612.
11. Li H., Horke S., Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis // Atherosclerosis. — 2014. — № 237 (1). — P. 208–219.
12. Lopez-Hernandez F. J., Lopez-Novoa J. M. Role of TGF- $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects // Cell. Tissue Res. — 2012. — № 347 (1). — P. 141–154.
13. Reutelingsperger C. P. Annexins: key regulators of haemostasis, thrombosis, and apoptosis // Thromb. Haemost. — 2001. — № 86. — P. 413–419.
14. Slagman M. C., Waanders F., Hemmelder M. H. et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial // BMJ. — 2011. — № 26. — P. 343–366.
15. Viridis A., Ghiadoni L., Versari D. et al. Endothelial function assessment in complicated hypertension // Curr. Pharm. Des. — 2008. — № 14. — P. 1761–1770.

## РЕЗЮМЕ

М. М. Мнускина, И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев

### Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при первой стадии хронической болезни почек

Дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы и прогрессирование почечного повреждения при хронической болезни почек (ХБП) ассоциировано с развитием дисфункции эндотелия и апоптозом. Целью исследования было изучить изменение показателей апоптоза и функции

эндотелия у больных ХБП первой стадии на протяжении 12 месяцев. При обследовании больных применили комплекс биохимических, иммуноферментных и инструментальных методов. Через 12 месяцев у всех наблюдаемых АД было скорректировано на целевых значениях. Однако у 55 больных (1 группа) показатели эндотелийзависимой вазодилатации улучшились, а у 22 больных (2 группа) максимальный прирост объемной скорости кровотока в микрососудах кожи не изменился:  $134 \pm 4$  и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . В 1 группе уровень аннексина А5 снизился с  $3,5 \pm 0,47$  до  $1,27 \pm 0,31$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), во 2 группе не изменился —  $3,11 \pm 0,29$  до  $2,87 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ . У пациентов 1 группы суточная экскреция хлорида натрия снизилась с  $6,8 \pm 0,57$  до  $2,8 \pm 0,39$  г/сут. ( $p < 0,05$ ). У больных 2 группы динамика данного показателя не отмечалась: соответственно  $7,39 \pm 0,63$  и  $7,01 \pm 0,65$  г/сут. Суточная экскреция хлорида натрия, отражающая потребление соли при первой стадии ХБП, ассоциирована с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и апоптозом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, аннексин А5, эндотелиальная дисфункция, апоптоз.

## SUMMARY

*M. M. Mnuskina, I. Yu. Panina, A. Sh. Rumyantsev, A. V. Smirnov, V. L. Emanuel, N. N. Petrishev*

## Prognostic significance of endothelial dysfunctional markers of the first stage of chronic kidney disease

Non-adaptive remodeling of cardiovascular system and progressive kidney damage at chronic kidney disease (CKD) is associated with the development of endothelial dysfunction (ED) and apoptosis. The aim of this research was to study the changes of indicators of apoptosis and ED in patients with CKD 1 stage throughout 12 months. Complex biochemical, immunoferrment and tool methods were applied at patient examinations. Arterial pressure of all observed patients was resolved on target values in 12 months. However, the indicators of endothelium-dependent vasodilation (EDV) increased in 55 patients (1st group), and the peak of circulating blood volume in skin microvessels in 22 patients (2nd group) wasn't changed:  $134 \pm 4$  % и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . The level of the annexin A5 reduced from  $3.5 \pm 0.47$  to  $1.27 \pm 0.31$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) in 1st group, the level did not change from  $3.11 \pm 0.29$  to  $2.87 \pm 0.31$  ng/ml,  $p > 0.1$  in 2nd group. Diurnal excretion of sodium chloride decreased from  $6.8 \pm 0.57$  g/d to  $2.8 \pm 0.39$  g/d ( $p < 0.05$ ) in patients of 1st group. Dynamics of these indicators was not marked in patients of 2nd group: accordingly from  $7.39 \pm 0.63$  g/d to  $7.01 \pm 0.65$  g/d. Diurnal excretion of sodium chloride reflected the salt intake in patients with CKD 1 stage is associated with disturbance of endothelial-dependent vasodilation and apoptosis.

**Key words:** arterial hypertension, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, annexin A5, endothelial dysfunction, apoptosis.

© О. Д. Волчек, Л. А. Алексина, 2014 г.  
УДК 577.4

**О. Д. Волчек, Л. А. Алексина**

## СУТОЧНЫЕ ВАРИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОТИВАЦИИ

Санкт-Петербургский институт гуманитарного образования; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Развитие биоритмологии и экологии настоятельно требуют изучения влияния цикличности природной среды обитания на психофизическое состояние и настроение, мотивацию, развитие индивидуальности, волновые социальные процессы.

Мотивационная система — это сложный регулятор человеческой жизнедеятельности. Мотивация отражает энергетический уровень и особенности доступной для человека деятельности. В систему мотивации человека входят потребности, интересы, склонности, стремления, влечения, установки, идеалы и мировоззрение и т. п. В потребностях отражается связь человеческого организма со средой и связь человеческой личности с обществом, а также адаптационный потенциал личности и этноса [3, 8, 10].

Согласно Б. И. Додонову, главнейшую роль в мотивации играют эмоции, **врожденная** потребность человека в эмоциональном насыщении, тяготение к определенным переживаниям. Эмоциональная на-

правленность, потребности в социализированных эмоциональных переживаниях (СЭП) служат существенной особенностью индивидуальности. Всего выделено 10 видов СЭП:

*романтические* — стремление к необычному, неизвестному, таинственному и т. д.;

*акизитивные* — эмоции приобретения, накопления, коллекционирования;

*практические* — переживания, связанные с полезной деятельностью, увлеченностью работой, учебной;

*глицерические* — эмоции самоутверждения, стремления к первенству, вниманию и т. п.;

*гедонистические* — переживания телесного и душевного комфорта;

*альтруистические* — эмоции при содействии и бескорыстной помощи другим людям;

*гностические* — познавательные эмоции, «радость открытия истины»;

*лугнические* — эмоции борьбы, риска и азарта, преодоления опасности;

*коммуникативные* — эмоции общения;

*эстетические* — наслаждение красотой, радость приобщения к искусству.

Тип общей эмоциональной направленности (ОЭН) влияет на творчество, выбор профессии, характер взаимодействия с другими людьми, совместимость, морально-мировоззренческую программу, уровень социальных достижений. Он неразрывен с особой иерархией личностных качеств [9].

Ранее была обнаружена сезонная и многолетняя изменчивость потребностей в социализированных

Таблица 1

Суточные вариации показателей СЭП независимо от пола за период 1994–2013 гг.

Время (n)	Рм	Ак	Пр	Гл	Гд	Ал	Гн	Пгн	Км	Эст
Утро (174)	4,46	3,76	6,82	<b>6,25</b>	<b>5,99</b>	6,74	<b>4,49</b>	<b>3,91</b>	7,40	5,24
День (213)	<b>4,69</b>	<b>4,15</b>	6,97	6,13	5,53	<b>6,69</b>	5,13	3,69	<b>7,02</b>	5,03
Вечер (325)	<b>4,44</b>	3,97	<b>7,08</b>	5,86	5,70	6,88	<b>5,28</b>	<b>3,69</b>	7,24	<b>4,80</b>
Ночь (55)	4,58	<b>3,67</b>	<b>6,51</b>	<b>5,27</b>	<b>4,96</b>	<b>7,04</b>	5,29	3,82	<b>7,84</b>	<b>6,02</b>
t-критерий	-	-	1,54	2,39*	2,31*	-	3,29***	-	2,53**	2,89**

Примечание: здесь и далее выделены значения показателей СЭП, для которых рассчитывался t-критерий. Условные обозначения: Рм – романтические; Ак – акизитивные; Пр – практические; Гл – глорические; Гд – гедонистические; Ал – альтруистические; Гн – гностические; Пгн – пугнические; Км – коммуникативные; Эст – эстетические СЭП; \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

эмоциональных переживаниях, т. е. эмоций борьбы, риска и азарта преодоления опасностей в связи с текущими природными и социальными условиями среды обитания. В частности, по данным тестирования 4328 женщин и 2065 мужчин Санкт-Петербурга в период 1990 – 2003 гг., средние значения *пугнических* СЭП женщин менялись – от 2,75 до 4,16; мужчин – от 4,23 до 6,17 балла,  $p \leq 0,001$  [6].

Среди биоритмов человека наиболее известен циркадианный ритм, или суточный ритм сна и бодрствования. С ним скоординировано более 100 суточных ритмов. Все физиологические функции, от дыхания до сердцебиения, подчиняются суточному ритму. Суточные ритмы выявлены в работе организма человека и его отдельных органов; в динамике психофизиологического состояния, работоспособности человека, они учитываются при приеме

тех или иных лекарств. Например, есть суточные вариации в температуре тела детей [13]; циркадные (околосуточные) ритмы мелатонина и температуры тела взрослых и их половые отличия [15].

Установлено, что в течение суток изменяется чувствительность центров головного мозга, процессы возбуждения и торможения, функции зрительного анализатора и условно рефлекторная деятельность. Существуют суточные вариации показате-

лей мышления и восприятия речи [4 – 8]. При этом у каждого человека есть свой суточный хронотип: утренний («жаворонки»), вечерний («совы»), дневной («голуби»), что сказывается на его циркадианных ритмах, динамике работоспособности.

Суточные ритмы характеризуются многообразными изменениями проявлений жизнедеятельности, имея свои особенности в те или иные периоды онтогенеза человека. Известно, что правильно дозированные физические нагрузки могут стимулировать процесс физического и полового развития, а чрезмерные нагрузки – тормозить [1, 2].

Исходя из гипотезы проявления суточных ритмов и в мотивации, целью данной работы было исследование особенностей мотивации в связи со временем суток.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовалась тест-анкета Б. И. Додонова [11, 12]. Задача испытуемого – ранжировать 10 видов социализированных эмоциональных переживаний в порядке их предпочтения.

Были обобщены и проанализированы сведения, накопленные при проведении исследований с применением методики Б. И. Додонова в период 1994 – 2013 гг. на занятиях со студентами в СПбИГО, СПбГМУ, а также в их самостоятельных работах, где были отмечены как дата, так и время тестирования. В общей сложности за период 1994 – 2013 гг. получены данные для 766 человек, из них 514 женщин и 252 мужчины. Средний возраст анкетированных лиц составил 29,4 года. Все сведения были объединены в группы: утренние – от 7 до 11 часов, дневные – с 12 до 17 часов, вечерние – с 18 до 21 часа, ночные – с 22 часов до 2-х часов ночи.

Численность групп, сформированных по времени суток, колебалась от 55 до 287 человек.

