КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КУРСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАЕН

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
"ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 3 2018

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, *д.м.н., профессор*	–	главный редактор
П.В. Ткаченко, *д.м.н., доцент*	–	зам. главного редактора
И.И. Бобынцев, *д.м.н., профессор*	–	ответственный секретарь
А.И. Бежин,		д.м.н., профессор
М.М. Гурова,		д.м.н., доцент
А.А. Должиков,		д.м.н., профессор
И.Л. Дроздова,		д.ф.н., доцент
А.В. Иванов,		д.м.н., профессор
В.П. Иванов,		д.м.н., профессор
П.В. Калуцкий,		д.м.н., профессор
Т.Л. Киселева,		д.ф.н., профессор
В.Б. Ласков,		д.м.н., профессор
Н.Н. Маслова,		д.м.н., профессор
В.П. Михин,		д.м.н., профессор
С.В. Поветкин,		д.м.н., профессор
А.В. Полоников,		д.м.н., профессор
А.А. Савин,		д.м.н., профессор
Б.С. Суковатых,		д.м.н., профессор
И.Г. Хмелевская,		д.м.н., профессор
О.Л. Чугунова,		д.м.н., профессор
В.К. Шорманов,		д.ф.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

И.В. Гайворонский,	профессор (Санкт-Петербург)	А.В. Караулов,	академик РАН (Москва)
		В.Г. Кукес,	академик РАН (Москва)
В.К. Гостищев,	академик РАН (Москва)	А.Ю. Миронов,	профессор (Москва)
К.Г. Гуревич,	профессор РАН (Москва)	М.З. Нариманян,	профессор (Ереван)
И.И. Долгушин,	академик РАН (Челябинск)	Г.В. Порядин,	член-корр. РАН (Москва)

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodical Directory».

ISSN 1998-5746

Адрес редакции:
305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»
Тел. (4712) 58-81-48
Факс (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.

© Редколлегия Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье» (составитель), 2018 г.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY
KURSK REGIONAL BRANCH OF RUSSIAN ACADEMY OF NATURAL SCIENCES

KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN
"MAN AND HIS HEALTH"

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

№ 3 2018

EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, *PhD, MD, Full Professor*	–	Editor-in-chief
P.V. Tkachenko, *PhD, MD, Associate Professor*	–	Deputy Chief editor
I.I. Bobyntsev, *PhD, MD, Full Professor*	–	Executive secretary
A.I. Bezhin,		PhD, MD, Full Professor
M.M. Gurova,		PhD, MD, Associate Professor
A.A. Dolzhikov,		PhD, MD, Full Professor
I.L. Drozdova,		PhD, Doctor of Pharmacy, Associate Professor
A.V. Ivanov,		PhD, MD, Full Professor
V.P. Ivanov,		PhD, MD, Full Professor
P.V. Kalutsky,		PhD, MD, Full Professor
T.L. Kiseleva,		PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
V.B. Laskov,		PhD, MD, Full Professor
N.N. Maslova,		PhD, MD, Full Professor
V.P. Mikhin,		PhD, MD, Full Professor
S.V. Povetkin,		PhD, MD, Full Professor
A.V. Polonikov,		PhD, MD, Full Professor
A.A. Savin,		PhD, MD, Full Professor
B.S. Sukovatykh,		PhD, MD, Full Professor
I.G. Khmelevskaya,		PhD, MD, Full Professor
O.L. Chugunova,		PhD, MD, Full Professor
V.K. Shormanov,		PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor

STYLE COMMITTEE:

I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)
V.K. Gostishchev,	Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
K.G. Gurevich,	Professor of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
I.I. Dolgushin,	Academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
A.V. Karaulov,	Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
V.G. Kukes,	Academician of the Russian Academy Of Sciences (Moscow)
A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
M.Z. Narimanyan,	Professor (Yerevan)
G.V. Poryadin,	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

The journal is included in the list of publications, recommended for Doctoral and Phd theses by the Higher Attestation Commission of Russian Federation

Registration certificate
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

ISSN 1998-5746

Editorial office address:
305041, K. Marx, 3, Kursk, Russia
Editorial office of the journal "Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health»
Tel. (4712) 58-81-48
Fax (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health» (drafter), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Налётова О.С., Титиевский С.В., Белевцова Э.Л.
Распространенность депрессии и жизненного истощения у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса 4

Никишина В.Б., Петраш Е.А., Шутеева Т.В., Никишина Е.И., Савостиков В.А.
Дифференциация восстановительного обучения пациентов, перенесших ишмический инсульт, с учетом профиля латерализации 10

Иорданишвили А.К., Сериков А.А., Солдатова Л.Н., Жидких Е.Д., Овчинников К.А., Николайчук Е.А.
Оценка лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава на фоне дисплазии соединительной ткани с использованием синдрома психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации 17

Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., Голосная Г.С.
Оценка чувствительности скрининговых тест-маркеров на прогнозирование последствий перинатального поражения нервной системы у детей 25

Пошехонова Ю.В.
Влияние дисплазии соединительной ткани на гормональный фон детей с функциональной диспепсией 32

Конопля Е.Н., Поляков Д.В.
Иммунные и метаболические параметры плазмы крови и эритроцитов у больных внебольничной пневмонией 38

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Зорин К.В., Бурдюкова Е.В., Топорков В.А.
Организационно-методические аспекты обучения студентов-медиков здоровому образу жизни 47

Фоменко Е.В., Бобынцев И.И., Иванов А.В., Белых А.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.
Морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром эмоционально-болевом стрессе на фоне применения селанка 51

Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И., Поляков П.П.
Коррекция стресс-индуцированных нейроиммуноэндокринных нарушений у самцов крыс с низкой устойчивостью к стрессу применением транскраниальной электростимуляции 58

Тягун В.С., Гайворонский И.В., Суров Д.А., Анохин Д.Ю., Ильина В.А.
Анатомо-хирургические корреляции долевого строения печени и ее интраорганного артериального русла 69

Лобзина Е.В., Овсянников В.Г., Золотова Т.В.
Клинико-морфологические параллели при сенсоневральной тугоухости, обусловленной акувибрационным воздействием 75

Иванов Д.А., Калуцкий П.В., Дубровин Г.М., Медведева О.А.
Экспериментальное обоснование возможностей повышения эффективности антибактериальной терапии инфекционных осложнений хирургической патологии 82

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Nalyotova O.S, Titievsky S.V., Belevtsova E.L.
Prevalence of depression and vital exhaustion in patients with arterial hypertension who live on the territory of the Donbass 4

Nikishina V.B., Petrash E.A., Shuteeva T.V., Nikishina E.I., Savostikov V.A.
Differentiation of restorative training of patients with ischemic stroke adjusted for lateralization profile 10

Iordanishvili A.K., Serikov A.A., Soldatova L.N., Zhidkikh E.D., Ovchinnikov K.A., Nikolaychuk E.A.
Evaluation of managing temporomandibular joint pathology against the background of dysplasia of connective tissue with the use of psychosensory-anatomical-functional-disadaptation syndrome 17

Krasnorutskaya O.N., Ledneva V.S., Golosnaya G.S.
Evaluation of sensitivity of screening test markers for the prediction of consequences of perinatal nervous system damage in children 25

Poshehonova J.V.
Effect of connective tissue dysplasia on the hormonal background of children with functional dyspepsia 32

Konoplya E.N., Polyakov D.V.
Immune and metabolic parameters of blood plasma and erythrocytes in patients with community-acquired pneumonia 38

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Zorin K.V., Burdukova E.V., Toporkov V.A.
Organizational and methodical aspects of training medical students in healthy lifestyle 47

Fomenko E.V., Bobyntsev I.I., Ivanov A.V., Belykh A.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.
Morphological state of rat hepatocytes under acute emotional and painful stress and Selank application 51

Lipatova A.S., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Polyakov P.P.
Correction of stress-induced neuromimune-endocrine disturbances in male rats with low stress sustainability by transcranial direct current stimulation 58

Tyagun V.S., Gaivoronskiy I.V., Surov D.A., Anokhin D.Yu., Il'ina V.A.
Anatomico-surgical correlations of the lobar structure of liver and its intraorganic arterial bed 69

Lobzina E.V., Ovsyannikov V.G., Zolotova T.V.
Clinical morphological parallels in sensorineural hearing loss due to exposure to acoustic vibrations 75

Ivanov D.A., Kalutzkiy P.V., Dubrovin G.M., Medvedeva O.A.
Experimental grounds for possibilities of improving antibacterial therapy of infectious complications in surgery 82

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/01**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ И ЖИЗНЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ДОНБАССА

© Налётова О.С., Титиевский С.В., Белевцова Э.Л.

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк
E-mail: sergiy.nalotov@gmail.com

В статье представлены результаты исследования, посвященного оценке распространенности депрессии и жизненного истощения у больных гипертонической болезнью II стадии, проживающих на территории Донбасса. Согласно тестированию по шкале Бека 1328 больных, депрессия выше 20 баллов выявлена у 15 (1,1±0,8%) пациентов (больные направлены на консультацию к психиатру), а депрессия ситуативного или невротического генеза (10-19 баллов) у 216 (16,3±0,3%). Все больные с ситуативной депрессией продемонстрировали жизненное истощение средней степени согласно Maastricht Questionnaire. Выявлена сильная линейная положительная корреляционная связь между уровнями депрессии, жизненного истощения, а также показателями систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, депрессия, жизненное истощение, распространенность, Донбасс.

PREVALENCE OF DEPRESSION AND VITAL EXHAUSTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO LIVE ON THE TERRITORY OF THE DONBASS

Nalyotova O.S, Titievsky S.V., Belevtsova E.L.

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

The article presents the results of a study on the assessment of the prevalence of depression and vital exhaustion in patients with stage II hypertensive disease, living on the territory of the Donbass. According to the examination using Beck Depression Inventory of 1,328 patients, depression of more than 20 points was identified in 15 (1.1±0.8%) patients (patients were referred for psychiatrist counseling), and depression of situational or neurotic genesis (10-19 points) – in 216 (16.3±0.3%) patients. All patients with situational depression demonstrated a moderate vital exhaustion according to Maastricht Questionnaire. A strong linear positive correlation between the levels of depression, vital exhaustion and also the indices of systolic and diastolic blood pressure was revealed.

Keywords: arterial hypertension disease, depression, vital exhaustion, prevalence, Donbass.

Артериальная гипертензия (АГ) во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Осложнения АГ (инфаркт миокарда, мозговые инсульты) могут быть фатальными [7]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 30 до 40%; в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65% [7, 8]. В 2016 году на территории Донбасса распространенность АГ составила 44,7% [4].

В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ). Патогенетическая лекарственная терапия остается основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, системы транспорта Ca^{2+} и т.д. При этом врачом практически не используется терапия, оказывающая воздействие на психоэмоциональную сферу больного [7, 8, 9].

В настоящее время депрессия рассматривается как независимый фактор риска в патогенетической цепи ССЗ, а не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание [1]. Некоторые авторы акцентируют внимание на влиянии хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции и процессы ремоделирования сосудов [1, 3]. Как известно, эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших патогенетических механизмов прогрессирования АГ [1, 5, 6]. В этой связи весьма ценным является использование в качестве АГЛС селективного β_1-адреноблокатора (β_1-АБ) небиволола, восстанавливающего одну из важнейших функций эндотелия сосудов – образование оксида азота (NO), обеспечивающего релаксацию сосудов и снижение артериального давления (АД), а также устраняющего избыточную активность САС на сердечно-сосудистую систему (ССС). В то же время β-АБ имеют ряд ограничений к применению и не могут быть безоговорочно назначены всем больным ГБ [8].

Таким образом, изучение стресса как пускового фактора при АГ, и ГБ в частности, остается актуальным. Не менее важное значение имеет поиск решений, ослабляющих стресс-реакции на раздражители внешней среды, т.к. длительно воз-

действующий стресс в конечном итоге приводит к жизненному истощению [2, 10]. Особенно актуальным это является для больных ГБ, находящихся в условиях хронического психоэмоционального стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, продолжающимся практически четыре года [4].

Цель исследования – оценка уровня депрессии и жизненного истощения у больных ГБ, проживающих на территории Донбасса в условиях гражданского конфликта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в два этапа. С целью выявления уровня депрессии (скрининг I) и жизненного истощения (скрининг II) у больных ГБ, проживающих на территории Донбасса, было проведено добровольное тестирование 1328 больных в возрасте 45-65 лет с диагнозом ГБ II стадии, который был подтвержден медицинской документацией пациента. Такая выборка позволяет выявить 3% различия частот анализируемых показателей (при 95% мощности исследования и 1% уровне значимости).

Наличие и степень ГБ устанавливали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [9]. С целью диагностики стадии ГБ анализировались результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ) и консультации офтальмолога. В исследование не включались больные I и III стадией ГБ, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, тромбофлебитом, алкоголизмом или наркотической зависимостью, а также при отказе от участия в исследовании по разным причинам.

Во время первичного визита больных ГБ к врачу были установлены исходные офисные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (табл. 2). Офисное АД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью ртутного сфигмоманометра (фирмы «Ramed», Голландия) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД.

Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была проанализирована врачом; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, режиму питания и образу жизни.

Наличие депрессии, а также ее уровень оценивали по шкале Бека (ШБ), которая содержит 21 группу из четырех утверждений в группе (0-3) [11]. Пациент, прочитав группу утверждений, выбирает то, которое точно отражает его самочувствие, образ мыслей или настроение на этой неделе, включая сегодняшний день, отмечая его. Если пациент считает, что несколько утверждений кажутся ему одинаково справедливыми, отмечает их номера. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель; номер выбранного утверждения соответствует количеству баллов за тот или иной ответ. По ШБ диагноз депрессии выставляется при общем балле от 20 до 25; результат менее 10 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии пациента [10]. Согласно дизайну исследования такие больные в дальнейшее исследование не включались.

При результате от 10 до 19 баллов говорят о легком уровне депрессии ситуативного или невротического генеза. Больным, которые демонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов, предлагалось пройти тестирование на предмет выявления жизненного истощения. Для оценки жизненного истощения (Vital Exhaustion) нами использовался Maastricht Questionnaire (MQ), содержащий 21 пункт [9]. Для ответа на каждый пункт предусмотрено три градации: «да», «не знаю», «нет». Ответы «да» оцениваются как 2 балла, «не знаю» – 1 балл, а «нет» получает 0. Для пунктов 9 и 14 система подсчета баллов является обратной («да» – 0, «не знаю» – 1, «нет» – 2). Затем общий показатель рассчитывается путем суммирования баллов каждого пункта. Разработчики определили «жизненное истощение» как результат, который превышает медиану MQ. Уровень жизненного истощения расценивался так: «нет жизненного истощения», «жизненное истощение среднее» и «жизненное истощение выраженное» [9, 11].

Все результаты исследований (в том числе корреляционный анализ) обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ Medical Statistics с применением методов параметрической и непараметрической статистики; определяли r (коэффициент корреляции) [3]. Дисперсионный анализ проводился в пакете программ ANalysis Of VAriance (ANOVA). Для представления результатов приводится значение среднего арифметического ($\overline{X}$) и ошибки среднего (m) показателей. В случае качественных признаков рассчитывалась частота проявления (%) и ее стандартная ошибка (m%). Для определения динамики изменения показателей использовался критерий сравнений для связанных выборок – критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения). Различия между группами полученных данных считали статистически зна-

чимыми при $p \leq 0,05$ и высокозначимыми при $p < 0,001$ (p – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)). В случае, когда $p > 0,05$ различия полученных данных считаются статистически незначимыми [5]. Для проверки значимости линейной корреляционной связи для двух выборок использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Интерпретация коэффициента корреляции производится исходя из уровня силы связи: $r > 0,01 \leq 0,29$ – слабая положительная связь; $r > 0,30 \leq 0,69$ – умеренная положительная связь; $r > 0,70 \leq 1,00$ – сильная положительная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе скрининга I и II отбор больных ГБ II стадии, демонстрирующих легкий уровень депрессии ситуативного или невротического генеза, а также жизненное истощение, осуществлялся в ЛПУ г. Донецка (ДоКТМО, ИНВХ им. В.К. Гусака) в период с сентября 2016 года по сентябрь 2017 года. Таким образом, больные ГБ находились в условиях хронического психоэмоционального стресса, обусловленного военным конфликтом на Донбассе, на протяжении 2,5-3,5 лет.

Всего тестирование по ШБ (скрининг I) было предложено 1328 больным с подтвержденным диагнозом ГБ II стадии в возрасте 45-65 лет; мужчин – 677 человек, женщин – 651. Из общего числа пациентов 15 (1,1%) продемонстрировали показатель по ШБ от 20 до 25 (табл. 1). Этим больным была рекомендована консультация психиатра. У 1097 (82,6±0,1%) больных ГБ не выявлено депрессивных тенденций, т.к. их уровень депрессии по ШБ составил менее 10 баллов (табл. 1). Больные, которые продемонстрировали уровень депрессии менее 10, а также 20 и более баллов, в скрининг II не включались.

Из всего контингента больных, прошедших скрининг I, 216 (16,3±0,3%) пациентов продемонстрировали уровень депрессии по ШБ от 10 до 19 баллов; из них 119 (55,1%) мужчин и 97 (44,9%) женщин. Средний возраст у мужчин составил 55,2±0,8 года, а у женщин – 55,4± 0,9 года.

У всех 216 больных, прошедших скрининг I, выявлено наличие жизненного истощения по MQ, т.е. эти пациенты прошли этап скрининг II, что определило возможность их участия в дальнейшей программе исследования. Средний уровень жизненного истощения у данного контингента больных составил 26 баллов (табл. 2), что соответствует 62% и оценивается как «среднее жизненное истощение».

Таблица 1

Распределение больных ГБ II стадии по возрасту и полу в зависимости от уровня депрессии по шкале Бека

Уровень депрессии по шкале Бека	Показатели						
	средний возраст, лет, $\overline{X} \pm m$	минимальный возраст, лет	максимальный возраст, лет	мужчины		женщины	
				абс.	P±m (%)	абс.	P±m (%)
<10 баллов (n=1097)	52,4±0,7	43	70	552	50,3±1,2	545	49,7±1,1
от 10 до 19 баллов (n=216)	55,3±0,9	45	65	119	55,1±3,2	97	44,9±3,1
от 20 до 25 баллов (n=15)	57,3±1,1	54	60	6	40,0±4,8	9	60,0±4,9

Таблица 2

Показатели гемодинамики, уровней депрессии и жизненного истощения у больных ГБ II стадии, $\overline{X} \pm m$

Мужчины (n=119)	Женщины (n=97)
Офисное САД (мм рт. ст.)	
147,9±0,90	147,3±0,72
Офисное ДАД (мм рт. ст.)	
93,6±0,40	93,0±0,40
Уровень депрессии	
15,2±0,34	14,9±0,37
Уровень жизненного истощения	
26,6±0,39	26,2±0,37

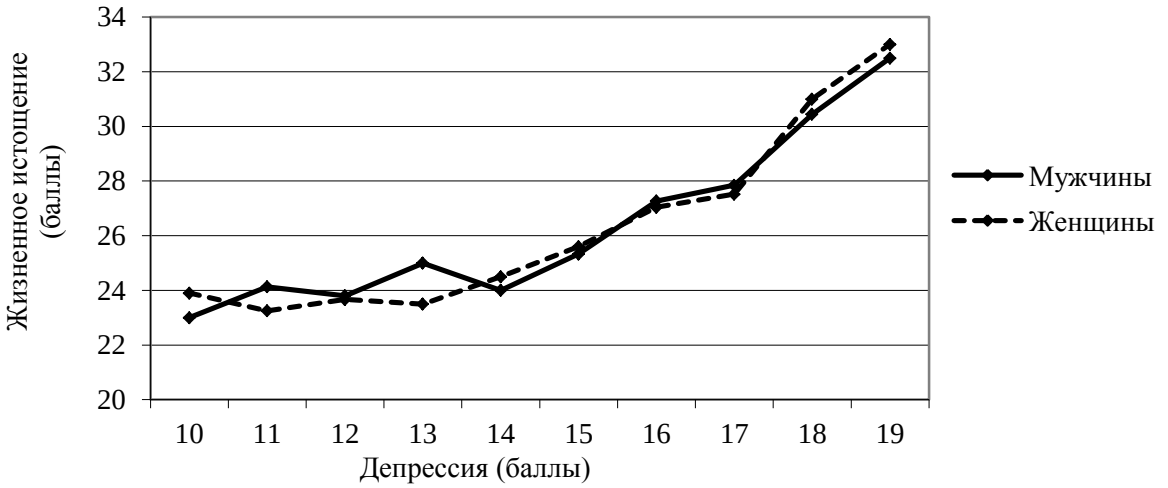


Рис. 1. Зависимость жизненного истощения (баллы) от уровня депрессии (баллы) у больных ГБ II стадии, проживающих на Донбассе.

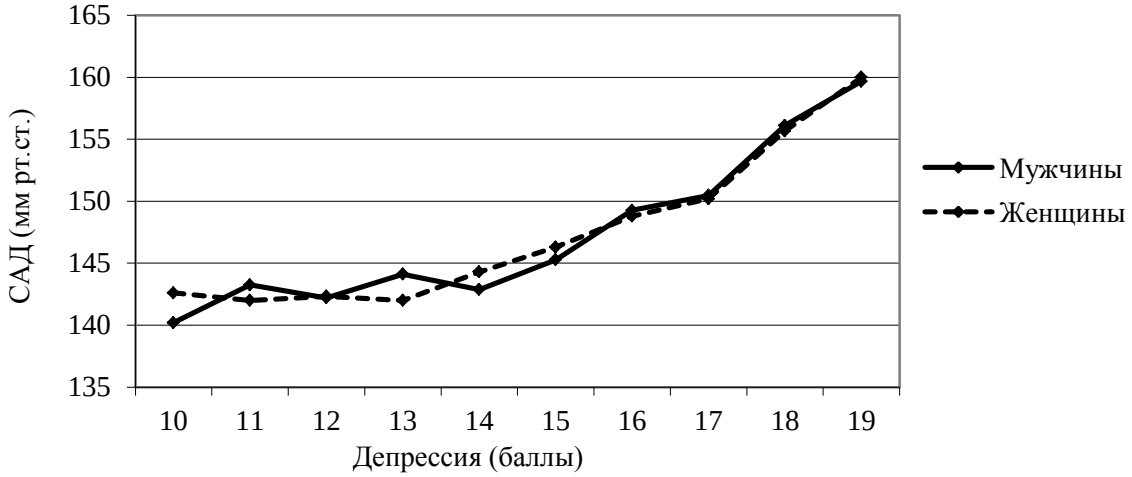


Рис. 2. Зависимость САД (мм рт. ст.) от уровня депрессии (баллы) у больных ГБ II стадии, проживающих на Донбассе.

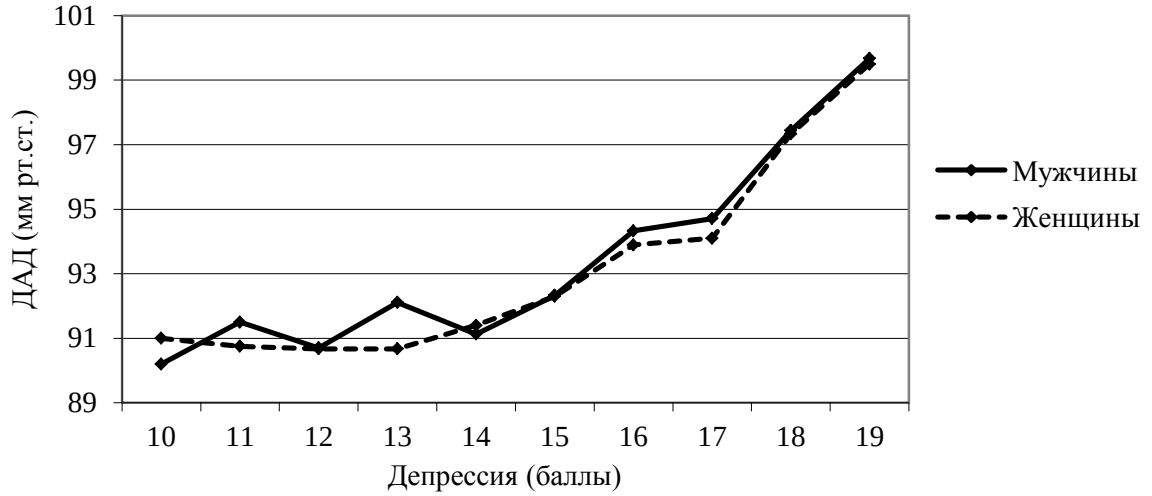


Рис. 3. Зависимость ДАД (мм рт. ст.) от уровня депрессии (баллы) у больных ГБ II стадии, проживающих на Донбассе.

Результаты оценки уровня АГ у больных, прошедших скрининг II, свидетельствуют о том, что показатели САД больных при первичном осмотре врача на 6,2±0,3% выше показателя нормы для САД (139 мм рт. ст.); показатели ДАД больных обеих групп на 4,8±0,2% выше показателя нормы для ДАД (89 мм рт. ст.).

При проведении корреляционного анализа

была выявлена сильная (r>0,7 при p<0,001) линейная положительная корреляционная связь между жизненным истощением больных ГБ и их уровнем депрессии (рис. 1), а также уровнями САД, ДАД и уровнем депрессии (рис. 2 и 3).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что распространенность депрессии у больных ГБ II стадии, проживающих в условиях гражданского конфликта на Донбассе, составляет 17,4±0,3%; у большинства больных определяется легкий уровень депрессии ситуативного или невротического генеза, которые также демонстрируют «среднее жизненное истощение». Выявлена корреляционная зависимость между выраженностью депрессии, уровнями жизненного истощения, САД и ДАД.

Важно отметить тот факт, что АД у больных, принявших участие в данном исследовании, не контролируется в пределах физиологической нормы на фоне проведения антигипертензивной терапии. Психотравмирующие факторы, присутствующие на данной территории, не устранены и продолжают оказывать свое негативное влияние, что, вероятно, будет вести к прогрессированию депрессии, следовательно, АГ. Как отмечено в работах [1, 2, 6, 9], депрессия ухудшает прогноз ССЗ и снижает продолжительность жизни больных с ГБ.

Важным фактором в преодолении данной ситуации может стать включение психотерапевтических методов лечения (функциональная музыка, аутотренинг), которые могут позволить снизить уровень депрессии и жизненного истощения у больных, что позволит рассчитывать на более весомые результаты от проводимого лекарственного лечения по поводу ГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Артюхова М.Г.* Новые подходы к лечению депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 822-824. [*Artyukhova M.G.* New approaches to the treatment of depressive disorders in patients with cardiac hospital. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 17(11): 822-824 (in Russ.)].
2. *Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В.* Связь личностной тревожности с другими психосоциальными факторами в женской популяции 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ MONICA психосоциальная) // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4-1. – С. 156-161. [*Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gagulin I.V.* The relationship of personal anxiety with other psychosocial factors in female population (based on the WHO MONICAX psychosocial epidemiological study). Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk). 2011; 26(4-1): 156-161 (in Russ.)].
3. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.* Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк : Изд-во ДонНМУ, 2006 – 214 с. [*Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A.* Analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package MedStat. Donetsk : Izd-vo DonNMU; 2006: 214 (in Russ.)].
4. *Налётов С.В., Алесинский М.М., Налётова Е.Н.* Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбассе. Решение проблемы в тандеме врача и провизора. – Донецк : Изд-во НОУЛИДЖ, 2017. – 55 с. [*Nalëtov S.V., Alesinskiy M.M., Nalyotova E.N.* Compliance of hypertensive patients in the besieged Donbass. Solving the problem in tandem doctor and pharmacist. Donetsk : Izd-vo NOULIDZH; 2017: 55 (in Russ.)].
5. *Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д.* Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 8. – С. 38-44. [*Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Deev A.D.* Depressive disorders in general medical practice in KO-MPAS study: outlook of a cardiologist. Kardiologiya. 2005; 45(8): 38-44 (in Russ.)].
6. *Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М.* Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 2. – С. 59-66. [*Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., Romasenko L.V., Deev A.D., Yufereva Yu.M.* Depressive symptoms worsen cardiovascular prognosis and shortens length of life in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. Kardiologiya. 2011; 51(2): 59-66 (in Russ.)].
7. *Фролова Е.В.* Артериальная гипертензия // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 1-18. [*Frolova E.V.* Hypertension. Rossiyskiy semeynyy vrach. 2016; 20 (2): 1-18 (in Russ.)].
8. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26. [*Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V.* Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Sistemnyye gipertenzii. 2010; (3): 5-26 (in Russ.)].
9. *Чирин А.С.* Артериальная гипертензия как социально значимая проблема современной России // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 85. [*Chirin A.S.* Hypertension as a socially significant problem of modern Russia.

Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2016; 6(1): 85 (in Russ.)].

10. *Appels A., Höppener P., Mulder P.* A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction // Int J Cardiol. – 1987. – Vol. 17, N 1. – P. 15-24.
11. *Beck A.T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J*. An inventory for measuring depression // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – N 6. – P. 561-571.

УДК 159.9 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/02**

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, С УЧЕТОМ ПРОФИЛЯ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ

© Никишина В.Б.[1], Петраш Е.А.[1], Шутеева Т.В.[1], Никишина Е.И.[2], Савостиков В.А.[1]

[1] Курский государственный медицинский университет, Курск;
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: petrash@mail.ru

В статье представлены результаты исследования эффективности дифференцированных программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом профиля латерализации (при локализации очага поражения в ведущем и не ведущем полушарии головного мозга). Дифференцированность программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, а также использование автоматизированных методов восстановления (в данном случае программно-аппаратного комплекса компьютерного зрения «Визуальная медицина») позволяет оказывать акцентированное воздействие на отдельные параметры двигательных функций с учетом уровневой организации движений и исходной степени выраженности нарушения. Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в необходимости одновременной активации в восстановительном обучении трех уровней организации движений (локомоторного, произвольного, автоматизированного) с последовательной трансформацией отдельных произвольных движений и действий в автоматизированные моторные программы, составляющие основу навыков самообслуживания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, восстановительное обучение, профиль латерализации, уровни организации движений.

DIFFERENTIATION OF RESTORATIVE TRAINING OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE ADJUSTED FOR LATERALIZATION PROFILE

Nikishina V.B.[1], Petrash E.A.[1], Shuteeva T.V.[1], Nikishina E.I.[2], Savostikov V.A.[1]

[1] Kursk State Medical University, Kursk; [2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The article presents the results of studying the effectiveness of differentiated programs for restorative education for patients after ischemic stroke taking into account the lateralization profile (when the lesion is localized in the dominant and not dominant hemisphere of the brain). Differentiated rehabilitation programs for patients after ischemic stroke with the use of automated recovery methods (in this case, software and hardware complex of computer vision "Visual Medicine") allows to exert an accented influence on certain parameters of motor functions, taking into account the level organization of movements and the initial degree of severity of the disorder . The practical significance of the results of the study includes a need for simultaneous activation of three levels of movement organization (locomotor, voluntary, and automated) in the rehabilitation training with the consequent transformation of certain voluntary movements and actions into automated motor programs that form the basis of self-service skills.

Keywords: ischemic stroke, rehabilitation training, lateralization profile, levels of movement organization.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает второе место среди причин смертности в Российской Федерации, уступая только сердечно-сосудистой патологии. Показатели смертности по России в несколько раз превышают аналогичные показатели в странах Европы и достигают 280 человек на 100 тыс. населения, ежегодно около полумиллиона человек в России переносят инсульт, при этом 30-дневная летальность доходит до 35%, около 50% пациентов умирают от последствий ОНМК в течении первого года [7].

Достоверно прослеживается тенденция к омоложению пациентов с диагностированным инсультом, все больше случаев ОНМК приходится на лиц трудоспособного возраста, чему способствуют фоновые заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет [5].

В связи с отмечающейся в последние годы тенденцией к увеличению количества вновь зафиксированных случаев ишемического инсульта и снижением показателей летальности данной категории пациентов [2], актуальным является вопрос повышения эффективности восстановления и повышения качества жизни постинсультных пациентов.

На современном этапе основной акцент в реабилитационно-восстановительных мероприятиях пациентов, перенесших ишемический инсульт, делается на восстановлении грубомоторных функций (восстановлении функций самостоятельного перемещения в пространстве), а также отдельных мелкомоторных движений и действий без возможности их соотнесения с точки зрения практического применения (как составляющих навыков самообслуживания) [3, 8, 9, 10, 11].

Одним из ведущих проявлений в клинической картине ишемического инсульта являются мотор-

но-двигательные нарушения, которые, в свою очередь, имеют ведущее значение в социальной адаптации пациентов, так как лежат в основе навыков самообслуживания.

Организация моторно-двигательных функций имеет иерархическую структуру, включающую локомоторный, произвольный и автоматизированный уровни организации движений. Морфофункциональная организация движений включает в себя структуры спинного и головного мозга. При поражении головного мозга, возникающем вследствие ишемического инсульта, происходит нарушение иерархической структуры моторно-двигательных функций: снижается объем локомоторного и автоматизированного уровней при увеличении доли произвольного уровня организации движений, связанных с необходимостью произвольной регуляции и контроля. Ишемический инсульт полушарной локализации приводит к разрушению корково-подкорковых взаимосвязей, обеспечивающих автоматизацию двигательных функций. В норме же ведущая роль в организации движений отводится автоматизированному уровню организации движений.

Целью исследования является изучение эффективности дифференцированных программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом профиля латерализации (при локализации очага поражения в ведущем и не ведущем полушарии головного мозга).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Организация исследования осуществлялась последовательно в пять этапов. На первом этапе осуществлялось формирование общей исследовательской выборки по следующим критериям: локализация очага поражения (в исследовании принимали участие 57 пациентов (31 мужчина и 26 женщин), перенесших ишемический инсульт полушарной локализации в теменно-височной области коры головного мозга); возраст испытуемых (51,2-64,6 года); степень выраженности неврологических нарушений (в исследовании принимали участие пациенты, у которых при оценке неврологического статуса диагностирована средняя и легкая степень выраженности неврологических нарушений). На момент проведения исследования все испытуемые находились в раннем восстановительном периоде на этапе реабилитации в неврологическом отделении.

Определение локализации очага поражения и характера инсульта осуществлялось с использованием методов нейровизуализации (компьютерная томография и (или) магнитно-резонансная томография). Неврологический статус пациентов, перенесших ишемический инсульт, оценивался лечащим врачом-неврологом с использованием двух шкал: NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса). У всех пациентов выявлены неврологические нарушения средней, либо легкой степени тяжести. Причем нарушения двигательных функций верхних конечностей у пациентов, перенесших ишемический инсульт, диагностируются только на стороне, контрлатеральной очагу поражения.

Задачей следующего этапа являлась оценка профиля латерализации с целью формирования исследовательских групп по критерию локализации очага ишемического инсульта в ведущем либо не ведущем полушарии. Профиль латерализации определялся с помощью «Методики автоматизированного исследования индивидуального латерального профиля» (студия ВиЭль) [6]. Данная методика включает в себя предварительное тестирование (12 скрининговых проб для определения латерализации моторных и сенсорных функций – рук, ног, слуха, зрения) и итоговое тестирование (компьютеризированные тесты для исследования функциональной асимметрии рук – тест Аннет, тесты на скорость и реакцию; ног – тесты на скорость и реакцию; зрения – диоптическая гаплоскопия; слуха – дихотическое прослушивание; полушарий – тест Климова, тест Павлова). Профиль латерализации определялся по преобладанию левосторонних или правосторонних показателей при выполнении каждой функциональной пробы. К леворуким относились пациенты, перенесшие ишемический инсульт, у которых не менее чем по трем шкалам предварительной и трем шкалам основной оценки получено более 51% «левосторонних» показателей. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, определялись как праворукие, если «правосторонние» показатели превышают 51% по трем шкалам предварительной и трем шкалам основной оценки.

На основании результатов оценки профиля латерализации пациентов, перенесших ишемический инсульт, по критерию полушарной локализации очага поражения были сформированы четыре исследовательские группы. В первую экспериментальную группу вошли 19 праворуких пациентов с локализацией очага поражения в ведущем (левом) полушарии. Вторую экспериментальную группу составили 8 леворуких пациентов, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага поражения в ведущем (правом) полушарии. В первую контрольную группу вошли 18 праворуких пациентов с локализацией очага поражения в не ведущем (правом) полушарии головного мозга. Вторую контрольную группу составили леворукие пациенты (12 человек), пере-

несшие ишемический инсульт с локализацией очага поражения в не ведущем (левом) полушарии.

На третьем этапе осуществлялась оценка исходного уровня гностических функций (пространственного и символического гнозиса) и моторных функций (по уровням: на локомоторном, произвольном и автоматизированном уровнях). Исследование гностических функций осуществлялось с использованием функциональных нейропсихологических проб на пространственный (право-левая ориентировка, пространственное расположение объектов друг относительно друга) и символический (узнавание цифр и букв) гнозис. Локомоторный уровень организации движений исследовался через оценку поддержания позы тела (сидя); а также ориентации собственного тела во внешнем пространстве (в координатах верх-низ, право-лево). Оценка произвольного уровня организации движений осуществлялась с использованием функциональных нейропсихологических проб, направленных на исследование функций праксиса (кинетического, кинестетического, пространственно-динамического). Исследование автоматизированного уровня организации движений осуществлялось через оценку результата выполнения функциональных символических действий, соответствующих навыкам самообслуживания (навыкам организации собственного питания, навыкам одевания/раздевания, навыкам безопасности).

Результат выполнения нейропсихологических проб, направленных на исследование гностических функций, а также функций праксиса и автоматизированных действий, оценивался по 4-балльной шкале, предложенной Л.И. Вассерман [1]. Статистическая обработка полученных на данном этапе результатов исследования осуществлялась с использованием методов описательной статистики (показатели средних значений и среднего квадратического отклонения) и сравнительной статистики (непараметрический U-критерий Манна-Уитни, $p<0,05$).