Полученные сведения обработаны с использованием программы «Statistica 6» и проанализированы за весь период исследований для испытуемых независимо от пола и отдельно для мужчин и женщин. Кроме того, поскольку имеются многолетние вариации потребностей в социализированных эмоциональных переживаниях, все данные об-

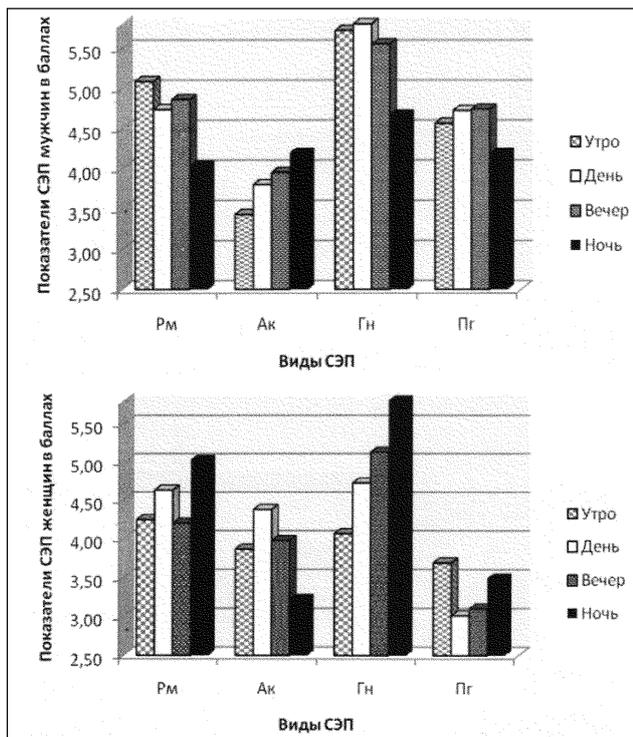


Рис. 1. Суточные вариации потребностей в СЭП мужчин и женщин за период 1994 – 2013 гг.

работаны отдельно для мужчин и женщин за периоды 1994 – 2006 и 2008 – 2013 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов для всех анкетированных, независимо от пола, показал, что значимые и достоверные различия между максимумом и минимумом имеются для 5 видов СЭП ( $p \leq 0,05$ ); а также для одного вида СЭП на уровне ярко выраженной тенденции. Так, *глорические* и *гедонистические* СЭП максимально выражены утром, минимально – ночью ( $p \leq 0,05$ ). Потребность в *гностических* СЭП максимальна вечером и минимальна утром ( $p \leq 0,001$ ). *Коммуникативные* СЭП достигают своего пика ночью и минимальны днем ( $p \leq 0,01$ ); *эстетические* максимальны ночью и минимальны вечером ( $p \leq 0,01$ ). И, наконец, *практические* СЭП максимальны вечером и минимальны ночью (табл. 1).

Несомненный интерес представляют результаты суточных вариаций социализированных эмоциональных переживаний для мужчин и женщин (рис. 1; табл. 2).

У женщин значимые и достоверные различия в суточных вариациях ( $p \leq 0,05$ ) выделены для семи видов СЭП, для остальных трех они имеются на уровне ярко выраженной тенденции ( $p \leq 0,1$ ). Максимальный размах зафиксирован для показателей *глорических*, *гедонистических*, *гностических* и *эстетических* СЭП.

У мужчин достоверные отличия в суточных вариациях отмечались лишь относительно *гностических* и *коммуникативных* СЭП ( $p \leq 0,05$ ), что может быть связано с меньшей выборкой анкетированных мужчин (табл. 2).

Сходство в динамике суточных вариаций между мужчинами и женщинами наблюдается для *коммуникативных* и *эстетических* СЭП, для других видов СЭП есть те или иные отличия, вплоть до **противоположного** вектора суточных вариаций, например:

– *романтические* СЭП мужчин имеют максимальные значения утром, минимальные – ночью. У женщин пиковые значения *романтических* СЭП приходятся на ночь, минимум – на вечер и утро;

– *акизитивные* СЭП мужчин максимальны ночью и минимальны утром. У женщин они достигают пика днем и минимума ночью;

– *гностические* СЭП у мужчин максимальны днем, минимальны ночью. У женщин *гностические* СЭП максимальны ночью (рис. 1).

**Результаты анализа данных для периодов 1994–2006 и 2008–2013 гг.** Численность выборки для двух периодов составила, соответственно, 270 и 244 для женщин и 169 и 83 человека для мужчин. Половые отличия в суточной динамике СЭП имеются для первого и второго периода. В силу большей численности сведений для женщин, сравнивались и анализировались их данные для указанных периодов.

Значимые и достоверные отличия между показателями одного времени суток, но относительно двух многолетних периодов зафиксированы для семи видов СЭП. Полученные результаты приведены в табл. 3 и на рис. 2.

Как можно видеть, изменения затронули как средние значения показателей СЭП, так и их динамику. Причем наибольшие изменения коснулись в основном утреннего времени суток, несколько меньше – ночного времени. Можно говорить о перераспределении потребностей. Например, в период 2008 – 2013 гг. по сравнению с периодом 1994 – 2006 гг. произошло повышение показателей *гедонистических*,

Таблица 2  
Суточные вариации показателей СЭП мужчин и женщин за период 1994–2013 гг.

Время (n)	Рм	Ак	Пр	Гл	Гд	Ал	Гн	Пгн	Км	Эст
<i>Мужчины</i>										
Утро (44)	<b>5,09</b>	<b>3,43</b>	6,95	<b>5,20</b>	5,89	6,64	5,73	4,57	6,68	4,84
День (81)	4,74	3,80	<b>7,32</b>	<b>6,01</b>	<b>5,33</b>	6,37	<b>5,81</b>	4,73	<b>6,27</b>	4,62
Вечер (102)	4,86	3,95	<b>6,88</b>	5,36	<b>5,90</b>	<b>6,24</b>	5,56	<b>4,74</b>	6,89	<b>4,57</b>
Ночь (25)	<b>4,04</b>	<b>4,20</b>	6,80	5,40	5,84	<b>6,84</b>	<b>4,68</b>	<b>4,20</b>	<b>7,44</b>	<b>5,56</b>
t-критерий	1,44	–	–	1,49	–	–	2,05*	–	2,28*	1,45
<i>Женщины</i>										
Утро (130)	4,25	3,87	6,77	<b>6,61</b>	<b>6,03</b>	<b>6,78</b>	<b>4,07</b>	<b>3,69</b>	7,64	5,38
День (131)	4,63	<b>4,38</b>	6,76	6,21	5,66	6,87	4,72	<b>3,01</b>	7,48	5,31
Вечер (223)	<b>4,20</b>	3,98	<b>7,19</b>	6,13	5,58	<b>7,23</b>	5,13	3,10	<b>7,43</b>	<b>4,92</b>
Ночь (30)	<b>5,03</b>	<b>3,23</b>	<b>6,27</b>	<b>5,17</b>	<b>4,23</b>	7,20	<b>5,80</b>	3,50	<b>8,17</b>	<b>6,40</b>
t-критерий	1,65	2,13*	1,76	3,02***	3,08***	1,70	3,15***	2,03*	1,95*	2,87**

\* –  $p \leq 0,05$ ; –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,005$ .

Таблица 3

Суточные вариации показателей СЭП женщин для двух периодов

Время (n)	Рм	Ак	Пр	Гл	Ал	Гн	Пгн	Период
Утро (109)	4,43	3,81	6,72	5,62	6,58	3,87	3,96	1994–2006 гг.
Утро (21)	3,29	4,19	7,05	8,14	7,81	5,10	2,29	2008–2013 гг.
t-критерий	<b>2,32*</b>	–	–	<b>4,33***</b>	<b>2,89**</b>	<b>2,24*</b>	<b>3,48**</b>	
День (58)	4,76	3,52	7,12	5,37	6,78	4,90	3,19	1994–2006 гг.
День (73)	4,53	5,07	6,48	5,89	6,95	4,59	2,88	2008–2013 гг.
t-критерий	–	<b>3,64***</b>	<b>1,56</b>	–	–	–	–	
Вечер (83)	4,54	3,55	7,64	5,31	7,17	5,32	2,90	1994–2006 гг.
Вечер (140)	4,06	4,09	6,89	5,71	7,40	5,16	3,12	2008–2013 гг.
t-критерий	–	–	<b>2,42*</b>	–	–	–	–	
Ночь (20)	5,05	2,95	5,75	3,25	7,55	6,25	4,35	1994–2006 гг.
Ночь (10)	5,00	3,80	7,30	6,20	6,50	4,90	1,80	2008–2013 гг.
t-критерий	–	–	<b>1,52</b>	<b>3,3**</b>	–	–	<b>4,05***</b>	

\* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

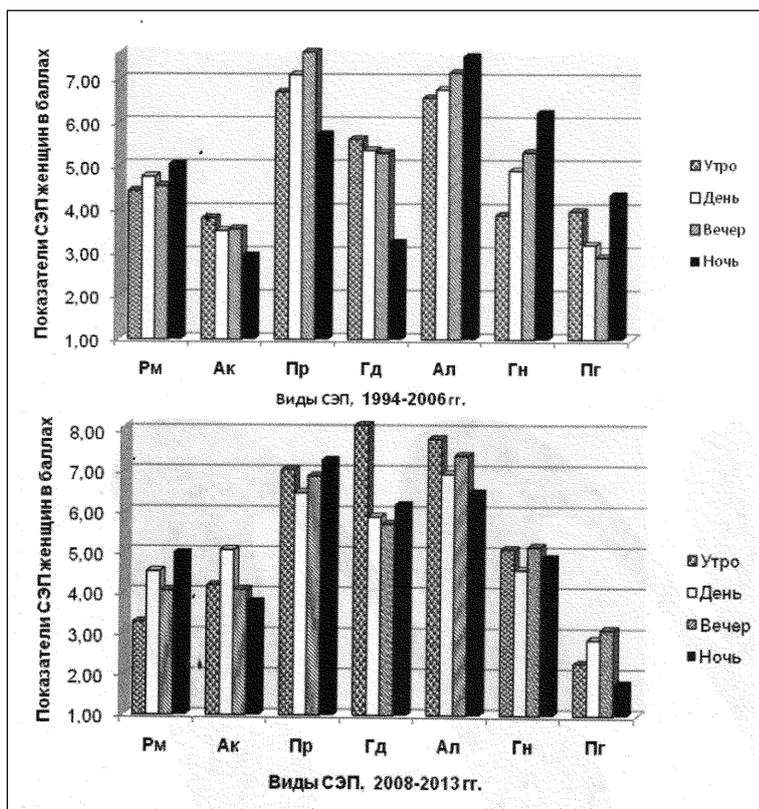


Рис. 2. Суточные вариации потребностей женщин в СЭП для двух периодов

акquisитивных СЭП и одновременное снижение уровня пугливых и частично романтических СЭП. Для остальных СЭП правомерно говорить об изменении суточной динамики. Так, показатели практических СЭП снизились для вечернего времени и повысились для ночного. Альтруистические и гностические СЭП выросли для утреннего времени ( $p < 0,05; -0,001$ ).

Причиной выявленных отличий в суточной динамике анкетированных лиц для периодов 1994 – 2006 и 2008 – 2013 гг. может быть рост на протяжении десятилетий численности лиц с вечерним суточным хронотипом («сова») и существенное снижение численности лиц с утренним хронотипом («жаворонок») [6]. Возможно, что сказалась и отмена «зимнего» времени суток в последние годы, из-за чего активная деятельность жителей Санкт-Петербурга осенью и зимой значительно опережает естественные биоритмы. В пользу данного предположения свидетельствует доминирование *регористических* потребностей утром в 2008 – 2013 гг. Следовательно, отличия в показателях СЭП для двух многолетних периодов стоит рассматривать как проявление **адаптации** человека к меняющейся среде обитания.

В эпоху глобализации состоятельность сверхкультур во многом определяется сферой сознания. Поэтому важнейшим фактором конкурентности государства становятся те, кто определяет это созна-

ние, дух народа и создает культурную среду – философы, аналитики, писатели, композиторы, журналисты. Особое значение приобретают условия воспитания подрастающего поколения, работа средств массовой информации, общий уровень культуры, духовности и социальной обстановки в стране, роль искусства. К сожалению, в работе радио и телевидения преобладает демонстрация и воспроизведение **записей** выступлений артистов, журналистов, политиков и ученых. Для молодежи источником насыщения потребностей в СЭП зачастую является Интернет. Однако и здесь доминируют **записи**, что снижает эффект их воздействия. Очевидно, что намного выше воздействие СМИ, советов медика, восприятие новых знаний в школе и вузе при учете времени суток и опоре на принцип «здесь и сейчас».

Таким образом, существуют суточные вариации потребностей в социализированных эмоциональных переживаниях. Они имеют свои особенности для мужчин и женщин и могут претерпевать изменения из-за многолетних вариаций показателей СЭП в связи с условиями природной и социальной среды.

Полученные результаты имеют практическое значение для специалистов в различных областях – медицине, спорте, психологии, педагогике, журналистике, биоритмологии.

Для окончательных выводов о суточной вариативности СЭП требуются исследования на большой выборке за длительный период с учетом таких индивидуальных особенностей, как суточный хронотип, возраст, темперамент, образование и профессия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексина Л.А. Изменение размеров длинных трубчатых костей и массы тела при физической нагрузке, дозированной по времени суток // Архив анатомии, гистол. и эмбриол. – 1984. – Т. 87. – Вып. 10. – С. 29–34.
2. Алексина Л.А. Влияние тренировок в разное время суток на рост костей у спортсменов // Спортивно-медицинская наука и практика на пороге XXI века: Москов. международ. форум. – М., 2000. – С. 11–12.
3. Асеев В.Г. Проблемы мотивации и личности // Теоретические проблемы психологии личности. – М., 1974. – С. 56–63.
4. Биологические ритмы: в 2 т. Т. 1 / под ред. Ю. Ашоффа; пер. с англ. А. М. Алпатова, В. В. Герасименко, М. М. Поплавской; под ред. Н. А. Агаджаняна. – М.: Мир, 1984. – 416 с.
5. Блум Ф., Лейзенсон А., Хофстэнгер Л. Мозг, разум, поведение. – М., 1988. – 248 с.
6. Волчек О.Д. Геокосмосичеловек. – СПб., 2006. – 345 с.

7. Волчек О. Д. Мотивация человека в изменяющемся мире // Психология XXI столетия: Международ. конгр. – Кострома, 2009. – С. 82 – 88.

8. Волчек О. Д. Фонетическое значение и время суток // Теория и практика языковой коммуникации: Материалы V Международ. науч.-метод. конф. 20 – 21 июня 2013. – Уфа: УГАТУ, 2013. – С. 72 – 74.

9. Волчек О. Д. Музыка и семантика ее звуков. – М., 2014. – 176 с.

10. Груздев Н. В., Посохова С. Т. Адаптационный потенциал и духовно-религиозная ориентация личности // Психологические проблемы самореализации личности. Вып. 7. – СПб., 2003. – С. 118 – 133.

11. Додонов Б. И. Направленность, характер и типичные переживания человека // Вопросы психол. – 1970. – № 1. – С. 28 – 38.

12. Додонов Б. И. Эмоция как ценность. – М., 1978. – 272 с.

13. Пронина Т. С., Рыбаков В. П. Суточная динамика температуры кожи у мальчиков и девочек 9 – 10 лет // Новые исследования. Вып. 17. – 2008. – Т. 1. – С. 72 – 77.

14. Суточные биоритмы определяют оптимальное время приема лекарств. URL: <http://prosto-zdorov.ru/2011/03/bioritmi-vremja-priema-lekarstv/> (дата обращения 12.5.2014).

15. Циркадные ритмы мелатонина и температуры тела взрослых мужчин и женщин. URL: <http://www.pnas.org/content/early/2011/04/28/1010666108.full.pdf> (дата обращения 01.06.2014).

## РЕЗЮМЕ

О. Д. Волчек, Л. А. Алексина

### Суточные вариации показателей мотивации

С помощью тест-анкеты Б.И. Додонова исследовалась суточная динамика потребностей в социализированных эмоциональных переживаниях (СЭП). За период 1994 – 2013 гг.

получены данные для 514 женщин и 252 мужчин. Средний возраст анкетированных лиц составил 29,4 года. Обнаружены значимые и достоверные изменения показателей СЭП в связи со временем суток, отличающиеся для мужчин и женщин. Анализ полученных данных для периодов 1994 – 2006 и 2009 – 2013 гг. подтвердил вывод о существовании суточных вариаций СЭП. При этом показатели СЭП и их динамика могут претерпевать существенные изменения из-за многолетних вариаций. В этом проявляется адаптационная функция мотивации в связи с изменчивостью условий природной и социальной среды обитания.

**Ключевые слова:** адаптация, биоритм, мотивация, потребности, социализированные эмоциональные переживания, суточный ритм.

## SUMMARY

O. D. Volchek, L. A. Aleksina

### Diurnal variations of mood markers

Diurnal dynamics of necessity of socialized emotional experiences (SEE) was researched with the help of the B. I. Dodonov diagnostic checklist. The data for 514 women and 252 men were collecting from 1994 to 2013 years. The mean age of responders was 29,4 years. Significant and reliable changes in SEE markers were found in relation to diurnal variations and it was different for men and women. Analysis of findings for the periods of 1994 – 2006 and 2009 – 2013 confirmed the diurnal variations of SEE. Furthermore, SEE markers and their dynamics can undergo significant changes due to long-term variations. The adaptive function of motivation displays in it as a result of variability natural and social environment.

**Key words:** adaptation, biorhythm, motivation, necessity, socialized emotional experiences, diurnal rhythm.

© П. В. Пугач, С. В. Круглов, 2014 г.  
УДК [612.821.017.2:547.262]-092.4

П. В. Пугач, С. В. Круглов

## АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА

Кафедра морфологии человека Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики, сегодня 2,8 млн (2%) россиян вовлечено в тяжелое, болезненное пьянство. Потребление уценного алкоголя на душу населения в стране с 1990 г. выросло в 1,8 раза и составляет около 18 л (Постановление Роспотребнадзора

№ 46 от 29 июня 2009 г.). Доля же людей, употребляющих алкоголь более 1 раза в месяц, по данным ВЦИОМ, достигает 43%. Многочисленные исследования по изучению влияния этанола на организм неоднократно доказали нарушения в репродуктивной сфере женского организма [1, 10]. Течение беременности и родов у женщин с алкогольной зависимостью характеризуется угрозой ее прерывания, маловодием, преждевременным излитием околоплодных вод, быстрыми и стремительными родами и родовым травматизмом. Со стороны плаценты отмечается отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях, а плаценты характеризуются наличием ишемических инфарктов [8].

Одним из негативных действий этанола является его тератогенное действие, что позволило выделить симптомокомплекс, обозначенный как «алкогольный синдром плода», или «фетальный алкогольный синдром» [12]. Вместе с тем в большинстве работ не учитывается «алкогольный анамнез» матери. При этом экспериментальные исследования, посвященные изучению влиянию

этанола и его метаболитов на живой организм, как правило, проводится на крысах [2, 5, 7, 11]. Таким образом, особенности адаптации самок крыс к этанолу, показатели внутриутробной и ранней постнатальной смертности, а также количество их жизнеспособного потомства необходимо учитывать в морфологических исследованиях и при организации эксперимента с использованием этанола.

**Цель** исследования — определить особенности адаптации самок белых крыс к этанолу и продолжительность их беременности, внутриутробную и раннюю постнатальную смертность их потомства, а также массу тела новорожденных крысят в зависимости от длительности прегравидарного этанолового воздействия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 80 самках беспородных белых крыс семимесячного возраста, сохранившихся в стандартных условиях вивария.

Все животные экспериментальных групп получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости — 15 %-й раствор этанола во время беременности. В зависимости от длительности алкогольной интоксикации в догравидарный период экспериментальные животные были разделены на семь групп. Первую группу составляли животные ( $n = 10$ ), получавшие до наступления беременности питьевую воду. Во вторую группу входили крысы ( $n = 10$ ), получавшие этанол в течение одного месяца до наступления беременности. Животные третьей ( $n = 10$ ) группы получали этанол на протяжении двух месяцев до наступления беременности. Четвертая группа включала крыс ( $n = 10$ ), получавших этанол три месяца до наступления беременности. В пятую группу входили крысы ( $n = 10$ ), получавшие этанол в течение четырех месяцев до начала беременности. Животные шестой группы ( $n = 10$ ) получали этанол на протяжении пяти месяцев до наступления беременности; и седьмая экспериментальная группа объединяла животных ( $n = 10$ ), получавших этанол в течение шести месяцев до оплодотворения. Контролем служили крысы ( $n = 10$ ), получавшие на всем протяжении эксперимента сухой комбикорм и питьевую воду.

Для получения достоверных результатов всех животных выводили из опыта в весенний период, с марта по июнь. Исследования проводились с соблюдением приказа МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г. и приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13 ноября 1984 г. «О правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животных декапитировали под наркозом (пары хлороформа).

Адаптацию самок крыс к этанолу исследовали по их смертности и объему потребляемой жидкости и сухого корма на протяжении эксперимента. Смертность самок в каждой группе рассчитывали как отношение  $B/A \cdot 100\%$ , где  $A$  — количество самок на момент начала эксперимента;  $B$  — количество погибших самок в течение эксперимента. Ежедневно в одно и то же время определяли объем потребляемой жидкости и сухого корма.

Пять самок каждой группы использовались для определения внутриутробной смертности. С этой целью на 20-й день беременности у крыс под хлороформным наркозом удаляли матку, маточные трубы и яичники и под бинокулярной лупой МБС-2 подсчитывали количество желтых тел. В рогах матки определяли число живых и мертвых плодов, количество мест имплантации. Рассчитывали общую эмбриональную, доимплантационную и постимплантационную смертности:

$$\text{общая эмбриональная смертность (\%)} = (\text{ЖТ} - \text{ЖП}) / \text{ЖТ} \cdot 100\%;$$

$$\text{доимплантационная смертность (\%)} = (\text{ЖТ} - \text{МИ}) / \text{ЖТ} \cdot 100\%;$$

$$\text{постимплантационная смертность (\%)} = \text{ПП} / \text{МИ} \cdot 100\%,$$

где ЖТ — количество желтых тел; ЖП — количество живых плодов; МИ — количество мест имплантации; ПП — количество погибших плодов [9].