Задачей четвертого этапа являлась разработка и реализация дифференцированных программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом профиля латерализации и локализации очага поражения в ведущем (не ведущем) полушарии. Каждая программа восстановительного обучения включала в себя три этапа, соответствующие уровням организации движений: локомоторному, произвольному, автоматизированному. Общая длительность программы восстановительного обучения составляла 18 дней вне зависимости от профиля латерализации и полушарной локализации очага ишемического инсульта. Восстановительные занятия проводились ежедневно (по два занятия – в первой и второй половине дня). Длительность каждого занятия постепенно увеличивалась: с 10-15 минут на начальных этапах восстановления до 30-35 минут к концу курса восстановительного обучения.

Содержательно каждое восстановительное занятие включало активацию трех уровней организации движений: локомоторного, произвольного, автоматизированного. Организация занятий программы восстановительного обучения включала в себя выполнение функциональных нейропсихологических проб и символических действий и предполагала использование программно-аппаратного комплекса компьютерного зрения «Визуальная медицина» [4]. Применение данного комплекса позволяет осуществлять фиксацию следующих показателей: точность выполнения упражнения, темп выполнения упражнения, скоординированность действий при выполнении упражнения, динамика процесса восстановления.

На завершающем этапе исследования осуществлялась сравнительная оценка исходных показателей (до прохождения программы восстановительного обучения) моторных функций в соответствии с уровнями организации движений (локомоторный, произвольный, автоматизированный) и после завершения курса восстановительного обучения. Для статистической обработки полученных результатов на данном этапе исследования использовался непараметрический критерий χ^2 – Фридмана ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате оценки гностических функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт, вне зависимости от профиля латерализации и полушарной локализации очага поражения выявлено нарушение символического и пространственного гнозиса. Затруднения возникали при узнавании букв и цифр, различающихся пространственным расположением отдельных элементов (например, цифра «3» и буква «Е»; буквы «З» и «Е»). При этом пациенты самостоятельно допущенные ошибки не фиксировали, что указывает на нарушение символического гнозиса. Затруднения ориентировки в системе координат «право-лево» как во внешнем, так и во внутреннем пространстве (квазипространстве) указывает на нарушение пространственного гнозиса. В результате сравнительного анализа показателей гностических функций у пациентов экспериментальных и контрольных групп на высоком уровне статистической значимости наиболее выраженными нарушения пространственного и символического

гнозиса являются у праворуких пациентов с локализацией очага ишемического инсульта в ведущем (левом) полушарии. Минимальная выраженность представленных нарушений выявлена у леворуких пациентов, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага поражения в не ведущем (левом) полушарии.

Осуществляя оценку исходного уровня моторных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на локомоторном уровне вне зависимости от полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации выявлено снижение ориентировки во внешнем пространстве (в системе координат «право-лево») при сохранении квазипространственной ориентировки. Фиксация статичной позы пациентами удерживалась до 10-12 минут, что являлось достаточным для реализации разработанной программы восстановительного обучения. Статистически значимых различий между группами испытуемых по показателям локомоторного уровня организации движений не выявлено.

Оценивая произвольный уровень организации движений у пациентов, перенесших ишемический инсульт, вне зависимости от профиля латерализации и полушарной локализации очага поражения, выявлено нарушение кинетического, кинестетического, пространственно-динамического праксиса. Нарушения кинетического праксиса проявляются в затруднениях при воспроизведении поз пальцев кистей рук по зрительному образцу. О нарушении кинестетической основы двигательного акта (кинестетического праксиса) свидетельствует нарушение воспроизведение поз пальцев кистей рук по кинестетическому образцу (без зрительного контроля). Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, с локализацией очага поражения в ведущем полушарии (вне зависимости от профиля латерализации) привлекают вторую руку для облегчения выполнения поставленной задачи при воспроизведении поз на стороне, контрлатеральной очагу поражения. При локализации очага поражения в не ведущем полушарии как праворукие, так и леворукие пациенты при выполнении функциональных проб на позный праксис определяют и фиксируют нужное положение пальцев кистей рук преимущественно методом подбора. При исследовании пространственно-динамического праксиса выявлены ошибки в право-левой ориентировке, а также замедление темпа реципрокной координации у всех пациентов, перенесших ишемический инсульт (принимавших участие в исследовании), вне зависимости от полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации. При выполнении заданной моторной программы, включающей последовательную смену действий «кулак-ребро-ладонь», нарушения динамического праксиса проявляются в пропуске одного из звеньев моторной программы, что свидетельствует о ее упрощении. Персеверативное повторение одного из элементов такое количество раз, сколько звеньев содержит исходный образец моторной программы, также указывает на динамические нарушения функций праксиса. В результате сравнительной оценки показателей наиболее выраженными нарушения кинетического, кинестетического, пространственно-динамического праксиса выявлены у праворуких пациентов, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага поражения в ведущем (левом) полушарии. Наименее выраженными нарушения произвольного уровня организации движений являются у леворуких пациентов с локализацией очага поражения в не ведущем (левом) полушарии.

Осуществляя оценку автоматизированного уровня организации движений у пациентов, перенесших ишемический инсульт полушарной локализации, выявлено нарушение выполнения символических действий, соответствующих навыкам самообслуживания, вне зависимости от полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации. Данные нарушения проявляются в невозможности самостоятельного формирования программы действий, составляющих отдельный навык; а также ее фиксации. При этом пациенты, перенесшие ишемический инсульт, безошибочно выполняют отдельные символические движения и действия, составляющие звенья моторных программ навыков самообслуживания по зрительно-кинестетическому образцу.

На основании полученных результатов оценки исходного уровня гностических функций и функций праксиса для пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом профиля латерализации и полушарной локализации очага поражения были разработаны дифференцированные программы восстановительного обучения (рис. 1).

После завершения курса восстановительного обучения была проведена сравнительная оценка моторных функций по выделенным уровням организации движений (локомоторным, произвольным, автоматизированным) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации, в результате чего была зафиксирована положительная динамика восстановительного обучения по исследуемым параметрам (таблица 1).

Рис. 1. Дифференциация программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации.

Таблица 1

Результаты значимости различий показателей гностических и двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт полушарной локализации, до и после восстановительного обучения (χ^2 Фридмана, $p<0,05$)

Показатели		Праворукие пациенты		Леворукие пациенты	
		поражение ведущего (левого) полушария	поражение не ведущего (правого) полушария	поражение ведущего (левого) полушария	поражение не ведущего (правого) полушария
Произвольный уровень движений	Кинетический праксис	0,022*	0,037*	0,021*	0,022*
	Кинестетический праксис	0,037*	0,048*	0,010*	0,009*
	Пространственно-динамический праксис	0,019*	0,026*	0,020*	0,031*
Автоматизированный уровень движений	Навык самостоятельного приема пищи	0,024*	0,022*	0,035*	0,023*
	Навык самостоятельного застегивания/расстегивания молнии	0,027*	0,041*	0,019*	0,019*
	Навык самостоятельного набора телефонного номера	0,029*	0,044*	0,026*	0,046*

Примечание: * – статистическая значимость различий.

В результате сравнительного анализа показателей функций праксиса, содержательно характеризующих произвольный уровень организации движений, у пациентов, перенесших ишемический инсульт полушарной локализации, вне зависимости от профиля латерализации и локализации очага поражения, было выявлено значимое снижение выраженности нарушений кинетического, кинестетического и пространственно-динамического праксиса. Также следует отметить восстановление серийной организации движений и действий у всех пациентов вне зависимости от профиля латерализации и полушарной локализации очага ишемического инсульта.

Сравнительная оценка показателей, характеризующих автоматизированный уровень организации движений, до и после восстановительного обучения, позволила достоверно зафиксировать возможность формирования и фиксации выполнения автоматизированных мелкомоторных действий, соответствующих навыкам самообслуживания, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, вне зависимости от полушарной локализации очага поражения и профиля латерализации.

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности формирования дифференцированных программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага поражения (в ведущем/в не ведущем полушарии) и профиля латерализации (праворукие/леворукие). Дифференцированность программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, а также использование автоматизированных методов восстановления (в данном случае программно-аппаратного комплекса компьютерного зрения «Визуальная медицина») позволяет оказывать акцентированное воздействие на отдельные параметры двигательных функций с учетом уровневой организации движений и исходной степени выраженности нарушения.

Программа восстановления автоматизированных мелкомоторных движений праворуких пациентов, перенесших ишемический инсульт левополушарной локализации (с поражением ведущего полушария), ориентирована на восстановление пространственной, кинетической и кинестетической основы двигательного акта; на следующем этапе активируется динамический компонент, после чего происходит восстановление и автоматизация заданной извне моторной программы.

Программа восстановления автоматизированных мелкомоторных движений леворуких пациентов, перенесших ишемический инсульт правополушарной локализации (с поражением ведущего полушария), ориентирована на восстановление пространственно-динамической основы двигательного акта (при этом кинетическая и кинестетическая основа движений является относительно сохранной и не требует целенаправленного восстановления). На следующем этапе происходит одновременное (параллельное) восстановление самостоятельного формирования моторной программы и автоматизации заданной программы извне.

Программа восстановления автоматизированных мелкомоторных движений праворуких пациентов с правополушарной локализацией очага ишемического инсульта (с поражением не ведущего полушария) ориентирована на восстановление пространственной организации двигательного акта, а также межполушарного взаимодействия (через восстановление реципрокной организации движений). На следующем этапе также происходит восстановление самостоятельного формирования моторной программы при автоматизации программы, заданной извне.

Программа восстановления автоматизированных мелкомоторных движений леворуких пациентов с локализацией очага ишемического инсульта в не ведущем (левом) полушарии ориентирована на восстановление межполушарного взаимодействия (через реципрокную координацию). На следующем этапе акцент делается на одновременной автоматизации заданной извне и самостоятельном формировании моторной программы, а также трансформации и автоматизации моторных программ под заданные условия.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в необходимости одновременной активации в восстановительном обучении трех уровней организации движений (локомоторного, произвольного, автоматизированного) с последовательной трансформацией отдельных произвольных движений и действий в автоматизированные моторные программы, составляющие основу навыков самообслуживания.

Реализация дифференцированных (с учетом профиля латерализации и полушарной локализации очага поражения) программ восстановительного обучения пациентов, перенесших ишемический инсульт, способствует повышению эффективности восстановления моторных функций, составляющих основу навыков самообслуживания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А.* Методы нейропсихологической диагностики. – СПб. : Стройлеспечать, 1997. – 360 с. [*Vasserman L.I., Dorofeyeva S.A., Meyerson Ya.A.* Methods of neuropsychological diagnosis. SPb. : Stroylespechat’; 1997: 360 (in Russ.)]

2. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. – М. : Росстат, 2017. – 263 с. [Demographic Yearbook of Russia. 2017: Stat. compilation. – M. : Rosstat; 2017: 263 (in Russ.)]
3. *Никишина В.Б., Петраш Е.А.* Реципрокная организация конструктивной деятельности у пациентов с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 3-2. – С. 79-89. – DOI: 10.17116/jnevro20171173279-89 [*Nikishina V.B., Petrash E.A.* Reciprocal organization of constructive activity in patients with ischemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117(3-2): 79-89 (in Russ.)]
4. Программа по проведению когнитивных тренингов «Визуальная медицина» – Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619968, Российская Федерация / В.Б. Никишина, Е.И. Никишина, И.И. Никишин; заявитель и правообладатель ООО «Визми» (RU). – заявл. 18.07.17; опубл. 12.09.17, Реестр программ для ЭВМ. – 1 с. [Program for cognitive training “Visual Medicine” – Certificate of state registration of computer program No. 2017619968, Russian Federation / V.B. Nikishina, E.I. Nikishin, I.I. Nikishin; applicant and rightholder LLC Vismi (RU). – claimed 07/18/17; publ. 09/12/17, Registry of computer programs: 1 p. (in Russ.)]
5. *Семенова И.Л., Инарокова А.М., Тлапшокова Л.Б., Кимова Л.Ф.* Медико-социальная характеристика больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в КБР и прошедших курс санаторно-курортной реабилитации // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1181-1184. [*Semenova I.L., Inarokova A.M., Tlapshokova L.B., Kimova L.F.* Medical and social characteristics of patients undergoing acute cerebrovascular accident in KBR and having undergone sanatorium rehabilitation. Fundamental’nyye issledovaniya. 2014; (10-6): 1181-1184 (in Russ.)]
6. Функциональное биоуправление с биологической обратной связью «Реакор». Программно-методическое обеспечение. Руководство пользователя. Методические указания. – Таганрог : НПКФ «Медиком МТД», 2013. – 176 с. [Functional biocontrol with biological feedback "Rehacor". Software and methodical support. User guide. Methodical instructions. Taganrog : NPKF "Medikom MTD"; 2013: 176 (in Russ.)]
7. *Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А.* Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 47, № 3. – С. 17-20. [*Yarosh A.S., Pirogova L.A., Philina N.A.* Current status of the problem of acute disorders of cerebral circulation. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014; 47(3): 17-20 (in Russ.)]
8. *Denneman R.P.M., Kal E.C., Houdijk H., Kamp J.V.* Over-focused? The relation between patients' inclination for conscious control and single- and dual-task motor performance after stroke // Gait Posture. – 2018. – Vol. 62. – P. 206-213. – DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.03.008.
9. *Hawkins K.A., Fox E.J., Daly J.J., Rose D.K., Christou E.A., McGuirk T.E., Otzel D.M., Butera K.A., Chatterjee S.A., Clark D.J.* Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits: Interpretation and functional implications // Hum Mov Sci. – 2018. – Vol. 59. – P. 46-55. – DOI: 10.1016/j.humov.2018.03.010.
10. *Israely S., Leisman G., Machluf C.C., Carmeli E.* Muscle Synergies Control during Hand-Reaching Tasks in Multiple Directions Post-stroke // Front Comput Neurosci. – 2018. – Vol. 12. – P. 10. – DOI: 10.3389/fncom.2018.00010.
11. *Przysada G., Leszczak J., Czenczek-Lewandowska E., Podgórska-Bednarz J., Wyszyn´ska J., Baran J., Weres A., Druz·bicki M.* Selected factors against functional performance in patients in the early period after stroke // Topics in Geriatric Rehabilitation. – 2018. – Vol. 33, N 4. – P. 238-243. – DOI: 10.1097/tgr.0000000000000160.

УДК 616.716.4–001.5 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/03**

ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНДРОМА ПСИХОСЕНСОРНО-АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

© Иорданишвили А.К.[1, 2], Сериков А.А.[2], Солдатова Л.Н.[2, 3], Жидких Е.Д.[1], Овчинников К.А.[1], Николайчук Е.А.[2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; [2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; [3] Лечебно-диагностический центр «Альфа-Дент», Санкт-Петербург

E-mail: masha_zu@mail.ru

Изучены особенности личностного реагирования на болезнь в процессе лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у 52 пациентов (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 19 до 63 лет, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани. Особенности психологической адаптации пациентов к болезни и при проведении стоматологической реабилитации изучены с учетом тяжести течения патологии височно-нижнечелюстного сустава путем оценки синдрома психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации (СПСАФД). Установлено, что по мере утяжеления клинической картины патологии ВНЧС у пациентов увеличивалось значение интегрального показателя СПСАФД. Выявлены достоверные различия в личностном реагировании на болезнь при благоприятном исходе лечения патологии ВНЧС. Сделан вывод, что рациональное использование в стоматологической артрологии методики анализа СПСАФД даст возможность его коррекции и явится одним из направлений в повышении удовлетворенности пациентов качеством стоматологической помощи.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, индексная оценка тяжести патологии, морфометрический индекс височно-нижнечелюстного сустава, обследование стоматологического больного, внутренняя картина болезни, личностное реагирование на болезнь, синдром психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации.

EVALUATION OF MANAGING TEMPOROMANDIBULAR JOINT PATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE WITH THE USE OF PSYCHOSENSORY-ANATOMICAL-FUNCTIONAL-DISADAPTATION SYNDROME

Iordanishvili A.K.[1,2], Serikov A.A.[2], Soldatova L.N.[2,3], Zhidkikh E.D.[1], Ovchinnikov K.A.[1], Nikolaychuk E.A.[2]

[1] I.I. Mechnikov North-Western Medical State University, St. Petersburg; [2] S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; [3] Medical and diagnostic center "Alfa-Dent", St. Petersburg

The features of personal response to illness in the course of managing temporal and mandibular joint (TMJ) pathology in 52 (27 men and 25 women) aged from 19 up to 63 years, accompanied by dysplasia are studied. The features of patients' psychological adaptation to illness and in carrying out dental rehabilitation are studied taking into account the severity of temporal and mandibular joint pathology by assessing the syndrome of psycho- sensory anatomical-functional disadaptation (SPSAFD). It has been established that with clinical picture of TMJ pathology in patients getting worse the value of SPSAFD integrated indicator has increased. The reliable differences in personal response to illness in favorable outcome of managing TMJ pathology have been revealed. It has been concluded that rational use of the SPSAFD analysis technique in stomatologic arthrology will enable to correct the pathology and will be one of directions in improving patients' satisfaction with the quality ofdental help.

Keywords: a temporal and mandibular joint, index assessment of severity of pathology, a morphometric index of a temporal and mandibular joint, examination of a stomatologic patient, an internal picture of illness, personal response to illness, a syndrome of psycho - sensory anatomical-functional disadaptation.

Заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов стоматологических лечебно-профилактических учреждений встречаются часто, плохо поддаются лечению и очень мучительны для пациентов, что связано с нарушением функций жевания, откусывания, речи [2, 6, 23]. Одним из важных факторов развития патологии ВНЧС, кроме окклюзионных нарушений [17], являются наследственные дефекты формирования соединительной ткани – дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [1, 19]. Доказано, что у лиц, страдающих ДСТ, лечение патологии ВНЧС с использованием общепринятых методов менее эффективно [7, 12, 15], что связывают со сниженными упругими и прочностными свойствами тканей ВНЧС, приводящими на фоне обычной или повышенной (при нарушении окклюзии) функциональной нагрузки к постоянной микротравматизации суставных элементов, поддерживая хроническое воспаление в ВНЧС [5, 8]. Именно указанные этиопатогенетические особенности и патоморфологические изменения накладывают отпечаток на клиническую картину заболеваний ВНЧС и характер их течения, что дало

основание выделить внутренние нарушения ВНЧС, развившиеся у лиц, страдающих ДСТ, в отдельную форму патологии – синдром соединительнотканной дисплазии ВНЧС [4, 19]. Поэтому вопросы оптимизации диагностики и лечения заболеваний ВНЧС на фоне ДСТ являются актуальными для стоматологической практики.

С прогностической точки зрения врачу-стоматологу важно знать, какой мотивацией руководствуется пациент, принимая решение начать лечение или отказаться от него при реальных возможностях его осуществления [21, 22]. Поэтому для прогнозирования исхода стоматологической реабилитации лиц, страдающих заболеваниями ВНЧС, в том числе на фоне ДСТ, может играть экспресс-анализ уровня самооценки психологической адаптации пациентов к имеющейся у них патологии ВНЧС, которую дает себе сам больной [14]. Эффективность стоматологической реабилитации при патологии ВНЧС с использованием современных методов лечения, включая фармакотерапию и стоматологическое ортопедическое лечение, существенно возрастает, если врач-стоматолог имеет не только необходимые теоретические знания и мануальные навыки по своей специальности, но и владеет методикой получения от пациента информации о соматических и психических проявлениях заболевания, а также о самооценке пациентом выраженности каждого из этих проявлений [13].

Цель исследования: изучить особенности внутренней картины болезни в ходе стоматологической реабилитации людей, страдающих патологией ВНЧС на фоне ДСТ путем оценки синдрома психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения особенностей личностного реагирования на болезнь было проведено комплексное обследование и лечение 52 (27 (51,92%) мужчин и 25 (48,08%) женщин) пациентов в возрасте от 19 до 63 лет, которые обратились на фоне болевой височно-нижнечелюстной дисфункции или артрозо-артрита к врачу-стоматологу и страдали заболеваниями ВНЧС на фоне ДСТ, которая была ранее диагностирована и подтверждена врачами-интернистами в процессе наблюдения за этими пациентами. Распределение пациентов по полу с учетом возраста представлено в таблице 1. В ходе исследования, в зависимости от степени тяжести течения патологии ВНЧС, которую определяли согласно имеющимся рекомендациям [11], пациенты были распределены на 3 группы (рис. 1). В 1 группу вошло 13 пациентов, страдающих патологией ВНЧС легкой степени; во 2 группу – 28 чел., страдающих патологией ВНЧС средней тяжести; в 3 группу – 11 чел., страдающих тяжелой патологией ВНЧС.

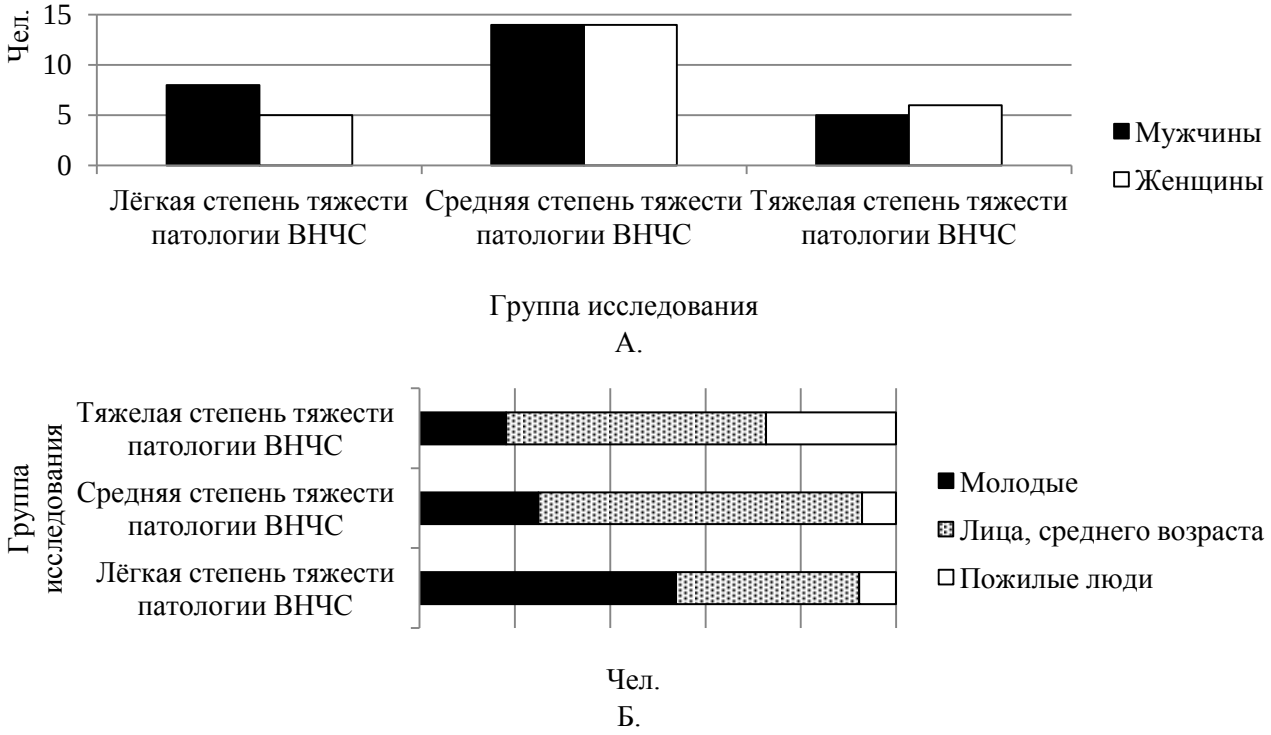


Рис. 1. Распределение пациентов в исследуемых группах с учетом пола (А), а также по возрасту и степени тяжести течения патологии ВНЧС (Б), (чел).

Таблица 1

Количество и возраст людей, подвергнутых стоматологическому обследованию

Молодой возраст (18-39 лет)		Средний возраст (40-59 лет)		Пожилой возраст (60 лет и старше)		Всего
мужчины	женщины	мужчины	Женщины	мужчины	женщины	
10	6	14	16	3	3	52
16		30		6		52

Выявление, определение интенсивности течения и эффективности лечения патологии ВНЧС осуществляли на основании жалоб, анамнеза, объективных данных, клинического обследования с применением аускультации и клинического индекса дисфункции [11]. Для функциональной оценки органов и тканей жевательного аппарата была использована методика миотонометрии [16]. Лучевое обследование (ортопантомография, КТ, МРТ) проводили для уточнения полученных клинических данных, оценки состояния органов и тканей жевательного аппарата и ВНЧС, а также определения показателей морфометрического индекса ВНЧС [2, 6, 24].

Для оценки личностного реагирования на заболевание при патологии ВНЧС (внутренней картины болезни) была использована сравнительно новая методика анализа структуры и выраженности внутренней картины болезни с использованием «Синдрома психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации» (СПСАФД) или «Синдрома профессора М.М. Соловьёва старшего» [20]. Согласно этой методике, все проявления внутренней картины заболевания распределяются по 4 кластерам: «П» – психологический (психический), «С» – сенсорный, «А» – анатомический и «Ф» – функциональный. Особенностью СПСАФД является то, что оценку выраженности отдельных симптомов, ощущений, вызывающих дезадаптацию, дают сами пациенты. Для этого используется единая аналогово-балльная шкала самооценки пациентами выраженности отдельных проявлений заболевания (от 1 до 9 баллов: от не беспокоит (1 балл), до слабо (3 балла), умеренно (5 баллов), сильно 97 баллов) и чрезвычайно сильно (9 баллов) беспокоит). Распределение отдельных симптомов, вызывающих у пациентов дезадаптацию, осуществляет врач. Результаты самооценки пациентами выраженности проявления заболевания осуществляли путем учета интегрального показателя выраженности СПСАФД (показатель S, рассчитывался в баллах), а также с учетом структуры интегрального показателя СПСАФД согласно кластерам «П», «С», «А», «Ф» (рассчитывался в баллах). Оценку внутренней картины заболевания у обследуемых осуществляли дважды: до начала стоматологической реабилитации и спустя месяц после завершения курса лечебно-профилактических мероприятий. Последние включали в себя, с учетом степени тяжести течения патологии ВНЧС, общепринятые функциональные [15], медикаментозные методы [3], в том числе биорегулирующую терапию [10], внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты [12], а также ортопедическое стоматологическое лечение (по показаниям) [17, 22, 24].

Полученный в результате исследований цифровой материал обработан на персональной ЭВМ. Использовали специализированный пакет программ для статистического анализа «Statistika for Windows v. 6.0». Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в группах исследования проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t-Стьюдента, непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Изучение связей между признаками осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования как интегральных показателей СПСАФД, так и структуры интегрального показателя, определяющего внутреннюю картину болезни, достоверных половых различий не получено ($p \geq 0,05$). Поэтому статистическая обработка цифровых данных в ходе работы выполнена без учета пола. В ходе исследования установлено, что до начала стоматологической реабилитации наименьшие значения интегрального показателя СПСАФД имели пациенты, входившие в 1 группу исследования (рис. 2). Очевидно это было связано с тем, что у них, на фоне легкой формы патологии ВНЧС, имело место слабовыраженная артралгия, а также с ней связанные с ней функциональные нарушения, что не вызывало выраженных расстройств, главным образом, функции жевания. По мере утяжеления клинической картины патологии ВНЧС у пациентов увеличивалось значение интегрального показателя S СПСАФД ($p \leq 0,05$; $r=0,57$).

Учитывая, что у пациентов всех исследованных групп наличие патологии ВНЧС, которое вызывало не только артралгию, нарушение жевания, но и обусловливало в связи с болезнью некоторые психические переживания, связанные именно с

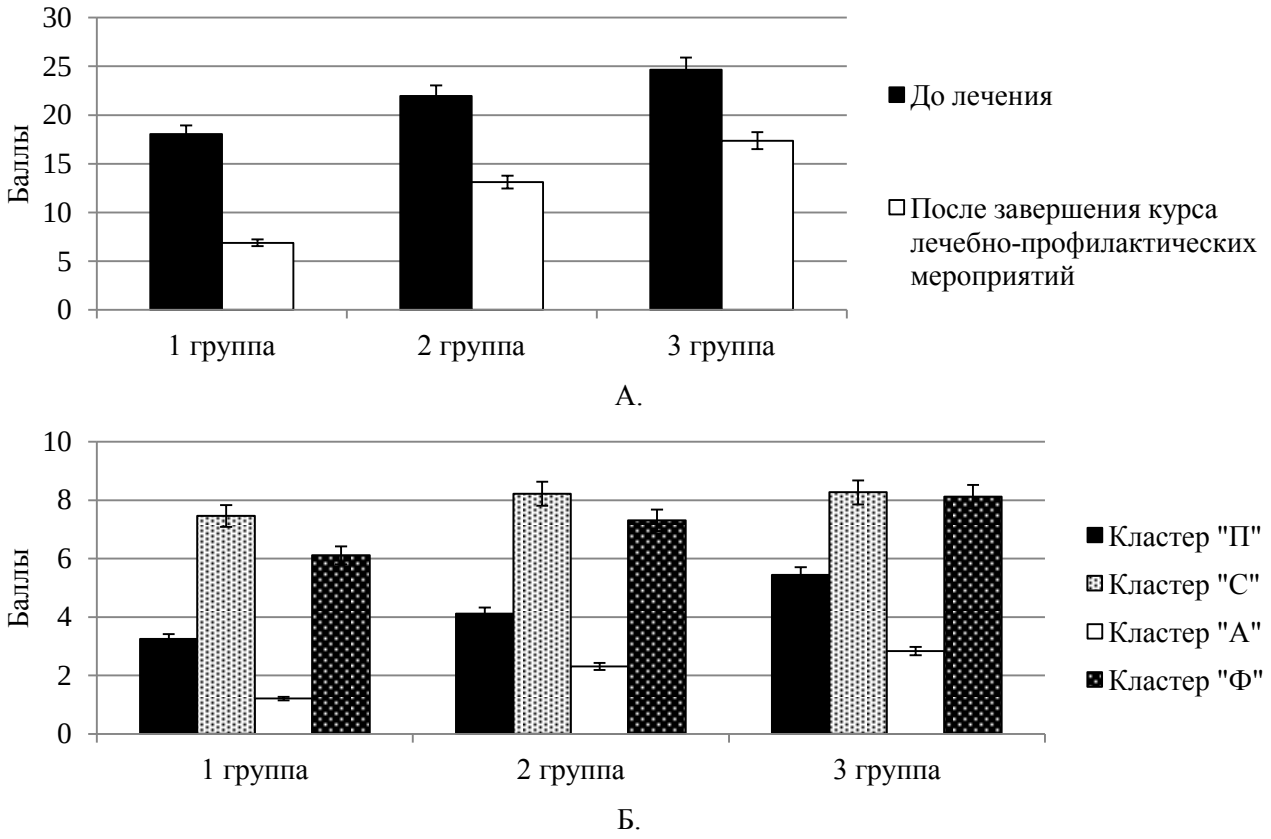


Рис. 2. Значения интегрального показателя S, определяющего выраженность СПСАФД у пациентов исследованных групп до и после лечения (А) (баллы), и структура интегрального показателя S, определяющего выраженность симптомов заболевания в отдельных кластерах при исследовании СПСАФД у обследованных пациентов до лечения (Б) (баллы).

наличием болевого синдрома, звуковыми феноменами (хруст, щелканье) со стороны ВНЧС, а также нарушением жевательной функции, отмечены наибольшие значения выраженности заболевания в кластерах «С» и «Ф», в меньшей степени «П» (рис. 2), по самооценке выраженности отдельных симптомов, ощущений, вызывающих у пациентов дезадаптационные нарушения. Наименьшие изменения в указанных кластерах отмечены у лиц 1 группы исследования, наибольшие – у лиц, страдающих тяжелыми формами патологии ВНЧС, то есть у лиц 3 группы исследования ($p \leq 0,05$; $r=0,49$). По данным интегрального показателя СПСАФД можно констатировать, что при средней и тяжелой степени течения патологии ВНЧС у пациентов, независимо от их возраста ($p \geq 0,05$), отмечается нарушение приспособляемости к условиям существования, то есть состояние дезадаптации. Это, безусловно, неблагоприятно влияет на результат проводимого лечения. На основании этого специалисты рекомендуют в таких ситуациях привлекать к лечению пациентов, страдающих патологией ВНЧС, психолога, психотерапевта или клинического фармаколога [4, 17].

На рисунке 3 представлены сведения о клинической эффективности лечения патологии ВНЧС у обследованных пациентов трех групп. Проведенные лечебно-профилактические мероприятия, независимо от возраста пациентов ($p \geq 0,05$), были наиболее эффективны у лиц, страдавших легкой степенью тяжести патологии ВНЧС (рис. 4). Это связано с тем, что у них, по данным морфометрического индекса ВНЧС, отмечено наиболее благоприятное анатомическое строение ВНЧС.

Лица 2 группы, спустя месяц после лечения, практически не имели сенсорных и функциональных нарушений, за исключением наличия звуковых феноменов (хруст, щелканье) со стороны ВНЧС, а также некоторого затруднения при пережевывании пищи, так как известно, что ВНЧС, несомненно, претерпевает с возрастом определенные морфологические изменения (рис. 4), особенно при патологии окклюзии [9, 17]. Анализ значений СПСАФД у пациентов 2 группы, при благоприятном течения патологии ВНЧС в результате проведенного лечения, позволил отметить, что, несмотря на снижение интегрального показателя S СПСАФД (рис. 3), выявлены повышенные значения выраженности некоторых

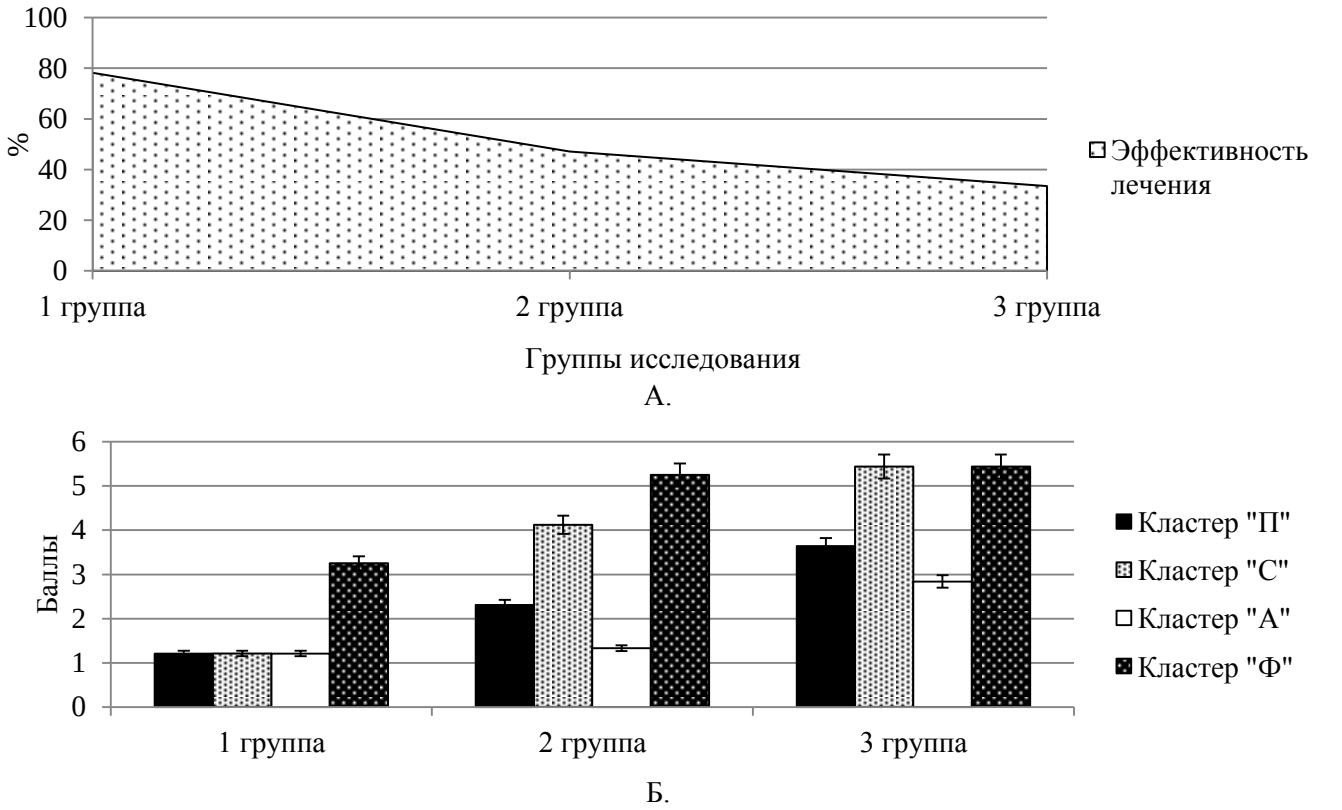


Рис. 3. Показатели эффективности лечения патологии ВНЧС на фоне ДСТ (%) у пациентов исследованных групп (А) и структура интегрального показателя S, определяющего выраженность симптомов заболевания в отдельных кластерах при исследовании СПСАФД у обследованных пациентов спустя месяц после завершения лечебно-профилактических мероприятий (Б) (баллы).

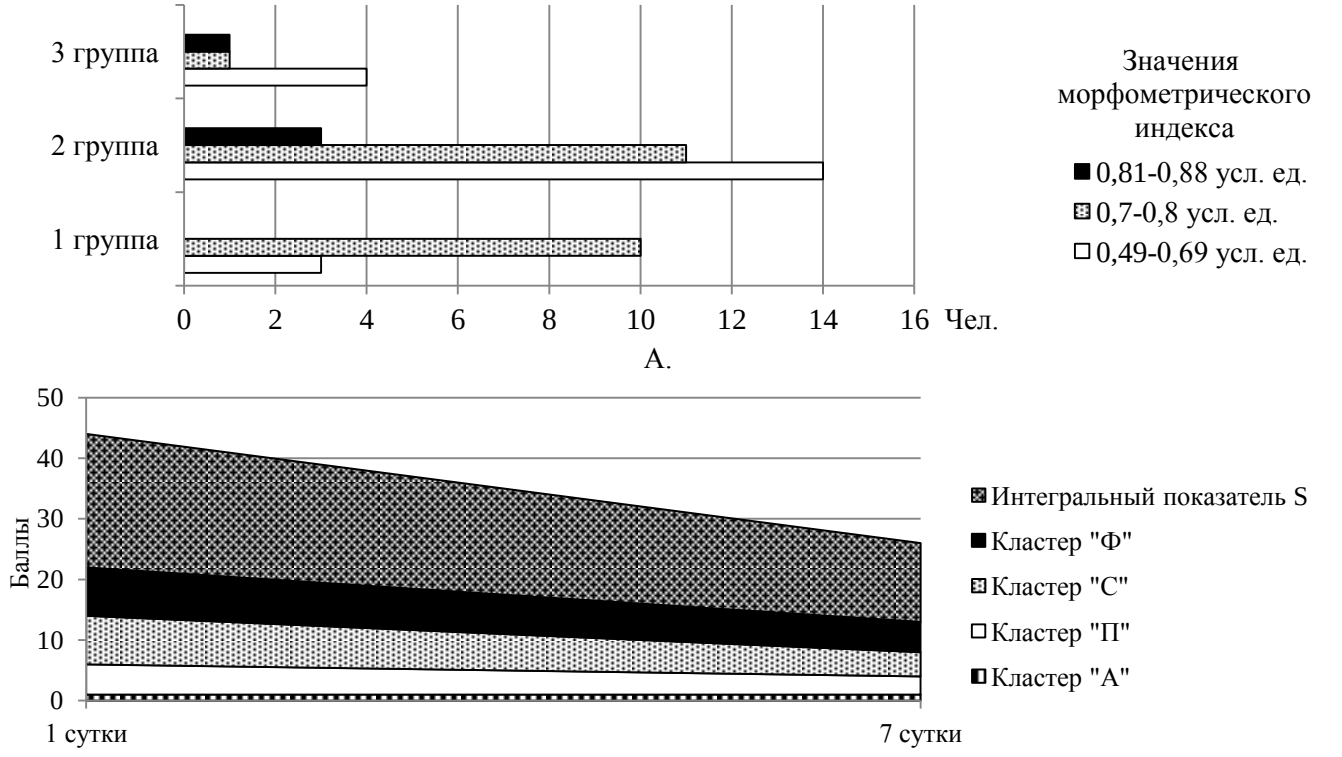


Рис. 4. Распределение пациентов в исследованных группах в зависимости от показателя значений морфометрического индекса ВНЧС (а), (чел.) и динамика интегрального показателя S и выраженность симптомов патологии ВНЧС в процессе лечения в отдельных кластерах при исследовании СПСАФД у пациента Ш., 63 лет, из 3-й группы исследования (б), (баллы).

симптомов патологии ВНЧС в кластерах «Ф» и «С» (рис. 5). Это свидетельствовало о нарушении жевания, а также болевых ощущениях со стороны ВНЧС, очевидно, вследствие анатомических изменений в ВНЧС (рис. 4).

У пациентов 3 группы, несмотря на высокие значения интегрального показателя СПСАФД после лечения (рис. 2), отмечено достоверное снижение его значения ($p \leq 0,01$), что свидетельствовало о положительной динамике клинической картины патологии ВНЧС по самооценке состояния своего здоровья пациентами. Очевидно, имеющиеся у них анатомические изменения ВНЧС (рис. 4) не позволяли в полной степени купировать имеющиеся симптомы со стороны ВНЧС. Отмечено, что у лиц 3 группы, кроме выявляемых повышенных значений выраженности симптомов патологии ВНЧС в кластерах «Ф» и «С», сохранялись повышенные значения симптоматики, входящей в кластер «П», связанные с длительностью течения патологии ВНЧС и меньшей эффективностью ее лечения, что обусловливало у них наличие тревоги за результат лечения (рис. 3). Этим объясняются стабильно высокие интегральным показатели СПСАФС, а также повышенные показатели СПСАФД в кластере «П» на всем протяжении наблюдения за пациентами 3 группы исследования (рис. 4).

Таким образом, в ходе проведенного клинического исследования установлена корреляция между показателями СПСАФД, степенью тяжести течения патологии ВНЧС на фоне ДСТ ($r=0,52$; $p \leq 0,05$), а также эффективностью лечения рассматриваемой патологии ($r=0, 36$; $p \leq 0,05$), что свидетельствует о важности показателей личностного реагирования на болезнь в оценке проявлений заболеваний ВНЧС и эффективности их лечения.

Таким образом, использование СПСАФД при заболеваниях ВНЧС, в том числе протекающих на фоне ДСТ, позволило выявить особенности психологической адаптации пациентов к рассматриваемой патологии, а также оценить личностное реагирование на заболевание. Получены достоверные различия в личностном реагировании на болезнь патологии ВНЧС в зависимости от степени тяжести ее течения и эффективности лечения, а также анатомических изменениях в ВНЧС, обусловленных возрастом пациента, патологией ВНЧС и окклюзии. Обычно при эффективном лечении патологии ВНЧС легкой степени тяжести на фоне ДСТ не создает пациентам каких либо проблем и не вызывает психологических изменений. В основном во время острого периода их беспокоит только болевой синдром и обусловленные им функциональные нарушения, после купирования которого показатели СПСАФД нормализуются. Значение интегрального показателя S, определяющего выраженность СПСАФД во всех его кластерах, при патологии ВНЧС легкой степени обычно не превышает 17-19 баллов, а после лечения 5-7 баллов. У лиц, страдающих патологией ВНЧС средней тяжести на фоне ДСТ, значение интегрального показателя S составляло на момент обращения пациента к врачу в среднем 21-22 балла, особенно за счет кластеров «С» и «Ф», что свидетельствует о затруднениях, которые, согласно самооценке, обусловлены нарушением функции жевания и болевым синдромом. При эффективном лечении патологии ВНЧС, несмотря на снижение интегрального показателя СПСАФД в этой группе пациентов, сохранялись повышенные значения показателей в кластерах «Ф» и «С», что свидетельствует о проблемах с жеванием и болевых ощущениях со стороны ВНЧС, которые могут быть обусловлены анатомическими изменениями ВНЧС. Анализ внутренней картины болезни при патологии ВНЧС тяжелой степени на фоне ДСТ показал, что у таких людей имеется состояние дезадаптации (интегральный показатель S=24-25 баллам) не только при их первичном обращении к врачу (наличие болевого синдрома, затруднения жевания), но и после успешной стоматологической реабилитации. Это обусловлено сохраняющимися дисфункциональными изменениями со стороны ВНЧС (повышенные значения в кластерах «Ф» и «С»). Кроме того, у таких пациентов диагностируются повышенные значения в кластере «П», которые обусловливаются психологическими переживаниями, связанными с длительностью течения патологии ВНЧС, незначительной эффективностью ее лечения, что и определяет у них наличие тревоги за результат лечения. У таких лиц значение интегрального показателя S, определяющего выраженность СПСАФД, независимо от возраста, даже при благоприятном лечении обычно превышает 16-17 баллов, что определяет целесообразность привлечения к их лечению психолога, психотерапевта или клинического фармаколога. Таким образом, представляется, что рациональное использование в клинической стоматологии методики анализа СПСАФД дает возможность его коррекции и является одним из важных направлений в повышении удовлетворенности пациентов качеством стоматологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Бабич В.В., Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А.* Реабилитационный потенциал организма у больных пожилого и старческого возраста с проявлениями болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 7-8. – С. 35-37. [*Babich V.V., Jor-*

danshvili A.K., Ryzhak G.A. Rehabilitation potential of the organism in elderly and senile manifestations pain dysfunction of the temporomandibular joint. Klinicheskaya gerontologiya. 2014; 20(7-8): 35-37 (in Russ.)].

2. *Гайворонский И.В., Сериков А.А., Иорданишвили А.К., Гайворонская М.Г., Солдатова Л.Н.* Височно-нижнечелюстной сустав: морфология и клиника дисфункции. – СПб. : Изд-во «Элмор», 2013. – 135 с. [*Gayvoronskiy I.V., Serikov A.A., Iordanishvili A.K., Gayvoronskaya M.G., Soldatova L.N.* Temporomandibular joint: morphology and dysfunction clinic. SPb. : Izd-vo «Elmor»; 2013: 135 (in Russ.)].
3. *Дмитриева–Носова В.Ф.* Рациональное использование препаратов системного действия в комплексной терапии стоматологических заболеваний // Основы клинической стоматологии / Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – М. : Медицинская книга, 2010. – С. 419-433. [*Dmitriyeva–Nosova V.F.* Rational use of drugs of systemic action in the complex therapy of dental diseases. in Basics of clinical dentistry. A.K. Iordanishvili, editor. – M. : Meditsinskaya kniga; 2010: 419-433 (in Russ.)].
4. *Иванов А.С., Богдашева Н.И., Самсонов В.В., Иорданишвили А.К.* Медико-социальный и психосоматический статус геронтостоматологических больных // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 714-716. [*Ivanov A.S., Bogdasheva N.I., Samsonov V.V., Iordanishvili A.K.* Medico-social and psychosomatic status of gerontostomatologic patients. Uspekhi gerontologii. 2013; 26(4): 714-716 (in Russ.)].
5. *Иорданишвили А.К., Удальцова Н.А., Самсонов В.В., Сериков А.А., Рыжак Г.А.* Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторно-поликлинических учреждениях. – СПб. : Нордмедиздат, 2012. – 132 с. [*Iordanishvili A.K., Udal'tsova N.A., Samsonov V.V., Serikov A.A., Ryzhak G.A.* Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint in outpatient clinics. SPb. : Nordmedizdat; 2012: 132 (in Russ.)].
6. *Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А.* Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. – СПб. : МАНЭБ – Нордмедиздат, 2011. – 134 с. [*Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Ryzhak G.A.* Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles in elderly and senile people. SPb. : MANEB – Nordmedizdat; 2011: 134 (in Russ.)].
7. *Иорданишвили А.К.* Основы стоматологической артрологии: учебное пособие. – СПб. : Изд-во «Человек», 2018. – 176 с. [*Iordanishvili A.K.* Basics of dental arthrology: a tutorial. SPb. : Izd-vo «CHelovek»; 2018: 176 (in Russ.)].
8. *Иорданишвили А.К.* Клиническая ортопедическая стоматология. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 248 с. [*Iordanishvili A.K.* Clinical orthopedic dentistry. M. : MEDpress-inform; 2007: 248 (in Russ.)].
9. *Иорданишвили А.К., Самсонов В.В.* Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп // Экология и развитие общества. – 2012. – № 3 (5). – С. 73-74. [*Iordanishvili A.K., Samsonov V.V.* Characteristics of tooth loss in people of different age groups. Ekologiya i razvitiye obshchestva. 2012; (3(5)): 73-74 (in Russ.)].
10. *Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Сериков А.А., Самсонов В.В., Рыжак Г.А.* Пептидная биорегуляция репаративного остеогенеза и остеоинтеграции: миф, реальность или перспективное будущее // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2015. – № 1 (31). – С. 25-30. [*Iordanishvili A.K., Slugina A.G., Serikov A.A., Samsonov V.V., Ryzhak G.A.* Peptide bio reparative osteogenesis and osseointegration: myth, reality or a promising future. Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii. 2015; (1(31)): 25-30 (in Russ.)].
11. *Иорданишвили А.К., Овчинников К.А., Солдатова Л.Н., Сериков А.А., Самсонов В.В.* Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 31-37. [*Iordanishvili A.K., Ovchinnikov K.A., Soldatova L.N., Serikov A.A., Samsonov V.V.* Optimization of diagnosis and assessment of effective treatmentof diseases of the temporomandibular joint and masticatory musclesin dental practice. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015; 7(4): 31-37 (in Russ.)].
12. *Иорданишвили А.К., Сериков А.А., Овчинников К.А.* Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава и дисплазии соединительной ткани // Институт стоматологии. – 2016. – Т. 71, № 2. – С. 57-59. [*Iordanishvili A.K., Serikov A.A., Ovchinnikov K.A.* Evaluation intraarticular injection of hyaluronic acid at diseases temporomandibular joint and connective tissue dysplasia. Institut stomatologii. 2016; 71(2): 57-59 (in Russ.)].
13. *Иорданишвили А.К., Сериков А.А.* Стоматологическая артрология как междисциплинарная проблема: методологические аспекты диагностики заболеваний // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 1 (82). – С. 20-26. [*Iordanishvili A.K., Serikov A.A.* Dental arthrology as interdisciplinary problem: methodological aspects of a disease diagnosing. Parodontologiya. 2017; 22(1(82)): 20-26 (in Russ.)].
14. *Иорданишвили А.К., Толмачев И.А., Альшевский В.В., Поленс А.А., Сериков А.А.* Клинико-экспертные аспекты лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторных медицинских организациях // Медицинская экспертиза и право. – 2012. – № 6. – С. 34-39. [*Iordanishvili A.K., Tolmachev I.A., Al'shevskiy V.V., Polens A.A., Serikov A.A.* Clinical and expert aspects of the treatment of diseases of the temporomandibular joint in outpatient medical organizations. Meditsinskaya ekspertiza i pravo. 2012; (6): 34-39 (in Russ.)].
15. *Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А., Самсонов В.В., Солдатова Л.Н.* Лечение заболеваний височно-

нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста: методич. рекомендации. – СПб. : Нордмедиздат, 2012. – 10 с. [*Iordanishvili A.K., Ryzhak G.A., Samsonov V.V., Soldatova L.N.* Treatment of diseases of the temporomandibular joint in the elderly and senile age: method. recommendations. SPb. : Nordmedizdat; 2012: 10 (in Russ.)].

16. *Костур Б.К.* Возрастные показания к выбору комплекса методов исследования функции жевательного аппарата: метод. рекомендации. – Л. : Медицина, 1978. – 32 с. [*Kostur B.K.* Age indications for the choice of a set of methods for the study of the function of the chewing apparatus: method. recommendations.. L. : Meditsina; 1978: 32 (in Russ.)].
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20 июля 2007 г. № 488 «Об утверждении Административного регламента Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated July 20, 2007 No. 488 “On approval of the Administrative Regulations of the Federal Service for Supervision in the Sphere of Health and Social Development for issuing permits for the use of new medical technologies” (in Russ.)].
18. *Рубинов И.С.* Физиологические основы стоматологии. – Л. : Медицина, 1970. – 333 с. [*Rubinov I.S.* Physiological basis of dentistry. L. : Meditsina; 1970: 333 (in Russ.)].
19. *Савченко Р.К., Ивасенко П.И.* Синдром соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава // Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: рук-во для врачей / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб. : СпецЛит, 2007. – С. 268-272. [*Savchenko R.K., Ivasenko P.I.* The syndrome of connective tissue dysplasia of the temporomandibular joint. in Diseases, injuries and tumors of the maxillofacial area: a guide for doctors. A.K. Iordanishvili, editor. SPb. : SpetsLit; 2007: 268-272 (in Russ.)].
20. *Соловьёв М.М., Ярёменко А.И., Исаева Е.Р., Малкова Е.Е., Орехова Л.Ю., Фадеев Р.А., Ткаченко Т.Б., Накатис Я.А., Трофимов В.И., Седов В.М., Трезубов В.Н., Антонова И.Н., Потапчук А.А., Соловьева А.М., Васильев С.В., Соловьев М.Мих., Карпищенко С.А., Хацкевич Г.А., Калакуцкий Н.В., Горбачева И.А., Шапорова Н.Л., Алехова Т.М., Ванчакова Н.П.* Использование «Синдрома психосенсорно-анатомо-функциональной дезадаптации» в лечебно-диагностическом, учебно-образовательном и воспитательном процессах: пособие для преподавателей и врачей / Под ред. С.Ф. Багиенко, А.И. Ярёменко, А.А.Скоромца. – СПб. : Изд-во СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2015. – 36 с. [*Solov'yëv M.M., Yaryomenko A.I., Isayeva E.R., Malkova E.E., Orekhova L.Yu., Fadeyev R.A., Tkachenko T.B., Nakatis YA.A., Trofimov V.I., Sedov V.M., Trezubov V.N., Antonova I.N., Potapchuk A.A., Solov'yeva A.M., Vasil'yev S.V., Solov'yev M.Mikh., Karpishchenko S.A., Khatskevich G.A., Kalakutskiy N.V., Gorbacheva I.A., Shaporova N.L., Alekhova T.M., Vanchakova N.P.* The use of “Psychosensory-anatomical-functional-disadaptation syndrome ” in the medical-diagnostic, educational, educational process: a manual for teachers and doctors. S.F. Bagiyenko, A.I. Yaryomenko, A.A. Skoromets, editors. SPb. : Izd-vo SPb GMU im. akad. I.P. Pavlova; 2015: 36 (in Russ.)].
21. *Соловьёв М.М., Орехова Л.Ю.* Симпозиум «Первые итоги апробации использования синдрома психосенсорно-функциональной дезадаптации в стоматологии и смежных дисциплинах // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 2 (71). – С. 40. [*Solov'yov M.M., Orekhova L.Yu.* Symposium “first results of testing the use of psychosensory-functional-disadaptation syndrome in dentistry and related disciplines. Parodontologiya. 2014; 19(2(71)): 40 (in Russ.)].
22. *Цимбалистов А.В., Жданюк И.В., Иорданишвили А.К.* Стоматологическая реабилитация: ошибки и осложнения. – СПб. : Нордмедиздат, 2011. – 144 с. [*Tsimbalistov A.V., Zhdanyuk I.V., Iordanishvili A.K.* Dental rehabilitation: errors and complications. SPb. : Nordmedizdat; 2011: 144 (in Russ.)].
23. *Ahn S.J., Lee S.J., Kim T.W.* Orthodontic effects on dentofacial morphology in women with bilateral TMJ disk displacement // Angle Orthod. – 2007. – Vol. 77, N 2. – P. 288-295. – DOI: 10.2319/0003-3219(2007)077[0288:OEODMI]2.0.CO;2.
24. *Farman A.G., Scarfe W.C.* The basics of maxillofacial cone beam computed tomography // Seminars in Orthodontics. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 2-13. – DOI: 10.1053/j.sodo.2008.09.001.

УДК 616.8-053.36-07:616.45-001.1/.3 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/04**

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТ-МАРКЕРОВ НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© Краснорцкая О.Н.[1], Леднева В.С.[2], Голосная Г.С.[3]

[1] Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, [2] кафедра факультетской педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; [3] Городская клиническая больница № 13, Москва

E-mail: onkrasnorutckaja@rambler.ru

Патологическое состояние здоровья новорожденного или ребенка в раннем неонатальном периоде является проявлением комплексного воздействия различных факторов во время беременности и родов, которые требуют детального анализа и представляют большой научно-клинический интерес. Для оценки факторов риска и динамики клинических проявлений последствий перинатального поражения нервной системы проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов по шкале оптимального течения беременности и шкале оптимального течения родов. На основании этого представляется актуальным возможность построения наиболее чувствительных и достоверно значимых связей маркеров и индексов течения беременности и родов у женщин с различной степенью выраженности последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей.

Ключевые слова: перинатальное поражение, центральная нервная система, неврологический синдром, тест-маркер.

EVALUATION OF SENSITIVITY OF SCREENING TEST MARKERS FOR THE PREDICTION OF CONSEQUENCES OF PERINATAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN

Krasnorutskaya O.N.[1], Ledneva V.S.[2], Golosnaya G.S.[3]

[1] Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, [2] Department of Faculty Pediatrics of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh; [3] City Clinical Hospital N 13, Moscow

Pathological health of a newborn or a child in the early neonatal period is a manifestation of the complex effects of various factors during pregnancy and childbirth, which require the detailed analysis and are of great scientific and clinical interest. To assess the risk factors and dynamics of clinical manifestations of the consequences of perinatal damage to the nervous system, the somatic health of women, reproductive and gynecological history, features of the course and complications of pregnancy and childbirth were evaluated on the scale of the optimal course of pregnancy and the scale of the optimal course of childbirth. On the basis of this, it is important to build the most sensitive and reliably significant relationships of markers and indices of pregnancy and childbirth in women with different degrees of severity of the consequences of central nervous system perinatal lesions in children.

Keywords: perinatal lesion, Central nervous system, neurological syndrome, test token.

Несмотря на то что беременность и роды являются наиболее естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, эти основополагающие процессы крайне ранимы и подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям [4, 7, 9]. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения. Изучение акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко. Однако те или иные девиации в течении этих процессов не всегда можно считать патологическими. В рамках доктрины неврологии развития в условиях раннего перинатального периода допустима более эффективная для рассмотрения клинических явлений дихотомия оптимального и субоптимального течения как беременности, так и родов в целом с выделением различных разновекторных групп индексов [11, 15, 16].

Для отнесения явления к оптимальному или субоптимальному разрабатываются шкалы (скрининг тест-системы, тест-маркер) оптимальности; субоптимальные показатели оцениваются с точки зрения кумулятивного риска, при этом переводят результаты в статистически достоверную верификацию. Оптимальность представляет собой более узкое понятие, чем нормальность [1, 13, 19]. Принцип оптимальности позволяет использовать гибкие шкалы оптимальности в зависимости от целей и задач, стоящих перед врачом и исследователем.

Исследования потенциального влияния на развивающийся плод различных факторов в пе-

риод беременности остаются предметом большого научно-клинического и общественного интереса [2, 6, 16]. Особой проблемой является проведение исследований в области измерения влияния различных социально-адаптационных маркеров на течение беременности и родов [3, 7, 20]. Сама по себе беременность – это уникальный жизненный опыт, который порождает широкий круг проблем, не измеряющихся в общих инструментах, предназначенных для стандартной клинической оценки [4, 9, 15, 16]. Кроме того, определенную долю в формировании полноценной картины искомого результата влекут за собой различные социально-бытовые условия, стресс, физическая нагрузка и психологический анамнез женщины. Безусловно, состояние женщины в период беременности и родов влияет на дальнейшее развитие плода, формирование его патологий и потенциала устойчивости к воздействию внешних и внутренних факторов среды [8, 16]. Современными исследователями применяются различные скрининг-шкалы течения беременности и родов. Европейская медицинская ассоциация с 1995 года формирует PES-шкалы для проведения скрининг-анализа беременных женщин на предмет выявления рисков различных состояний будущего ребенка [19].

В Университете Джона Хопкинса (Johns Hopkins Universite, USA. Department of population, family and reproductive health) каждые 3 года редактируется PES-Breif шкала, состоящая из 20 вопросов, отражающих основные индексы течения беременности у женщины. В настоящее время в России лишь в сравнительно ограниченных вариантах используются адаптированные скрининг-тесты шкала оптимального течения беременности (ШОТБ) и шкала оптимального течения родов (ШОТР) [16, 18, 19], задачи которых носят более статистико-информационный смысл чем реальная помощь, направленная на раннюю диагностику различных патологий новорожденных.

На основании этого представляется актуальным возможность построения наиболее чувствительных и достоверно значимых связей маркеров и индексов течения беременности и родов у женщин с различной степенью выраженности последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей.

Цель исследования: изучить факторы риска, структуру и степень выраженности клинических проявлений последствий перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное Этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 6 от 19 октября 2013 года), на базе отделения раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница № 1», НИИ ЭБМ ВГМА им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 2» в рамках выполнения базового Государственного задания по научно-исследовательской деятельности ВГМА им. Н.Н. Бурденко на период 2013-2015 гг. (утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 апреля 2013 года № 281): Закономерности морфо- и иммуногенеза в клинической и экспериментальной практике. Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания добровольного информированного согласия.

В ходе исследования было обследовано 419 пациентов в возрасте от 0 до 6 месяцев, из них мальчики составили 52%, девочки – 48%. В основную группу вошли 336 пациентов первого года жизни, находившихся на стационарном лечении по поводу последствий перинатального поражения нервной системы различной степени тяжести, в контрольную группу – 83 условно здоровых ребенка. Дети контрольной группы проходили осмотр педиатра в рамках стандартного обследования в регламентированные периоды наблюдения на этапе амбулаторно-поликлинического обслуживания. Обязательным условием включения пациентов контрольной группы явилось отсутствие отклонений в физическом и нервно-психическом развитии ребенка (НПР), постановки на учет у невролога и получения медикаментозной терапии по поводу неврологических отклонений на первом году жизни. Все дети были разделены на две подгруппы пациентов с учетом возрастного показателя: основная группа – 163 ребенка (48%) в возрасте от 1 до 3 мес. и 173 пациента (52%) в возрасте 4-6 мес., контрольная группа – в возрасте от 1 до 3 мес. – 43 (52%) ребенка и 40 (48%) детей в возрасте 4-6 мес. Первый возрастной период характеризуется снижением нейрональных потерь и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики неврологического дефицита (НД) ребенка. Во второй возрастной период происходит рост дистрофически измененных нейронов, разрыв синаптических связей, нарушение взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину

неврологических симптомов на данном этапе с одной стороны при отсутствии адекватной терапии или закрепление положительного результата, полученного на более раннем этапе.

Для оценки факторов риска и динамики клинических проявлений последствий перинатального поражения нервной системы проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов по шкале ШОТБ и шкале ШОТР [16, 18, 19, 20].

При положительном ответе на каждый вопрос шкалы суммируется количество баллов от 1 до 4, при отрицательном ответе – балл равен 0. По завершению опроса выявляются оптимальные (для ШОТБ – 27 ≤ 29 баллов, для ШОТР – 62 ≤ 69 баллов) и субоптимальные (для ШОТБ – 30 ≤ баллов, для ШОТР – 70 ≤ баллов) варианты течения беременности и родов.

Также для объективности установления степени тяжести перинатального поражения ЦНС учитывалось количество баллов по шкале Апгар при рождении обследуемого. Степень тяжести последствий перинатального поражения ЦНС устанавливалась на основании осмотра невролога и оценки неврологического статуса ребенка, по результатам которых формировался перечень доминирующих клинических симптомов у пациентов по выраженности степени тяжести поражения ЦНС. Анализ индивидуального физического развития обследуемых детей проводили с использованием Z-оценок (масса тела, возраст, размер окружности головы) и центилей (7 центильных коридоров) по утвержденной ВОЗ стандартной программе WHO AnthroPlus [19], что позволяло оценивать однородность исследовательских групп по изучаемым критериям и маркерам. Полученные данные Z-оценки соотносились следующим образом: 0,672 ≤ 0,676 – «нормальное» (по ВОЗ) физическое развитие; -1,28 ≤ 0,671 и 0,677 ≤ 1,28 – физическое развитие «ниже…» и «выше среднего» (по ВОЗ) соответственно; -1,89 ≤ -1,29 и 1,29 ≤ 1,89 – физическое развитие «низкое» и «высокое» (по ВОЗ) соответственно; ƶ ≤ -1,9 и 1,9 ≤ ƶ – соответственно «очень низкое» и «очень высокое» (по ВОЗ) физическое развитие [20].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, IBM SPSS Statistics 17.0 for Windows. Для проверки формы распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде средних значений и их стандартной ошибкт (M±m). Сравнение количественных переменных при стандартном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента, множественное сравнение групп проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне t<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ паспортов новорожденных установил следующие проявления перинатального поражения ЦНС у обследованных детей: гипоксическое поражение нервной системы встречалось у 289 детей, что составило 86% случаев, травматическое повреждение нервной системы у 3 детей (1%), токсикометаболические нарушения функции нервной системы у 26 детей (7,7%), последствия перинатальных инфекционных заболеваний ЦНС у 18 детей (5,3%).

Таким образом, гипоксическо-ишемическое воздействие на нервную систему детей являлось ведущим (86%) типом в общей структуре этиологии поражения.

Для анализа факторов риска и динамики клинических проявлений перинатального поражения ЦНС на первом году жизни у детей проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов на основе ШОТБ и ШОТР, результаты которых представлены в таблице 1. С оптимальным течением по обеим шкалам была группа 1, с субоптимальным – группа 2.

Балльно-процентное изучение акушерско-гинекологического анамнеза в исследовании свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко. Однако не всегда те или иные факторы могут быть отнесены к патологическим. Так, наибольшую долю в формировании показателя ШОТБ (субоптимальный вариант) носили социальные факторы матери (наличие у женщин в анамнезе стажа курения, хронических и острых соматических и/или гинекологических заболеваний) – 24±2 балла (61%) и критерии текущей беременности (ранний токсикоз (в срок до 12 недель беременности), гестоз второй половины беременности, угроза прерывания в I триместре, хроническая гипоксия плода, родоразрешение путем кесарева сечения) – 6±1 балла (34%). При этом изменения параметрических данных состояния женщины во время беременности не оказывали выраженного влияния на формирование итогового суммарного балла шкалы и составляли в общей доле не более 8-9%.

Динамика субоптимального показателя ШОТР складывалась в основном из маркеров состояния плода во время родов (14±2 балла, 33%), течения самих родов (15±1 балл, 34%) и суммар-

ного индекса инструментальных показателей матери (14±2 балла, 33%), но ярко выраженного доминирования какого-либо из показателей выявлено не было. Пациенты с оптимальным уровнем баллов ШОТБ и ШОТР были отнесены к контрольной группе исследования.

Установленные приоритеты в критериях ШОТБ и ШОТР являются факторами риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей, потенцируя диффузную ишемию с каскадом биохимических реакций, приводящих в конечном итоге к двум вариантам развития событий: пикнозу и/или апоптозу, которые, собственно, и обусловливают последствия перинатального поражения нервной системы.

Анализ физического развития детей в исследовании представлен в таблице 2. Полученные результаты свидетельствуют, что физическое развитие детей в исследовании было в большей степени высоким (34,1%) или низким (31,4%). Количество пациентов с нормальным значением физического развития по Z-оценке было минимальным (19,8%), и все они соответствовали контрольной группе исследования.

Полученные результаты оценки анамнестических данных детей представлены в таблице 3.

Таблица 1

Показатели оптимальности течения беременности и родов в исследовании

Группы критериев	ШОТБ		Группы критериев	ШОТР	
	группа 1 (SD / %)	группа 2 (SD / %)		группа 1 (SD / %)	группа 2 (SD / %)
Социальные факторы	20±2 / 58%	24±2 /61%	Состояние плода	22±2 / 33%	14±2 / 33%
Анамнез предыдущих беременностей	3±1 /8%	4±1 / 11%	Индекс родов	24±1 / 34%	15±1 / 34%
Индекс текущей беременности	6±1 / 34%	11±2 / 28%	Индекс инструментальных показателей матери	22±1 / 33%	14±2 / 33%
Суммарный итог	29±2 / 100%	39±4 / 100%	Суммарный итог	67±4 / 100%	43±14 / 100%

Примчание: SD – абсолютное число баллов при анализе шкал, % – относительная доля величины баллов при анализе шкал.

Таблица 2

Оценка физического развития у пациентов в исследовании

Центильный коридор	Значения перцентилей	Z-оценка	Оценка	Количество обследуемых n (%)
4 5	25-70	0,674	нормальные значения	83 (19,8%)
3 6	10-25 75-90	-1,28 1,28	ниже/выше среднего	136 (32,4%)
2 7	3-10 90-97	-1,89 1,89	низкие/высокие	143 (34,1%)
1 8	ниже 3 выше 97	ниже -1,89 выше 1,89	очень низкие/очень высокие	57 (13,7%)

Таблица 3

Оценка анамнестических данных детей в исследовании

Анамнестический критерий	Количество обследуемых	
	основная группа n (%)	контрольная группа n (%)
Удовлетворительное состояние при рождении	211 (62,7%)	83 (100%)
Среднетяжелое состояние при рождении	85 (25,2%)	0
Тяжелое состояние при рождении	40 (11,8%)	0
Реанимационные мероприятия с последующей ИВЛ от 2 до 7 суток	6 (1,8%)	0
Доношенность	285 (84,8%)	59 (71,1%)
Недоношенность I степени (34-37 недель гестации)	35 (10,4%)	24 (28,9%)
Недоношенность II степени (29-33 недели гестации)	12 (3,6%)	0
Недоношенность III степени (менее 29 недель гестации)	4 (1,2%)	0
Оценка по шкале Апгар (1-3 по Апгар)	40 (11,9%)	0
Оценка по шкале Апгар (3-6 по Апгар)	121 (35,7%)	0
Оценка по шкале Апгар (7-10 по Апгар)	175 (53,4%)	83 (100%)

Таким образом, на основании полученных данных анализа факторов риска, структуры и динамики клинических проявлений и инструментальных методов исследования у детей первого года жизни можно утверждать о вариабельности выбранных параметров оценки, способных отразить степень выраженности последствий поражения центральной нервной системы.

Все обследованные дети в соответствии с рекомендациями монографии Л.Т. Журба, Е.М. Мастюковой [5] разделены на группы по степени выраженности неврологического дефицита. Максимальная сумма по шкале возрастного развития соответствует 30 баллам и равна оценке «условно здоров». Суммарную оценку 27-29 баллов на одном возрастном этапе можно расценивать как вариант возрастной нормы. Но необходимо учитывать, что если ребенок теряет 3 балла по показателям какой-либо одной функции или из-за наличия факторов риска в отношении нарушений дальнейшего развития или возможности выявления локальных нарушений зрения, слуха и других функций, то такой ребенок нуждается в динамическом наблюдении.

Таким образом, балльное распределение по степени тяжести поражения составило: от 30 до 27 баллов – «условно здоровые». Детей, набравших не менее 27 баллов, мы отнесли к группе «норма» – группа сравнения. Детей, набравших от 26 до 22 баллов, отнесли к группе с легкой степенью неврологического дефицита. При сумме баллов от 21 до 14 баллов установлена средняя степень неврологического дефицита. Детей, набравших 13 баллов и менее, отнесли к группе с тяжелой степенью неврологического дефицита. Общая итоговая картина распределения представлена в таблице 4.

Стоит отметить, что разделение по возрастам в группе условно здоровых детей не имело практического значения.

Анализ частоты встречаемости выявленных нарушений нервно-психического развития детей у пациентов основной группы исследования по возрастам в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита представлен в таблице 5.

На основании полученных результатов анализа клинических синдромов установлено, что вне зависимости от возраста обследования частота встречаемости синдромов нарастала с усилением выявленной степени тяжести поражения ЦНС. При этом в группе пациентов 1-3 месяца доминировал вне зависимости от степени тяжести синдром двигательных расстройств (58,4%) в сочетании с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (47,6%). В тяжелой

Таблица 4

Распределение обследуемых детей по баллам выраженности неврологического дефицита

Возрастные группы	Условные здоровые n (%)	Легкая степень НД n (%)	Средняя степень НД n (%)	Тяжелая степень НД n (%)
1-3 мес.	41 (49%)	60 (47%)	58 (49%)	45 (46%)
4-6 мес.	42 (51%)	62 (53%)	60 (51%)	51 (54%)
общий итог	83 (100%)	122 (100%)	118 (100%)	96 (100%)

Таблица 5

Частота неврологических синдромов у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести и возрастной группы исследования

Клинический синдром	Группа легкой степени поражения ЦНС (n=112)		Группа средней степени поражения ЦНС (n=118)		Группа тяжелой степени поражения ЦНС (n=96)	
	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)
Синдром двигательных расстройств (n)	7 (12%)	4 (6%)	15 (26%)	16 (27%)	21 (47%)	17 (33%)
Постгипоксическое расширение желудочков (n)	2 (3%)	1 (1,5%)	7 (12%)	3 (5%)	13 (29%)	5 (10%)
Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций (n)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	4 (7%)	8 (13%)	4 (8%)	6 (12%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (n)	7 (12%)	0 (0%)	19 (33%)	0 (0%)	6 (13%)	1 (2%)
Синдром задержки психомоторного развития (n)	0 (0%)	2 (3%)	1 (1,7%)	9 (15%)	2 (4%)	12 (24%)

степени поражения ЦНС добавлялся синдром постгипоксического расширения желудочков (26,3%). Ведущим неврологическим синдромом возрастной группы 4-6 месяцев являлся синдром двигательных расстройств (34,7%) и синдром задержки психомоторного развития (31,9%) вне зависимости от степени тяжести поражения ЦНС.

Таким образом, на основании полученных результатов оценки дифференциальных критериев обследования детей можно сделать вывод о том, что степень тяжести поражения ЦНС зависела от комплексного сочетания достоверных ($p<0,05$) изменений параметров в исследовании. Легкое поражение ЦНС формировалось из сочетания степени выраженности НД – 23±2 балла ($p<0,05$), динамики течения беременности и родов – 62±4% и 57±2% соответственно ($p\leq0,05$). Средняя степень поражения объединяла в себе выраженности НД – 18±3 балла ($p<0,05$), ШОТБ и ШОТР – 51±3% и 42±2% соответственно ($p\leq0,05$). Для тяжелой формы поражения ЦНС была характерна НД в 11±3 балла ($p\leq0,05$), ШОТБ – 32±3% ($p\leq0,05$) и ШОТР – 31±2% ($p\leq0,05$). При этом оценка физического развития детей в исследовании по возрастным группам полностью соответствовала выявленной степени тяжести поражения ЦНС: легкая – 1,1±0,2 у.е. (74±4‰, $p\leq0,05$); средняя – 1,5±0,3 у.е. (86±3‰, $p\leq0,05$) и тяжелая – 1,9±0,3 у.е. (93±2‰, $p\leq0,05$), что отражалось в проявлении выраженности синдрома двигательных расстройств (от 0,18 до 0,76) и синдрома задержки психомоторного развития (от 0,09 до 0,37).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В.* Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7-13. [*Afanasyeva N.V., Strizhakov A.N.* Outcomes of pregnancy and labor in fetoplacental insufficiency of various severity. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004; 13(2): 7-13 (in Russ.)].
2. *Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В., Боронина И.В., Неретина А.Ф., Балакирева А.И.* Нерешенные вопросы детской неврологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24-1 (195). – С. 5-7. [*Balakireva E.A., Krasnorutsky O.N., Kalmykova G.V., I.V. Boronina, Neretina A.F., Balakireva A.I.* Unresolved questions of children's neurology. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2014; (24-1(195)): 5-7 (in Russ.)].
3. *Барашнев Ю.И.* Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6-13. [*Barashnev Yu.I.* Hypoxic encephalopathy: hypotheses of the pathogenesis of cerebral disorders and the search for methods of drug therapy Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2002; (1): 6-13. (in Russ.)].
4. *Голосная Г.С.* Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 3. – С. 30-35. [*Golosnaya G.S.* Role of apoptosis inhibitors in diagnosis and prognosis of neonatal hypoxic brain damage outcome. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2005; 84(3): 30-35 (in Russ.)].
5. *Журба Л.Т., Мастюкова Е.М.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – М. : Медицина, 1981. – 272 с. [*Zhurba L.T., Mastyukova E.M.* Disturbance of psychomotor development of children of the first year of life. M. : Meditsina; 1981: 272 (in Russ.)].
6. *Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С.* Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 2. – С. 26-29. – DOI: 10.12737/4991. [*Krasnorutckaya O.N., Balakireva E.A., Zu'kova A.A., Dobrynina I.S.* Assessment of biochemical markers of perinatal injuries of central nervous system in the children. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014; 21(2): 26-29 (in Russ.)].
7. *Красноруцкая О.Н., Леднева В.С.* Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 175-179. DOI: 10.24110/0031-403x-2018-97-3-175-179. [*Krasnorutckaja O.N., Ledneva V.S.* Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2018; 97(3): 175-179 (in Russ.)].
8. *Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В.* Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994-2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 156-160. [*Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Peskova E.V.* Retrospective assessment of anthropometric measurements of children in Russia 1994-2012 according to the new WHO standards. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 94(1): 156-160 (in Russ.)].
9. *Петрухин А.С.* Неврология детского возраста. – М. : Медицина, 2004. – 783 с. [*Petrukhin A.S.* Neurology of childhood. M. : Meditsina; 2004: 783 (in Russ.)].
10. *Шимченко Е.В., Клещенко Е.И.* Нарушения физического развития у детей с различными исходами перинатального поражения головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. –

№ 1 (162). – С. 142-144. [*Shimchenko E.V., Kleshenko E.I. Physical* development disorders of children with different outcomes of perinatal brain lesions. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2017; (1(162)): 142-144 (in Russ.)].