Смертность новорожденных крыс в первые трое суток жизни определяли по отношению числа погибших крысят к количеству родившихся живыми. Полученные цифровые показатели обрабатывались с использованием статистического пакета «Microsoft Excel». Значение  $t$  оценивали по таблице Стьюдента. Различия двух сравниваемых величин считали достоверными при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптация к этанолу наступает не у всех самок, что приводит к их гибели. Определено 2 периода повышенной смертности животных. Первый приходился на 1-й месяц эксперимента и характеризовался максимальной смертностью самок, достигавшей 25 %, что, по-видимому, связано с неспособностью организма адаптироваться к этанолу. Ранее было установлено [5], что в популяции крыс присутствует значительное количество особей, которые полностью отвергают этанол. Второй период повышения смертности — 5-й и 6-й месяцы эксперимента, когда этот показатель составлял 10 % и, вероятно, обусловлен изменениями, произошедшими в организме самки вследствие продолжительной алкогольной интоксикации (рис. 1).

У экспериментальных животных увеличивалась продолжительность беременности, которая у крыс контрольной группы составляла 21 день. Наиболее

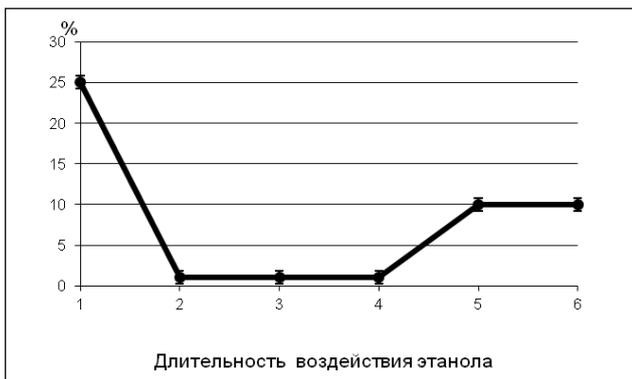


Рис. 1. Смертность самок крыс на протяжении эксперимента

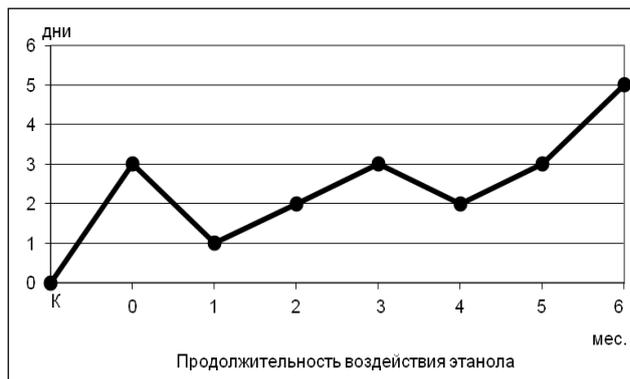


Рис. 2. Увеличение продолжительности беременности на протяжении эксперимента (К – контроль)

значительно сроки беременности продлевались у самок, находившихся под воздействием этанола в течение шести месяцев до оплодотворения. У крыс, подвергавшихся влиянию этанола только во время беременности, а также на протяжении 3-х и 5-ти месяцев до беременности, роды наступали на 3 дня позже, чем у контрольных животных. В остальные сроки эксперимента – алкоголизация самок в течение 1-го, 2-х и 4-х месяцев до беременности – ее продолжительность составляла 22 дня (рис. 2). На увеличение сроков беременности у крыс до 22 дней при воздействии алкоголя во время беременности указывает и J. C. Martinetal (1977) [13]. По всей видимости, такая реакция на воздействие этанола обусловлена видовыми особенностями крысы, поскольку у человека, наоборот, выявлена довольно высокая частота преждевременных родов у женщин, употреблявших этанол до и во время беременности [8].

В зависимости от длительности алкоголизации самок до наступления беременности изменились и показатели внутриутробной смертности зародышей. В структуре общей внутриутробной смертности преобладала доимплантационная смертность, наиболее высокие показатели которой отмечались у крыс, получавших этанол только во время беременности, а также в течение 2-х и 6-ти месяцев до ее наступления. Максимальная постимплантационная смертность регистрировалась у самок, подвергавшихся воздействию алкоголя на протяжении 5-ти месяцев до беременности (таблица). На увеличение доимплантационной смертности у крыс при воздействии этанола во время беременности указывали Н. А. Чеботарь и Л. А. Конописцева (1993), В. П. Ганнапольский (2008) [4, 9].

Смертность потомства в раннем постнатальном периоде также зависела от длительности воздей-

ствия этанола на организм самок. Этот показатель постепенно достигал 100 % у потомства самок, получавших этанол в течение 3-х месяцев до наступления беременности и на ее протяжении. Затем снижался, и к концу эксперимента (6 месяцев прегравидарного воздействия) становился минимальным (таблица). Вместе с тем нами не было обнаружено явной внешней патологии, вызванной эмбрио- и фетотоксичными эффектами этанола, таких как полная инверсия органов или патология органов мочевой системы, о чем сообщали Н. М. Курч и др. (2011) [6]. По нашему мнению это можно объяснить тем, что исследователи использовали интрагастральное введение этанола, а такой метод достижения алкогольной интоксикации является дополнительным стрессорным фактором, усугубляющим экспериментальное воздействие.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выдвинутый Ю. В. Буровым и др. (1983) [3] тезис об идентичности биологической основы хронического действия алкоголя на человека и животных нуждается в ряде уточнений. В частности, в вопросах продолжительности беременности алкоголизированных самок и смертности их потомства, так как различная длительность

**Параметры смертности потомства крыс, подвергавшихся воздействию этанола на протяжении различных сроков до наступления беременности и на ее протяжении**

Продолжительность воздействия этанола на самок до беременности	Смертность			
	общая эмбриональная	доимплантационная	постимплантационная	в первые 3-е суток жизни
Контроль	5,5±0,6	3,7±0,3	3,8±0,4	5,4±0,8
Во время беременности	21,3±2,3	17,4±1,8	5,9±0,3	22,1±1,2
1 месяц	8,9±1,1	4,8±0,7	4,2±0,5	20,3±1,6
2 месяца	21,1±1,9	19,2±1,9	4,8±0,2	35,5±2,4
3 месяца	17,1±1,5	9,6±0,9	8,5±0,4	100±0
4 месяца	16,1±1,2	12,3±0,8	4,7±0,2	34,1±1,3
5 месяцев	12,0±1,4	4,7±0,2	12,7±0,9	24,9±1,7
6 месяцев	27,7±2,9	23,5±2,2	6,1±0,4	10,1±1,3

этанолового воздействия по-разному отражается на этих показателях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В. Б. Алкоголизм. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 264 с.
2. Буров Ю. В., Жуков В. Н. Биологические модели хронического алкоголизма // Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма: итоги науки и техники. Сер.: Токсикология. — 1984. — Т. 13. — С. 57–92.
3. Буров Ю. В., Кампов-Полевой А. Б., Кашевская О. П. Формирование экспериментального алкоголизма в популяции беспородных крыс // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 1983. — Т. 96. — № 8. — С. 67–68.
4. Ганопольский В. П. Система опиоидов и гормонов стресса при тяжелой механической травме и интоксикации этанолом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 108 с.
5. Кампов-Полевой А. Б., Жуков В. Н. Изучение исходной потребности в алкоголе в популяции лабораторных крыс // ВИНТИ. — 1979. — № 827–879.
6. Курч Н. М. Эмбрио- и фетотоксические эффекты этаноловой интоксикации у пренатальноалкоголизованных животных // Журн. теорет. и практ. мед. — 2011. — Т. 9 (спец. вып.). — С. 175–178.
7. Пугач П. В., Круглов С. В., Карелина Н. Р. Особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс, после пренатального воздействия этанола // Морфология. — 2013. — Т. 144. — № 4. — С. 30–35.
8. Таболин В. А., Жданова С. А., Пятницкая И. Н. и др. Алкоголь и потомство. — М.: Высшая школа, 1988. — 110 с.
9. Чеботарь Н. А., Конописцева Л. А. Механизмы тератогенного действия алкоголя // Морфология. — 1993. — Т. 105. — № 9–10. — С. 19–26.
10. Шабанов П. Д. Наркология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. — 500 с.
11. Jankala H., Eriksson C. J. P., Petersen N. E. et al. Role of acetaldehyde in the induction of heart left ventricular atrial natriuretic peptide gene expression in rats // Alcohol. — 2000. — Vol. 35. — № 4. — P. 331–335.
12. Lemoine P. Les enfants de parents alcooliques: anomalies absentes a propos de 127 cas / P. Lemoine, H. Haronsseus, Y. P. Borteyri et al. // Quest. med. — 1968. — № 5. — P. 476–482.
13. Martin J. C., Martin D. C., Sigman G. et al. Offspring survival, development, and operant performance following maternal ethanol consumption // Dev. Psychobiol. — 1977. — Vol. 10. — № 5. — P. 435–446.

## РЕЗЮМЕ

П. В. Пугач, С. В. Круглов

**Адаптационные возможности, фертильность и жизнеспособность потомства самок крыс при различной длительности воздействия этанола**

Работа выполнена на самках беспородных белых крыс (n = 80), находившихся под воздействием 15%-го раство-

ра этанола во время беременности, от одного до шести месяцев до ее наступления, и на их жизнеспособном потомстве (n = 440). Используются анатомические, макро-микроскопические и статистические методы исследования. Выявлено два периода повышения уровня смертности самок крыс: первый приходился на 1-й месяц эксперимента (смертность достигала 25 %) и второй — 5-й и 6-й месяцы эксперимента, когда этот показатель повышался до 10 %. У крыс наблюдалось увеличение длительности беременности: наиболее значительная пролонгация беременности (на 5 дней) выявилась у самок, находившихся под воздействием этанола в течение шести месяцев до ее наступления. В структуре общей внутриутробной смертности преобладала доимплантационная смертность, наиболее высокие показатели которой отмечались у крыс, получавших этанол только во время беременности, а также в течение двух и шести месяцев до ее наступления. Максимальная постимплантационная смертность регистрировалась у самок, подвергавшихся воздействию алкоголя на протяжении пяти месяцев до беременности. Показатель смертности потомства в раннем постнатальном периоде достигал 100 % у потомства самок, получавших этанол в течение трех месяцев до наступления беременности и на ее протяжении.

**Ключевые слова:** этанол, беременность, смертность, эмбрион, плод, новорожденные.

## SUMMARY

P. V. Pugach, S. V. Kruglov

**Adaptive possibilities, fertility and viability in posterity of female rats under the ethanol influence for the different duration**

The investigation was carried out on the white outbred female rats (n = 80) which were being under the influence of 15% solution of ethanol during pregnancy, from the first to the sixth months before its approach and on their viable posterity (n = 440). Anatomic, macro-microscopic and statistical methods of research were used. Two periods of increasing mortality in rats were revealed: the first fell on 1st month of the experiment (mortality reached 25%) and the second — on 5th and 6th months of the experiment when this indicator rose up to 10%. The rats' pregnancy duration was increased: the most considerable prolongation of pregnancy (for 5 days) was determined in the female rats which were under the ethanol influence within six months before its approach. The pre-implantation mortality was prevailed in structure of the general antenatal mortality. The highest rates of these indicators were noted in the rats under the ethanol only during pregnancy, and also within two and six months before its approach. The maximum post-implantation mortality was registered in the animals which were affected by alcohol throughout five months before pregnancy. The indicator of mortality of posterity in the early post-natal period reached 100% in posterity of female rats under the ethanol within three months before pregnancy and for its duration.

**Key words:** ethanol, pregnancy, embryo, fetus, newborn.

© Н. Н. Фейзрахманова, В. Н. Трезубов, 2014 г.  
УДК [616.31(038):614.23]:301

**Н. Н. Фейзрахманова,  
В. Н. Трезубов**

## **АНАЛИЗ УРОВНЯ ЛЕКСИЧЕСКОЙ И ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОЙ ГРАМОТНОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Мы поставили перед собой цель определить частоту встречаемости дефектов современной стоматологической лексики.

Для достижения указанной цели нами были изучены 218 статей из 12 средств, а также 9 учебников, 28 учебных пособий, 148 тезисов из сборников работ форумов различного уровня, 126 заголовков статей и тезисов, прослушаны 57 докладов на различных форумах, при проведении учебных курсов и мастер-классов.

Количественная оценка лексической точности проводилась по предложенным нами формулам:  $K = n/m$ , где  $K$  – абсолютный коэффициент количественно оценки;  $n$  – число лексических (семантический, терминологических) дефектов;  $m$  – число полос (страниц, публикаций, знаков, в зависимости от задачи исследования). Для устного доклада в знаменателе использовалось число минут доклада. При подсчете объема ошибочных выражений и оборотов (в знаках), например, в заголовках, определяется относительный показатель в процентах. При этом формула выглядела так:  $K = (n/m) 100 \%$ .

При скрупулезном изучении 218 публикаций научно-теоретического, научно-клинического (клинико-экспериментального), клинического и информационного характера из журналов и иллюстрированных газет было выявлено следующее. В тексте подавляющего большинства публикаций (189; 86,7 %) определялись лексические погрешности. При этом по этическим соображениям было решено изложенные в данной работе расчеты сделать безымянными по отношению к тому или иному периодическому изданию. Журналам присваивались индексы от Ж-1 до Ж-9, а газетам – от Г-1 до Г-3. Вычислялось общее количество страниц журналов, количество статей различного профиля и средний объем одной статьи (в страницах).

Приведем пример одного из расчетов, осуществленных в стоматологическом журнале, посвященном организационно-экономическим проблемам

специальности. Для расчетов была взята одна из статей и определено число дефектов в одной ее полосе, которая состояла из двух колонок. Эта цифра включала 9 дефектов, из них 5 не повторялись в данной полосе. Статья состояла из трех полос, в которых обнаружено 25 дефектов, 11 из которых не повторялись. При этом в колонку полосы входило: 42 знака  $\times$  52 строки, т. е. 2184 знака. Стало быть, полоса состояла из:  $2184 \times 2 = 4368$  знаков. Статья включала в себя 3 полосы, или 13 104 знака. В журнале насчитывалось 20 статей. Таким образом, простые арифметические подсчеты позволяли выявить следующее. Абсолютный коэффициент дефектов на 1 полосу составлял 8,33, или объемный показатель 1,79 %, в одной полосе, 1,76 % в статье. Для всего журнала средние абсолютный и относительный показатели дефектности составляли примерно те же цифры.

Все это – довольно высокие цифры дефектности для рецензируемого и редактируемого технического, научным, литературными редакторами и корректором периодического издания. Причем определены весьма значимые коэффициенты дефектности.

Подобные расчеты проводились по всем 9 журналам и 3 газетам.

Средние показатели их дефектности колебались по абсолютным данным – от  $3,16 \pm 1,84$  до  $11,87 \pm 1,93$ , по относительным индексам – от  $0,79 \pm 0,53 \%$  до  $2,44 \pm 1,17 \%$ . Это демонстрирует, что, во-первых, все стоматологические СМИ отличались той или иной степенью терминологической дефектности. Во-вторых, отсутствие журналов и газет с рафинированной терминологической культурой. При этом можно было условно выделить СМИ с низким (Ж-8 и Ж-9), средним (Ж-3; Ж-4; Ж-5; Г-2) и высоким уровнем дефектности (Ж-1; Ж-2; Ж-6; Ж-7; Г-1; Г-3). Однако только в отдельных случаях при сравнении показателей определялось их достоверное различие: например, у абсолютных показателей Ж-6 и Ж-8 ( $t = 2,79$ ;  $P < 0,01$ ), Г<sub>2</sub> и Г<sub>3</sub> ( $t = 2,28$ ;  $P < 0,05$ ). Остальные показатели находились в примерно одной зоне нормального распределения. Тем не менее терминологической дефектности не избежал никто из них.

При изучении текстов учебников и 14 учебных пособий по различным профилям стоматологии (по этическим соображениям оставляем их анонимными) удалось определить терминологическую частоту в 5 учебников из 9, таким образом, терминологическая и семантическая дефектность имела место у 44,44 % (почти половина!) учебников. Что касается учебных пособий, то среди них лишь у 12 (42,86 %) не выявлено лексических погрешностей, а остальные 16 книг (57,14 %) их, к сожалению, имели. В силу объемности рецензируемых изданий абсолютные показатели их дефектности были ниже,

чем у стоматологических СМИ (от 0 до  $1,21 \pm 0,66$ ). То же можно сказать и об относительных показателях (от 0 до  $0,43 \pm 0,31$  %). Мы полагаем что высокая статусность авторов (член.-корр. РАМН, профессора, ведущие и старшие научные сотрудники, доценты) также играла свою положительную роль в этом. Однако цифры, характеризующие дефектность ( $44,44$  и  $57,14$  %), весьма красноречиво свидетельствуют об отдаленности многих этих произведений от идеала. Это меньше, чем в статьях СМИ ( $86,7$  %), но то же крайне много, тем более учитывая элитарность авторских коллективов.

При анализе 148 тезисов из различных сборников стоматологических форумов разного уровня также обнаружено большое количество лексических погрешностей. Они имели место в 135 кратких научно-практических публикациях, что составило высокую цифру ( $91,22$  %). При этом степень погрешности равнялась в абсолютных показателях от  $2,83 \pm 0,92$  до  $12,74 \pm 1,87$ . Абсолютные показатели колебались от  $0,77 \pm 0,57$  до  $2,81 \pm 1,02$  %. То есть этот уровень был сопоставим с таковым же у журнальных и газетных статей.

Изучение 126 заголовков различных статей и тезисов показало дефектность 56 из них ( $44,45$  %). При этом в 5 заголовках ( $3,97$  %) имелись аббревиатуры без расшифровки, что неприемлемо для названий. Еще 2 заголовка ( $1,59$  %) были весьма многословны, напоминая тезисы. И, что наиболее важно, терминологические дефекты встретились в 49 заголовках ( $38,89$  %), при этом процент дефектности колебался от 0 до  $29,78$  %, в среднем составив  $2,04 \pm 1,35$  %.

Интересно отметить, что только в 6 из 57 прослушанных докладах не встретилось лексических неточностей ( $10,52$  %). В оставшихся  $89,48$  % устных выступлений имели место те или иные лексические погрешности. Их относительный показатель колебался от 0 % до  $33,33$  %, в среднем составив  $2,17 \pm 0,91$  %.

Таким образом, анализ специальной стоматологической литературы показал крайне высокий уровень ее терминологической дефектности. Причем этим отличается не только научная, но и учебно-методическая литература. В связи с этим необходимо уделять серьезное внимание преподаванию терминологии и семантики стоматологии на до- и последипломном уровнях, изучению ее основных определений, базирующихся на общепризнанных международных классификациях и номенклатурах. Нужно также усиление редакторской цензуры

в редакциях и издательствах. И, наконец, следует разрабатывать и директивно внедрять отраслевые нормативные словари по стоматологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Трезубов В. Н. Некоторые терминологические неточности в ортопедической стоматологии // Актуальные проблемы ортопед. стоматол.: сб. тр. — Львов, 1996. — С. 69 — 70.
2. Трезубов В. Н., Бармашов С. Н. Терминологические погрешности в ортопедической стоматологии // Зубоврачеб. вестн. — 1993. — № 2. — С. 12 — 15.

## РЕЗЮМЕ

*Н. Н. Фейзрахманова, В. Н. Трезубов*

**Анализ уровня лексической и терминологической грамотности в современной стоматологии**

Излагаются материалы количественного анализа лексической грамотности контекстов 9 журналов и 3 иллюстрированных газет (218 статей) по стоматологии, 9 учебников, 28 учебных пособий для вузов, 148 тезисов из сборников научных работ. Кроме того, анализируются 126 заголовков статей и 57 докладов, лекций, семинаров. Расчеты относительных и абсолютных показателей проводились по собственным формулам. При этом выявлен достаточно высокий процент погрешности в письменной и устной речи стоматологов, во всех тестируемых изданиях. На основании полученных результатов делается вывод о необходимости включения в образовательный процесс курсов терминологической лексики и создания нормативных узкоспециальных отраслевых словарей, которые должны стать учебными пособиями в обучающем процессе.

**Ключевые слова:** терминологическая грамотность, стоматологическая лексика, отраслевой словарь, лексические дефекты.

## SUMMARY

*N. N. Fejzrahmanova, V. N. Trezubov*

**Analysis of terminological literacy of dental lexicon**

The paper contains the quantitative analysis of contextual lexical literacy of 9 magazines and 3 illustrated newspapers (218 articles) on stomatology, 9 textbooks, 28 manuals for higher education institutions, 148 theses from the collections of scientific works. Besides, 126 headings of articles and 57 reports, lectures, seminars are analyzed. Calculations of relative and absolute measures were carried out by the formulas offered by authors of the work. Thus the rather high percent of the errors in written and oral speech of dentists was revealed in all tested editions. On the basis of the received results the authors drew the conclusion of the necessary inclusion of lexical and terminological courses in educational process and creation of active forms of standard highly specialized dictionaries which need to be used as manuals in training process.