11. *Alder J., Fink N., Bitzer J., Hosli I., Holzgreve W.* Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2007. – Vol. 20, N 3. – P.189-209. – DOI: 10.1080/14767050701209560
12. *DaCosta D., Brender W., Larouche J.* A prospective study of the impact of psychosocial and lifestyle variables on pregnancy complications // J Psychosom Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 19, N 1. – P. 28-37. – DOI: 10.3109/01674829809044218
13. *de Onis M., Garza C., Onyango A.W., Rolland-Cachera M.F.; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.* WHO growth standards for infants and young children // Arch Pediatr. – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 47-53. – DOI: 10.1016/j.arcped.2008.10.010.
14. *DiPietro J.A., Christensen K.A., Costigan K.A.* The pregnancy experience scale-brief version // J Psychosom Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 29, N 4. – P. 262-267. – DOI: 10.1080/01674820802546220.
15. *Esser S., Lampugnani M.G., Corada M., Dejana E., Risau W.* Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells // J Cell Sci. – 1998. – Vol. 111, Pt. 13. – P. 1853-1865.
16. *Kainer F., Prechtl H.F., Engele H., Einspieler C.* Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus // Early Hum Dev. – 1997. – Vol. 50, N 1. – P. 13-25.
17. *Lobel M.* Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes // J Behav Med. – 1994. – Vol. 17, N 3. – P. 225-272.
18. *Prechtl H.F.R* Continuity and change in early neural development. // Continuity in neural functions from prenatal to postnatal life / Prechtl H, editor. – Philadelphia, PA : J.B. Lippincott Co, 1984. – N 94. – P. 1-15.
19. *Prechtl H.F., Einspieler C., Cioni G., Bos A.F., Ferrari F., Sontheimer D.* An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9062. – P. 1361-1363. – DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10182-3.
20. WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic resourse]. // Access mode: http://www.who.int/growthref/tools/en/, free (21.04.2018).

УДК 616.34-008-007.271-018-053.2:612.434.018 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/05**

ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

© Пошехонова Ю.В.

Кафедра пропедевтики педиатрии
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк
E-mail: poshehonova@list.ru

Обследовано 134 ребенка с функциональной диспепсией (ФД) в возрасте от 5 до 15 лет. Наличие стигм дисплазии соединительной ткани и дизэмбриогенеза было выявлено в фенотипе 88,0% детей с ФД, при этом 6 и более стигм отмечено у 31,3% пациентов, чаще при язвенноподобном варианте. Среднее количество стигм у ребенка с ФД составило 5,0±0,3. У детей с ФД наблюдалась гиперинсулинемия, наиболее значительная при язвенноподобном и дискинетическом вариантах. Уровень кортизола в сыворотке крови у детей с ФД был в пределах нижней границы нормы, при этом гиперкортизолемия была характерна для больных язвенноподобным вариантом. У детей с множественными стигмами дисплазии соединительной ткани и дизэмбриогенеза выявлено пониженное содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови. Вероятно, это может обусловливать более тяжелое течение ФД у детей данной группы с высоким риском трансформации ее в хроническую патологию гастродуоденальной зоны.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дети, дисплазия соединительной ткани, дизэмбриогенез, инсулин, кортизол.

EFFECT OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA ON THE HORMONAL BACKGROUND OF CHILDREN WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Poshehonova J.V.

Department of Propedeutics of Pediatrics of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

134 children with functional dyspepsia (FD) at the age from 5 to 15 years were examined. The presence of connective tissue dysplasia and dysembryogenesis stigmata was revealed in the phenotype of 88.0 % of children with FD, 6 or more stigmas were observed in 31.3 % of patients, most often in ulcer-like dyspepsia. The average number of stigmas in a child with FD was 5.0 ± 0.3. In children with FD hyperinsulinemia was observed, the most significant in ulcer-like and dysmotility-like dyspepsias. The level of cortisol in the blood serum in children with FD was within the lower limit of normal, while hypercortisolemia was typical for patients with ulcer-like dyspepsia. In children with multiple stigmas of connective tissue dysplasia and dysembryogenesis, a low content of insulin and cortisol in the blood serum was detected. Probably, this may cause a more severe course of FD in children of this group with a high risk of its transformation into the chronic pathology of the gastroduodenal area.

Keywords: functional dyspepsia, children, connective tissue dysplasia, dysembryogenesis, insulin, cortisol.

Лежащие в основе развития функциональной диспепсии (ФД) преходящие изменения желудочной секреции и моторики, нарушения функционирования сфинктерного аппарата желудка [9, 18, 19, 21], некоторая неполноценность барьерных механизмов слизистой оболочки желудка (СОЖ) [1, 5] могут быть обусловлены особенностями синтеза слизи, гликопротеидов и других мукополисахаридов. Эти изменения, возможно, связаны с генетически обусловленными особенностями метаболизма соединительной ткани, которые имеются у лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [2, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 17]. С другой стороны, важную роль в регуляции секреции, моторики и чувствительности рецепторов желудка помимо нейрогуморальной системы играют также такие гормоны как инсулин и кортизол [4, 5]. Кортизол стимулирует базальную фазу желудочной секреции с усиленным отделением соляной кислоты и пепсина при незначительном снижении секреции слизи СОЖ, изменяет чувствительность рецепторов желудка, влияя на функциональное состояние ЦНС и ВНС. Инсулин также стимулирует желудочную секрецию, вызывает двухфазную двигательную реакцию с периодом начального угнетения с последующим возбуждением моторики гастродуоденальной зоны. Особенности роста и развития детей в современных условиях экологически неблагоприятной обстановки в совокупности с длительными алиментарными погрешностями сопровождаются не только изменениями в содержании в крови инсулина и кортизола, но и высокой частотой ДСТ в детской популяции [7, 8, 10]. Последняя, являясь полигенным синдромом с мутацией гена фибриллина либо наличием аномальных форм коллагена и нарушения соотношения разных групп коллагенов, дефектами мукополисахаридов и гликопротеидов, оксипролина и др., приводит не только к нарушению формообразования и дифференцировке различных отделов ЖКТ [11, 13, 20], но и к изменениям вегетативного и гормонального регулирова-

ния, которое может повлиять на реализацию у ребенка ФД [6, 7]. Вопрос о частоте ДСТ у детей, больных ФД, как и содержание в крови кортизола и инсулина, недостаточно освещен, хотя это необходимо для выяснения механизмов формирования ФД и более углубленного обследования этих детей с целью оптимального лечения и предотвращения реализации ФД в воспалительные процессы гастродуоденальной зоны.

Целью данной работы было выявление стигм ДСТ и дизэмбриогенеза (ДЭ) и исследование уровней кортизола и инсулина в сыворотке крови детей с ФД, поскольку эти факторы могут принимать участие в патогенезе данной функциональной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 134 ребенка с диагнозом ФД в возрасте от 5 до 15 лет, составивших основную группу, и 30 здоровых детей-сверстников, составивших контрольную группу. Диагностика ФД проводилась в соответствии с Римскими критериями III, адаптированными для детского возраста [3, 12, 16, 18, 19]. Всем детям проведено комплексное общепринятое клинико-инструментальное обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), одномоментную внутрижелудочную pH-метрию, уреазный тест, УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, ЭхоКГ, ирригографию (по показаниям), общепринятое лабораторное обследование (общие анализы крови, мочи и кала).

Поскольку для суждения о наличии ДСТ пользуются выявлением внешних проявлений, у всех детей оценивался не только характер, но и количество стигм ДСТ. Изучалось наличие следующих стигм ДСТ: астеническое телосложение, нарушение осанки, деформации позвоночника, грудины, ребер, гипермобильность суставов, плоскостопие, гиперэластичность кожи, пигментные пятна, миопия, косоглазие, грыжи, расширение вен. Выявляемые во время инструментального обследования птозы внутренних органов, пролапсы клапанов сердца также рассматривались как проявления ДСТ. Вариантом анатомической нормы считалось наличие 1-2 стигм ДСТ. Но наличие 3 и более стигм ДСТ, особенно в сочетании с аномалиями внутренних органов и пролапсами клапанов сердца, расценивалось как синдром ДСТ. Известно, что наличие синдрома ДСТ во внутриутробном периоде может приводить к формированию микроаномалий развития. Поэтому изучалось наличие и количество у детей таких стигм ДЭ, как аномалии развития черепа, лица, глаз, ушей, рта, кистей и стоп, а также микроаномалии внутренних органов при инструментальном обследовании. Вариантом анатомической нормы считалось наличие 0-3 стигм ДЭ.

Количественное содержание кортизола в сыворотке крови натощак определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «СтероидИФА-кортизол». Результаты выражали в нмоль/л. При определении уровней кортизола в сыворотке крови детей контрольной группы содержание последнего недостоверно увеличивалось с 375±22,4 нмоль/л у детей 5-7 лет до 408,7±28,0 нмоль/л и 452,5±39,4 нмоль/л у детей 7,5-10,5 и 11-15 лет соответственно. Поэтому в дальнейшем для сравнения использовались средние нормальные показатели кортизола – 420,5±30,5 нмоль/л.

Определение содержания инсулина натощак проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартного коммерческого набора реактивов DRG Instruments GmBH (Германия). Результаты выражались в мМЕ/л. При определении уровней инсулина в сыворотке крови детей контрольной группы содержание последнего недостоверно изменялось: 7,5±2,5 мМЕ/л у детей 5-7 лет; 6,2±2,6 мМЕ/л у детей 7,5-10,5 лет; 9,7±2,8 мМЕ/л у детей 11-15 лет. Поэтому в дальнейшем для сравнения использовались средние нормальные показатели инсулина – 7,8±1,7 мМЕ/л.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием параметрических методов. Статистическая достоверность производных и средних величин оценивалась по критерию Стьюдента, достоверным считалось значение, вероятность ошибки которого составляла 5% ($p \leq 0,05$). Математическая обработка материала осуществлялась с использованием лицензированного пакета программ Microsoft Excel 2000 (9.0.3821 SP-1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У обследуемых детей во все возрастные периоды преобладал дискинетический вариант ФД (ДВФД) (64 ребенка 47,8±4,3%) (рис. 1), реже встречался неспецифический вариант (НВФД) (46 детей, 34,3±4,1%).

Частота язвенноподобного варианта (ЯВФД) была почти в 3 раза меньше, чем ДВФД (24 ребенка, 18,0±3,3%, $p \leq 0,02$), но с возрастом она увеличивалась с 10,5±7,0% у детей 5-7 лет до 27,1±5,8% у подростков ($p \leq 0,05$).

Наличие стигм ДСТ и ДЭ было выявлено в фенотипе 88,0±2,8% детей с ФД: до 5 стигм имели 56,7±4,3% больных, 6 и более стигм – 31,3± 4,0% пациентов, в том числе 10 и более стигм было отмечено у 6,0±2,1% детей (табл. 1). Среднее количество стигм ДСТ и ДЭ у одного ребенка с ФД составило 5,0±0,3. Из проявлений ДСТ и ДЭ чаще всего выявлялись следующие: деформация

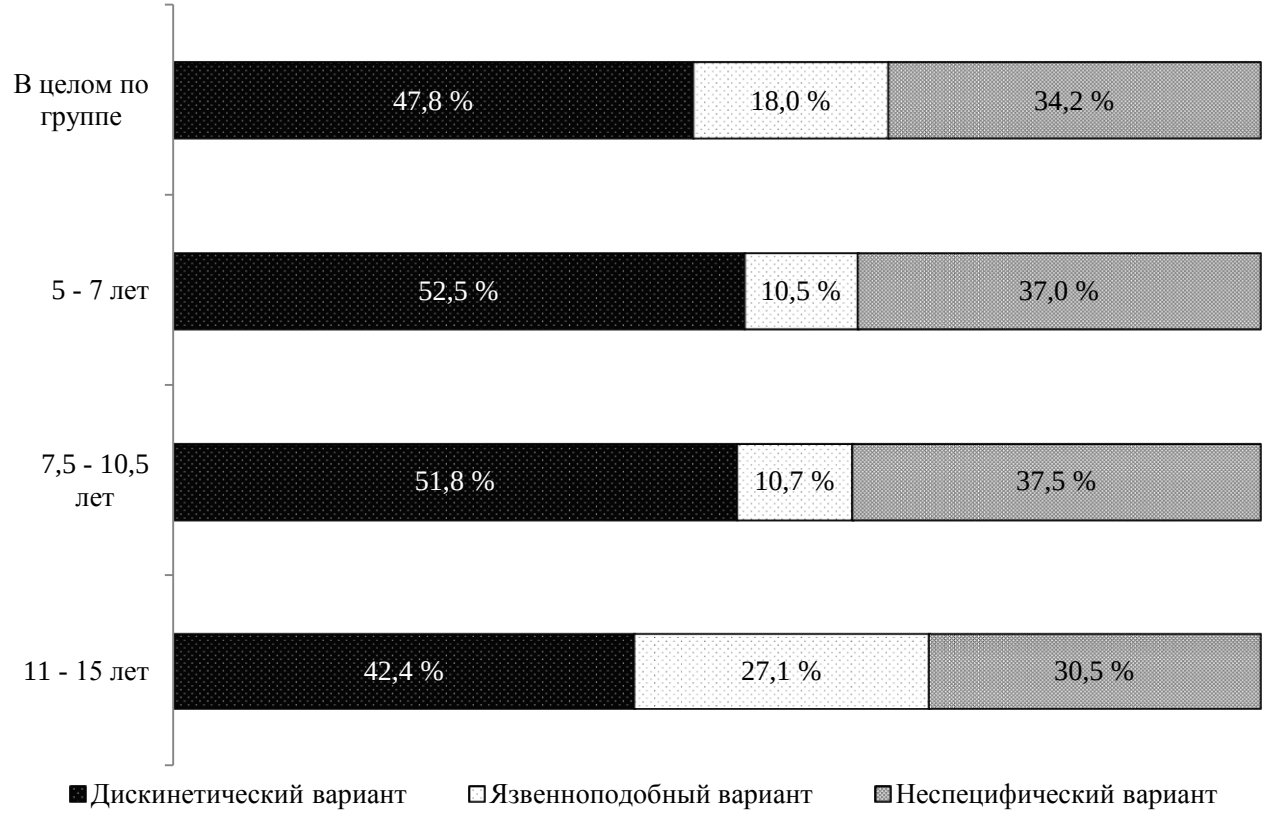


Рис. 1. Частота клинических вариантов ФД у детей разного возраста.

Таблица 1

Частота стигм ДСТ и ДЭ у детей с ФД

Группы детей	Всего детей, имевших стигмы, M±m, %	1-5 стигм, M±m, %	6 и более стигм, M±m, %	10 и более стигм, M±m, %	Среднее количество стигм у одного ребенка, M±m
ФД (n = 134)	88,0±2,8	56,7±4,3	31,3±4,0	6,0±2,1	5,0±0,3
ДВФД (n = 64)	84,4±4,5	53,1±6,2	31,3±5,8	6,3±3,0	5,0±0,4
ЯВФД (n = 24)	95,8±4,1	50,0±10,2	45,8±10,2	4,2±4,2	5,3±0,6
p_1	0,05	0,4	0,2	0,7	0,7
НВФД (n = 46)	89,1±4,6	65,2±7,0	24,0±6,3	6,5±3,6	4,8±0,5
p_2	0,5	0,1	0,4	1,0	0,8
p_3	0,3	0,05	0,05	0,6	0,5

Примечание: p_1 – по сравнению с больными ДВФД; p_2 – по сравнению с больными ДВФД; p_3 – по сравнению с больными ЯВФД.

позвоночника (53,0±4,3%), астеническое телосложение (51,5±4,3%), аномалии развития ушных раковин (46,3±4,3%) и стоп (22,4±3,6%), гипермобильность суставов (21,6±3,6%), аномалии развития кистей (19,4±3,4%), аномалии положения толстого кишечника (20,2±3,5%), гиперэластичность кожи (15,7±3,1%), брахицефалия (15,7±3,1%), плоскостопие (15,0±3,1%), пролапс митрального клапана (13,4±3,0%).

Хотя количество стигм у одного ребенка при различных клинических вариантах ФД достоверно не отличалось, при ЯВФД 95,8±4,1% детей имели проявления ДСТ и ДЭ, тогда как при ДВФД и НВФД они были выявлены соответственно у 84,4±4,5% ($p \leq 0,05$) и 89,1±4,6% ($p \leq 0,3$) детей.

При этом до 5 стигм ДСТ и ДЭ чаще встречались в фенотипе пациентов с НВФД – 65,2±7,0% (ЯВФД – 50,0±10,2%, $p \leq 0,05$, ДВФД – 53,1±6,2%, $p \leq 0,1$). Наличие 6 и более стигм ДСТ и ДЭ чаще имели дети с ЯВФД – 45,8±10% (ДВФД – 31,3±5,8%, $p \leq 0,2$, НВФД – 24,0±6,3%, $p \leq 0,05$).

Гормональный фон у детей с ФД характеризовался тем, что средний уровень инсулина в сыворотке крови у них превышал показатели здоровых детей из группы контроля (16,4±1,6 мМЕ/л, $p \leq 0,02$), тогда как содержание в сыворотке крови кортизола было в пределах нижней границы

Таблица 2

Уровни инсулина и кортизола в сыворотке крови детей с ФД

Группы детей	Инсулин (в МЕ/л), M±m	Кортизол (в нмоль/л), M±m
Здоровые дети (n = 30)	7,8±1,7	420,5±40,5
Больные ФД (n = 134) p	16,4±1,6 0,02	368,1±35,2 0,4
Клинические варианты ФД:		
○ ДВФД (n = 64); p ○ ЯВФД (n = 24); p p_1 ○ НВФД (n = 46). p p_1	17,3±1,6 0,02 17,5±1,5 0,02 1,0 14,0±1,1 0,05 0,2	288,1±10,8 0,02 510,3±25,8 0,1 0,01 310,3±35,9 0,05 0,7
Больные ФД с проявлениями ДСТ и ДЭ:		
○ 0 стигм (n = 16); p ○ 1–5 стигм (n = 76); p p_2 ○ 6 и более стигм(n = 42); p p_2 ○ 10 и более стигм (n = 8). p p_2	16,0±1,8 0,02 16,3±1,6 0,02 1,0 16,7±1,7 0,02 1,0 7,8±1,1 1,0 0,02	355,0±35,7 0,3 362,8±33,5 0,3 0,9 378,5±39,3 0,5 0,8 263,7±29,1 1,0 0,02

Примечание: p – по сравнению со здоровыми детьми; p_1 – по сравнению с больными ДВФД; p_2 – по сравнению с больными, не имеющими стигм ДСТ и ДЭ.

нормы (368,1±35,2 нмоль/л, p≤0,4) (табл. 2). Повышение уровней инсулина в крови (выше 11,2 мМЕ/л) имелось у 51,0% больных ФД, 49,0% детей с ФД имели нормальные уровни инсулина. Снижение уровня кортизола в сыворотке крови (ниже 339,5 нмоль/л) наблюдалось у 52,0% больных ФД, у 36,0% детей содержание кортизола в крови было в пределах нормы. Повышенный уровень кортизола (выше 501,5 нмоль/л) был выявлен у 12,0% пациентов.

У больных различными клиническими вариантами ФД наблюдалась разная степень гиперинсулинемии. При ДВФД и ЯВФД степень гиперинсулинемии была самой значительной и, практически, одинаковой (соответственно 17,3±1,6 нМЕ/л и 17,5±1,5 мМЕ/л), а у детей с НВФД последняя была менее выраженной (14,0±1,1 мМЕ/л, p≤0,2). В то же время ЯВФД характеризовался не только значительной гиперинсулинемией, но и гиперкортизолемией (510,3±25,8 нмоль/л, p≤0,1), тогда как у больных ДВФД и НВФД уровни кортизола в сыворотке крови были достоверно снижены (соответственно 288,1±10,8 нмоль/л, p<0,02 и 310,3±35,9 нмоль/л, p<0,05).

Наличие множественных стигм ДСТ и ДЭ у детей с ФД сочеталось со снижением уровней кортизола (263,7±29,1 нмоль/л, p≤0,02, p_4 ≤0,05), и инсулина (7,8±1,1 мМЕ/л, p_4 ≤0,02) в сыворотке крови. В то же время у пациентов, не имевших или имевших до 10 стигм ДСТ и ДЭ, показатели кортизола и инсулина соответствовали показателям по группе детей с ФД.

Следовательно, у детей с ФД наблюдается достоверная гиперинсулинемия при тенденции к снижению кортизола в крови. Более выраженная гиперинсулинемия при гиперкортизолемии была выявлена у больных ЯВФД. Снижение уровня кортизола в сыворотке крови при выраженной гиперинсулинемии наблюдалось у больных ДВФД и НВФД. У детей с ФД и множественными стигмами ДСТ и ДЭ уровень кортизола в крови был достоверно снижен при нормальном содержании инсулина.

Таким образом, фенотип детей с ФД характеризовался наличием 5,0±0,3 стигмы ДСТ и ДЭ в виде астенического телосложения, деформации позвоночника, гипермобильности суставов, гиперэластичности кожи, аномалий развития ушных раковин, кистей и стоп, плоскостопия, пролапса митрального клапана, брахицефалии.

У детей с ФД наблюдалась гиперинсулинемия, наиболее значительная степень которой от-

мечена у больных с ЯВФД и ДВФД. И только у лиц с множественными стигмами ДСТ и ДЭ выявлено пониженное содержание инсулина в сыворотке крови. Уровень кортизола в сыворотке крови у детей с ФД был в пределах нижней границы нормы с тенденцией к еще боле, выраженному снижению у больных со множественными стигмами ДСТ и ДЭ. Это может обусловливать более тяжелое течение ФД у детей данной группы и высоким риском трансформации функциональных нарушений желудочной секреции и моторики в хроническую патологию гастродуоденальной зоны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., Баранов В.С., Калядин С.Б., Никифорова И.Д., Шабалов Н.П.* Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 137-138. [*Arsent'yev V.G., Arzumanova T.I., Aseyev M.V., Baranov V.S., Kalyadin S.B., Nikiforova I.D., Shabalov N.P.* Polyorganic disorders in dysplasia of connective tissue in children and adolescents. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2009; 87(1): 135-138 (in Russ.)].
2. *Ахмедли К.Н.* Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани // Современная педиатрия. – 2017. – Т. 4, № 84. – С. 117-119. – DOI: 10.15574/SP.2017.84.117. [*Akhmedly K.* The features of macro- and micronutrients deficiency in the connective tissue dysplasia Sovremennaya pediatriya. 2017; 4(84): 117-119 (in Russ.)].
3. *Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю.* Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. – Харьков : ИД «ИНЖЕК», 2005. – 252 с. [*Belousov Yu.V., Belousova O.Yu.* Functional diseases of the digestive system in children. – Kharkiv : ID "INZHEK"; 2005 : 256 (in Russ.)].
4. *Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М.* Гормональные нарушения у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 5. – С. 59-64. [*Butorina N.V., Zaprudnov A.M., Vakhrushev Ya.M.* Hormonal disorders in children with gastroesophageal reflux disease. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2013; 58(5): 59-64 (in Russ.)].
5. *Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М.* Роль ряда гормонов и состояния обмена коллагена в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 54-58 [*Butorina N.V., Vakhrushev Ya.M., Zaprudnov A.M.* Influence of some hormones and collagen metabolism on gastroesophageal reflux disease pathogenesis in children. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 95(1): 54-58 (in Russ.)].
6. *Евтушенко С.К., Сохань Д.А., Морозова Т.М., Евтушенко Л.Ф., Шестова Е.П., Евтушенко О.С., Савченко Е.А.* Сочетанная дисплазия мозга и сердца у детей с церебральным параличом и ее влияние на реабилитационный процесс // Международный неврологический журнал. – 2014. – Т. 65, № 3. – С. 154-156. [*Evtushenko S.K., Sokhan' D.A., Morozova T.M., Evtushenko L.F., Shestova E.P., Evtushenko O.S., Savchenko E.A.* Combined dysplasia of the brain and heart in children with cerebral palsy and its impact on the rehabilitation process. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal. 2014; 65(3): 154-156 (in Russ.)].
7. *Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Руководство для врачей. – Донецк : ИД «Заславский», 2009. – 361 с. [*Evtushenko S.K., Lisovskiy E.V., Evtushenko O.S.* Dysplasia of connective tissue in neurology and pediatrics. A guidelines for doctors. – Donetsk : PH «Zaslavsky»; 2009: 361 (in Russ.)].
8. *Земцовский Э.В.* Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 8-14. [*Zemtsovsky E.V.* Nondifferentiated connective tissue dysplasia. Attempt of new judgement of the concept. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2008; (2): 8-14 (in Russ.)] .
9. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 80-92. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V.* Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 22(3): 80-92 (in Russ.)].
10. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с. [*Kadurina T.I., Gorbunova V.N.* Dysplasia of connective tissue. Guidelines for doctors. – St.P. : Elbi-SPb; 2009: 704 (in Russ.)].
11. *Комарова Е.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Кондакова О.Б.* Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 114-115. [*Komarova Ye.V., Potapov A.S., Zhurkova N.V., Kondakova O.B.* Connective tissue dysplasia as a cause of chronic constipation in children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2007; 6(3): 114-115 (in Russ.)].
12. *Краснова Е.Е., Чемоданов В.В.* Функциональная диспепсия и дифференцированный подход к ее лечению у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 30-34. [*Krasnova E.E., Chemodanov V.V.* Functional dyspepsia and differential approach to its treatment in

chidren. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. 2009; 14(3): 30-34 (in Russ.)].

13. *Нестеренко З.В.* Преобразование структуры органов и тканей человека // Здоровье ребенка. — 2010. – Т. 25, № 4. – С. 136-139. [*Nesterenko Z.V.* Transformation of human organs and tissues structures. Zdorov'ye rebenka. 2010; 25(4): 136-139 (in Russ.)].
14. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. – М., 2009. – 66 с. [Russian national recommendations. Hereditary disorders of the structure and function of connective tissue. – M.; 2009: 66 (in Russ.)].
15. *Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф., Якубенко Е.Д., Эрлихман К.М.* К вопросу о роли магния в формировании дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 26, № 5. – С. 97-100. [*Churilina A.V., Moskalyuk O.N., Chalaya L.F., Yakubenko Ye.D., Erlikhman K.M.* The role of magnesium in connective tissue dysplasia forming. Zdorov'ye rebenka. 2010; 26(5): 97-100 (in Russ.)].
16. *Эрдес С.И., Мухаметова Е.М., Петухова Е.В., Мацукатова Б.О.* Дифференцированный подход к лечению детей с моторными и секреторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 1-7. [*Erdes S.I., Mukhametova E.M., Petukhova E.V., Matsukatova B.O.* A differentiated approach to the treatment of children with motor and secretory disorders of the upper digestive tract. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 18(1): 1-7 (in Russ.)].
17. *Bravo J.F., Wolff C.* Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, N 2. – P. 515-523. – DOI: 10.1002/art.21557.
18. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1377-1390. – DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
19. *Drossman D.A.* Rome III: The functional gastrointestinal disorders – Degnon Associates. Inc. – 3rd ed. 2006. – 1048 p.
20. *Reilly D.J., Chase J.W., Hutson J.M., Clarke M.C., Gibb S., Stillman B., Southwell B.R.* Connective tissue disorder – a new subgroup of boys with slow transit constipation? // J Pediatr Surg. – 2008. – Vol. 43, N 6. – P. 1111-1114. – DOI: 10.1016/j.pedsurg.2008.02.041.
21. *Tack J., Talley N.J.* Gastroduodenal disorders // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, N 4. – P. 757-763. – DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059.

УДК 616.24-002-08:612.111.6 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/06**

ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

© Конопля Е.Н., Поляков Д.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: dima-polaykov@mail.ru

Внебольничная пневмония сохраняет главенствующее место в структуре инфекционных причин смертности в мире. Изучены иммунные и метаболические нарушения до и после стандартной терапии у больных внебольничной пневмонией. У включенных в исследование пациентов выявлены лабораторные критерии, указывающие на наличие иммунного воспаления, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации перекисного окисления липидов. Проведенное стандартное лечение не нормализует большинства измененных параметров иммунного и метаболического статуса, что обусловливает необходимость поиска методов коррекции нарушений путем применения в комплексной фармакотерапии различных сочетаний препаратов иммуномодулирующего и антиоксидантного действия.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, иммунное воспаление, оксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов.

IMMUNE AND METABOLIC PARAMETERS OF BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Konoplya E.N., Polyakov D.V.
Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kursk State Medical University, Kursk

Community-acquired pneumonia keeps a dominate position in the structure of infectious mortality factors in the world. Immune and metabolic disorders are studied before and after standard medical therapy in patients with community-acquired pneumonia. The patients included in the research had laboratory criteria which indicated presence of immune inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and activation of lipid peroxidation. Standard treatment does not normalize the majority of modified parameters of immune and metabolic status that set conditions for seeking methods of disorders correction by the use of various drug combinations of immunomodulatory and antioxidant action in complex pharmacotherapy.

Keywords: community-acquired pneumonia, immune inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, lipid peroxidation.

Болезни органов дыхания (БОД) стабильно занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации, составив в 2014 году 29 455 225 случаев (54,2% всех заболеваний) у детей, 3 403 (33,2%) – у подростков, 23 394 842 (13,6%) – у взрослых [1, 3, 21]. В структуре заболеваемости БОД в 2014 г. на пневмонию приходится 199 035 случаев у детей, 17 727 – у подростков, 398 564 – у взрослых (Статистическая форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (2014); Приказ Росстата «Об утверждении формы от 25.12.14 № 723»).

По данным Роспотребнадзора, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в России в 2014 г. составила 337,77 случая на 100 тысяч взрослого населения [16]. По отчетам Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. в связи с развитием инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) умерли 3,1 млн человек [16]. Тяжелые ИНДП занимают 3-е место среди основных причин смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца, инсульту и другим цереброваскулярным заболеваниям. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера течения, частом развитии осложнений и росте летальности при ВП [20].

В патогенезе ВП ведущую роль играют массивная и вирулентная инфекция, снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободнорадикального окисления [23].

В настоящее время персонализированная медицина рассматривается как современная стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе индивидуальных особенностей организма [8, 27]. Заболевание представляет собой набор «эндотипов», или отдельных вариантов заболевания, каждый из которых имеет определенный морфофункциональный тип реагирования организма на этиологический фактор и особенности патогенетических процессов. В целом эндотипы могут быть определены как кластеры кли-

нико-лабораторных признаков заболевания и персональных особенностей ответа на лечение [26, 28].

Известно, что в развитии и разрешении практически всех патологических состояний, тем более имеющих инфекционную этиологию, большую роль играют иммунные механизмы, при этом хорошо описана взаимосвязь изменений метаболических и иммунологических. Тем не менее комплексных исследований, посвященных изучению иммунного и метаболического статуса не только до, но и после стандартного лечения, достаточно мало [4, 5, 12, 13, 15, 19].

Цель исследования – установление иммунных и метаболических нарушений до и после стандартного лечения у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного скрининга в обследование было включено 46 больных внебольничной бактериальной пневмонией, проходивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении в негосударственном учреждении здравоохранения «Отделенческая больница на станции Курск ОАО «РЖД». Клинические наблюдения носили характер контролируемого проспективного открытого рандомизированного исследования. Общая характеристика обследованных больных и представленность сопутствующей патологии отображена в таблице 1.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов не моложе 18 лет, диагноз ВП, установленный на основании характерных для этого заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [22].

Из исследования были исключены больные аспирационной пневмонией, атипичной пневмонией, вирусной пневмонией, внутрибольничой пневмонией, туберкулезом легких, первичным или метастатическим раком легких, муковисцидозом, печеночной и/или почечной недостаточностью, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с острыми расстройствами дыхания, а также принимавшие в течение предшествующего года иммуномодулирующие препараты.

Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=18), сопоставимые с пациентами по полу и возрасту.

Тяжесть ВП определялась в соответствии с клиническими рекомендациями [22]. Для сбора клинико-лабораторных данных нами использовались специально разработанные индивидуальные регистрационные карты, которые включали в себя демографические сведения, диагноз, медицинский анамнез, физикальные данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценку вероятности летального исхода производили по шкале CRB-65 [22].

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Клинико-анамнестические характеристики		Включенные в исследование больные
пол (число пациентов / процент)	мужчины	21 / 45,7
	женщины	25 / 54,3
Средний возраст (годы)		47,03±3,2 (от 20 до 77)
Продолжительность заболевания на амбулаторном этапе (дни)		8,23±1,05
Использовали антибактериальную терапию на амбулаторном этапе (число пациентов / процент)		20 / 43,4
Впервые госпитализация с диагнозом ВП (число пациентов / процент)		46 / 100
Курение (число пациентов / процент)		18 / 39,1
Индекс курения (для курящих пациентов)		15,7
Сопутствующие заболевания (число пациентов / процент)		34 / 73,9
Болезни верхних дыхательных путей (число пациентов / процент)		11 / 23,9
Характеристика субъективного и объективного статуса при поступлении (число пациентов / процент)	боль в грудной клетке	37 / 80,4
	кашель	46 / 100
	одышка (баллы)	3,47±0,47
	температура тела	38±0,12
	частота дыхательных движений	21,97±0,92

Таблица 2

Характеристика пациентов в отношении тяжести ВП

Показатели	Включенные в исследование больные
CRB-65 (баллы)	0,53±0,13
SMRT-CO (баллы)	0,53±0,12

Выявление пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров, осуществляли с помощью шкалы SMRT-CO [22]. Для интерпретации данных шкал предполагалась оценка следующих параметров: возраст, нарушение сознания, частота дыхательных движений, уровень систолического и диастолического артериального давления, данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, частота сердечных сокращений. Оценку прогноза и тяжести заболевания осуществляли при поступлении больного, на 3-й, 7-й день госпитального лечения и при выписке из стационара. Характеристика исследуемой группы в отношении тяжести основной патологии представлена в таблице 2.

Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в 1-й и 10-й день терапии. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови, для чего после ее центрифугирования отделяли плазму, а эритроцитарную массу отстаивали дважды в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37ºС. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Определение МДА и АГП проводили с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия), при использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота ($СМ_{ON}$) выявляли с использованием двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитритредуктазы с последующим измерением общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Кроме этого, в плазме крови определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) «Вектор-Бест» (Россия), неоптерина «IBL» (Германия), эритропоэтина «Biomerica» (США). Церулоплазмин определяли методом иммунотурбидиметрии с помощью набора «Сентинель» (Испания),

Содержание цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови. Интерлейкин 1β (IL-1β), интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 4 (IL-4), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), интерлейкин 17 (IL-17), интерлейкин 18 (IL-18), гамма-интерферон (IFNγ), интерлейкин 10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNFα), антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), компоненты системы комплемента (C_3, C_{3a}, C_4, C_5, C_{5a}) и иммуноглобулины классов M, G, A (IgM, G, A) выявляли методом твердофазного ИФА с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Цитокин» (Россия). При определении ингибиторов системы комплемента концентрацию фактора Н устанавливали диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия) с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации СК и ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами, а активность C_1-ингибитора (С1-инг.) выявляли хромогенным методом по способности ингибировать C_1-эстеразу. Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) оценивали, определяя фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ) [14]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония)

по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСТ-ст.) зимозаном, индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [24].

Кроме того, изучены иммунологические и метаболические показатели в образцах плазмы и эритроцитах периферической крови 18 здоровых доноров (38,2±4,5 года), сформировавших контрольную группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами статистического анализа. При сравнении качественных параметров использовали критерий $\chi 2$ (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для корректной интерпретации изменений субъективного и объективного статуса больных до осуществления анализа иммунных и метаболических изменений проведена оценка показателей рутинных прогностических шкал (таблица 3). По данным шкалы CRB-65, существенное ($p<0,05$) снижение риска неблагоприятного исхода происходит к 7-му дню и финалу терапии. Результаты шкалы SMRT-CO иллюстрируют значимое снижение потребности в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня артериального давления уже к 3-му дню терапии ($p<0,05$) и нарастанию положительной динамики к 7-му дню ($p<0,01$) и финалу лечения ($p<0,001$).

В плазме крови больных ВП до начала лечения установлено повышение провоспалительных цитокинов: TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 соответственно в 4,8; 2,2; 2,9; 4,0; 1,5 и 2,3 раза, снижение противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10 и IL-1RA соответственно в 1,8, 2,4 и 2,3 раза. Содержание IFNγ, IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось выше параметров здоровых доноров соответственно в 2,1; 25,7 и 7,0 раза. После проведенного лечения концентрации IL-4 и IL-10 нормализовались, уровень IL-17 и IFNγ не изменялся, а содержание остальных исследованных цитокинов корригировалось в сторону значения здоровых доноров, но не до их значений (таблица 4).