**Key words:** terminological literacy, dental lexicon, highly specialized dictionary, lexical defects.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 546.15-008.64(470.23-2)

**Д. Е. Соболева, С. В. Дора,  
А. Р. Волкова, Э. А. Тер-Оганесянц**

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТО- ЯНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ- ПЕТЕРБУРГА РЕПРОДУК- ТИВНОГО ВОЗРАСТА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-  
верситет имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, почти одна треть населения мира живет в йододефицитных регионах [6], более 50 млн жителей Российской Федерации (РФ) страдают различными формами заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [3]. В структуре тиреопатий населения РФ йододефицитные заболевания (ЙДЗ) составляют 65 % у взрослых и 95 % у детей [1, 2]. Основным способом борьбы с ЙДЗ является употребление йодированной соли (ЙС) всеми когортами населения [2, 4, 5]. В нашей стране использование ЙС осуществляется с 1999 г., и только на добровольной основе [1, 2]. Считается, что именно отсутствие законодательства об обязательном йодировании соли является основным препятствием для устранения ЙДЗ в России [1]. В связи с этим проведение исследований по оценке и анализу йодного обеспечения и приверженности методам профилактики ЙДЗ среди различных групп населения актуально и необходимо.

**Целью** исследования – оценить йодобеспечение и приверженность методам йодной профилактики населения репродуктивного возраста, проживающего в Санкт-Петербурге.

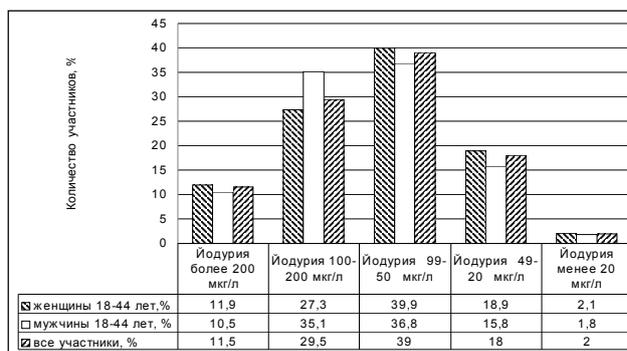
### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2013 – 2014 гг. были обследованы лица репродуктивного возраста, проживающие в Санкт-Петербурге. Исследование было одобрено Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, все участники прослушали информацию по проблеме и профилактике ЙД и на добровольной основе подписали информированное согласие. Критериями включения в исследование были подписанное информированное согласие, возраст 18 – 44 года, постоянное проживание в Санкт-Петербурге не менее 3-х лет. Критерии не включения: любое известное аутоиммунное заболевание ЩЖ в анам-

незе, острое заболевание, обострение любого хронического заболевания, введение рентгено-контрастного вещества менее 1 года назад, использование растворов йода в течение 5 – 7 дней до исследования. Концентрацию йода определяли в разовой порции дневной мочи (до 12.00), используя церий-арсениновый метод, в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра (Москва). Степень тяжести ЙД оценивалась по уровню медианы йодурии (ЙУ), предложенной ВОЗ: более 200 мкг/л – избыточное потребление йода, 100 – 200 мкг/л – адекватное потребление йода, 50 – 99 мкг/л – легкий ЙД, 20 – 49 мкг/л – умеренный ЙД, менее 20 мкг/л – выраженный дефицит йода [2, 4, 6]. Все участники были осмотрены эндокринологом, произведена пальпация ЩЖ. Степень зоба основывалась на классификации ВОЗ от 2001 г. [2, 4]. Также все участники исследования заполнили опросник по питанию. Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы «SPSS 16.0» (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении, отличающемся от нормального (значения йодурии). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна – Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы  $< 5$  – с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана ЙУ 200 молодых людей (143 женщины, 57 мужчин; средний возраст –  $24,16 \pm 0,30$  года) составила 86,0 мкг/л (12,0 – 395,0), что соответствует легкой степени ЙД, причем нормаль-



Йодный статус лиц репродуктивного возраста

ное потребление йода имеют только 59 участников (29,5 %), а большая часть обследованных – 78 человек (39,0 %) – находятся в состоянии легкого ЙД (рисунок). Медиана ЙУ женщин репродуктивного возраста (143 человека), которые относятся к дополнительной группе риска по развитию ЙДЗ и должны иметь нормальное йодобеспечение, также низка – 81,0 мкг/л (табл. 1). Методы профилактики ЙДЗ считаются успешными, если 90–95 % обследованной группы населения следуют методам массовой профилактики ЙДЗ, т. е. используют ЙС в домашних условиях [5, 7], в нашем исследовании только 92 человека (46,0 %) используют ЙС дома, 83 участника (41,5 %) не употребляют ЙС. Приверженность методам профилактики ЙД показана в табл. 2. Медиана ЙУ женщин, часто питающихся вне дома, была достоверно выше (91,5 мкг/л) медианы ЙУ участниц, которые питаются дома (65,0 мкг/л) ( $p=0,01$ ). Это может указывать на то, что организации общественного питания Санкт-Петербурга в большей степени придерживаются правил борьбы с ЙДЗ и используют только ЙС (табл. 2). Регион считается эндемичным по зобу (вследствие ЙД легкой степени), если зоб имеют от 5 до 19,9 % обследованных (наиболее рекомендованной группой в данном случае являются школьники 6–12 лет) [2, 4, 6]. В исследовании зоб 1 и 2 степени пальпаторно был обнаружен у 16 обследованных (8,0 %). У лиц старше 30 лет распространенность зоба не является надежным показателем текущего потребления йода, а метод пальпации, как известно, имеет достаточно высокую погрешность [4].

## ВЫВОДЫ

1. Население репродуктивного возраста Санкт-Петербурга находится в состоянии легкого ЙД, а добровольная модель использования ЙС, проводимая в РФ, вероятно, недостаточно эффективна среди населения 18–44 лет, в том числе среди женщин, которые относятся к группе риска развития ЙДЗ.

2. Возможно, организации общественного питания Санкт-Петербурга следуют методам профилактики ЙДЗ и используют только ЙС.

*Работа поддержана грантом конкурса научных проектов молодых ученых ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.*

Таблица 1

Результаты лабораторного и объективного исследования (пальпация щитовидной железы) населения репродуктивного возраста

Показатель	Женщины 18–44 лет (n=143)	Мужчины 18–44 лет (n=57)	Все участники 18–44 лет (n=200)
Возраст, лет	23,72±0,33	25,28±0,64	24,16±0,30
Медиана йодурии, мкг/л	81,0	91,0	86,0
Зоб, абс. (%)	12 (8,4)	4 (7,0)	16 (8,0)
Диффузное увеличение ЩЖ, абс. (%)	5 (3,4)	–	5 (2,5)
Узлы одной и/или обеих долей ЩЖ, абс. (%)	7 (5,0)	4 (7,0)	11 (5,5)

Таблица 2

Оценка характера питания населения репродуктивного возраста

Употребление	Ответ	N (%)	Медиана йодурии, мкг/л	p
Йодированная соль (женщины)	Да	63 (44,0)	86,0	p=0,20
	Нет	61 (42,7)	75,0	
	Не знаю	19 (13,3)	99,0	
Йодированная соль (мужчины)	Да	29 (51,0)	121,0	p=0,63
	Нет	22 (38,5)	74,5	
	Не знаю	6 (10,5)	71,5	
Йодированная соль (все обследованные)	Да	92 (46,0)	91,0	p=0,23
	Нет	83 (41,5)	67,0	
	Не знаю	25 (12,5)		
Частое питание вне дома (мужчины)	Да	41 (72,0)	90,0	p=0,50
	Нет	16 (28,0)	98,5	
Частое питание вне дома (женщины)	Да	92 (35,7)	91,5	p=0,01
	Нет	51 (64,3)	65,0	
Частое питание вне дома (все обследованные)	Да	133 (66,5)	91,0	p=0,70
	Нет	67 (33,5)	67,0	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. Как достичь цели устранения йододефицитных заболеваний в России: проблемы и решения: обзор. – М., 2008. – С. 8–23.
2. Дегов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и др. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: пути решения проблемы: нац. докл. – М., 2006. – С. 1–52.
3. Brent G. A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease // Thyroid. – 2010. – № 20 (7). – P. 755–761.
4. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. – Geneva: World Health Organization, 2007. – P. 1–94.
5. WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. – Geneva: World Health Organization, 2007. – P. 8–39.
6. Zimmermann M. B. Iodine deficiency // Endocrine Reviews. – 2009. – № 30. – P. 376–408.
7. Zimmermann M. B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition'. Iodine deficiency in industrialised countries // Proceedings of the Nutrition Society. – 2010. – № 69. – P. 133–143.

## РЕЗЮМЕ

*Д. Е. Соболева, С. В. Дора, А. Р. Волкова, Э. А. Тер-Оганесянц*

**Распространенность йододефицитных состояний и эффективность йодной профилактики среди жителей Санкт-Петербурга репродуктивного возраста**

Цель исследования – оценка йодобеспечения и эффективности йодной профилактики среди населения репродуктивного возраста. В связи с этим были обследованы 200 лиц

в возрасте 18–44 лет, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге более 3-х лет. Большая часть обследованных имели легкий йододефицит, менее половины лиц репродуктивного возраста (46 %) использовали йодированную соль в домашних условиях. Пальпаторно зоб обнаружен у 8 % участников. Более половины обследованных – женщины репродуктивного возраста, которые являются группой риска по развитию йододефицитных заболеваний. Полученные результаты отражают неблагоприятную ситуацию по борьбе с йододефицитными заболеваниями, сложившуюся в Санкт-Петербурге. Добровольная модель использования йодированной соли, проводимая в Российской Федерации, вероятно, недостаточно эффективна среди населения репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** репродуктивный возраст, йод, профилактика, йододефицит.

## SUMMARY

*D. E. Soboleva, S. V. Dora, A. R. Volkova,  
E. A. Ter-Oganesyants*

## Prevalence of iodine deficiency disorders and effectiveness of iodine prophylaxis among the population of reproductive age living in Saint Petersburg

The purpose of the study is the assessment of iodine status and effectiveness of iodine prophylaxis among the population of reproductive age. In this regard, we examined 200 individuals from 18 up to 44 years old living in Saint Petersburg for more than 3 years permanently. Most of the examined individuals had mild iodine deficiency, less than half of people of reproductive age (46 %) used iodized salt at home. Goiter was found by palpation in 8 % of participants. More than half of the surveyed individuals are women of reproductive age who are at risk for the development of iodine deficiency disorders. Our data reflect an unfavorable situation in fight against iodine deficiency disorders in Saint Petersburg. Probably, the voluntary model of using iodized salt as the prevention of iodine deficiency in the Russian Federation is not effective enough.

**Key words:** reproductive age, iodine, prophylaxis, iodine deficiency.

© Н. А. Исаева, Ф. С. Торубаров, З. Ф. Зверева, 2014 г.  
УДК 616.8:616.1

**Н. А. Исаева, Ф. С. Торубаров,  
З. Ф. Зверева**

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭЭГ У ЛИЦ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА КАК ПРЕДИКТОРЫ НАЧАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва

Важнейшей проблемой в борьбе с инсультом является раннее выявление лиц с риском возникновения этого заболевания. Существующая прогностическая Фрамингемская система [18–19] позволяет выявлять лиц с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ). Однако для разработки адресных индивидуальных лечебно-оздоровительных мероприятий необходимо знать не только степень риска ИИ, но и иметь прогностические критерии (предикторы) патологического процесса.