На момент поступления в клинику у пациентов с ВП из других параметров иммунного статуса выявлено снижение содержания C_3, C_{3a}, C_4, C_5-компонентов комплемента и C_1-ингибитора соответственно в 33,3, 2,3, 44,8, 12,0 и 1,9 раза, повышение C_{5a} и IgA в 1,9 раза, уровень ингибитора фактора H остался в пределах нормы. После проведенного стандартного лечения концентрация C_1-ингибитора нормализовалась, содержание C_{3a}, C_4, C_{5a} и IgA корригировалось в сторону значения здоровых доноров, уровни C_3, C_5-компонентов комплемента и фактора H не изменялись, но снижалась ниже показателей доноров концентрация IgM и IgG (таблица 5).

Таблица 3

Динамика показателей шкал CRB-65 и SMRT-CO у больных ВП

Показатели	День курации				Статистическая значимость различий	
	I. 1-й	II. 3-й	III. 7-й	IV. При выписке		
CRB-65 (баллы)	0,53±0,13	0,33±0,11	0,23±0,08	0,2±0,07	P I-II>0,05 P I-III<0,05 P I-IV<0,05	P II-III>0,05 P II-IV>0,05 P III-IV>0,05
SMRT-CO (баллы)	0,53±0,12	0,27±0,09	0,13±0,06	0,03±0,03	P I-II<0,05 P I-III<0,01 P I-IV<0,001	P II-III>0,05 P II-IV<0,05 P III-IV>0,05

Таблица 4

Цитокиновый спектр плазмы крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
TNFα	пкг/мл	3,81±0,92	18,23±1,08^{*1}	7,11±0,63^{*1,2}
IL-1β	пкг/мл	1,9±0,09	4,13±0,22^{*1}	3,6±0,08^{*1,2}
IL-6	пкг/мл	2,8±0,11	8,13±0,23^{*1}	6,43±0,32^{*1,2}
IL-8	пкг/мл	4,7±0,9	18,7±2,1^{*1}	10,3±1,41^{*1,2}
IL-17	пкг/мл	8,1±0,32	11,9±1,1^{*1}	10,02±1,02^{*1}
IL-18	пкг/мл	291,4±12,3	656,2±17,1^{*1}	585,5±14,7^{*1,2}
IL-4	пкг/мл	3,8±0,31	2,12±0,24^{*1}	4,3±0,23^{*2}
IL-10	пкг/мл	10,53±0,76	4,45±0,56^{*1}	11,3±0,55^{*2}
IL-1RA	пкг/мл	420,9±10,4	181,2±11,3^{*1}	220,3±9,72^{*1,2}
IFNγ	пкг/мл	4,65±0,41	9,87±2,13^{*1}	10,2±1,4^{*1}
IL-2	пкг/мл	0,21±0,01	5,4±0,32^{*1}	4,3±0,17^{*1,2}
G-CSF	пкг/мл	12,1±1,0	84,33±8,71^{*1}	65,3±4,4^{*1,2}

Примечание: здесь и далее в таблицах звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p<0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 5

Параметры иммунного статуса крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
C_3	мг/дл	15,0±2,0	0,45±0,04^{*1}	0,42±0,02^{*1}
C_{3a}	нг/мл	50,1±4,3	21,52±0,71 ^{*1}	26,2±0,5^{*1,2}
C_4	мг/дл	12,1±2,7	0,27±0,01^{*1}	0,45±0,03^{*1,2}
C_5	мг/дл	8,3±0,9	0,69±0,04^{*1}	0,72±0,02^{*1}
C_{5a}	нг/мл	4,0±0,6	7,77±0,21^{*1}	5,83±0,55^{*1,2}
C_1-инг.	нг/мл	220,1±12,3	425,1±17,5^{*1}	245,0±20,2^{*2}
Фактор Н	нг/мл	78,3±10,4	80,5±12,31	69,67±13,7
IgM	мг/дл	26,04±3,92	29,94±3,95	19,8±3,84^{*1,2}
IgG	мг/дл	658,73±24,3	626,81±32,5	583,7±24,3^{*1,2}
IgA	мг/дл	177,68±38,16	332,29±26,99^{*1}	238,4±48,4$^{*1, 2}$
ФИ	%	74,3±2,3	66,8±1,93^{*1}	73,7±1,6^{*2}
ФЧ	абс.	4,64±0,23	4,07±0,15^{*1}	4,88±0,2^{*2}
ИАФ	-	3,43±0,11	2,72±0,13^{*1}	3,6±0,2^{*2}
НСТ-сп.	%	9,4±0,5	13,7±1,1^{*1}	11,4±0,72^{*1,2}
НСТ-ст.	%	22,3±2,04	27,8±2,0^{*1}	24,1±1,7
ФРН	%	12,9±1,3	14,1±1,2	12,7±1,1
ИСН	-	2,37±0,12	2,03±0,1^{*1}	2,11±0,24

На начало лечения получены следующие результаты исследования функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови: снижение по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст.), при отсутствии изменений ФРН, и снижение ИСН. После лечения нормализовалось большинство исследованных параметров функционально-метаболической активности нейтрофилов за исключением корригированного НСТ-сп. теста (таблица 5).

У больных с ВП до начала лечения в плазме крови и эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение в плазме крови и эритроцитах концентрации МДА соответственно в 5,5 и 10,4 раза и АГП в 7,7 и 10,5 раз), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА в плазме крови и эритроцитах в 1,2 раза, концентрации церулоплазмина в плазме в 1,3 раза, активности СОД соответственно в 1,3 и 1,5 раза и каталазы в 1,7 и 1,4 раза). В плазме крови и эрит-

роцитах установлено повышение уровня $СМ_{ON}$ соответственно в 3,5 и 3,9 раза. Кроме этого, в плазме крови выявлено повышение концентрации эритропоэтина в 2 раза и маркеров воспаления: неоптерина в 1,5 раза и СРБ в 2,6 раза. После проведенного лечения в плазме крови и эритроцитах нормализовалась активность каталазы, в плазе уровень церулоплазмина и активность СОД. Без изменений осталась ОАА эритроцитов, остальные исследованные метаболические параметры сдвигались в сторону уровня здоровых доноров, не достигая их уровня (таблицы 6, 7).

Таким образом, из 45 исследованных параметров иммунного и метаболического статуса у пациентов с ВП на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров 41 (91,1%) показатель. Можно сделать вывод о глубоких иммунометаболических нарушениях, которые можно рассматривать как иммунное воспаление, оксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция и активация перекисного окисления липидов.

Важно отметить, что проведенный курс стандартного лечения, включавший 10 дней, не нормализовал 70,7% измененных до лечения исследованных лабораторных иммунометаболических параметров и дополнительно снизил ниже значений доноров содержание IgM и IgG у когорты больных ВП, что требует применения сочетанной иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии.

Наличие иммунного воспаления у исследованных нами пациентов подтверждается повышенным уровнем TNFα, IL-1β, IFNγ, IL-17, маркера активации клеточного иммунитета неоптерина, повышением уровня освобождающихся при активации системы комплемента фрагмента $С_{5а}$ - активного хемотаксического и сосудорасширяющего фактора, обладающего анафилактогенной активностью и участвующего в реакциях воспаления и гиперчувствительности с отсутствием компенсаторного повышения ингибитора (фактор Н) или даже снижением такового (С1-инг.) [11, 29, 30].

О развитии оксидатного стресса (нарушение равновесия между прооксидантами и антиоксидантами, при котором преобладают прооксиданты) свидетельствует в наших исследованиях повышение в плазме крови и эритроцитах концентрации продуктов ПОЛ (МДА, АГП), $СМ_{ON}$ и СРБ (маркер системной воспалительной реакции), значительное снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД, каталазы) [7, 18].

Таблица 6

Метаболические параметры плазмы крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
МДА	мкмоль/л	0,92±0,03	5,1±0,28^{*1}	3,5±0,12^{*1,2}
АГП	у.е.	0,21±0,04	1,61±0,11^{*1}	0,71±0,05^{*1,2}
Каталаза	мкат/л	21,7±0,27	12,86±0,48^{*1}	21,95±0,47^{*2}
СОД	у.е.	16,97±0,34	13,35±0,59^{*1}	20,37±0,67^{*1,2}
ОАА	%	37,95±0,8	31,78±0,58^{*1}	39,19±0,45^{*2}
Церулоплазмин	г/л	0,32±0,04	0,24±0,03^{*1}	0,34±0,03^{*2}
Неоптерин	пг/мл	6,02±0,15	4,06±0,11^{*1}	5,12±0,2^{*1,2}
СРБ	мг/дл	3,7±0,27	9,54±0,69^{*1}	6,7±0,13^{*1,2}
$СМ_{NO}$	мкмоль/л	1,68±0,14	5,82±0,27^{*1}	3,93±0,1^{*1,2}
Эритропоэтин	ме/л	3,72±1,41	7,6±1,24^{*1}	2,6±0,29^{*1,2}

Таблица 7

Показатели метаболизма эритроцитов у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,32±0,03	3,34±0,1^{*1}	2,14±0,09^{*1,2}
АГП	усл. ед.	0,14±0,02	1,47±0,09^{*1}	0,87±0,06^{*1,2}
ОАА	%	33,4±1,4	27,4±1,5^{*1}	28,5±1,32^{*1}
СОД	усл. ед.	19,23±1,62	12,41±1,02^{*1}	16,7±0,89^{*1,2}
Каталаза	мкат/л	11,5±1,31	8,4±0,56^{*1}	10,3±1,2^{*2}
$СМ_{NO}$	ммоль/л	1,12±0,04	4,34±0,12^{*1}	3,02±0,2^{*1,2}

О наличии у больных ВП эндотелиальной дисфункции свидетельствует повышение вазодилатирующего (ON) фактора, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1, IL-17), неоптерина и СРБ [6, 9, 17, 25, 30].

Полученные результаты указывают, что у пациентов с ВП выявлены лабораторные иммунометаболические нарушения, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации перекисного окисления липидов. Это обосновывает потребность во вмешательстве в патологический процесс, восстановлении нормальной деятельности легочной ткани и снижении инвалидизирующих последствий. Проведенное стандартное лечение не нормализует большинства измененных параметров иммунного и метаболического статуса, что обуславливает необходимость поиска средств коррекции нарушений путем применения в комплексной фармакотерапии различных сочетаний препаратов иммуномодулирующего и антиоксидантного действия [2, 10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З.* Смертность от болезней органов дыхания в 2014-2015 гг. и пути ее снижения // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 389-397. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397. [*Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z.* Mortality of respiratory disease in 2014 - 2015 and ways of its improvement. Pul'monologiya. 2016; 26(4): 389-397 (in Russ.)]
2. *Будяков С.В., Конопля Н.А., Конопля А.И., Шутов В.И., Гаврилюк В.П., Шаповалова А.Е.* Клинический опыт применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексном лечении верхнечелюстного синусита. Методические рекомендации для врачей оториноларингологов, терапевтов, педиатров, клинических иммунологов, фармакологов и клинических интернов. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2010. – 40 с. [*Budyakov S.V, Konoplya N.A., Konoplya A.I., Shutov V.I., Gavrilyuk V.P., Shapovalova A.E.* Clinical experience of using immunomodulators and antioxidants in the complex treatment of maxillary sinusitis. Guidelines for otolaryngologists, general practitioners, pediatricians, clinical immunologists, pharmacologists and clinical interns. Belgorod : Izd-vo BelGU; 2010: 40 (in Russ.)]
3. *Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.* Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федеоации за 2010-2014 гг. // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 173-178. – DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178 [*Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N.* An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010-2014. Pul'monologiya. 2017; 27(2): 173-178 (in Russ.)]
4. *Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В.* Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29-34. – DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35. [*Gavriliuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V.* Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertonia. Immunologiya. 2016; 37(1): 29-34 (in Russ.)]
5. *Гельцер Б.И., Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б.* Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 35-41. [*Gel't-ser B.I., Kim A.P., Kotel'nikov V.N., Makarov A.B.* Features of immune response in patients with community-acquired pneumonia with endogenous intoxication of different degrees of severity. Tsitokiny i vospaleniye. 2015; 14(3): 35-41 (in Russ.)]
6. *Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В.* Неоптерин как современный маркер воспаления // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 19-24. [*Gladkikh R.A., Molochniy V.P., Polesko I.V.* Neopterin as a modern marker of inflammation. Detskiye infektsii. 2016; 15(2): 19-24 (in Russ.)]
7. *Горожанская Э.Г.* Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28-44. [*Gorozhanskaya E.G.* Free radical oxidation and the mechanisms of antioxidant defense in the normal cell and tumor diseases (a lecture). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010; (6): 28-44 (in Russ.)]
8. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А.* Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 12. – С. 4-12. [*Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A.* Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012; 67(12): 4-12 (in Russ.)]
9. *Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.* Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. – 2015 – Т. 46, № 2. – С. 72-96. [*Ivanov A.N., Puchinyan D.M., Norkin I.A* Vascular endothelial barrier function. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015; 46(2): 72-96 (in Russ.)]
10. *Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Быстрова Н.А.* Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике. – Курск : Изд-во МУП «Курская городская типография», 2015. – 160 с. [*Konoplya A.I., Gavrilyuk V.P., Loktionov A.L., Konoplya A.A., Bystrova N.A.* Clinical experience in the joint use of immunomodulators, antioxidants and membrane protectors in clinical practice. Kursk : Izd-vo MUP «Kurskaya gorodskaya tipografiya»; 2015: 160 (in Russ.)]

11. *Конопля А.И, Ласков В.Б., Шульгинова А.А.* Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 28-32. – DOI: 10.17116/jnevro201511511128-32. [*Konoplya A.I., Laskov V.B., Shul'ginova A.A.* Immune and oxygen disturbances in patients with chronic cerebral ischemia and their correction. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(11): 28-32 (in Russ.)]
12. *Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В.* Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема (обзор литературы) // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. – 2013. – Т. 17, №11. – С. 3-17. [*Loktionov A.L., Konoplya A.I., Evsegneyeva I.V.* Acute pancreatitis as a clinical and immunological problem (literature review). Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy. Immunofarmakogenetika. 2013; 17(11): 3-17 (in Russ.)]
13. *Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунев М.А., Караулов А.В.* Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 319-328. [*Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunev M.A., Karauiov A.V.* Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Immunologiya. 2015; 36(5): 319-328 (in Russ.)]
14. *Медведев А.Н., Маянский А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20. [*Medvedev A.N., Mayanskiy A.N., Chalenko V.V.* Method for studying of the phagocytosis absorption phase. Laboratornoye delo. 1991; (2): 19-20 (in Russ.)]
15. *Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р.* Эффективность иммуновенина при комплексной терапии свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 190-195. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-190-195. [*Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R.* Free radical oxidation and immune status in patients with community-acquired pneumonia: efficacy of Immunovenin. Pul'monologiya. 2016; 26(2): 190-195 (in Russ.)]
16. *Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Бобылев А.А., Батищева Г.А., Гордеева С.А., Кулаков Ю.В., Лебедева М.С., Портнягина У.С., Захаренков И.А.* Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 521-528. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-521-528. [*Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Bobylev A.A., Batishcheva G.A., Gordeeva S.A., Kulakov Yu.V., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S., Zakharenkov I.A.* Severity assessment of community-acquired pneumonia in real clinical practice in a multiprofile hospital in Russia. Pul'monologiya. 2016; 26(5): 521-528. (in Russ.)]
17. *Саломатина Л.В.* Клинико-диагностическая значимость определения С-реактивного белка в оценке хронического системного воспаления // Российский иммунологический журнал. – 2014 – Т. 8(17), № 3 – С. 596-599. [*Solomatina L.V.* Clinical and diagnostic importance of C-reactive protein evaluation for assessment of chronic systemic inflammation. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2014; 8(17(3)): 596-599 (in Russ.)]
18. *Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотников А.В.* Роль оксида азота в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Методы коррекции // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 2. – С. 8-17. [*Sviridova S.P., Sytov A.V., Kashiya Sh.R., Sotnikov A.V.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of sepsis-induced multiple organ failure. Correction methods. Vestnik intensivnoy terapii. 2014; (2): 8-17 (in Russ.)]
19. *Суковатых Б.С., Конопля А.И., Блинков Ю.Ю.* Механизмы развития абдоминального сепсиса // Анналы хирургии. – 2015. – № 2. – С. 5-10. [*Sukovatykh B.S., Konoplya A.I., Blinkov Yu.Yu.* Mechanisms of development of abdominal sepsis. Annaly khirurgii. 2015; (2): 5-10 (in Russ.)]
20. *Чучалин А.Г.* Затяжная пневмония // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 4-9. [*Chuchalin A.G.* Protracted pneumonia. Terapevticheskiy arkhiv. 2015; 87(3): 4-9. (in Russ.)]
21. *Чучалин А.Г.* Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 4-12. [*Chuchalin A.G.* Pneumonia: The urgent problem of 21st century medicine. Terapevticheskiy arkhiv. 2016; 88(3): 4-12 (in Russ.)]
22. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М. : РРО, МАКМАХ, 2010. – 106 с. [*Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A.* Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention. Manual for doctors. M. : RRO, MAKMAKH; 2010: 106 (in Russ.)]
23. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 54-86. [*Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Rachina S.A., Yakovlev S.V.* Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2006; 8(1): 54-86. (in Russ.)]
24. *Щербаков В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лабораторное дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33. [*Shcherbakov V.I.* Using the NBT-test to evaluate neutrophil sensitivity to stimulants. Laboratornoye delo. 1989; (1): 30-33 (in Russ.)]
25. *Ярилин А.А.* Иммунология: учебник. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 727 с. [*Yarilin A.A.* Immunology: a textbook. M. : GEOTAR-Media; 2010: 727 (in Russ.)]

26. *Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W., Naclerio R.M., Schleimer R.P., Ledford D.* Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131, N 6. – P. 1479-1490. – DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
27. *Chadwell K.* Clinical practice on the horizon: personalized medicine // Clin Nurse Spec. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 36-43. – DOI: 10.1097/NUR.0b013e318277703c.
28. *Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q.* Asthma phenotypes and endotypes // Curr Opin Pulm Med. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 18-23. – DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835b10ec.
29. *Lukens J.R., Gross J.M., Kanneganti T.D.* IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease // Front Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 315. – DOI: 10.3389/fimmu.2012.00315
30. *Spits H., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Vivier E.* Innate lymphoid cells – aproposal for a uniform nomenclature // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 145-149. – DOI: 10.1038/nri3365

УДК 378:379 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/07**

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

© Зорин К.В., Бурдюкова Е.В., Топорков В.А.

Кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва
E-mail: zkv1000@yandex.ru

Совершенствование системы высшего медицинского образования требует поиска новых методов учебной и воспитательной работы, направленных на пропаганду здорового образа жизни (ЗОЖ) и развивающих умение проводить культурно-просветительскую работу по первичной профилактике ряда социально значимых заболеваний. В статье анализируются организационно-методические особенности обучения будущих врачей ЗОЖ. Эти особенности определяют многие важные показатели для успешного формирования здоровьесберегающего мышления и поведения. Педагогические принципы формирования ЗОЖ близки принципам здоровьесберегающей педагогики. Для пропаганды ЗОЖ и проведения первичной профилактики заболеваний наиболее перспективны активные и групповые методы обучения. Методы данного исследования – ситуационный, логический, статистический.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, организация здравоохранения, здоровый образ жизни, здоровьесберегающее поведение, первичная профилактика заболеваний.

ORGANIZATIONAL AND METHODICAL ASPECTS OF TRAINING MEDICAL STUDENTS IN HEALTHY LIFESTYLE

Zorin K.V., Burdukova E.V., Toporkov V.A.
UNESCO Department «Healthy lifestyle – the key to successful development» of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The improvement of the higher medical education system requires searching for new methods of academic and educational work. These methods are aimed to encourage healthy lifestyle and develop skills of conducting cultural- educational work on primary prevention of some socially significant diseases. Organizational and methodical particularities of training in future healthy lifestyle have been analyzed in the article. These particularities determine many important factors for successful developing health-saving mentality and behavior. The teaching principles of developing healthy lifestyle are close to principles of health-saving pedagogical science. There is a need for active and group methods of teaching healthy lifestyle and conducting primary prevention of diseases. The methods of this study are situational, logical and statistical.

Keywords: higher medical education, organization of public health services, healthy lifestyle, health-saving behavior, primary prevention of diseases.

Актуальность обучения будущих врачей ЗОЖ определяется следующими обстоятельствами. Формально признавая полезность физической культуры, рационального питания и режима дня, пагубность абортов, сексуальной неразборчивости, переедания и прочих факторов риска, большинство студентов пренебрегает возможностью сохранить здоровье. При этом студенты осознают факторы риска как негативное явление, выделяя прежде всего злоупотребление алкоголем (75,6%), курение (73,5%) и недостаток двигательной активности (39,9%) [1].

Молодые люди подвержены влиянию отрицательных социальных норм и традиций, не приучены к стилю мышления и поведения, обеспечивающему профилактику заболеваний. У нас плохо сформулирована, вернее утрачена идея здоровья как базовой национальной ценности, основы нравственного, социального и демографического благополучия общества. Здоровье людей, к сожалению, не является экономической и этической ценностью [2].

Поэтому государственная власть заявляет о необходимости усиления пропаганды здорового образа жизни. По итогам заседания президиума Совета при Президенте России по стратегическому развитию и приоритетным проектам 26 июля 2017 года утвержден паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни». Предполагается к концу 2019 года увеличить долю граждан, приверженных здоровому образу жизни, до 45%, а к концу 2025 года – до 60%; систематически занимающихся физической культурой и спортом – до 38% в 2019 и до 45% в 2025 годах. Поставлена задача снизить распространенность потребления табака среди взрослого населения с 30,5% в 2017 году до 29,5% в 2019 и 27% в 2025 годах, а также уменьшить потребление алкогольной продукции на душу населения с 10 литров в 2017 году до 9,3 литра в 2019 и 8 литров в 2025 годах [8].

Все вышеизложенное обусловливает и цель написания данной статьи – изучение организационно-методических аспектов обучения студентов-медиков ЗОЖ. Предмет исследования – особенности обучения будущих врачей ЗОЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование системы высшего медицинского образования требует поиска новых методов учебной и воспитательной работы, направленных на пропаганду ЗОЖ и развивающих умение проводить культурно-просветительскую работу по первичной профилактике ряда заболеваний. Совместно с другими кафедрами МГМСУ имени А.И. Евдокимова этим успешно занимается кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития». Коллектив кафедры участвует и в совершенствовании гуманитарной подготовки будущих врачей, включая организационно-методические аспекты обучения ЗОЖ.

Так, практические и лекционные занятия соответствующего характера проводились со студентами стоматологического факультета в весенних семестрах 2016/2017 и 2017/2018 учебных годов, а со студентами лечебного факультета – в осеннем семестре 2017/2018 учебного года. Темы выбирались острые, вызывающие живой отклик и интерес, связанные, например, с профилактикой зависимого и рискованного поведения, ИППП, ВИЧ/СПИДа, искусственных абортов и осложнений контрацепции.

К организационно-методическим новациям в обучении ЗОЖ мы относим, к примеру, проблемную лекцию-беседу, лекцию с заранее запланированными ошибками и лекцию-визуализацию. Методы данного исследования – ситуационный, логический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Переход к личностно-ориентированной модели обучения повышает интерес к активным и групповым методам обучения (групповое решение задач, групповая дискуссия, деловые игры). Их мы и применяем на практических и лекционных занятиях по обучению ЗОЖ.

I. Групповое решение задач

Содержание учебной деятельности служит здесь средством общения, повышает мотивацию, облегчает раскрытие интеллектуальных и эмоциональных возможностей студентов. При этом развиваются ценностно-смысловое единство и творческий потенциал коллектива, клиническое мышление и активная жизненная позиция учащихся.

Вот пример ситуационной задачи лечебно-диагностического плана. Ученица 10 класса вместе с родителями собралась отдыхать в Индонезии. Нужно ли им делать профилактические прививки? Вопрос, поставленный перед студентами, можно развернуть: «Какова роль профилактических прививок в предотвращении инфекционных заболеваний?»; «Какие профессии требуют проведения дополнительной вакцинации?»; «Перед поездками в какие регионы земного шара и в какие сезоны года полезно проконсультироваться с инфекционистом-эпидемиологом?»

II. Групповая дискуссия

Организованное обсуждение каких-либо вопросов в учебной группе под руководством ведущего позволяет выявить мнения, идеи, переживания студентов и сопоставить их в непосредственном общении, лучше понять личностные и социально-психологические особенности каждого. Выработаны правила ведения дискуссии:

1. Направленность на разрешение проблемы, но не создание конфликта.
2. Не говорить долго, соблюдать регламент.
3. Выступать только по теме.
4. Стараться понять позицию оппонента.
5. Уметь выслушать до конца.
6. Не давать выход полемическому задору и помнить, что оппонент в дискуссии – не противник в жизни.
7. При несогласии с кем-либо не только сказать, что считаешь неправильным, но и предложить конструктивное решение.

Вот примерные темы групповых дискуссий: «Нравственные основы здорового образа жизни»; «Модели сексуального поведения и их роль в распространении ИППП и ВИЧ/СПИДа»; «Взаимосвязь употребления психоактивных веществ и подверженности инфекционным заболеваниям» и т.п.

Большое значение в деле пропаганды ЗОЖ и первичной профилактики заболеваний имеет понимание внутренней картины болезни, мотивов поведения и других психологических особенностей людей. Так, мы предлагаем студентам проанализировать поступки некоторых ВИЧ-инфицированных лиц. Они знают, что неизлечимо больны и заразны для окружающих. Но, несмотря на предупреждения врачей, вступают в новые сексуальные связи. Ими движет чувство озлобления, обида на судьбу, досада на себя. По откровенному признанию пациента, будучи «одной ногой в могиле», он скрыл свою болезнь от партнеров и злорадствовал, когда те стали его «друзьями по несчастью». Вот такая изощренная форма ВИЧ-терроризма – «кровавая» месть, точнее месть через кровь! Педагогу полезно приводить подобные случаи для совместного размыш-

ления со студентами [3, 4].

III. Ситуационно-ролевые (деловые) игры

Суть метода состоит в импровизированном разыгрывании ситуации, моделирующей какую-либо деятельность и возникающие в ходе нее проблемы. Несколько человек играют роли отдельных персонажей. Одна и та же ситуация может проигрываться несколько раз, чтобы дать возможность всем участникам побывать в разных ролях.

Существуют многочисленные модификации деловых игр с использованием различных методик. Их выбор определяется конкретными педагогическими задачами. Однако обязательное условие – проигрывание нескольких игр по нарастающей сложности, так как участие в одной игре обычно не дает желаемого эффекта. Моделируемая ситуация должна максимально приближаться к реальной. Важно, чтобы содержание ситуации было адекватно действительности и понятно каждому, а возникающие вопросы – значимы для участников.

По нашему мнению, необходимо выработать концепцию обучения здоровому образу жизни, которая отражала бы связь между житейским опытом, научными знаниями, мастерством преподавания и мировоззренческими ценностями. Цели и задачи воспитания здорового образа жизни, функции, содержание и критерии успешности такой воспитательной работы анализируют известные отечественные педагоги и методисты: Ю.К. Бабанский, Е.П. Бруновт, Н.М. Верзилин, И.Д. Зверев, В.В. Краевский, В.М. Кроль, Л.И. Маленкова, А.Н. Мягкова, П.И. Пидкасистый, В.А. Сластенин, И.Ф. Харламов, Н.К. Смирнов, А.М. Митяева и другие авторы.

Педагогические принципы формирования здорового образа жизни, на наш взгляд, близки принципам здоровьесберегающей педагогики [5, 6, 7]. Среди них особо выделим следующие:

1. Гиппократовский принцип ненанесения вреда проверен столетиями и в комментариях не нуждается.

2. Принцип представления о единстве физического, психического, социального и духовного здоровья, опирающийся на биопсихосоциодуховную модель человеческой личности и учитывающий биопсихосоциодуховную модель болезни.

3. Принцип приоритета действенной заботы о здоровье педагогов и обучающихся (школьников, студентов, слушателей и т.д.). Все происходящее в образовательном учреждении (разработка планов, проверка выполнения программ, проведение занятий, организация внеучебной деятельности, подготовка педагогических кадров и пр.) оценивается с позиций влияния на психофизиологическое состояние, профессиональное и духовное здоровье. Для этого требуется проводить постоянный мониторинг.

4. Принцип непрерывности и преемственности: здоровьесберегающая работа ведется каждый день и на каждом занятии с обязательным учетом того, что уже было сделано ранее в рамках организационных и учебно-воспитательных мероприятий.

5. Принцип личностно-ориентированного взаимоотношения педагогов и обучающихся: вопросы здорового образа жизни включены в содержание учебных программ, обеспечен здоровьесберегающий характер и результат проведения процесса обучения.

6. Принцип соответствия содержания и организации образования возрастным особенностям обучающегося. Речь идет, например, о соответствии объема учебной нагрузки и уровня сложности изучаемого материала индивидуальным возможностям конкретного студента. Отсюда приоритет активных методов обучения и позитивных воздействий (подкреплений) над негативными (запретами, порицаниями).

7. Принцип сочетания охранительной и тренирующей стратегии призван создать щадящий, не утомляющий, а в идеале оптимальный уровень учебной нагрузки на основе индивидуального подхода к каждому обучающемуся.

8. Принцип формирования личной ответственности за собственное здоровье и мотивации к ведению здорового образа жизни. Наличие знаний о здоровье и способах его укрепления вовсе не гарантирует, что мы будем следовать им. Поэтому следует выработать и реализовать установку: здоровье есть важнейшая земная ценность. Так создается устойчивая здоровьесберегающая мотивация.

Приведенный перечень педагогических принципов формирования здорового образа жизни, конечно же, не исчерпывающий. Но он сразу обнажает ряд нерешенных вопросов, весьма актуальных в студенческой среде. Вот некоторые из них:

- как своевременно и эффективно снимать учебные перегрузки, приводящие к переутомлению нервной системы и психосоматическим отклонениям?
- как правильно организовать рациональное питание в вузе?
- как предотвратить вредное воздействие факторов, непосредственно связанных с образовательным процессом (профилактика гиподинамии, нарушений осанки, зрения и пр.)?
- как укреплять эмоциональную сферу личности (профилактика стрессов, вредных привычек, зависимостей от психоактивных веществ и состояний и т.д.)?

Таким образом, исследование организацион-

но-методических аспектов обучения студентов-медиков ЗОЖ позволяет определить многие важные показатели для успешного формирования здоровьесберегающего мышления и поведения. Педагогические принципы формирования ЗОЖ близки принципам здоровьесберегающей педагогики и обусловливают особенности обучения ЗОЖ в системе высшего медицинского образования. Для пропаганды ЗОЖ и проведения первичной профилактики заболеваний наиболее перспективны активные и групповые методы обучения.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-2287.2017.7).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Виленский М.Я., Горшков А.Г.* Физическая культура и здоровый образ жизни студента: учебное издание. – 4-е изд., стер. – М. : КноРус, 2016. – С. 130. [*Vilenskiy M.Ya., Gorshkov A.G.* Physical culture and healthy lifestyle of a student: educational publication. 4th ed., stereotypical. – M. : KnoRus; 2016: 130 (in Russ.)].
2. *Гуревич К.Г., Зорин К.В.* Здоровьецентрическая медицина. Опыт кафедры ЮНЕСКО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова // Медицинская газета. – 2017. – № 86(7804). – С. 11. [*Gurevich K.G., Zorin K.V.* Healthycentric medicine. The experience of the UNESCO Chair of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova. Meditsinskaya gazeta. 2017; (86(7804)): 11 (in Russ.)].
3. *Кудрявая Н.В., Зорин К.В.* Духовно-нравственные и просветительские аспекты врачебной деятельности в области инфекционных болезней // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3(12). – С. 8-12. [*Kudryavaya N.V., Zorin K.V.* Spiritual, moral and educational aspects of medical practice in the field of infectious diseases. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2015; (3(12)): 8-12 (in Russ.)].
4. *Кудрявая Н.В., Зорин К.В.* Педагогические и ценностно-смысловые подходы к изучению инфекционных болезней: от истории к современности // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4 (13). – С. 20-24. [*Kudryavaya N.V., Zorin K.V.* Educational and axiological approaches to infectious diseases study: from history to modern times. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2015; (4(13)): 20-24 (in Russ.)].
5. *Митяева А.М.* Здоровьесберегающие педагогические технологии. Учебное пособие. – М. : Академия, 2010. – 192 с. [*Mityayeva A.M.* Health-saving pedagogical technologies. Tutorial. M. : Akademiya; 2010: 192 (in Russ.)].
6. *Смирнов Н.К.* Здоровьесберегающие технологии и психология здоровья в школе. – М. : АРКТИ, 2005. – 320 с. [*Smirnov N.K.* Health-saving technologies and health psychology at school. M. : ARKTI; 2005: 320 (in Russ.)].
7. Смирнов Н.К. Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе. – М. : АРКТИ, 2008. – 288 с. [*Smirnov N.K.* Health-saving educational technologies in modern school. M. : ARKTI; 2008: 288 (in Russ.)].
8. Утвержден паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» // Официальный сайт Правительства Российской Федерации. – Режим доступа: http://www.government.ru/news/28745/, свободный (15.05.2018) [The passport of the priority project “Formation of a healthy lifestyle” was approved. Official site of the Government of the Russian Federation. Access mode: http://www.government.ru/news/28745/, free (05/15/2018) (in Russ.)].

УДК 612.359:616.36-092.4 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/08**

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛАНКА

© Фоменко Е.В.[1], Бобынцев И.И.[2,3], Иванов А.В.[1,3], Белых А.Е.[2,3], Андреева Л.А.[4], Мясоедов Н.Ф.[4]

[1] Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, [2] кафедра патофизиологии, [3] НИИ общей патологии Курского государственного медицинского университета, Курск; [4] Отдел химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики Российской академии наук, Москва

E-mail: bobig@mail.ru

Исследовано морфологическое состояние паренхимы печени и морфометрические показатели гепатоцитов крыс-самцов Вистар в условиях острого эмоционально-болевого стресса на фоне интраперитонеального введения селанка в дозах 100, 300, 1000 мкг/кг за 15 мин до начала опыта. Стрессорное воздействие вело к развитию зернистой дистрофии, более выраженной в центролобулярных отделах, и воспалительной инфильтрации, более выраженной в периферических отделах; увеличению средней площади гепатоцита, ядра и цитоплазмы, без изменения ядерно-цитоплазматического отношения. Введение селанка корригировало стресс-индуцированные изменения. При этом пептид в дозе 300 мкг/кг в большей степени оказывал влияние на дистрофические изменения, а в дозе 100 мкг/кг – на воспалительную инфильтрацию, применение же селанка в дозе 1000 мкг/кг имело средний по интенсивности эффект. Влияния со стороны пептида на среднюю площадь гепатоцита выявлено не было, однако он вызывал дополнительное увеличение средней площади ядра в дозах 100 и 1000 мкг/кг.

Ключевые слова: селанк, эмоционально-болевой стресс, печень, гепатоциты, дистрофия печени, средняя площадь гепатоцита, средняя площадь ядра.

MORPHOLOGICAL STATE OF RAT HEPATOCYTES UNDER ACUTE EMOTIONAL AND PAINFUL STRESS AND SELANK APPLICATION

Fomenko E.V.[1], Bobyntsev I.I.[2,3], Ivanov A.V.[1,3], Belykh A.E.[2,3], Andreeva L.A.[4], Myasoedov N.F.[4]

[1] Department of Histology, Cytology, Embryology, [2] Department of Pathophysiology, [3] Scientific Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk; [4] Department of Chemistry of Physiologically Active Substances of Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Science, Moscow

We studied the morphological state of liver tissue and morphometrical parameters of hepatocytes in Wistar male rats subjected to acute foot-shock stress and Selank influence on liver condition. The peptide was administered by intraperitoneal injections in doses 100, 300 and 1,000 μg/kg 15 min before stress exposure. We revealed that acute foot-shock stress resulted in developing mild hepatocytic degeneration which was more pronounced in centrilobular regions, inflammatory infiltration which was more developed in peripheral parts of liver lobules, growth of the mean areas of hepatocyte, nucleus, and cytoplasm without changes of NCR. Selank showed an ameliorative effect on stress-induced alterations. The 100 μg/kg peptide administration influenced the dystrophic changes greater, 300 μg/kg peptide administration had a greater impact on the inflammatory infiltration, 1,000 μg/kg Selank application showed an average effect on the parameters above-mentioned. The peptide administration didn't influence the mean area of hepatocyte; however it led to further growth of the mean area of nucleus in doses 100 and 1,000 μg/kg.

Keywords: Selank, foot-shock stress, liver, hepatocytes, liver degeneration, hepatocyte mean area, nucleus mean area.

Стресс является неизбежным следствием современного образа жизни, а также одним из факторов развития различного рода патологий, в том числе печени. Многочисленные исследования посвящены механизмам стресс-индуцированных повреждений, включающим усиление свободнорадикального окисления, развитие дистрофических изменений гепатоцитов [11, 22], активацию апоптоза [22], что в конечном счете ведет к снижению функциональных возможностей паренхимы печени. Описана стрессогенная активация макрофагов, нейтрофилов [21] и клеток Купфера, создающая воспалительное микроокружение в тканях печени [20] и являющаяся важным индуцирующим фактором ее повреждения.

Эмоционально-болевой стресс, моделируемый электрокожным раздражением, обеспечивает комплексную стрессорную стимуляцию, включающую физическое болевое воздействие и его негативное психологическое восприятие [13]. Применение нейротропных препаратов на основе регуляторных пептидов оказывало гепатопротекторное действие в экспериментах с использованием данной модели стресса [2]. Одним из представителей данной группы является селанк, обладающий анксиолитическим, антидепрессантным и стресс-протекторным действием, а также способностью регулировать воспалительный ответ [1, 5, 8, 9, 10]. Широкий фармакологический спектр эффектов пептида позволяет предполагать потенциальную возможность селанка корригировать стресс-индуцированные сдвиги в печени, что обу-

словило его выбор для изучения в настоящем исследовании.