Проведенные нами ранее исследования по оценке риска сосудистых заболеваний головного мозга у работников АС России [10–12] показали, что от 30 до 70 % лиц, работающих в контакте с ионизирующим излучением, имели повышенный риск возникновения ИИ, из них около 15 % – риск ИИ высокой степени.

По данным литературы, в качестве предикторов начальной недостаточности сосудистой системы

головного мозга могут быть использованы показатели биоэлектрической активности (ЭЭГ) [8–9].

**Целью** исследования явилось изучение показателей ЭЭГ у лиц с различной степенью риска ишемического инсульта как предикторов начальных нарушений мозгового кровообращения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 142 работника двух атомных электростанций России (Билибинской АЭС – 99 человек, Ленинградской АЭС – 43 человека) с различными степенями риска ИИ. Средний возраст работников –  $51,9 \pm 5,8$  года (108 мужчин, 34 женщин). В зависимости от степени риска обследованные были разделены на группы: I группа – с низким риском ИИ (42 человека, средний возраст –  $57,5 \pm 5,8$  года); II группа – со средним риском ИИ (64 человека, средний возраст –  $54,3 \pm 6,1$  года); III группа – с высоким риском ИИ (16 человек, средний возраст –  $51,9 \pm 4,3$  года), IV группа – сопоставления, риск не превышал популяционный (20 человек, средний возраст –  $44,2 \pm 7,3$  года).

Для прогнозирования риска ИИ использовалась Фрамингемская шкала [18–20], содержащая 5 наиболее информативных факторов риска (ФР):

- 1) систолическая артериальная гипертензия (систолическое АД > 140 мм рт. ст.);
- 2) гиперхолестеринемия (> 5,2 ммоль/л);
- 3) гипергликемия (> 6,1 ммоль/л);
- 4) электрокардиографические признаки левожелудочковой гипертрофии;

4) курение, которое вносится как ФР, независимо от количества выкуренных сигарет. Эта совокупность адаптирована нами с учетом современных эпидемиологических данных и включает три степени риска ИИ:

Таблица 1

Показатель "Тип ЭЭГ" в группах обследованных работников АЭС	Группа							
	I – низкий риск (n=42)		II – средний риск (n=64)		III – высокий риск (n=16)		IV – сопоставление (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	8	19,0	0	0*	0	0*	7	35
II	6	14,3	3	4,7	0	0	1	5
III	11	26,2	15	23,4	1	6,2	8	40
IV	17	40,5	46	71,9*	15	93,8*	4	20

\* – здесь и далее достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) с группой IV (сопоставления).

1) *низкая* – выше популяционного риска не более чем в 2 раза;

2) *средняя* – выше популяционного риска не более чем в 6 раз;

3) *высокая* – выше популяционного риска более чем в 6 раз [5, 7, 12].

ЭЭГ-исследования проводили на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» («МЕДИКОМ МТД», г. Таганрог). Анализ ЭЭГ осуществляли с использованием визуального анализа по Е. А. Жирмунской [7, 8], а также современных компьютерных программ, которые широко применяются в клинической практике и позволяют оценить особенности ФС мозга. Более подробно условия регистрации ЭЭГ описаны в статье [1].

Изучали следующие показатели ЭЭГ:

– «Тип ЭЭГ» – характеризует ФС мозга, свидетельствуя о его нормальной работе (тип I), незначительном нарушении (типы II – III) либо наличии аномальных проявлений (тип IV) [7, 8]. ЭЭГ V типа, представляющий патологическую активность, в работе не рассматривался, так как у данного контингента обследуемых он не наблюдался;

– «Динамика ЭЭГ» – отражает устойчивость/неустойчивость паттерна ЭЭГ за короткий промежуток времени (1 мин) и характеризует ФС мозга с точки зрения устойчивости нервных процессов [7 – 9]. По данным литературы, этот показатель может быть ранним признаком сосудистой недостаточности и является основным ЭЭГ- коррелятом развития невроза [15];

– «Характеристика низкочастотной бета-активности ( $\beta_1$ )» – отражает функциональное состояние дизэнцефальных структур головного мозга (главным образом неспецифических ядер таламуса). Высокий индекс  $\beta_1$  в ЭЭГ может свидетельство-

вать об аномальных проявлениях в ФС головного мозга [7 – 9].

При статистической обработке материала использовалась программа «BIOSTAT», применялся критерий  $\chi^2$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки показателя «Тип ЭЭГ» у обследованных приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что в группе сопоставления преобладали ЭЭГ I и III типов (35 и 40 % соответственно). У  $1/3$  (35 %) лиц отмечался I тип ЭЭГ (организованный, или вариант нормы). У лиц с III типом ЭЭГ  $\alpha$ -активность значительно снижена или отсутствует, относительно увеличена  $\beta$ -активность, регистрируется небольшое количество медленных волн небольшой амплитуды, регистрирующихся без зональных различий. Редко отмечался II тип ЭЭГ (гиперсинхронизированный, характеризующийся высоким индексом регулярных колебаний при потере их зональных различий) – 5%. Совокупность этих данных может свидетельствовать о нормальном функционировании ЦНС [7 – 9].

Следует отметить, что у лиц с повышенной степенью риска ИИ в 2 – 4,5 раза чаще, чем у лиц группы сопоставления, выявлялся IV тип ЭЭГ. Он характеризовался дезорганизованной альфа-активностью (нерегулярной по частоте – 9,1 – 12,5 Гц, неравномерной по амплитуде – 42,4 – 63,1 мкВ, регистрирующейся без четких зональных различий); усилением низкочастотной и высокоамплитудной  $\beta$ -активности (13,5 – 17,2 Гц, 21,2 – 30,1 мкВ), представленной диффузно либо с преобладанием в лобно-центральных отведениях; наличием медленно-волновой активности  $\theta$ - и  $\delta$ -диапазонов ( $\theta$ : 4,2 – 7,8 Гц, 33 – 37 мкВ;  $\delta$ : 2,3 – 7,5 Гц, 34 – 41 мкВ), регистрирующейся диффузно либо с преобладанием в лоб-

ных и передне-височных отведениях. Частота выявляемости этого типа ЭЭГ нарастала по мере увеличения степени риска (40,5 % при низком риске, 71,9 % – при среднем, 93,9 % – при высоком). Это свидетельствовало о нарастании изменений в функциональной ак-

Таблица 2

Показатель "Динамика ЭЭГ" в группах обследованных работников, %	Группа			
	I – низкий риск (n=42)	II – средний риск (n=64)	III – высокий риск (n=16)	IV – сопоставление (n=20)
Устойчивый паттерн	71,64	48,4*	12,5*	80
Неустойчивый паттерн	28,6	51,6*	87,5*	20

тивности мозга по мере увеличения степени риска ИИ.

Результаты оценки показателя «Динамика ЭЭГ» приведены в табл. 2.

В группе сопоставления преобладали устойчивые паттерны ЭЭГ (80%), что свидетельствовало о стабильности нервных процессов [17].

В группах с риском ИИ преобладали неустойчивые паттерны, причем во II и III группах эти различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Число неустойчивых паттернов увеличивалось по мере повышения степени риска ИИ: 28,6% при низкой степени риска, 51,6% – при средней, 87,5% – при высокой. Это свидетельствовало о снижении устойчивости нервных процессов по мере увеличения риска ИИ.

Результаты оценки показателя «Характеристика низкочастотной бета-активности ( $\beta 1$ )» у обследованных приведены в табл. 3.

При наличии риска ИИ содержание низкочастотной бета-активности ( $\beta 1$ ) в спектре ЭЭГ повышалось ( $p < 0,05$ ). Так, в группе сопоставления низкочастотная бета-активность ( $\beta 1$ ) выявлялась в 35% наблюдений, в группе с низким риском – в 42,9%, со средним – в 78,1%, с высоким – в 87,5%. Это свидетельствовало о признаках дисфункции дизэнцефальных структур (преимущественно неспецифических ядер таламуса), нарастающих по мере увеличения риска ИИ.

Результаты оценки показателя «Наличие вспышек билатерально-синхронизированной активности» у обследованных приведены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что паттерны ЭЭГ лиц группы сопоставления характеризовались в 80% наблюдений отсутствием вспышек билатерально-синхронизированной активности. В группах с риском ИИ число лиц с наличием в электроэнцефалографических паттернах вспышек билатерально-синхронизированной активности возрастало по мере увеличения степени риска (38,1% в группе низкого риска ИИ, 65,6% – среднего, 75% – высокого). Увеличение этого показателя в группах II и III по сравнению с группой сопоставления было статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Дипольные источники вспышек билатерально-синхронизированных волн локализовались преимущественно в верхних и средних отделах ствола.

Сравнительная характеристика изучаемых показателей ЭЭГ у обследованных с различной степенью риска ИИ приведена на рисунке.

Рисунок демонстрирует нарастание аномальных изменений в ЭЭГ в зависимости от степени риска ИИ.

Таблица 3

Показатель "Характеристика низкочастотной бета-активности ( $\beta 1$ )" в группах обследованных, %	Группа			
	I – низкий риск (n = 42)	II – средний риск (n = 64)	III – высокий риск (n = 16)	IV – сопоставление (n = 20)
Нет или незначительное количество	57,1	21,9*	12,5*	65,0
Значительное количество	42,9	78,1	87,5*	35,0

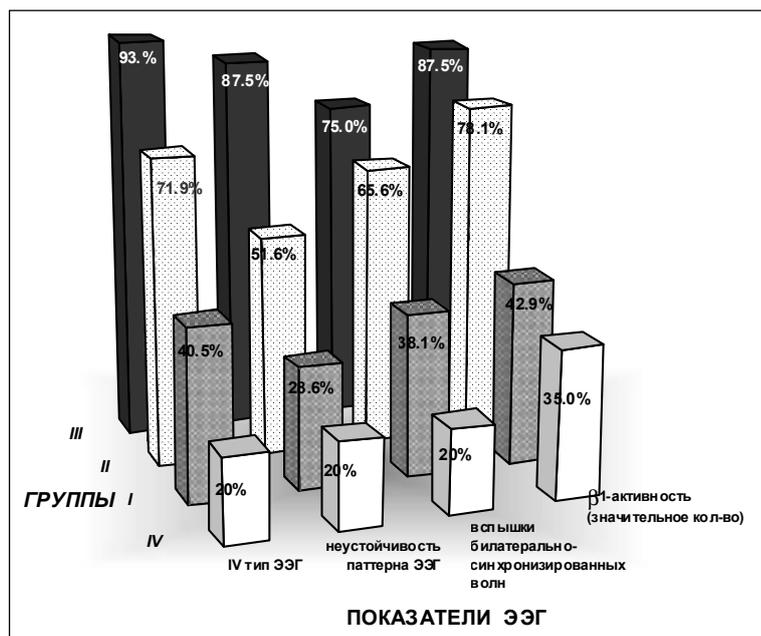
Факторы риска развития ишемического инсульта, в соответствии с современными представлениями, могут провоцировать возникновение заболевания [3, 6, 13, 18 – 20], и поэтому выявление повышенного риска ИИ у конкретного работника должно являться сигналом к применению реабилитационно-оздоровительных мероприятий. Однако для разработки адресных индивидуальных программ оздоровления необходимо иметь дополнительные показатели, в качестве которых могут использоваться показатели ЭЭГ как объективные характеристики функционального состояния ЦНС [7 – 9].