Таким образом, целью данной работы являлось исследование влияния селанка на морфологические показатели паренхимы печени крыс на фоне моделирования острого эмоционально-болевого стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы 50 крыс-самцов Вистар массой 260-290 г, разделенных на группы по 10 животных в каждой. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре воздуха 22±2^{o}C, 12-часовом световом режиме и получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе.

В работе использовали гептапептид селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), синтезированный в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук. Пептид, растворенный в физиологическом растворе, вводился внутрибрюшинно за 15 мин до начала стрессорного воздействия в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы тела.

Острый эмоционально-болевой стресс создавали электрокожным раздражением лап попарно сгруппированных животных в камере с электрифицированным решетчатым полом. С помощью программируемого электростимулятора на пол камеры в течение 30 минут подавались импульсы тока силой 0,2-0,3 mA продолжительностью 5 секунд с межимпульсным интервалом 15 секунд [13]. По окончании стрессорного воздействия животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца.

Оценка морфологического состояния паренхимы печени и распределения изменений в отделах печеночной дольки проводилась с использованием микрофотографий парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Электронная галерея микрофотографий была создана с помощью полуавтоматического сканера Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GMbH, Германия). В программе для просмотра сканированных изображений PannoramicViewer 1.15.4 (3DHISTECH ltd, Венгрия) проводилась оценка площадей гепатоцитов и их ядер в перипортальных и центролобулярных отделах долек для каждого препарата в выборке из 100 клеток. Используя данные о площадях цитоплазмы и ядра, определяли значение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО). Подсчет одно- и двухъядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в центральном и периферическом отделах дольки проводили с помощью пакета программ ImageJ.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе MS Excel и программной среде вычислений R. Характер распределения признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Контроль групповой вероятности ошибки осуществляли с помощью метода Холма-Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения ткани печени стрессированных крыс характеризовались расширением синусоидных капилляров, развитием признаков зернистой дистрофии, более выраженных в центролобулярных отделах, фокальных некрозов с воспалительной инфильтрацией уменьшающейся к центру печеночной дольки (рис. 1). Значимых изменений соотношений одно- и многоядерных, а также одно- и многоядрышковых гепатоцитов под воздействием острого эмоционально-болевого стресса выявлено не было (таблица 1), однако наблюдалось достоверное увеличение значений площадей гепатоцитов как перипортальных (на 8%, $p<0,001$), так и центролобулярных (на 6,9%, $p<0,001$) отделов (таблица 2). При этом отмечался рост как площади ядра (на 9,9% в перипортальных и на 12,2% в центролобулярных отделах, $p<0,001$), так и площади цитоплазмы (на 8% в перипортальных и на 5,4% в центролобулярных отделах, $p<0,001$). Значимых изменений ЯЦО не наблюдалось.

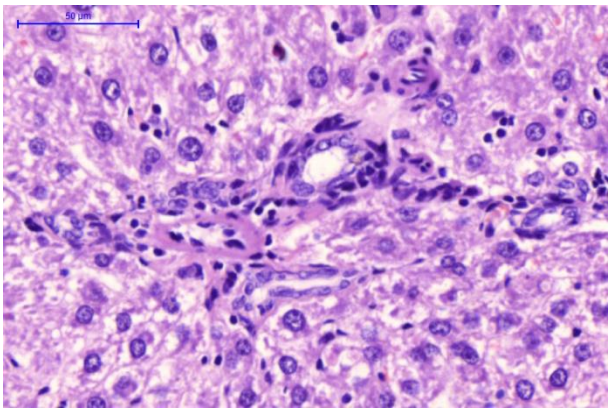
Введение селанка оказывало корригирующее влияние на стресс-индуцированные морфологические изменения в печени. Использование селанка во всех дозах сопровождалось уменьшением признаков дистрофии гепатоцитов, более выраженным на периферии дольки, и снижением инфильтрации, более выраженным в центре, при этом выраженность эффектов варьировала от дозы. Селанк в дозе 300 мкг/кг имел максимальный эффект в отношении интенсивности дистрофических изменений – признаки зернистой дистрофии практически отсутствовали в перипортальных отделах печеночных долек (рис. 2 в, г). При применении селанка в дозе 100 мкг/кг отмечалось наиболее выраженное снижение инфильтрации, однако дистрофические изменения и расширение синусоидных капилляров оставались практически на уровне стрессированых животных (рис. 2 а, б). Использование селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождалось средними по интенсивности эффектами (рис. 2 д, е).

Следует отметить, что применение селанка в

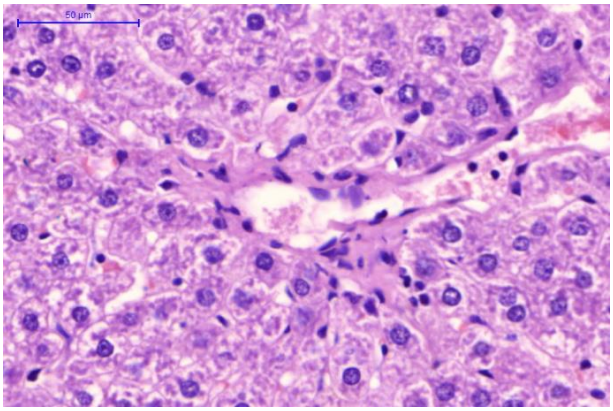
общем не оказывало влияния ни на количество ядер и ядрышек в гепатоцитах, ни на кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов. Исключением является введение животным селанка в дозе 100 мкг/кг, которое вело к достоверному увеличению площадей ядер гепатоцитов на 7,1% ($p<0,001$) в перипотральных отделах и на 6,3% ($p<0,01$) в центролобулярных отделах долек, а также применение селанка в дозе 1000 мг/кг, при котором наблюдался рост числа одноядрышковых гепатоцитов на 4,4% ($p<0,01$) в центральных отделах долек.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о том, что применение острого эмоционально-болевого стресса индуцировало развитие зернистой дистрофии гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации различной степени выраженности, зависящей от зоны печеночного ацинуса, а также вело к увеличению площади гепатоцитов и их ядер.

Данные изменения могут быть следствием каскада стресс-индуцированных реакций организма. Известно, что стрессорные стимулы ведут к активации центральных отделов симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, запускающей адаптационные процессы посредством повышения уровня катехоламинов (КА) и глюкокортикостероидов (ГКС) в крови. При этом следует отметить, что повышение концентрации катехоламинов опережает рост концентрации ГКС, в связи с более высокой скоростью нервной регуляции по сравнению с гуморальной, а также из-за необходимости *de novo* синтеза ГКС в коре надпочечников перед секрецией [14, 18].



а



б

Рис. 1. Гепатоциты перипортального (а) и центролобулярного (б) отделов печеночной дольки печени крыс после моделирования острого эмоционально-болевого стресса. Окраска гемтоксилин-эозином. Увеличение х400.

Таблица 1

Соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов периферического и центрального отдела печеночной дольки после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка (M±m)

Группа / Показатель	контрольная без стресса	Действие стресса			
		контрольная	введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Процентное соотношение гепатоцитов в периферическом отделе					
Одноядерные	89,13±0,65	89,30±0,67	89,29±0,90	89,56±0,52	87,58±0,81
Многоядерные	10,87±0,65	10,70±0,67	10,71±0,90	10,44±0,52	12,42±0,81
Одноядрышковые	37,26±1,02	36,21±1,17	34,32±1,30	37,97±1,21	35,9±1,10
Многоядрышковые	62,74±1,02	63,79±1,17	65,68±1,30	62,03±1,21	64,1±1,10
Процентное соотношение гепатоцитов в центральном отделе					
Одноядерные	87,91±0,91	88,66±0,80	89,03±0,85	87,90±0,98	88,45±0,77
Многоядерные	12,09±0,91	11,34±0,80	10,97±0,85	12,10±0,98	11,55±0,77
Одноядрышковые	28,99±0,86	26,95±1,11	25,15±1,02	29,17±1,26	31,38±1,33*
Многоядрышковые	71,01±0,86	73,05±1,11	74,85±1,02	70,83±1,26	68,62±1,33*

Примечание: * – $p < 0,05$-$0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; [1] – $p < 0,05$-$0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу.

Учитывая ранние сроки выведения животных из эксперимента (через 30 минут после начала стрессорного воздействия), можно предположить, что описанные изменения индуцируются повышением уровня КА, что подтверждается данными литературы. Так, активация α_1- и α_2-адренорецепторов при остром стрессе вела к развитию умеренных дистрофических явлений в гепатоцитах [22], а также увеличению экспрессии и продукции ИЛ-6 этими клетками, ИЛ-1β – непаренхиматозными клетками печени [12], ФНОα, ИЛ-6, ТФР-1β – клетками Купфера [15], что создавало воспалительное микроокружение в тканях печени и вело к мобилизации и активации иммунных клеток. Активация нейтрофилов, клеток Купфера, а также миграция натуральных киллеров из селезенки наблюдалась в экспериментах моделирования острого стресса различной модальности [11, 20, 21].

Корригирующее действие селанка на дистрофические изменения гепатоцитов и выраженность воспалительной инфильтрации может объясняться его влиянием на восприятие болевой электрокожной стимуляции и развитие эмоционально-негативных реакций, вследствие неизбежности раздражителя. Селанк усиливает опиоидэргические влияния и повышает уровень лей-энкефалина в плазме крови за счет ингибирования энкефалиндеградирующих ферментов, что может обусловливать потенциальный анальгетический эффект селанка [4]. Анксиолитическое, антидепрессантное и антиагрессивное действие селанка, обусловленное его влиянием на метаболизм нейромедиаторов в центрах мозга, вовлеченных в регуляцию стрессорной реакции [3, 7, 10], может потенциально снижать уровень активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нейрогуморальный ответ. Также селанк обладает способностью напрямую снижать экспрессию провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 и рецепторов к ним клетками крови, в особенности при тревожных состояниях [1, 9].

Стресс-индуцированное увеличение площади гепатоцитов, их ядер и цитоплазмы также может быть связано с повышением уровня гормонов. Стимуляция α_1-адренорецепторов увеличивает ядерный объем гепатоцитов и плотность ядрышек за счет высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} и последующей активации ДНК-полимеразы [17]. Помимо этого, эндотоксины и ФНОα увеличивали объем гепатоцитов за счет активации сигнальных путей и задержки натрия и воды [19]. Адренергические влияния запускают МАРК, NFκB, JNK/AP1 сигнальные пути, которые стимулируют транскрипцию генов раннего ответа, являющихся протоонкогенами и, следовательно,

Таблица 2

Кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов периферического и центрального отдела печеночной дольки после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка (Me (25-й; 75-й перцентили))

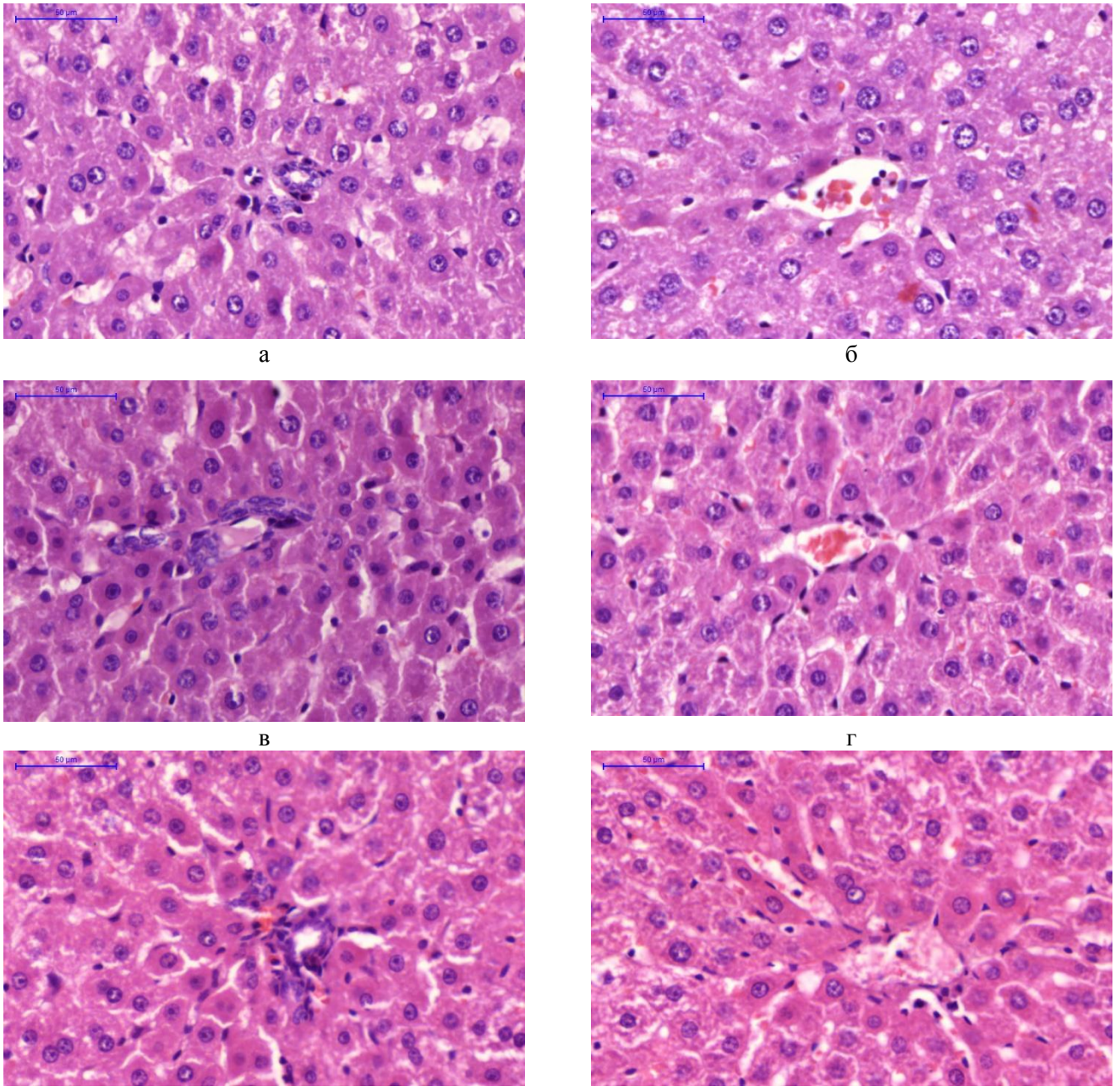
Группа / Показатель	интактные животные	Действие стресса			
		контроль	введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Показатели гепатоцитов периферического отдела					
Пл. клетки, мкм^2	248,5 (214,3; 284,0)	270,2 (236,3; 316,8)[1]	283,9 (247,8; 337,2)	287,6 (242,2; 338,9)	285,7 (242,9;342,4)
Пл. ядра, мкм^2	39,2 (32,1; 44,9)	43,5 (38,0; 47,9)[1]	46,6 (40,7; 56,5)*	43,1 (36,5; 54,3)	45,65 (36,2;54,8)
Пл. цитоплазмы, мкм^2	210,5 (180,0; 243,4)	225,2 (194,6; 273,5)[1]	236,1 (201,9; 288,3)	239,2 (190,2; 296,6)	243,3 (205,4; 290,4)
ЯЦО	0,184 (0,144; 0,232)	0,19 (0,148; 0,236)	0,201 (0,153; 0,248)	0,179 (0,128; 0,251)	0,179 (0,150; 0,233)
Показатели гепатоцитов центрального отдела					
Пл. клетки, мкм^2	292,8 (245,9; 339,1)	314,4 (270,6; 374,2)[1]	328,4 (290,2; 375,9)	329,7 (290,4; 375,6)	330,5 (278,9; 377,7)
Пл. ядра, мкм^2	42,3 (34,7; 50,5)	48,2 (40,4; 54,9)[1]	51,2 (38,9; 63,7)*	48,0 (36,9; 57,6)	52,0 (39,4; 59,3)*
Пл. цитоплазмы, мкм^2	251,3 (205,2; 289,6)	265,6 (227; 323,9)[1]	284 (240,6; 331,1)	278,3 (237,8; 329,5)	285,1 (231,7; 335,2)
ЯЦО	0,167 (0,138; 0,210)	0,174 (0,140; 0,215)	0,188 (0,134; 0,238)	0,170 (0,135; 0,218)	0,180 (0,145; 0,218)

Примечание: пл. – площадь; * – $p < 0,05$-$0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; [1] – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу.

стимулирующих увеличение размеров клетки и ядра, синтез ДНК и пролиферативную активность гепатоцитов [16]. Таким образом можно заключить, что стресс-индуцированное увеличение размеров гепатоцитов и их ядер может являться нормальной компенсаторной реакцией, повышающей функциональный резерв печени.

Важным является то, что размеры гепатоцитов не изменялись при применении селанка, что может объясняться его способностью корригировать только патологические изменения функции, не оказывая влияния на ее параметры при нормальных показателях [3, 5, 8, 9]. При этом использование селанка в дозировках 100 и 1000 мкг/кг вело к увеличению площади ядра, вероятно за счет действия пептида на процессы транскрипции в гепатоцитах, учитывая способность селанка регулировать экспрессию широкого спектра генов в различных типах клеток и тканей [1, 6, 9].

Таким образом, применение селанка в условиях острого эмоционально-болевого стресса сопровождается гепатопротекторным действием за счет снижения выраженности дистрофических и воспалительных изменений, а также усиления компенсаторных реакций в печени.



а б в г д е

Рис. 2. Гепатоциты перипортальных (а, в, д) и центролобулярных (б, г, е) отделов печеночной дольки печени крыс после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка в дозах 100 (а, б), 300 (г, д) и 1000 (е, ж) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение. х400.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Андреева Л.А., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Нагаев И.Ю., Шаповал И.М., Щербенко В.Э., Руссу Л.И, Мясоедов Н.Ф.* Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противоинфекционной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171-176. [*Andreeva L.A., Mezentseva M.V., Narovlianskiy A.N., Nagaev I.Ju., Shapoval I.M., Tcherbenko V.E., Russu L.I., Miasoedov N.F.* The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. Infektsiya i immunitet. 2011; 1(2): 171-176 (in Russ.)].
2. *Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Иванов А.В., Белых А.Е.* Влияние пептида АКТГ $_{4-7}$-ПГП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевом стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 171-179. [*Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Ivanov A.V., Belykh A.E.* The effect of peptide ACTH $_{4-7}$-PGP on functional hepatocyte state in rats in acute and chronic foot-shock stress. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2015; 101(2): 171-179. (in Russ.)].
3. *Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И.* Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении мышам BALB/C и C57BL/6 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 9. – С. 3-11. [*Vasil'eva E.V., Kondrakhin E.A., Salimov R.M., Kovalev G.I.* Comparison of pharmacological effects of heptapeptide selank after intranasal and intraperitoneal administration to BALB/C and C57BL/6 mice. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2016; 79(9): 3-11 (in Russ.)].
4. *Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Каст П.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андрющенко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смулевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середеним С.Б.* Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 4. – С. 38-48. [*Zozulya A.A., Neznamov G.G., Syunyakov T.S., Kast N.V., Gabaeva M.V., Sokolov O.Yu., Serebryakova E.V., Siranchieva O.A., Andryushchenko A.V., Telesheva E.S., Syunyakov S.A., Smulevich A.B., Myasoedov N.F., Seredenin S.B.* Efficacy and possible mechanisms of action of a new peptide anxiolytic selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2008; 108(4): 38-48 (in Russ.)].
5. *Козловский И.И., Андреева Л.А., Козловская М.М., Надорова А.В., Колик Л.Г.* О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 10-13. [*Kozlovskii I.I., Andreeva L.A., Kozlovskaya M.M., Nadorova A.V., Kolik L.G.* The role of opioid system in peculiarities of anti-anxiety effect of peptide anxiolytic selank. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012; 75(2): 10-13 (in Russ.)].
6. *Коломин Т.А., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф.* Изменение экспрессии генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов под действием селанка и его фрагментов // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 711-714. [*Kolomin T.A., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A., Myasoedov N.F.* Changes in expression of the genes for chemokines, cytokines, and their receptors in response to selank and its fragments. Russian Journal of Genetics. 2011; 47(5): 629-631. (in Russ.)].
7. *Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С.* Влияние гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий BALB/C и C57BL/6: сравнительное изучение // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 8-12. [*Narkevich V.B., Kudrin V.S., Klodt P.M., Pokrovskii A.A., Kozlovskaya M.M., Maiskii A.I., Raevskii K.S.* Effects of heptapeptide selank on the content of monoamines and their metabolites in the brain of BALB/C and C57BL/6 mice: a comparative study. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2008; 71(5): 8-12 (in Russ.)].
8. *Павлов Т.С., Самонина Т.Е., Бакаева З.В., Золотарев Ю.А., Гусева А.А.* Селанк и его метаболиты поддерживают гомеостаз слизистой оболочки желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 57-59. [*Pavlov T.S., Samonina G.E., Bakaeva Z.V., Zolotarev Yu.A., Guseva A.A.* Selank and its metabolites maintain homeostasis in the gastric mucosa. Bulletin of experimental biology and medicine. 2007; 143(1): 51-53 (in Russ.)].
9. *Учакина О.Н., Учакин П.Н., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Щербенко В.Э., Мезенцева М.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Зозуля А.А., Ершов Ф.И.* Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 5. – С. 71-75. [*Uchakina O.N., Uchakin P.N., Miasoedov N.F., Andreeva L.A., Scherbenko V.E., Mezentseva M.V., Gabaeva M.V., Sokolov O. Yu., Zozulia A.A., Ershov F.I.* Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2008; 108(5): 71-75 (in Russ.)].
10. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А., Лавров Н.В., Любимов А.В., Яклашкин А.В.* Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2009. – Т. 9, № 1-2. – С. 2517-2523. [*Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A., Lavrov N.V., Lyubimov A.V., Yaklashkin A.V.* Psychopharmacological Profile of Nootropic-like Peptides.

Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2009; 9(1-2): 2517-2523 (in Russ.)].

11. *Amin S.N., El-Aidi A.A., Zickri M.B., Rashed L.A., Hassan S.S.* Hepatoprotective effect of blocking N-methyl-D-aspartate receptors in male albino rats exposed to acute and repeated restraint stress // Can J Physiol Pharmacol. – 2017. – Vol. 95, N 6. – P. 721-731. – DOI: 10.1139/cjpp-2016-0556.
12. *Aninat C., Seguin P., Descheemaeker P.N., Morel F., Malledant Y., Guillouzo A.* Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 848-854. – DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816532BE.
13. *Bali A., Jaggi A.S.* Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison // Eur J Pharmacol. – 2015. – Vol. 746. – P. 282-292. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
14. *Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // Compr Physiol. – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603-621. – DOI: 10.1002/cphy.c150015.
15. *Huan H.B., Wen X.D., Chen X.J., Wu L., Wu L.L., Zhang L., Yang D.P., Zhang X., Bie P., Qian C., Xia F.* Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells // Brain Behav Immun. – 2017. – Vol. 59. – P. 118-134. – DOI: 10.1016/j.bbi.2016.08.016.
16. *Kim R.D., Stein G.S., Chari R.S.* Impact of cell swelling on proliferative signal transduction in the liver // J Cell Biochem. – 2001. – Vol. 83, N 1. – P. 56-69.
17. *Kobayashi T., Saito Y., Ohtake Y., Maruko A., Yamamoto Y., Yamamoto F., Kuwahara Y., Fukumoto M., Fukumoto M., Ohkubo Y.* Effect of aging on norepinephrine-related proliferative response in primary cultured periportal and perivenous hepatocytes // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2012. – Vol. 303, N 7. – P. 861-869. – DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2012.
18. *Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M.* Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches // Physiol Rev. – 2009. – Vol. 89, N 2. – P. 535-606. – DOI: 10.1152/physrev.00042.2006
19. *Lang F.* Mechanisms and significance of cell volume regulation // J Am Coll Nutr. – 2007. – Vol. 26, Suppl. 5. – P. 613-623.
20. *Panuganti S.D., Khan F.D., Svensson C.K.* Enhanced xenobiotic-induced hepatotoxicity and Kupffer cell activation by restraint-induced stress // J Pharmacol Exp Ther. – 2006. – Vol. 318, N 1. – P. 26-34. – DOI: 10.1124/jpet.106.100933.
21. *Sánchez O., Viladrich M, Ramírez I., Soley M.* Liver injury after an aggressive encounter in male mice // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2007. – Vol. 293, N 5. – P. 1908-1916. – DOI: 10.1152/ajpregu.00113.2007.
22. *Zhu Q., Gu L., Wang Y., Jia L., Zhao Z., Peng S., Lei L.* The role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice // PloS one. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. e92125. – DOI: 10.1371/journal.pone.0092125.

УДК 616-092.9 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/09**

КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У САМЦОВ КРЫС С НИЗКОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

© Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И., Поляков П.П.

Кафедра общей и клинической патологической физиологии
Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар
E-mail: a-lipatova@yandex.ru

Цель работы – изучение эффективности транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) для коррекции стресс-индуцированных нарушений гормонального и цитокинового статуса у крыс с низкой стрессоустойчивостью. В исследовании задействовано 3 группы крыс: группа № 1 – интактные, группа № 2 (без ТЭС-терапии) и № 3 (с ТЭС-терапией) – с низкой стрессоустойчивостью. Проведено два теста принудительного плавания на 1 и 7 сутки, на 8 сутки – ортостатический стресс с последующим забором крови. Ортостатический стресс в группе № 2 сопровождался ростом: адреналина на 88,9%, АКТГ в 10,5 раз, кортикостерона на 70,1%, ИЛ-1β на 178,2%, ИЛ-6 в 6,7 раза, ИЛ-10 на 37,1%, в сравнении с контролем. В группе № 3 продолжительность плавания крыс выросла на 47,7%. После ортостатического стресса выявлено снижение содержания: адреналина в 1,4 раза, АКТГ в 8,2 раза, кортикостерона в 1,4 раза, ИЛ-1β в 1,5 раза, ИЛ-6 в 2,2 раза, ИЛ-10 в 1,2 раза по отношению к группе № 2.

Ключевые слова: ТЭС-терапия, выносливость, стресс, АКТГ, кортикостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, крысы.

CORRECTION OF STRESS-INDUCED NEUROMIMUNE-ENDOCRINE DISTURBANCES IN MALE RATS WITH LOW STRESS SUSTAINABILITY BY TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

Lipatova A.S., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Polyakov P.P.

Department of Common and Clinical Pathophysiology of Kuban State Medical University, Krasnodar

The goal of the research is to study the effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) for correcting stress-induced hormonal and cytokine disturbances in rats with low stress sustainability. There were 3 groups of rats: group 1 – intact, group 2 (without tDCS) and group 3 (with tDCS) – with low stress sustainability. Two forced swimming tests were carried out on days 1 and 7, on the 8th day – orthostatic stress with subsequent collection of blood. Orthostatic stress in group 2 was accompanied by growth: adrenaline by 88.9%, ACTH 10.5 times, corticosterone by 70.1%, IL-1β by 178.2%, IL-6 by 6.7 times, IL- 10 by 37.1%, in comparison with the group 1. In group 3, the duration of swimming of rats increased by 47.7%. After orthostatic stress, a decrease in content was revealed: adrenaline 1.4 times, ACTH 8.2 times, corticosterone 1.4 times, IL-1β 1.5 times, IL-6 2.2 times, IL-10 in 1.2 times in relation to group number 2.

Keywords: tDCS, endurance, stress, ACTH, corticosterone, IL-1, IL-6, IL-10, rats.

Стресс – реакция организма на различные когнитивные, эмоциональные и соматические стрессоры, которая реализуется посредством активации единой нейроиммуноэндокринной системы и заключается в активации ряда физиологических и поведенческих программ, способствующих выживанию [14, 19, 26].

Обусловленные стрессом изменения в функционировании симпатоадреналовой (САС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и иммунной систем сопряжены не только с адаптацией организма к новым условиям жизнедеятельности, но и риском развития ряда стресс-ассоциированных заболеваний [21]. При этом особую роль в развитии неблагоприятных проявлений стресса отводят активации реакции неспецифического воспаления, что в частности проявляется повышением уровня как провоспалительных, так и противоспалительных цитокинов [53].

Известно, что организмы с разными копинг-стратегиями в ответ на действие стрессоров реагируют по-разному, что определяет исход стресса [25]. Особенный интерес представляет изучение ответа на стрессор у животных с разной устойчивостью к стрессу, что открывает путь к поиску методов коррекции стрессоустойчивости у индивидов, обладающих активными и пассивными копинг-стратегиями.

Ключевую роль в контроле над развитием стресс-реакции играют опиоидные пептиды. Наибольшее количество опиоидных пептидов высвобождается в гипоталамусе, гипофизе и лимбических структурах головного мозга во время боли, стресса, а также при интенсивных физических нагрузках [12, 55]. Стресс-лимитирующий эффект опиоидных пептидов опосредован активацией μ- и δ-опиоидных рецепторов, в отношении которых β-эндорфин проявляет высокую селективность [42, 55].

Выделяемый при развитии стресса β-эндорфин опосредует эндокринные и поведенческие реакции, направленные на адаптацию ор-

ганизма к экстремальным условиям и способствует ограничению неблагоприятных проявлений стресса [16, 32]. β-эндорфин стимулирует систему вознаграждения, ингибирует активность ГГНС, снижает уровень выделяемого кортикотропин-рилизинг гормона и адренокортикотропного гормона (АКТГ), подавляет выраженность болевых ощущений и тревогу [46, 55].

В связи с выраженным стресс-лимитирующим эффектом опиоидных пептидов, поиск и исследование методов стимуляции активности эндогенной опиоидергической системы является актуальной задачей современной медицинской науки.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) является физиотерапевтическим неинвазивным методом электрического воздействия через покровы черепа на мозг человека и животных, избирательно активирующим защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга. Основные ее эффекты обусловлены усилением продукции β-эндорфина и сопутствующими изменениями продукции других нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК и других [2, 4, 8].

Цель исследования: изучение эффективности ТЭС-терапии для коррекции стресс-индуцированных нарушений гормонального и цитокинового статуса у крыс с низкой стрессоустойчивостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 182 трехмесячных самцах белых нелинейных крыс массой 195±15 г, не имевших видимых признаков заболеваний. Животные содержались на базе вивария при температуре 22-24ºС в условиях 12-часового светового дня в пластиковых клетках с древесной стружкой по 5 особей в клетке, свободным доступом к пище (стандартный рацион) и воде, в условиях, исключающих воздействие стресс-факторов. Критериями исключения из эксперимента служили видимые анатомические дефекты и признаки болезней.

Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 01.04.2016 года № 199 и международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

В начале эксперимента проводили оценку выносливости и стрессоустойчивости животных с помощью теста принудительного плавания (ТПП) в модификации ФГБУН НЦБМТ ФМБА России [3, 5] и отбирали крыс с низкой стрессоустойчивостью, время плавания которых было меньше нижнего квартиля и не достигало 184 секунд (n=43). В качестве контроля использовали интактных крыс (n=10), отобранных из общей популяции методом случайных чисел [7].

Далее среди животных с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью отобрали крыс в 2 группы: сравнения (n=8) и основную (n=9). Животные основной группы в течение 5 дней после проведения ТПП получали по одному сеансу ТЭС-терапии в день с использованием двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург) по методике в собственной модификации [6].

На 7-е сутки эксперимента проводили 2-й ТПП и через 24 часа (на 8-е сутки) крыс обеих групп подвергали ортостатическому стрессу (ОС). Для моделирования ОС крыс помещали в антиортостатическое положение под углом 90º к горизонтальной поверхности в фиксаторах (рестрейнерах) из оргстекла размером 210х65х65 мм (ООО «НПК Открытая Наука») в течение 45 минут [1]. Забор крови осуществляли через 2 часа после ОС путем венесекции яремных вен под комбинированным инъекционным наркозом: золетил (тилетамина гидрохлорид и золазепама гидрохлорид) 20 мг/кг в/м («Virbac», Франция) и ксиланит (ксилазина гидрохлорид) 6 мг/кг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов). Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) [6]. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) из расчета 500 ЕД на 1 мл крови, далее кровь центрифугировали в течение 15 минут при ускорении 1000 g. Образцы полученной плазмы хранили в криопробирках при температуре 80°С (рис. 1).

Количественное определение уровня адреналина и адренокортикотропного гормона в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Cloud-Clone Corp. (Китай), кортикостерона – Immunodiagnostic Systems Limited (Великобритания), ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 – eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Австрия) на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Biochrom, Австрия) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft, США), «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и «GraphPad Prism 7.00» (GraphPad Software, Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков в исследуемых группах проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка.

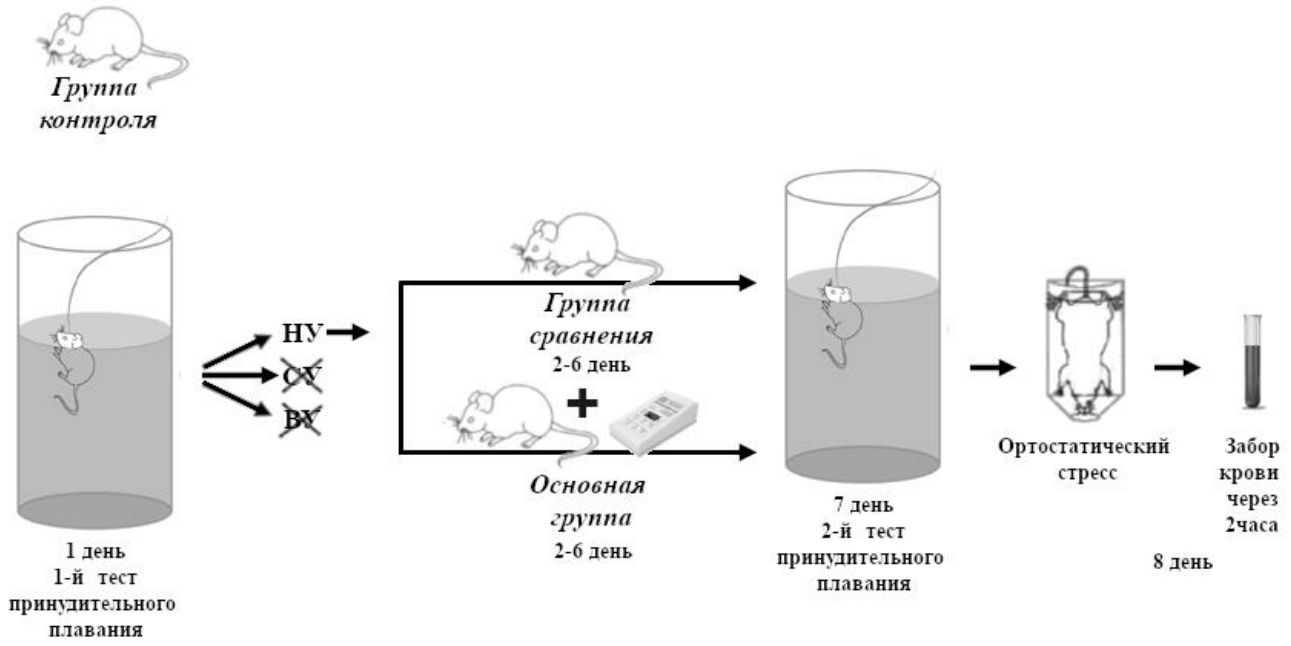


Рис. 1. Схема эксперимента.

Таблица 1

Время плавания у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью в тесте принудительного плавания на 1-е и 7-е сутки

Группа	Время 1-го плавательного теста, Me (Q1-Q3), сек.	Время 2-го плавательного теста, Me (Q1-Q3), сек.	p-value (W-test)
Сравнения	161,5 (146,5-171,5)	166,5 (160-215,5)	0,05
Основная	151 (122-166)	223 (168-274)	0,001

Поскольку распределение значений отличалось от нормального, для дальнейших расчетов использовали методы непараметрической статистики. Полученные результаты выражали в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 и Q3). Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (W-test), межгрупповых различий двух независимых групп – критерии Манна-Уитни (MW-test). Критический уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение 5 сеансов ТЭС-терапии после первого ТПП у крыс с низкой стрессоустойчивостью статистически значимо (W-test, p=0,001) приводило к увеличению времени плавания по результатам второго ТПП на 47,7%, тогда как в группе сравнения статистически значимые изменения (W-test, p=0,05) отсутствовали (табл. 1).

Продолжительность плавания в ТПП во многом зависит от своевременного перехода от активного поведения (попытки выбраться и активное исследование аквариума) к пассивному (иммобилизация на поверхности воды, экономный стиль плавания) [48].

По данным обзора de Kloet и Molendijk некорректно, как это делалось ранее, связывать повышение продолжительности иммобилизации (пассивный копинг) в тесте принудительного плавания с депрессивно-подобным поведением. Напротив, пассивная копинг-стратегия ассоциируется с повышением продолжительности плавания, а, следовательно, данная поведенческая программа способствует выживанию животного [25].

Проведение теста принудительного плавания вызывает значительный ответ со стороны САС, ГГНС, а также ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, в первую очередь дофаминергической [22]. Пристальное внимание к дофаминергической системе обусловлено ее ролью в патогенезе стресса и развитии стресс-индуцированных заболеваний, например депрессии [31]. Именно дофаминергическая нейротрансмиссия в лимбической системе мозга играет ключевую роль в переходе от активных к пассивным стилям поведения в тесте принудительного плавания [20, 25]. Известно, что взаимодействие β-эндорфина с μ- и δ-опиоидными рецепторами стимулирует выработку дофамина [46].

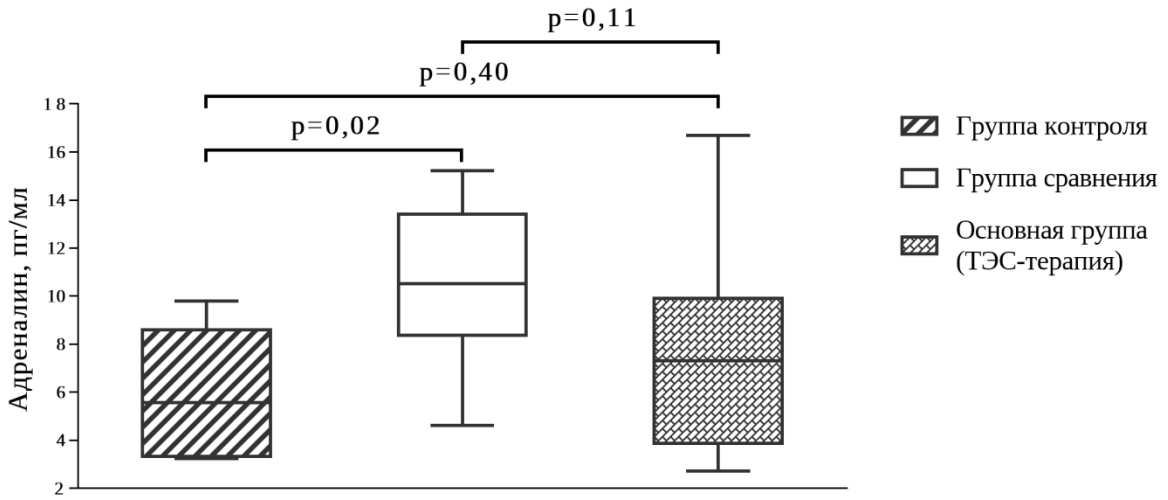


Рис. 2. Уровень адреналина в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

Таким образом, можно сделать предположение, что рост продолжительности плавания у крыс, получавших ТЭС-терапию, обусловлен β-эндорфин-зависимой стимуляцией дофаминергической системы ствола мозга.

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень адреналина в плазме крови крыс из группы сравнения составил 10,52 пг/мл (8,36-13,41), что статистически значимо на 88,9% больше (MW-test, p=0,02) в сравнении с показателями группы контроля – 5,57 пг/мл (3,34-8,60). В основной группе уровень адреналина составил 7,30 пг/мл (3,87-9,91), что в 1,4 раза меньше (MW-test, p=0,11) в отношении группы сравнения (рис. 2).

Адреналин является гормоном, который высвобождается в ответ на стресс из мозгового вещества надпочечников в кровоток и опосредует краткосрочные ответы на стрессоры, инициируя ряд поведенческих и физиологических изменений, позволяющих организму реализовать программу «борьбы или бегства» [59]. Эффекты катехоламинов опосредованы взаимодействием с центральными и периферическими α- и β-адренорецепторами [27]. Следовательно, результатом повышения уровня циркулирующих катехоламинов – адреналина и норадреналина являются активация обмена и мобилизация энергии из депо, тахикардия, расширение зрачков, расширение бронхов и усиление дыхания, периферическая вазоконстрикция и перераспределение циркулирующей крови [44]. По данным литературы, высокий уровень катехоламинов в плазме крови ассоциирован с агрессивным поведением у крыс (активная копинг-стратегия) [41]. В группе крыс с использованием ТЭС-терапии достоверных изменений в концентрации адреналина по сравнению с группами контроля и сравнения не выявлено, что объясняется, тем что, забор крови проводился через 2 часа после ортостатического стресса и высвободившийся адреналин был в значительной степени метаболизирован [54]. Имеющуюся тенденцию к снижению концентрации адреналина в 1,4 раза в отношении группы сравнения, возможно обьяснить лимитирующим действием β-эндорфина на высвобождение катехоламинов, данный эффект достигается при его поступлении в кровяное русло [23].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса уровень АКТГ в плазме крови крыс из группы сравнения составил 13,43 пг/мл (4,41-25,34), что статистически значимо в 10,5 раз выше (MW-test, p=0,02) в сравнении с показателями группы контроля – 1,28 пг/мл (0,96-2,58). В основной группе уровень АКТГ составил 1,63 пг/мл (0,96-8,20), что статистически значимо (MW-test, p=0,02) в 8,2 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 3).

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень кортикостерона в плазме крови крыс из группы сравнения составил 20,31 нг/мл (18,62-36,82), что статистически значимо (MW-test, p=0,02) на 70,1% выше в сравнении с показателями группы контроля – 11,94 нг/мл (10,60-15,94). В основной группе уровень кортикостерона составил 14,49 нг/мл (11,06-21,28), что статистически значимо (MW-test, p=0,05) в 1,4 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 4).

Активация ГГНС является отличительной чертой стресса и наблюдается при воздействии практически всех стрессоров как у животных, так и у человека [33]. Так, у крыс из группы сравнения, по отношению к животным из группы

контроля, наблюдается статистически значимое повышение уровня АКТГ в 10,5 раз и кортикостерона на 70,1%, что хорошо согласуется с данными литературы [11]. При этом как высокую, так и низкую реактивность ГГНС связывают с повышенным риском развития психических расстройств [29]. В отличие от катехоламинов, значительное повышение концентрации кортикостерона в крови наблюдается спустя десятки минут от воздействия стрессора, при этом его влияние является долговременным [13]. Кортикостерон реализует свои эффекты, связываясь с двумя типами рецепторов: высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами I типа (МР) и низкоаффинными глюкокортикоидными рецепторами II типа (ГР) [24, 28]. МР и ГР в центральной нервной системе экспрессируются на нейронах, синтезирующих кортикотропин-рилизинг гормон и аргинин-вазопрессин, локализованных в гипоталамусе, гипофизе, а также в структурах лимбической системы, которые, посредством дофаминергической системы, тесно связаны регуляцией поведения, в частности задействованы в переключении копинг-стратегии в условиях ТПП [15, 37, 45].

МР реагируют на низкие концентрации кортикостерона и способствуют процессу оценки угрозы и раннему ответу организма на стресс. ГР активируются высокими концентрациями кортикостерона и принимают участие в торможении стресс-реакции, возвращая секрецию кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ на исходный уровень по принципу отрицательной обратной связи, минимизируя их катаболические, липогенные, антирепродуктивные и иммуносупрессивные эффекты [17]. В целом относительно низкая плазменная концентрация кортикостерона связана с активной копинг-стратегией, тогда как,

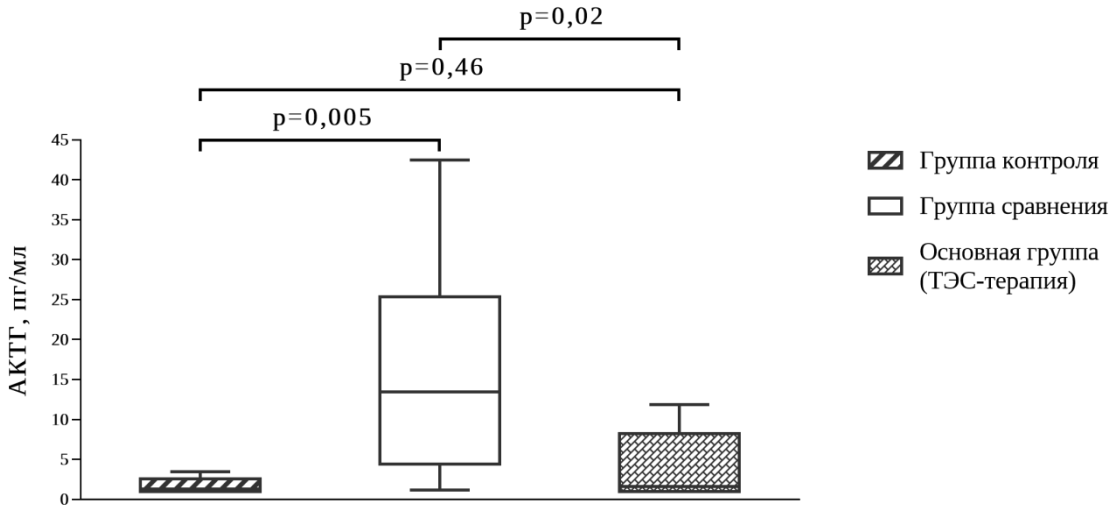


Рис. 3. Уровень АКТГ в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

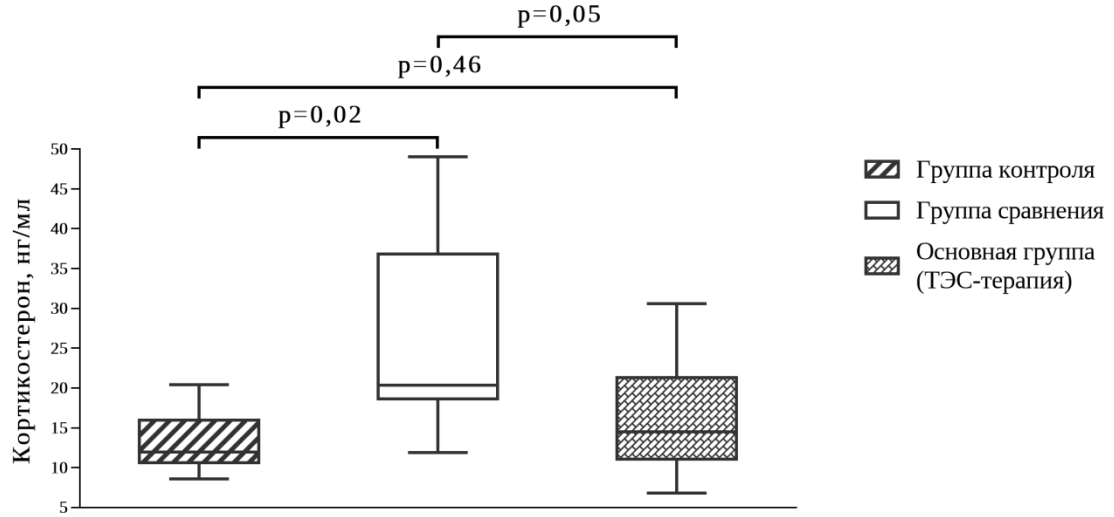


Рис. 4. Уровень кортикостерона в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

повышение продолжительности иммобилизации в ТПП сочетается с высоким уровнем плазменного кортикостерона [40]. По данным литературы, повышение продолжительности плавания в ТПП (стратегия реактивного преодоления) связано с более высокой базальной и стимулированной активностью ГГНС [57]. Однако, по данным van Reenen, гиперактивность ГГНС в большей степени связана с уровнем агрессии, а не копинг-стратегией [56]. Это привело к разработке гипотезы баланса рецепторов кортикостероидов, гласящей, что при дисбалансе между МР/ГР в лимбической системе развивается расстройство нейроэндокринной регуляции стресс-реакции, что проявляется поведенческой дезадаптацией [25].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-1β (ИЛ-1β) в плазме крови крыс из группы сравнения составил 12,13 пг/мл (9,80-17,07), что статистически значимо (MW-test, p=0,02) на 178,2% выше в сравнении с показателями группы контроля – 4,36 пг/мл (3,31-8,52). В основной группе уровень ИЛ-1β составил 7,87 пг/мл (5,96-9,03), что статистически значимо в 1,5 раза меньше (MW-test, p=0,008) по сравнению с группой сравнения (рис. 5).

ИЛ-1 является центральным медиатором воспаления и играет важную роль в течении аутоиммунных, воспалительных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. ИЛ-1 повышает продукцию других цитокинов участвующих в развитии воспаления, а также играет важную роль в патогенезе депрессии [18, 30]. В настоящее время собрано достаточно доказательств того, что ИЛ-1 играет важную роль в нейроэндокринных и поведенческих реакциях при стрессе. Рецепторы к ИЛ-1 обнаруживаются на всех уровнях ГГНС – гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках, что способствует стимуляции синтеза глюкокортикоидов. В то же время высокие концентрации глюкокортикоидов способны подавлять чрезмерный синтез ИЛ-1. Однако несмотря на тесное взаимодействие системы цитокинов и ГГНС, строгой корреляции между уровнями глюкокортикоидов и цитокинов, в частности ИЛ-1, установить не удается [34]. Установлено, что ИЛ-1 повышается при остром и хроническом стрессе, при этом низкие (физиологические) уровни ИЛ-1 являются адаптивными. Таким образом, блокада передачи сигналов ИЛ-1 может рассматриваться в качестве профилактики и лечения стресс-ассоциированных психических расстройств [39, 43].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови крыс из группы сравнения составил 18,60 пг/мл (8,43-23,41), что статистически значимо (MW-test, p=0,005) в 6,7 раза выше в сравнении с показателями группы контроля – 2,79 пг/мл (2,79-6,30). В основной группе уровень ИЛ-6 составил 8,43 пг/мл (2,79-16,16), что статистически значимо (MW-test, p=0,05) в 2,2 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 6).

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, повышение уровня которого сопровождает течение как острого, так и хронического стресса [51]. Основными функциями ИЛ-6 являются активация пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировки В-лимфоцитов, стимуляция хемотаксиса лейкоцитов, повышение активности фибробластов и остеокластов, активация синтеза белков острой фазы, также он участвует в хронизации воспаления и контроле за массой тела [35].

ИЛ-6 участвует в модуляции поведения в ТПП, преимущественно способствует уменьшению продолжительности плавания, при этом его эффекты реализуются через миндалину или

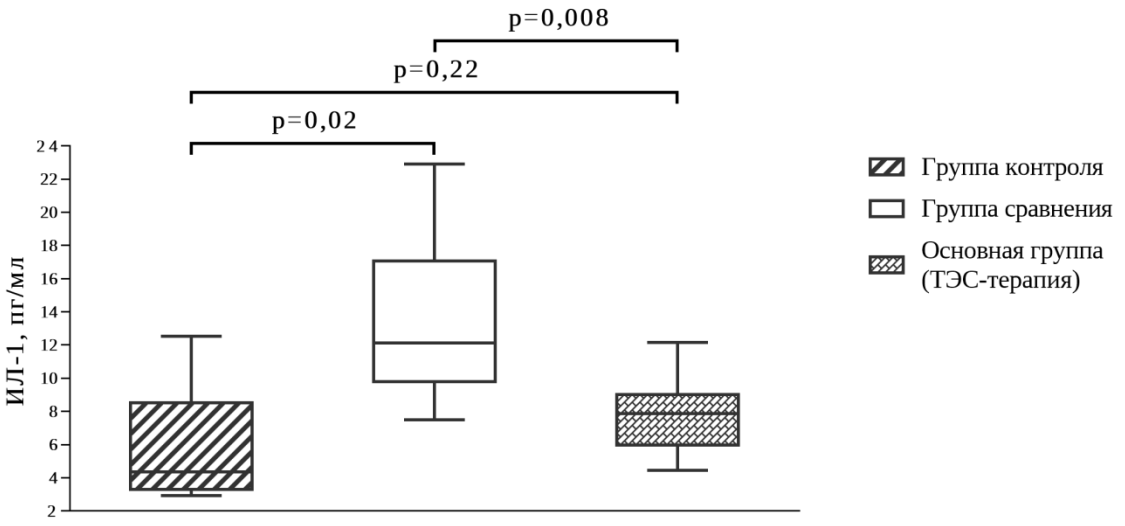


Рис. 5. Уровень ИЛ-1β в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента через, 2 часа после проведения ортостатического стресса.

гиппокамп, за счет активации сигнального пути Erk1/2 [60].

Выраженное повышение концентрации ИЛ-6 в крови отмечается при тревожных состояниях и депрессии [49].

Ряд исследований показывает, хотя регулярные физические нагрузки уменьшают воспаление и продукцию цитокинов, однако интенсивные упражнения способствуют продукции и высвобождению ИЛ-6 скелетными мышцами. В то же время ИЛ-6, образующийся во время физической активности, ингибирует продукцию ФНО-α и индуцирует продукцию ИЛ-10 [51, 38].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) в плазме крови крыс как из группы сравнения, так и основной группы статистически начимо не отличался ($p \geq 0,05$) от показателя группы контроля – 7,93 пг/мл (6,83-8,42) и составил 10,87 пг/мл (9,01-12,12) и 9,64 пг/мл (6,43-12,12) соответственно (рис. 7).

ИЛ-10 является важным противовоспалительным цитокином, центральной ролью которого являются защита тканей от повреждения, вызванного инфекционными агентами и воспалением, заживление ран и предотвращение развития аутоиммунных заболеваний [50].

Отсутствие достоверных межгрупповых различий в концентрации плазменного ИЛ-10 предположительно свидетельствует о его второстепенной роли в развитии раннего ответа организма крысы на ОС. По данным литературы, повышение плазменной концентрации ИЛ-10 следует отсроченно, вслед за повышением плазменной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) [36]. При этом острый стресс, как показывают исследования, не оказывает выраженного влияния на уровень циркулирующего ИЛ-10 [58].

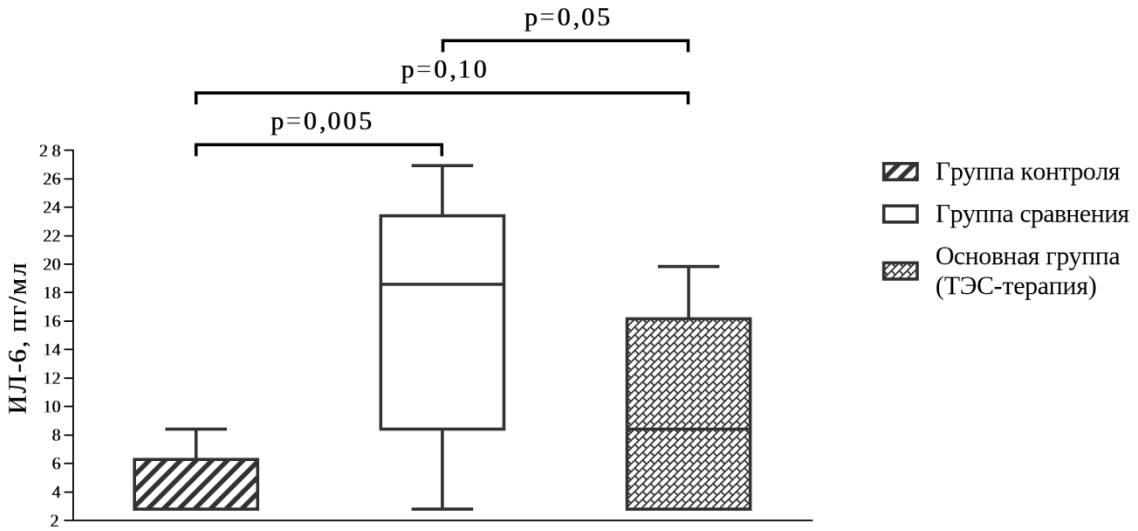


Рис. 6. Уровень ИЛ-6 в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

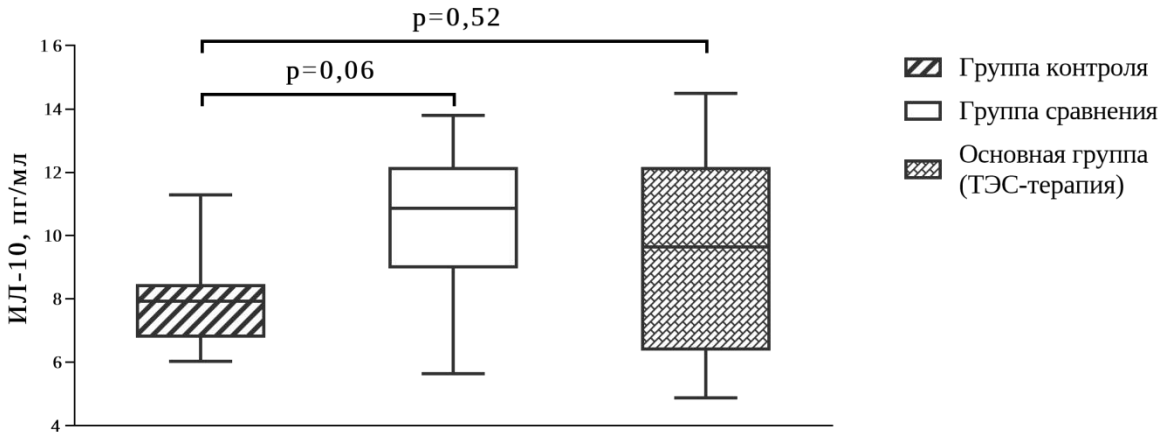


Рис. 7. Уровень ИЛ-10 в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

По данным A.R. Mesquita, в ТПП мыши нокаутные по гену ИЛ-10 показывали повышение продолжительности иммобилизации, которое нивелировалось путем введения ИЛ-10. У мышей с повышенной экспрессией ИЛ-10, изменения были противоположные нокаутным. При этом в обоих случаях найденная закономерность относилась к самкам мышей, а у самцов достоверной разницы в результатах ТПП получено не было [47].

По результатам первого ТПП, продолжительность плавания у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью составила менее 184 секунд. Развитие ОС у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью сопровождается ростом плазменного содержания: адреналина на 88,9%, АКТГ в 10,5 раз, кортикостерона на 70,1%, ИЛ-1β на 178,2%, ИЛ-6 в 6,7 раза, ИЛ-10 на 37,1% в сравнении с группой контроля.

Проведение 5 сеансов ТЭС-терапии у крыс с низкой стрессоустойчивостью, по результатам второго ТПП, увеличивает продолжительность плавания на 47,7% и сопровождается снижением плазменного содержания: адреналина в 1,4 раза, АКТГ в 8,2 раза, кортикостерона в 1,4 раза, ИЛ-1β в 1,5 раза, ИЛ-6 в 2,2 раза, ИЛ-10 в 1,2 раза по отношению к группе сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о значительном потенциале дальнейших исследований ТЭС-терапии как метода повышения стрессоустойчивости и выносливости, профилактики стресс-ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Дигурова И.И., Гущин А.Г.* Влияние стрессоустойчивости на гемореологические показатели в норме и при ортостатическом стрессе // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 107-110. [*Digurova I.I., Guschin A.G.* Influence of stress-resistance on hemorheological indices in norm and under orthostatic stress. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. – 2013; 3(1): 107-110. (in Russ.)].
2. *Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э.* ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 58. – Режим достуа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26133, свободный (19.04.2018). [*Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E.* TEBS-therapy. Current state of the problem. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; (1): 58. (in Russ.)].
3. *Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В.* Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 72-74. [*Karkischenko V.N., Kapanadze G.D., Dengina S.E., Stankova N.V.* Working out of a technique for physical endurance of small laboratory animals for studying of different medicine. Biomeditsina. – 2011; (1): 72-74. (in Russ.)].
4. *Лебедев В.П., Савченко А.Б., Кацнельсон Я.С., Петряевская Н.В.* Об опиатном механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей // Физиол. журн. СССР. – 1988. – Т. 74. – №. 9. – С. 1249-1256. [*Lebedev V.P., Savchenko A.B., Katsnel'son Ya.S., Petryayevskaya N.V.* On the opiate mechanism of transcranial electroanalgesia in rats and mice. Fiziol. zhurn. SSSR. – 1988; 74(9): 1249-1256. (in Russ.)].
5. *Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В.* Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 84-91. [*Lipatova A.S., Poljakov P.P., Kade A.H., Trofimenko A.I., Kravchenko S.V.* The infuence of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability. Biomeditsina. 2018; (1): 84-91. (in Russ.)].
6. *Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А., Трофименко А.И., Малышева Т.В.* Модификация методики ТЭС-терапии для ее применения у мелких лабораторных грызунов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 347. – Режим доступа: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696, свободный (19.04.2018) [*Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A., Trofimenko A.I., Malysheva T.V.* Modification of the procedure TES-therapy for its use in small laboratory rodents. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; (5): 347 (in Russ.)].
7. *Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В.* Методы рандомизации животных в эксперименте // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – № 2. – С. 84-89. [*Selezneva A.I., Makarova M.N., Rybakova A.V.* Randomization of experimental animals. Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii. 2014; (2): 84-89. (in Russ.)].
8. *Трофименко А.И., Каде А.Х., Мясникова В.В., Пирогова Н.П., Занин С.А.* β-эндорфин и цитокиновый профиль в динамике экспериментального ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1125. – Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=16368, свободный (19.04.2018). [*Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Myasnikova V.V., Pirogova N.P., Zanin S.A.* β-endorphin and cytokine profile in the dynamics of experimental is ischemic stroke. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; (6): 1125. (in Russ.)].
9. *Трухачева Н.В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.: ил. [*Trukhacheva N.V.* Mathematical statistics in biomedical research using Statistica package. M. : GEOTAR-Media; 2012: 384 (in Russ.)].

10. *Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М.* Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55-60. [*Unguryanu T.N., Grjibovski A.M.* Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. Ekologiya cheloveka. 2011; (5): 55-60 (in Russ.)].
11. *Abel E.L.* Physiological correlates of the forced swim test in rats // Physiology & behavior. – 1993. – Vol. 54, N 2. – P. 309-317. – DOI: 10.1016/0031-9384(93)90116-W.
12. *Anderson E.H., Shivakumar G.* Effects of exercise and physical activity on anxiety // Frontiers in psychiatry. – 2013. – Vol. 4. – P. 27. – DOI: 10.3389/FPSYT.2013.00027.
13. *Angelier F., Wingfield J.C.* Importance of the glucocorticoid stress response in a changing world: theory, hypotheses and perspectives // General and Comparative Endocrinology. – 2013. – Vol. 190. – P. 118-128. – DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.05.022.
14. *Bains J.S., Cusulin J.I.W., Inoue W.* Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus // Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 377-388. – DOI: 10.1038/nrn3881.
15. *Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F.* The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus // Brain research reviews. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 531-553. – DOI: 10.1016/J.BRAINRESREV.2007.04.005.
16. *Barfield E.T., Moser V.A., Hand A.,Grisel J.* β-endorphin modulates the effect of stress on novelty-suppressed feeding // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2013. – Vol. 7. – P. 19. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00019.
17. *Bonfiglio J.J., Inda C., Refojo D., Holsboer F., Arzt E., Silberstein S.* The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved // Neuroendocrinology. – 2011. – Vol. 94, N 1. – P. 12-20. – DOI: 10.1159/000328226.
18. *Bujak M., Frangogiannis N. G.* The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease // Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. – 2009. – Vol. 57, N 3. – P. 165-176. – DOI: 10.1007/s00005-009-0024-y.
19. *Campbell J., Ehlert U.* Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? // Psychoneuroendocrinology. – 2012. – Vol. 37, N 8. – P. 1111-1134. – DOI: 10.1016/J.PSYNEUEN.2011.12.010.
20. *Campus P., Canterini S., Orsini C., Fiorenza M.T., Puglisi-Allegra S., Cabib S.* Stress-induced reduction of dorsal striatal D2 dopamine receptors prevents retention of a newly acquired adaptive coping strategy // Frontiers in pharmacology. – 2017. – Vol. 8. – P. 621. – DOI: 10.3389/fphar.2017.00621.
21. *Carroll D., Ginty A.T., Whittaker A.C., Lovallo W.R., de Rooij S.R.* The behavioural, cognitive, and neural corollaries of blunted cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2017. – Vol. 77. – P. 74-86. – DOI: 10.1016 / j.neubiorev.2017.02.025.
22. *Connor T.J., Kelly J.P., Leonard B.E.* Forced swim test-induced neurochemical, endocrine, and immune changes in the rat // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 1997. – Vol. 58, N 4. – P. 961-967. – DOI: 10.1016/S0091-3057(97)00028-2.
23. *Cozzolino D., Sasso F.C., Salvatore T., Torella M., Cittadini A., Gentile, S., Giugliano, D., Torella R., Giugliano D.* Acute effects of β-endorphin on cardiovascular function in patients with mild to moderate chronic heart failure // American heart journal. – 2004. – Vol. 148, N 3. – P. 530. – DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.029.
24. *De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F.* Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature reviews neuroscience. – 2005. – Vol. 6 N 6. – P. 463-475.
25. *De Kloet E.R., Molendijk M.L.* Coping with the forced swim stressor: towards understanding an adaptive mechanism // Neural Plasticity. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6503162 – DOI: 10.1155/2016/6503162.
26. *Everly Jr G.S., Lating J.M.* A clinical guide to the treatment of the human stress response. 3rd Edn. – New York : Springer Science & Business Media, 2013. – 488 p.
27. *Freeman J.V., Dewey F.E., Hadley D.M., Myers, J., Froelicher V.F.* Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise // Progress in cardiovascular diseases. – 2006. – Vol. 48, N 5. – P. 342-362. – DOI: 10.1016/j.pcad.2005.11.003.
28. *Frodl T., O'Keane V.* How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans // Neurobiology of disease. – 2013. – Vol. 52. – P. 24-37. – DOI: 10.1016/J.NBD.2012.03.012.
29. *Gold P.W.* The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness // Molecular psychiatry. – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 32-47. – DOI: 10.1038/mp.2014.163.
30. *Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression // Molecular psychiatry. – 2008. – Vol. 13, N 7. – P. 717-728. – DOI: 10.1038/sj.mp.4002055.
31. *Grace A.A.* Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // Nature Reviews Neuroscience. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 524-532. – DOI: 10.1038/nrn.2016.57.
32. *Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanius R., Coupland N.J., Lacaze-Masmonteil N.* The role of β-endorphin in the pathophysiology of major depression // Neuropeptides. – 2009. – Vol. 43, N 5. – P. 341-353. – DOI: 10.1016/J.NPEP.2009.06.004.
33. *Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // Comprehensive Physiology. – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603-621. – DOI: 10.3389/FNBEH.2013.00019.

34. *Hueston C.M., Deak T.* The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic–pituitary–adrenal axis // Physiology & behavior. – 2014. – Vol. 124. – P. 77-91. – DOI: 10.1016/J.PHYSBEH.2013.10.035.
35. *Hunter C.A., Jones S. A.* IL-6 as a keystone cytokine in health and disease //Nature immunology. – 2015. – Vol. 16, N 5. – P. 448-457. – DOI: 10.1038/ni.3153.
36. *Iyer S.S., Cheng G.* Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease // Critical Reviews in Immunology. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 26-63. – DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30.
37. *Juruena M.F.* Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression // Epilepsy & Behavior. – 2014. – Vol. 38. – P. 148-159. – DOI: 10.1016/J.YEBEH.2013.10.020.
38. *Kiecolt-Glaser J.K., Gouin J.P., Hantsoo L.* Close relationships, inflammation, and health // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 33-38. – DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2009.09.003.
39. *Koo J.W., Duman R.S.* Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression // Current opinion in investigational drugs. – 2009. – Vol. 10, N 7. – P. 664-671.
40. *Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B.D., De Boer S.F., Flügge G., Korte S.M., Meerlo P., Murison R., Oliver B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E.* Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 1291-1301. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003.
41. *Koolhaas J.M., De Boer S.F., Buwalda B., Van Reenen K.* Individual variation in coping with stress: a multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms // Brain, behavior and evolution. – 2007. – Vol. 70, N 4. – P. 218-226. – DOI: 218-226.10.1159/000105485.
42. *Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L.* Reward processing by the opioid system in the brain // Physiological reviews. – 2009. – Vol. 89, N 4. – P. 1379-1412. – DOI: 10.1152/PHYSREV.00005.2009.
43. *Leonard B., Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 764-785. – DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2011.12.005.
44. *Lucassen P.J., Pruessner J., Sousa N., Almeida O.F., Van Dam A.M., Rajkowska G., Swaab D.F., Czéh B.* Neuropathology of stress // Acta neuropathologica. – 2014. – Vol. 127, N 1. – P. 109-135. – DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5.
45. *McKlveen J.M., Myers B., Flak J.N., Bundzikova J., Solomon M.B., Seroogy K.B., Herman J.P.* Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion // Biological psychiatry. – 2013. – Vol. 74, N 9. – P. 672-679. – DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.03.024.
46. *Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G.* The β-Endorphin Role in Stress-Related Psychiatric Disorders // Current drug targets. – 2009. – Vol. 10, N 11. – P. 1096-1108. – DOI: 10.2174/138945009789735147.
47. *Mesquita A.R., Correia-Neves M., Roque S., Castro A.G., Vieira P., Pedrosa, J., Palha J.A., Sousa N.* IL-10 modulates depressive-like behavior // Journal of psychiatric research. – 2008. – Vol. 43, N 2. – P. 89-97. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.004.
48. *Molendijk M.L., de Kloet E.R.* Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – Vol. 62. – P. 389-391. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.028.
49. *O'Donovan A., Hughes B.M., Slavich G.M., Lynch L., Cronin M.T., O'Farrelly C., Malone K.M.* Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships //Brain, behavior, and immunity. – 2010. – Vol. 24, N 7. – P. 1074-1077. – DOI: 10.1016/J.BBI.2010.03.003.
50. *Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease // Annual review of immunology. – 2011. – Vol. 29. – P. 71-109. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
51. *Rohleder N., Aringer M., Boentert M.* Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2012. – Vol. 1261, N 1. – P. 88-96. – DOI: /10.1111/J.1749-6632.2012.06634.X.
52. *Saraiva M., O'garra A.* The regulation of IL-10 production by immune cells //Nature reviews immunology. – 2010. – Vol. 10, N 3. – P. 170. – DOI: 10.1038/nri2711.
53. *Slavich G.M., Irwin M.R.* From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression // Psychological bulletin. – 2014. – Vol. 140, N 3. – P. 774-815. – DOI: 10.1037/a0035302.
54. *Tank A.W., Lee Wong D.* Peripheral and central effects of circulating catecholamines // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 1-15. – DOI: 10.1002/cphy.c140007.
55. *Valentino R.J., Van Bockstaele E.* Endogenous opioids: the downside of opposing stress // Neurobiology of stress. – 2015. – Vol. 1. – P. 23-32. – DOI: 10.1016/J.YNSTR.2014.09.006.
56. *Van Reenen C.G., O'Connell N.E., Van der Werf J.T., Korte S.M., Hopster H., Jones R.B., Blokhuis H.J.* Responses of calves to acute stress: individual consistency and relations between behavioral and physiological measures // Physiology & Behavior. – 2005. – Vol. 85, N 5. – P. 557-570. – DOI: 10.1016/J.PHYSBEH.2005.06.015.
57. *Veenema A.H., Meijer O.C., de Kloet E.R., Koolhaas J.M., Bohus B.G.* Differences in basal and stress-induced HPA regulation of wild house mice selected for high and low aggression //Hormones and Behavior. – 2003. – Vol. 43, N 1. – P. 197-204. – DOI: 10.1016/S0018-506x(02)00013-2.

58. *Voorhees J.L., Tarr A.J., Wohleb E.S., Godbout J.P., Mo X., Sheridan J.F., Eubank T.D., Marsh C.B.* Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10 // PloS one. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e58488. – DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0058488.
59. *Wong D.L., Tai T.C., Wong-Faull D.C., Claycomb R., Meloni E.G., Myers K.M., Carlezon W.A. Jr., Kvetnansky R.* Epinephrine: A short-and long-term regulator of stress and development of illness // Cellular and molecular neurobiology. – 2012. – Vol. 32, N 5. – P. 737-748. – DOI: 10.1007/s10571-011-9768-0.
60. *Wu T.H., Lin C.H.* IL-6 mediated alterations on immobile behavior of rats in the forced swim test via ERK1/2 activation in specific brain regions // Behavioural brain research. – 2008. – Vol. 193, N 2. – P. 183-191. – DOI: 10.1016/J.BBR.2008.05.009.

УДК 611.36 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/10**

АНАТОМО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ДОЛЕВОГО СТРОЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ИНТРАОРГАННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА

© Тягун В.С.[1, 2], Гайворонский И.В.[1], Суров Д.А.[2, 4], Анохин Д.Ю.[3], Ильина В.А.[5]

[1] Кафедра нормальной анатомии, [2] кафедра военно-морской хирургии, [3] кафедра рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; [4] третье хирургическое отделение, [5] патологоанатомическое отделение Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

E-mail: dr.tyagun@yandex.ru

С целью поиска интраорганных артериальных анастомозов изучена артериальная долевая архитектоника, топография истинных междолевых границ печени. Методами препарирования, раздельной инъекции красящих растворов, микрофокусной ангиографии и транспаренхиматозных секций исследованы 23 препарата трупной печени. При инъекции артериального русла печени красящими растворами и рентген-контрастным веществом в 21 случае было отмечено распространение красителя или рентген-контраста только в пределах доли, в которую он вводился. В 2 наблюдениях определялся экстраорганный артериальный анастомоз между ветвями собственной печеночной артерии в воротах печени. На основании результатов исследования установлено, что анатомическое и хирургическое понятия о междолевой границе печени не совпадают по артериальному признаку; макроскопически видимые междолевые интраорганные артериальные анастомозы в норме отсутствуют, что говорит об относительной обособленности долей печени.

Ключевые слова: доля печени, артерии печени, внутрипеченочные артериальные анастомозы, внепеченочные артериальные анастомозы, классификация строения печени, анатомическая номенклатура.

ANATOMICO-SURGICAL CORRELATIONS OF THE LOBAR STRUCTURE OF LIVER AND ITS INTRAORGANIC ARTERIAL BED

Tyagun V.S.[1,2], Gaivoronskiy I.V.[1], Surov D.A.[2,4], Anokhin D.Yu.[3], Il'ina V.A.[5]

[1] Department of Normal Anatomy, [2] Department of Naval Surgery, [3] Department of Radiology of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; [4] Third Surgical Department; [5] Department of Pathology of St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg

To reveal the intraorganic arterial anastomoses we studied arterial lobar architectonics and the topography of true hepatic interlobar borders. 23 samples of cadaveric liver were studied with the use of preparating technique, separate injecting colouring solutions, microfocus angiography, and transparenchymal sections. When the arterial bed of the liver was injected with colouring solutions or radiocontrast agents, in 21 cases the agents were visualized only within the injected lobe. In 2 observations, an extraorgan arterial anastomosis was detected between the branches of the hepatic artery in the gates of the liver. The investigation revealed that the anatomical and surgical concepts of the inter-lobar hepatic border do not coincide according to the arterial sign; macroscopically visible inter-lobar intraorganic arterial anastomoses are normally absent, which indicates the relative isolation of hepatic lobes.

Keywords: lobe of the liver, liver arteries, intrahepatic arterial anastomoses, extrahepatic arterial anastomoses, classification of liver structure, anatomical nomenclature.