Из данных литературы известно, что при начальных проявлениях нарушений мозгового кровообращения в ЭЭГ [4, 16] отмечаются диффузные, нерезко выраженные изменения в виде снижения амплитуды и регулярности  $\alpha$ -ритма; общая дезорганизация биопотенциалов; появление медленных волн и низкочастотной  $\beta 1$ -активности; исчезновение зональных различий. Эти изменения соответствуют ЭЭГ IV и V типов согласно классификации Е. А. Жирмунской [7, 8]. Установлено, что изменения в биоэлектрической активности головного мозга коррелировали со степенью выраженности риска ИИ – при нарастании степени риска частота выявления паттернов ЭЭГ IV типа увеличивалась (рисунок). Это свидетельствовало о нарастании дисфункциональных проявлений в работе головного мозга (преимущественно корковых отделов) по мере увеличения риска ИИ, что могло быть обусловлено начальными сосудистыми нарушениями мозгового кровообращения [1, 4, 7 – 9, 16].

Из данных литературы также известно, что при начальных проявлениях сосудистых нарушений головного мозга в ЭЭГ нередко отмечаются феномены неустойчивости в виде пароксизмальных проявлений (вспышки билатерально-синхронизированных волн) и неустойчивости динамики ЭЭГ (ко-

Таблица 4

Показатель "Наличие вспышек билатерально-синхронной активности" в группах обследованных, %	Группа			
	I – низкий риск (n = 42)	II – средний риск (n = 64)	III – высокий риск (n = 16)	IV – сопоставление (n = 20)
Наличие вспышек билатерально-синхронной активности				
Нет или незначительное кол-во	61,9	34,4*	25*	80
Значительное кол-во	38,1	65,6*	75*	20



Количество лиц с аномальными проявлениями ЭЭГ в обследованных группах, %

лебаний признаков десинхронизации-синхронизации паттерна ЭЭГ в течение фоновой записи [2, 14, 15]. Такие изменения объясняются вовлечением в процесс структур промежуточного мозга и гипоталамуса, ответственных за церебральный электрогенез и оказывающих диффузное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга [2, 7–9, 14, 15]. Результаты нашего исследования показали, что по мере увеличения степени риска ИИ в ЭЭГ нарастала неустойчивость паттерна в течение регистрации фоновой активности, чаще выявлялись вспышки билатерально-синхронизированных волн, а также увеличивалось количество низкочастотной бета-активности ( $\beta_1$ ). Эти изменения свидетельствовали о нарастании вовлеченности в процесс дисфункциональных проявлений БА головного мозга стволовых структур (включая гипоталамические образования и неспецифические ядра таламуса [2, 7–9, 14, 15]) по мере увеличения степени риска ИИ.

Таким образом, нами было показано, что при отсутствии риска ишемического инсульта (в пределах популяционных значений) показатели БА головного мозга свидетельствовали о сохранности функций структур мозга. При низкой степени риска признаки, свидетельствующие о нарушении механизмов формирования функционального состояния мозга в условиях спокойного бодрствования (IV тип ЭЭГ со вспышками билатерально-синхронизированной активности, с наличием низкочастотной бета-активности  $\beta_1$ , неустойчивостью паттерна в течение регистрации фоновой активности), выявлялись у 30–40 % обследованных. При средней

степени риска ишемического инсульта эти признаки выявлялись уже у 70–75 %, а при высокой – у 90–95 % обследованных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аномальные изменения ЭЭГ у лиц с риском ишемического инсульта коррелируют со степенью риска ИИ, свидетельствуют о нарушении функциональной активности головного мозга и могут рекомендоваться как предикторы начальных нарушений мозгового кровообращения.

Изменения ЭЭГ следует учитывать при диагностике начальных нарушений мозгового кровообращения, назначении лечебно-оздоровительных мероприятий и оценке их эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биоэлектрическая активность головного мозга у работников Билибинской атомной электростанции, имеющих риск развития ишемического инсульта / Н. А. Исаева, Ф. С. Торубаров, З. Ф. Зверева, С. Н. Лукьянова // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2013. – № 4. – С. 48–54.
2. Боддырева Г. Н. Электрическая активность мозга при поражении диэнцефальных и лимбических структур. – М.: Наука, 2000. – 181 с.
3. Борисов А. В., Семак А. Е. Инсульт: современные представления о факторах риска, лечении и профилактике // Мед. новости. – 2005. – № 1. – С. 4–7.
4. Виленский Б. С. Инсульт. – СПб.: Ленато 1995. – 287 с.
5. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Журнал неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова (ИНСУЛЬТ: прил. к журн). – 2003. – № 9. – С. 3–7.
6. Гусева О. И., Пряникова Н. А., Скворцова В. И. и др. Первичная профилактика инсульта // Инсульт. – 2006. – № 2.
7. Жирмунская Е. А. Электроэнцефалографическая характеристика дисциркуляторной энцефалопатии // Невропатол. и психиатрия им. С. С. Корсакова. – 1991. – Т. 91. – № 1. – С. 35–41.
8. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография. – М.: Мэйби, 1991. – 77 с.
9. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография. – Таганрог: Таганрог. ун-т, 1996. – 358 с.
10. Изучение и сравнительная оценка риска ишемического инсульта головного мозга у персонала атомных электростанций, разработка комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий и создание базы данных: отчет о НИР (промежуточный): инсульт / ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; рук.: Торубаров Ф. С.; исполн.: Исаева Н. А., Зверева З. Ф., Сергеев А. В. – М., 2010. – 122 с. – Библиогр.: с. 118–120. – Инв. № Ц–211.
11. Изучение и сравнительная оценка функциональных резервов персонала атомных электростанций с риском ишемического инсульта и разработка рекомендаций по раннему выявлению дезадаптационных нарушений: отчет о НИР (промежуточный): инсульт – 1 / ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; рук.: Торубаров Ф. С.; исполн.: Исаева Н. А., Зверева З. Ф., Сергеев А. В., Трифонов Д. В., Метляева Н. А. – М., 2012. – 101 с. – Библиогр.: с. 97–99. – Инв. № Ц–411.

12. Исаева Н. А., Торубаров Ф. С., Зверева З. Ф. Оценка риска сосудистых заболеваний головного мозга у работников Билибинской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2013. — № 2. — С. 39–45.

13. Кузьменко В. М. Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста // Проблемы старения и долголетия. — 2001. — Т. 10. — № 4. — С. 401–409.

14. Латаш Л. П. Гипоталамус: приспособительная активность и электроэнцефалограмма. — М.: Наука, 1978. — С. 295.

15. Лукьянова С. Н. Биоэлектрическая активность коры и некоторых подкорковых образований при экспериментальном неврозе // ЖВНД. — 1976. — Вып. 3. — Т. XXVI. — С. 539–547.

16. Рухманов А. А. Дисциркуляторная энцефалопатия при гипертонической болезни и атеросклерозе (клинические, электроэнцефалографические и компьютерно-томографические исследования): дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 42 с.

17. Суслина З. А., Варакин Ю. Я. и др. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.

18. A cross-validation of risk — scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study / T. F. Thomsen, D. McGee, M. Davidsen, T. Jorgensen // Int. J. Epidemiol. — 2002. — № 31. — P. 817–822.

19. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation / R. B. D'Agostino, S. Grundy, L. M. Sullivan, P. Wilson // JAMA. — 2001. — № 286. — P. 180–187.

20. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, A. J. Balander, W. B. Kannel // Stroke. — 1991. — № 22. — P. 312–318.

## РЕЗЮМЕ

*Н. А. Исаева, Ф. С. Торубаров, З. Ф. Зверева*

**Показатели ЭЭГ у лиц с риском ишемического инсульта как предикторы начальной недостаточности мозгового кровообращения**

У лиц с повышенной степенью риска ишемического инсульта (выше популяционного уровня) в ЭЭГ выявлялись аномальные изменения, свидетельствовавшие о нарушении механизмов формирования функционального состояния мозга в условиях спокойного бодрствования. Изменения проявлялись: регистрацией ЭЭГ IV-го типа (по Е.А. Жирмунской), которые характеризовались дезорганизацией альфа-активности и наличием медленных волн; неустойчивостью паттерна в течение записи фоновой активности; пароксизмальной активностью в виде вспышек билатерально-синхронизированных волн; усилением низкочастотной и высокоамплитудной  $\beta$ -активности. Выявленные изменения ЭЭГ свидетельствовали о наличии начальных нарушениях мозгового кровообращения и могут рекомендоваться как предикторы этих нарушений.

**Ключевые слова:** факторы риска, ишемический инсульт, ЭЭГ.

## SUMMARY

*N. A. Isaeva, Ph. S. Torubarov, Z. Ph. Zvereva*

**EEG indices in patients with high risk of ischemic stroke as predictors of initial disturbed cerebral circulation**

Abnormal changes were detected in EEG in patients with high risk of ischemic stroke (higher level than in the population). These changes show the disturbances in forming mechanisms of functional condition of cerebrum during the calm wakeful period. Changes were represented by: the registration of EEG IV-type (the E. A. Zhirmunsky type) which was characterized by disorganization of alpha activity and of slow waves; the instability of pattern during the record of background activity; the paroxysmal activity in form of flashes of the bilateral synchronized waves; the strengthening of low-frequency and high-amplitude  $\beta$ -activity. Revealed changes in EEG show the presence of initial disturbed cerebral circulation and can be recommended as predictors of these disturbances.

**Key words:** risk factors, ischemic stroke, EEG.

## ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редакционной комиссии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

**Документы**, необходимые для представления статьи в редакцию:

1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;

2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;

3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;

4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;

5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;

- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

*Статьи* представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

*Таблицы.* Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

*Рисунки* должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы – на глянцевой бумаге (холодный глянec). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен представить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

## СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

*Титульный лист* (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

*Данные об авторах* указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение рабо-

ты, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

*Список литературы* (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

*Резюме*, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

## ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

*Защита прав человека и животных.* Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

*Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность.* Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

## РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.
8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://www.spb-gmu.ru>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

## ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 499-68-94, 234-27-78  
факс: 8 (812) 233-45-88  
e-mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru)

**Главный редактор** — академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*

**Зам. главного редактора** — профессор *Э. Э. Звартау*; профессор *Ю. С. Полушин*

**Отв. секретарь** — профессор *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).



- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

## MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

*Title page.* The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

*Summary.* Summary should be written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

*Disk Submission.* The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Macintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

## ETHICS STANDARDS

*Defence of the rights of people and animals.* A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

*Observation of the patient's rights and confidence.* A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

## MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations — except the chemical element symbols and the metric system units — should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.



Редактор *Л. А. Алексина*  
Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*  
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 30.09.2014. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8,25. Тираж 1000 экз. № 996/14.  
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.