Традиционно считается, что серповидная связка является междолевой границей печени как наиболее яркий внешний признак. Однако стоит отметить, что еще в 1888 году H. Rex предложил иное описание междолевой границы печени, которая проходит намного латеральнее серповидной связки – от ложа желчного пузыря (ЖП) до нижней полой вены (НПВ). Затем в 1897 (1898) году J. Cantle привел подобное описание указанной границы, выявленной при аутопсии пациента с атрофированной правой долей печени [1, 3, 6, 0, 12]. После описания линии Rex-Cantle многие ученые изобретали оригинальные структурные классификации деления печени на доли, пытаясь предложить наиболее верный способ. Изобилие схем в конце концов привело к путанице в клинической практике при необходимости описать границы той или иной доли печени.

Стоит отметить, что представители хирургических школ довольно часто оперируют понятием «линия Rex-Cantle» ввиду необходимости выполнять анатомические резекции печени. Интраоперационно эта линия легко определяется, если произвести временное пережатие одной из долевых артерий, что сказывается на изменении цвета ишемизированной доли [3, 10].

По инициативе Всемирной гепато-панкреато-билиарной ассоциации в 2000 году в г. Брисбене (Австралия) на конгрессе была принята международная терминологическая номенклатура анатомии и резекций печени, в основу которой была положена наиболее распространенная классифи-

кация строения печени по C. Couinaud, основанная на ее сегментарном строении [3]. Основополагающим отличием данного классификационного подхода является разделение печени на две доли, четыре сектора и восемь сегментов по характеру строения воротной системы и венозного оттока. Каждый сегмент имеет автономное питание сосудисто-секреторной ножкой и отделен от соседнего так называемыми малососудистыми зонами. Согласно классификации автора междолевая граница печени в хирургическом плане также представлена линией, соединяющей пузырную вырезку и НПВ (линия Rex-Cantle) и отделяет левый медиальный сектор (представлен IV сегментом, или в классическом описании – квадратной долей) от правого медиального (представлен V и VIII сегментами). При этом серповидная связка является границей между медиальным (IV сегмент) и латеральным (II, III сегменты) секторами левой доли [3, 10, 14, 18].

Кроме того, стоит отметить, что в международной анатомической номенклатуре «Terminologia Anatomica» последнего пересмотра конкретной позиции по этому поводу не сформировано, а в своих комментариях анатомическая номенклатурная комиссия допускает дальнейшее обсуждение вопроса о долевом и сегментарном строении печени [5]. Критический анализ доступной литературы показал, что существующие различия заключаются в вопросе, к какой доле печени относить IV сегмент (квадратная доля). В традиционной анатомической классификации его относят к правой доле печени, а по данным клинической практики – к левой доле. Попытки интеграции классической анатомической и «функциональной» классификаций невозможны [14, 18].

Кроме того, с характером классификационного деления долей печени тесно связан вопрос о существовании внутриорганных междолевых артериальных анастомозов, и он до сих пор окончательно не решен [10].

Мельников А.В., Брейтман М.Я., McIndoe A.H. и Counseller V., Ищенко И.Н., Mays E.T. на основании отсутствия в печени внутриорганных артериальных анастомозов считают ее двудольным органом [1, 4, 7, 10, 13, 15].

Pack G.T. и др. сообщают, что междолевые интраорганные анастомозы существуют, но в большинстве случаев недостаточны как анатомически, так и функционально. Также обращает на себя внимание описание в доступной литературе, так называемых, участков паренхимы печени с низкой концентрацией сосудистых образований [15].

Segall H.N., Парфентьева В.Ф., Нечунаев Л.М. говорят в пользу существования функционально активных интраорганных междолевых артериальных анастомозов [8, 9, 16].

Достаточно убедительные данные о наличии внепеченочных междолевых сосудистых анастомозов между правой (ПВ) и левой (ЛВ) ветвями собственной печеночной артерии (СПА) приводят Мельников А.В., Tohma T. [7, 17].

В связи с этим целями нашего исследования явились изучение артериального долевого кровоснабжения, идентификация истинных междолевых границ печени и определение наличия интраорганных артериальных анастомозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования, проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, послужили 23 препарата печени, эксплантированных из небальзамированных трупов мужчин (n=12) и женщин (n=11), умерших от заболеваний, не связанных с исследуемым органом.

После эксплантации органа, препарировали СПА, ретропеченочный сегмент НПВ и устанавливали перфузионный контур (рис. 1). Последовательно канюлировали (канюли 6-8 Fr, Maquet, Германия) ПВ и ЛВ СПА. Для оттока отработанного перфузата в ретропеченочный сегмент НПВ устанавливали венозную канюлю (24 Fr, Maquet, Германия). Сформированный контур включал в себя роликовый насос с регулятором скорости (ЦНИИ РТК, Россия). Затем, с целью удаления тромботических масс, последовательно отмывали артериальное русло соответствующих долей печени физиологическим раствором в режиме: скорость введения раствора – 350-400 мл/мин, длительность – 20 мин, температура раствора – 37^0C). В конце процедуры в артериальное русло исследуемого органа вводили до 450 мл 4% раствора цитрата натрия. Всего было проведено 3 серии.

В первой серии исследований проводили инъекции водорастворимых красителей в ПВ (n=12) и в ЛВ (n=11) СПА. Инъекции красителей осуществляли болюсно через установленные канюли шприцом объемом 50-150 мл. В качестве красителей использовали для каждой доли печени отдельно разные растворы: 0,05% бриллиантового зеленого, 1% сини митиленовой, 0,4% фуксина основного. Далее производили визуальную оценку зон распространения красителей на поверхности препарата относительно топографии междолевой границы и отмечали особенности расположения последней.

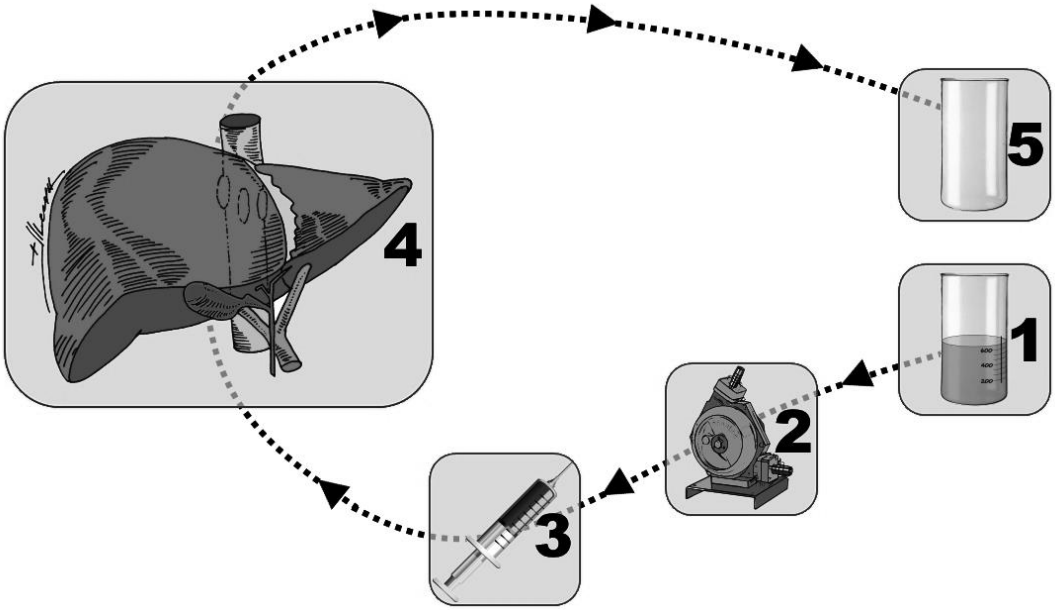


Рис. 1. Схема перфузионного контура для промывания артериального русла. 1 – резервуар с перфузионным раствором; 2 – роликовый насос с регулятором скорости; 3 – переходник для выполнения инъекций красителя; 4 – препарат; 5 – резервуар для сбора отработанного перфузата. Пунктирная линия – направление потока перфузата.

Во второй серии исследований проводили селективную инъекцию ПВ (n=5) и ЛВ (n=4) СПА рентген-контрастной массой (порошок свинцового сурика и силикон марки СКТН-Б (ГОСТ 13835-73) в пропорции 1:20) и с помощью портативного рентгеновского аппарата «ПАРДУС-У» («ЭЛТЕХ-МЕД», Россия), выполняли микрофокусную ангиографию. Для уточнения топографических особенностей междолевой границы внутри паренхимы и сопоставления результатов первой и второй серий исследований производили предварительную ее маркировку рентген-позитивными объектами.

В третьей серии исследований производили транспаренхиматозные секции через всю толщу препарата в сагиттальном (n=9) и аксиальном (n=5) направлениях, также визуально оценивали зоны распространения красителей и изучали интраорганную топографию междолевой границы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной первой серии исследований в 21 случае было отмечено распространение красителя только в пределах доли, в которую он вводился. Наиболее наглядно междолевая граница печени определялась при одновременной инъекции долей печени различными красителями в виде четко выраженного стыка между окрашенными полями (рис. 3а).

Выявленная граница на диафрагмальной поверхности проходила на различных уровнях, на 3,2-6,7 см латеральнее серповидной связки, что противоречит традиционной анатомической классификации. Следует отдельно отметить выявленные различия топографии линии Rex-Cantle. В шести наблюдениях междолевая граница печени проходила на диафрагмальной поверхности от правого края ложа ЖП до правого края НПВ, в четырех – от правого края ложа ЖП до середины НПВ, в шести – от середины ложа ЖП до середины НПВ (n=7) и от левого края ложа ЖП до левого края устья НПВ (n=6). Аналогичным образом в проекции указанных направлений междолевая граница проходила на висцеральной поверхности печени, косо от вырезки ложа ЖП к вырезке НПВ. При этом, в зависимости от типа кровоснабжения I сегмента печени (хвостатая доля печени), эта линия проходила по его левому краю (n=7), по середине (n=6) или по его правому краю (n=5). Отмечались случаи (n=3), когда хвостатая доля не окрашивалась, а междолевая граница проходила под ней. Проекция плоскости междолевой границы проходила под углом 57-84^0 по отношению к горизонтальной плоскости. Топография указанной междолевой границы соответствует описанию линии Rex-Cantle на поверхности печени [3, 0, 10, 12, 15].

При анализе данных, полученных в ходе второй серии исследований, в 7 наблюдениях рентген-контрастное вещество распространялось в пределах доли, в которую оно было введено (рис. 2). Высокая плотность и мелкая дисперсность вводимого контраста позволяли детализировать артериальное русло вплоть до терминальных артериальных ветвей. Граница распростране-

ния контраста в сосудах находилась в ±6 мм от промаркированной на поверхности печени выявленной линии Rex-Cantle и не заходила за ее пределы.

В результате проведенной третьей серии исследований – транспаренхиматозными секциями были подтверждены результаты первой и второй серий. Внутри паренхимы междолевая граница продолжалась в проекции левого края или основного ствола средней печеночной вены (рис. 3б). Указанная граница совпадала с принятой по классификации C. Couinaud границей между левой и правой долями или между IV и V, VIII сегментами. Она проходила по середине (n=7), левому (n=6) или правому (n=10) краям средней печеночной вены. При проведении серии транспаренхиматозных секций в сагиттальном направлении перекрестного окрашивания также не наблюдалось. Проекция определенной на поверхности печени линии Rex-Cantle также совпадала и с внутрипеченочной междолевой границей артериальных зон кровоснабжения. Этот факт необходимо учитывать при выполнении хирургических вмешательств и в эксперименте.

В двух наблюдениях в первой серии во время инъекции долей растворами красителей отмечалось окрашивание противоположной доли через экстраорганную ветвь СПА и поверхностное окрашивание участка паренхимы вокруг нее. В этих случаях исследование обязательно продолжалось ангиографией. В ходе дальнейшего препарирования ворот печени с помощью бинокулярной лупы определялась междолевая анастомотическая сеть, образованная мелкими ветвями СПА. Среди указанной сети отмечалась наиболее

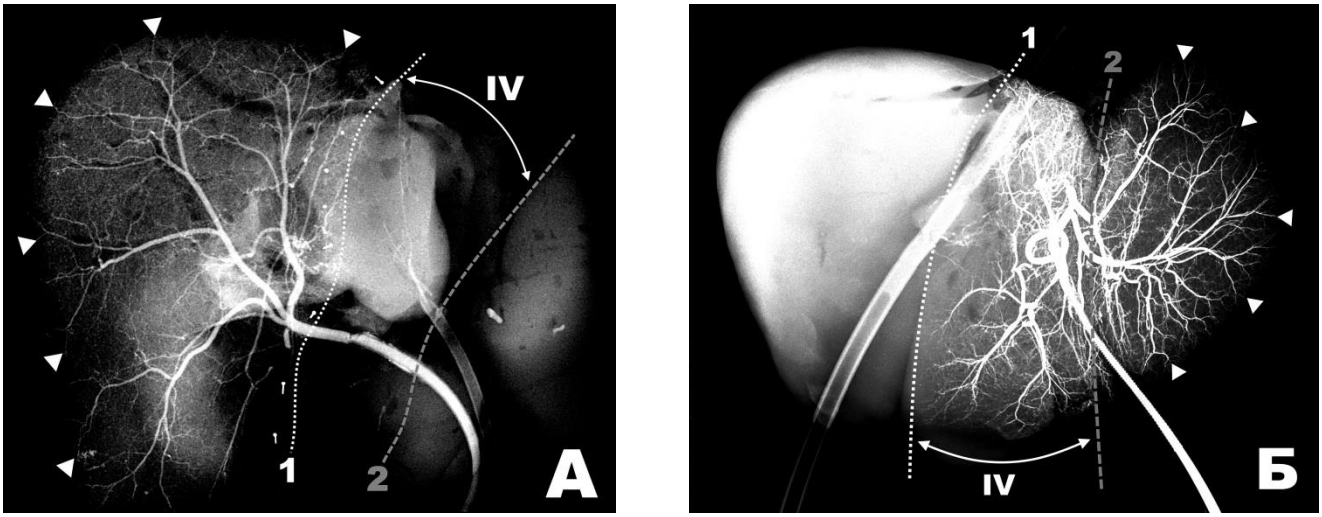


Рис. 2. Долевая артериальная архитектоника печени. Контрастное вещество введено через сосудистую канюлю: А – в ПВ СПА (препарат № 8); Б – в ЛВ СПА (препарат № 10). Обозначения: 1 – пунктирная линия – проекция линии Rex-Cantle (дополнительно промаркирована); 2 – штриховая линия – проекция прикрепления серповидной связки; IV – проекция границ IV сегмента; треугольники – терминальные интраорганные артерии, не анастомозирующие между собой.

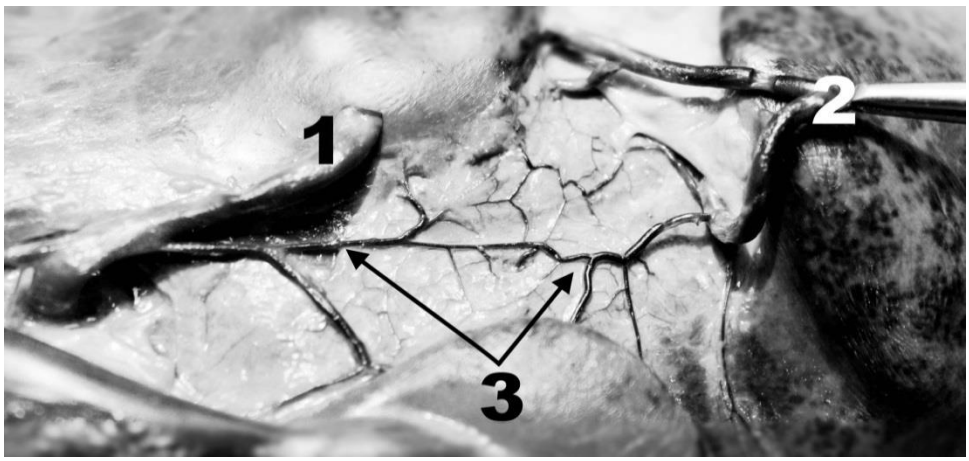


Рис. 4. Фото ворот печени после прецизионного препарирования артерий в бинокулярных лупах. Внепеченочный анастомоз между ветвями СПА, расположенный в капсуле печени. 1 – ПВ СПА; 2 – ЛВ СПА; 3 – внепеченочный анастомоз между ПВ и ЛВ СПА.

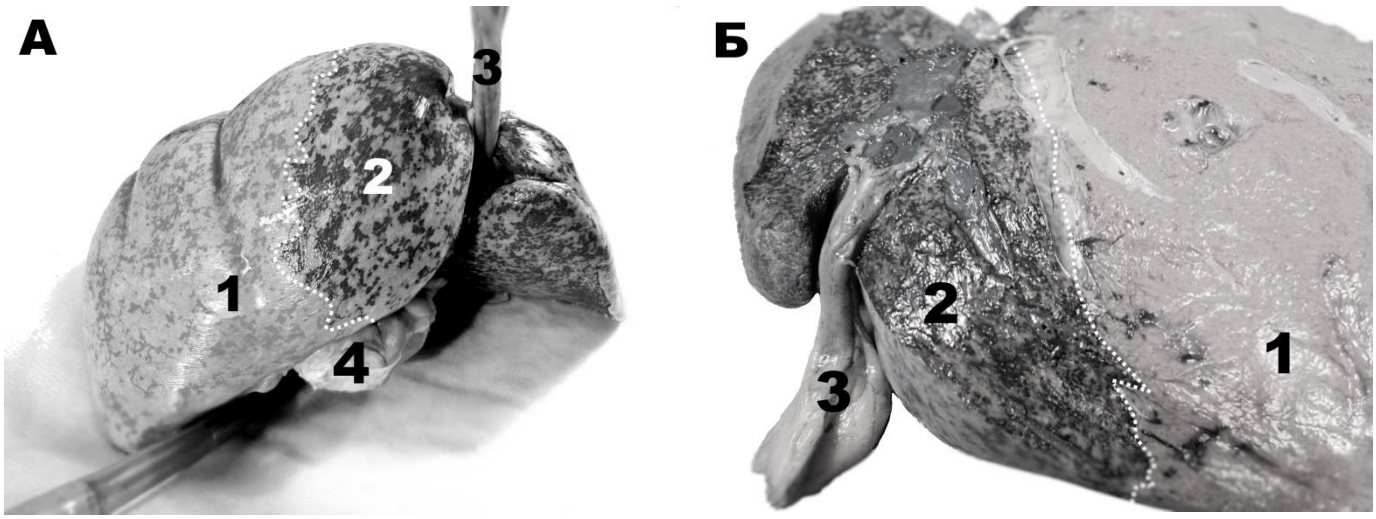


Рис. 3. Топография междолевой границы (линия Rex-Cantle – отмечена пунктирной линией): А – на диафрагмальной поверхности печени; Б – в ее паренхиме (в проекции средней печеночной вены). Препарат № 4. Обозначения: 1 – правая доля; 2 – левая доля; 3 – круглая связка печени; 4 – ЖП.

выраженная аркада диаметром от 1 мм в местах отхождения ветвей СПА и до 0,5 мм в месте слияния образующих ее сосудов (рис. 4). При этом в ходе дальнейшего исследования междолевых интрапеченочных анастомозов выявлено не было, а распространение красителя и рентгенконтрастного вещества отмечалось лишь в поверхностных слоях паренхимы печени вокруг ветви СПА в контралатеральной доле.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования можно сделать следующие выводы.

Граница между зонами кровоснабжения долевых ветвей СПА при введении красителей соответствует проекции линии Rex-Cantle, определяемой на поверхности печени, и проходит латеральнее серповидной связки в проекции средней печеночной вены между IV и V, VIII сегментами.

Анатомическое и хирургическое понятия о междолевой границе печени не совпадают: анатомическая междолевая граница определяется по серповидной связке печени, а хирургическая (функциональная) по линии Rex-Cantle.

Указанные различия в определении междолевой границы печени требуют ее унификации и адаптации к условиями клинической практики.

Макроскопически видимые междолевые интраорганные артериальные анастомозы в норме отсутствуют, что говорит об относительной обособленности долевого кровоснабжения.

В 9% случаев наблюдаются внепеченочные анастомозы между правой и левой ветвями СПА.

Относительная автономность артериальных бассейнов долей печени создает предпосылки к разработке методов изолированной их перфузии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Борисов А.Е., Земляной В.П., Борисова Н.А., Рыжков В.К., Непомнящая С.Л., Семенов В.А., Рыбкин А.К., Кащенко В.А., Аяганов С.А., Кубачев К.Г., Левин Л.А., Краснов Л.М.* Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / Под ред. А.Е. Борисова. – СПб. : Предприятие ЭФА, 2002. – Т. 1. – 448 с. [*Borisov A.E., Zemlyanoy V.P., Borisova N.A., Ryzhkov V.K., Nepomnyashchaya S.L., Semenov V.A., Rybkin A.K., Kashchenko V.A., Ayaganov S.A., Kubachev K.G., Levin L.A., Krasnov L.M.* Guide to surgery of the liver and biliary tract. A.E. Borisov, editor. SPb. : Predpriyatiye EFA. 2002; 1: 448 (in Russ.)].
2. *Брейтман М.Я.* Анатомические, физиологические и патологические обоснования относительной самостоятельности обоих долей печени, обоих легких и т.д. // Медицинская мысль (научно-медицинский журнал). – 1924. – № 1-2. – С. 8-20. [*Breytman M.Ya.* Anatomical, physiological and pathological rationale for the relative independence of both lobes of the liver, both lungs, etc. Meditsinskaya mysl' (nauchno-meditsinskiy zhurnal). 1924; (1-2): 8-20 (in Russ.)].
3. *Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Егоров В.И., Жигалова С.Б., Карагюлян С.Р., Котовский С.Б., Мусин Р.А., Чевокин А.Ю., Шерцингер А.Г.* Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии: с приложением CD-ROM «Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии» / под ред. Э.И. Гальперина и Т.Г. Дюжевой. – М. : Видар-М, 2011. – 563 с.: ил. + 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). [*Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G., Akhaladze G.G., Egorov V.I., ZHigalova S.B., Karagyulyan S.R., Kotovskiy S.B., Musin R.A., Chevokin A.Yu., Shertsinger A.G.* Lectures on hepatopancreatobiliary surgery: with the appendix CD-ROM "Lectures on hepatopancreatobiliary surgery". E.I. Gal'perin, T.G. Dyuzheva, editors. M. : Vidar-M; 2011: 563 + 1 elektron. opt. disk (CD-ROM). (in Russ.)].

4. *Ищенко И.Н.* Операции на желчных путях и печени. – Киев : Здоров'я, 1966. – 476 с.: ил. [*Ishchenko I.N.* Surgery on the biliary tract and liver. Kiyev : Zdorov'ya; 1966: 476 (in Russ.)].
5. *Колесников Л.Л., Куликов В.В., Асфандиаров Р.И., Баженов Д.В., Бахрушина Л.А., Большаков О.П., Вагапова В.Ш., Каган И.И., Косоуров А.К., Кочетков А.Г., Крылова Н.В., Никитюк Б.А., Самусев Р.П., Сапин М.Р., Соколов В.В., Турыгин В.В., Чернявский М.Н., Черняк И.М., Чучков В.М., Шваллев В.Н., Шилкин В.В., Боголепов. Н.Н.* Terminologia Anatomica: Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов): Пер. с англ. – М. : Медицина, 2003. – 424 с. [*Kolesnikov L.L., Kulikov V.V., Asfandiarov R.I., Bazhenov D.V., Bakhrushina L.A., Bol'shakov O.P., Vagapova V.SH., Kagan I.I., Kosourov A.K., Kochetkov A.G., Krylova N.V., Nikityuk B.A., Samusev R.P., Sapin M.R., Sokolov V.V., Turygin V.V., Chernyavskiy M.N., Chernyak I.M., Chuchkov V.M., Shvalev V.N., Shilkin V.V., Bogolepov. N.N.* Terminologia Anatomica: International Anatomical Terminology (with official list of Russian equivalents): trans. from English. M. : Meditsina; 2003: 424 (in Russ.)].
6. *Литтманн И., Барда Л., Берентеи Д., Боднар Э., Денеш Я., Золтан Я., Маннингер Е., Имре Й., Кеслер П., Лакнер Г., Магаши П., Новак Я.* Оперативная хирургия / пер. с венгр.; под ред. М. Алекса [и др.] – Будапешт : Издательство Академии наук Венгрии, 1985. – 1175 с. [*Littmann I., Barda L., Berentei D., Bodnar E., Denesh YA., Zoltan YA., Manninger E., Imre Y., Kesler P., Lakner G., Magashi P., Novak Ya.* Operational Surgery: trans. from Hungarian; M. Aleks et al., editors. Budapesht : Izdatel'stvo Akademii nauk Vengrii; 1985: 1175 (in Russ.)].
7. *Мельников А.В.* Об экстраорганных и интраорганных коллатералях // Вестник хирургии. – 1922. – Т. 2. – С. 373-388. [*Mel'nikov A.V.* On extraorganic and intraorganic collaterals. Vestnik khirurgii. 1922; 2: 373-388 (in Russ.)].
8. *Нечунаев Л.М.* Хирургическая анатомия сосудов и желчных протоков печени человека. – Казань : Изд-во Казан. ун-та, 1969. – С. 113-121. [*Nechunayev L.M.* Surgical anatomy of human vessels and bile ducts. Kazan' : Izd-vo Kazan. un-ta; 1969: 113-121. (in Russ.)].
9. *Парфентьева В.Ф.* Архитектоника кровеносных сосудов печени. – Кишинёв : Картя молдовеняскэ, 1960. – С. 75-80. [*Parfent'yeva V.F.* Architectonics of the blood vessels of the liver. Chisinau : Kartya moldovenyaske; 1960: 75-80 (in Russ.)].
10. *Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Доманский Б.В.* Хирургия печени и желчевыводящих путей. – Киев : Здоров`я, 1993. – 512 с. [*Shalimov A.A., Shalimov S.A., Nichitaylo M.E., Domanskiy B.V.* Surgery of the liver and biliary tract. – Kiev : Zdorov`ya; 1993: 512 (in Russ.)].
11. *Agur A.M.R., Dalley A.F.* Grant's atlas of anatomy: 14th edition. – Lippincott Williams & Wilkins, 2016. – 896 p.
12. *Juza R.M., Pauli E.M.* Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians // Clin Anat. – 2014. – Vol. 27, N 5. – P. 764-769. – DOI: 10.1002/ca.22350.
13. *Mays E.T., Wheeler C.S.* Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man // N Engl J Med. – 1974. – Vol. 290, N 18. – P. 993-996. – DOI: 10.1056/NEJM197405022901804
14. *Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R.* Clinically Oriented Anatomy, 7th Edition. – Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins, 2014. – 1134 p.
15. *Pack G.T., Islami A.H., Hamperl H., Higgins G.K., Higginson J., Burdette W.J.* Tumors of the Liver. – Berlin : Springer-Verlag, 1970. – 306 p.
16. *Segall H.N.* An experimental anatomical investigation of the blood and bile channels of the liver // Surg Gynecol Obstet. – 1923. – Vol. 37. – C. 152-178.
17. *Tohma T., Cho A., Okazumi S., Makino H., Shuto K., Mochiduki R., Matsubara K., Gunji H., Ochiai T.* Communicating arcade between the right and left hepatic arteries: evaluation with CT and angiography during temporary balloon occlusion of the right or left hepatic artery // Radiology. – 2005. – Vol. 237, N 1 – P. 361-365. – DOI: 10.1148/radiol.2371040919.
18. Trauma, 6th Edition. / D.V. Feliciano, K.L. Mattox, E.E. Moore, editors. – McGraw-Hill Professional, 2008. – 1430 p.

УДК 616.28-008.14:534.292+613.644 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/11**

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АКУВИБРАЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

© Лобзина Е.В.[1], Овсянников В.Г.[2], Золотова Т.В.[3]

[1] Поликлиника № 3 Дорожной клинической больницы на станции Ростов – Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону; [2] кафедра патологической физиологии, [3] кафедра болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону

E-mail: zolotovatatvik@gmail.com

Проведено клинико-экспериментальное исследование для выявления морфологических изменений в спиральном органе животных и возможности воздействия на морфологический субстрат заболевания у лиц с тугоухостью, обусловленной виброакустическим воздействием. В эксперименте участвовало 34 белых беспородных крысы. Клиническая часть включала аудиологическое обследование 127 железнодорожников. В эксперименте выделена группа интактных животных, группа крыс, подвергшихся воздействию шума и вибрации на фоне иммобилизации без лечения, группа крыс, подвергнутых тому же воздействию, но с одновременным лечением препаратом с сосудистым эффектом силденафил и группа крыс с тугоухостью, которые получали лечебный препарат отсроченно. Морфологические исследования улиток височных костей животных свидетельствовали о дистрофических изменениях в спиральном органе, признаках апоптоза клеток внутреннего уха и спирального ганглия. Медикаментозная терапия силденафилом была более эффективна при применении одновременно с воздействием и приводила к уменьшению выраженности морфологических изменений. У больных с сенсоневральной тугоухостью прием силденафила вызывал протективный эффект, сопоставимый с использованием традиционных лекарственных средств.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, шум и вибрация, акувибрационное воздействие, работники железнодорожного транспорта, моделирование тугоухости, морфологические нарушения в спиральном органе, лечение тугоухости.

CLINICAL MORPHOLOGICAL PARALLELS IN SENSORINEURAL HEARING LOSS DUE TO EXPOSURE TO ACOUSTIC VIBRATIONS

Lobzina E.V.[1], Ovsyannikov V.G.[2], Zolotova T.V.[3]

[1] Road Clinical Hospital at Rostov-Main Station, Rostov-on-Don; [2] Department of Pathological Physiology, [3] Department of ENT of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

A clinical and experimental study was conducted to identify morphological changes in the spiral organ of animals and the possibility of exposure to the morphological substrate of the disease in persons with hearing loss due to vibroacoustic effects. The experiment involved 34 white mongrel rats. A clinical part included an audiological examination of 127 railroad employees. In the experiment, a group of intact animals, a group of rats was exposed to noise and vibration against the background of immobilization without treatment. The second group of rats was exposed to the same vibration and noise, but it got simultaneous treatment with the drug Sildenafil having the vascular effect. And the third group of rats with hearing loss received the therapeutic drug with a delay. The morphological study of the animals' temporal cochlea proved the degenerative changes in the spiral organ, the signs of cell apoptosis of the inner ear and spiral ganglion. Drug therapy with Sildenafil was more effective when used simultaneously.

Keywords: sensorineural hearing loss, noise and vibration, vibroacoustic effect, railway workers, simulation of hearing loss, morphological disorders in the spiral organ, treatment of hearing loss, Sildenafil.

Влияние воздействия звуков и вибрации на организм человека и животных привлекает внимание исследователей на протяжении длительного времени [6, 7, 11], но, несмотря на это, механизмы такого воздействия на внутреннее ухо и его последствия не полностью раскрыты. Статистические данные свидетельствуют о постоянном увеличении числа лиц с нарушениями слуха, приводящими к снижению работоспособности, ухудшению качества жизни [5].

Анатомо-физиологические особенности внутреннего уха, его топографическое расположение, наличие гематолабиринтного барьера затрудняют изучение этого органа у человека и его изменения при патологии и лекарственном воздействии. В связи с этим чрезвычайно важны экспериментальные исследования на животных [2, 12, 13, 15,] с изучением морфологических изменений и сопоставление их с клиническими данными у лиц, страдающих сенсоневральной тугоухостью (СНТ), в том числе вследствие виброакустического воздействия.

Считается, что сосудистые нарушения являются ведущим звеном в патогенезе заболевания при любой этиологии СНТ и, несмотря на отсутствие прямого воздействия на субстрат поражения, приводят к гипоксии, апоптозу, дистрофии структур слухового анализатора [4, 9]. Это опре-

деляет целесообразность коррекции сосудистых изменений при развитии СНТ, возникшей вследствие звукового и вибрационного воздействия.

Целью исследования явилось сопоставление морфофункциональных нарушений во внутреннем ухе лабораторных крыс после воздействия шума и вибрации и клинических данных у работников железнодорожного транспорта, получавших профилактическую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из экспериментальной и клинической частей.

Работа по моделированию патологии внутреннего уха у животных и морфологические исследования проводились на кафедре патологической физиологии и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета г. Ростова-на-Дону (РостГМУ). В эксперименте участвовали 34 белых беспородных половозрелых крысы-самца. Возраст 2-3 месяца. Масса тела – 180-220 граммов. Лабораторные опыты с участием животных соответствовали международными этическим принципам и нормам проведения эксперимента.

Моделировали сенсоневральную тугоухость (СНТ) у белых беспородных крыс. Исследовали слуховую функцию животных и после формирования тугоухости выводили крыс из эксперимента. Готовили гистологические препараты внутреннего уха крыс и определяли гистологические изменения во внутреннем ухе лабораторных животных после шумовибрационного воздействия. Кроме того, исследовали влияние препарата силденафил на морфологию внутреннего уха крыс. Выделены следующие группы животных: 1-я группа – 6 здоровых интактных белых беспородных крыс; 2-я группа – 14 крыс, которым осуществляли воздействие для моделирования тугоухости; 3-я группа – 8 крыс, которым моделировали тугоухость и одновременно проводили лечение с применением медикаментозного средства силденафил (одномоментное лечение), 4-я группа – 6 крыс, которых подвергали воздействию раздражителей, добиваясь нарушения слуха, а затем проводили лечение препаратом силденафил (отставленное лечение). Силденафил вводили «per os» с питьевой водой из расчета 1,25 мг/кг. У всех 34 лабораторных животных – 68 ушей – для оценки состояния слуха и наблюдением изменений в динамике определяли рефлекс Preyer и регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ОАЭЧПИ) с использованием прибора «OtoRead» фирмы «Interacoustics» (Дания).

У белых беспородных крыс 1-й группы контроля исследовали слух и после забоя и приготовления гистологических препаратов внутреннего уха изучали интактный спиральный орган. Животных 2-й группы 1 раз в день иммобилизировали, помещая в одноместную клетку, и в течение 15 минут проводили акустическое воздействие широкополосным шумом частотой 355-5000 Гц с интенсивностью 90 дБ в свободном звуковом поле (Патент № 2627155) [1, 14], и дополнительно подвергали вибрационному воздействию. Такой комбинированный раздражитель использовали ежедневно на протяжении 10 суток. Особенность вибрационного воздействия заключалась в использовании вибрационного стенда – «Аппарат для встряхиваний АВУ–6С», После окончания акустического и вибрационного воздействия иммобилизацию экспериментального животного прекращали. Животным оценивали слуховую функцию и выводили из опыта на 3-и, 10-е и 20-е сутки от начала эксперимента. Животных 3-й группы ежедневно 1 раз в день подвергали такому же воздействию, как во 2-й группе, но одновременно проводили лечение силденафилом в течение 10 суток, после чего выводили крыс из эксперимента. Животных 4-й группы в течение 10 суток ежедневно 1 раз в день подвергали такому же воздействию, как во 2-й группе, и после его окончания осуществляли лечение силденафилом 10 дней, после чего выводили крыс из эксперимента. В соответствии с условиями и сроками воздействия по группам животных производили забой крыс под наркозом в учетом принципов гуманного отношения к животным при проведении биомедицинских исследований. Височные кости крыс выделяли и обрабатывали по методике В.Ф. Аничина [1], затем готовили срезы улиток внутреннего уха, окрашивали гематоксилином-эозином и проводили гистологическое исследование с использованием метода световой микроскопии.

Клиническая часть работы включала обследование 127 больных с сенсоневральной тугоухостью, подвергающихся регулярно действию шума или шумовибрационному воздействию. Возраст больных – 18-60 лет. Длительность заболевания – от 1 года до 35 лет. Стаж работы в условиях шума – от 5 до 30 лет. Исследование слуховой функции проводили методом тональной пороговой аудиометрии, импедансометрии.

В исследовании оценивались результаты межгрупповых различий и внутригрупповая динамика. Статистический анализ проводили с применением непараметрических критериев, используемых для малых выборок, независящих от характера распределения – точного критерия Фишера, критерия Вилкоксона. Использовали пакет при-

кладных программ STASTISTICA 10, «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальная часть. При исследовании слуховой функции в контрольной – 1-й группе животных и всех экспериментальных крыс до начала комплексного воздействия зафиксирован нормальный слух в 100% случаев: живой, устойчивый рефлекс Preyer – у 34 крыс (68 ушей); «тест пройден» при исследовании ОАЭЧПИ и ЗВОАЭ – у 34 обследованных крыс (68 ушей).

Во 2-й группе на 10-е сутки комбинированного воздействия у всех крыс имел место отрицательный рефлекс Preyer и отрицательный результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ («тест не прошёл»), что объективно подтверждало факт тугоухости. На 20-е сутки рефлекс Preyer не вызывался и результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ был отрицательным, что подтверждало формирование стойкой тугоухости у этих крыс после прекращения действия раздражителя. Итак, в целом во 2-й группе к окончанию комплексного шумового, вибрационного и иммобилизационного воздействия и через 10 дней после его прекращения тугоухость сформировалась в 100% случаев.

В 3-й группе на фоне того же комплексного воздействия, что и во 2-й группе животных, одновременно проводили лечение силденафилом в течение 10 суток. В результате слуховая функция оказалась нарушенной у 2 крыс (25,0%), на что указывало угасание рефлекса Preyer и отрицательный результат при исследовании ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ. У других 6 крыс (75,0%) имели место положительные результаты «одновременного лечения», соответствующие показателям слуха контрольной группы. После окончания воздействия и одновременного лечения крыс выводили из эксперимента.

В 4-й группе у всех крыс на 10-е сутки после ежедневного шумового и вибрационного воздействия на фоне иммобилизации было зафиксировано угасание рефлекса Preyer и отрицательный результат при регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ, что свидетельствовало о формировании тугоухости. У этих животных после проведенного в течение 10 дней отсроченного лечения силденафилом показатели исследования слуха свидетельствовали об отрицательных результатах у большинства крыс – 5 (83,3%), лишь у 1 крысы (16,7%) слух улучшился. После окончания воздействия и проведенного отсроченного лечения крыс выводили из эксперимента.

При морфологическом исследовании приготовленных препаратов улиток белых беспородных крыс у всех животных 1-й контрольной группы гистологическое строение органа слуха животных, его структурных составляющих, морфофункциональное состояние эпителиальных, соединительнотканных и нейрональных компонентов соответствовали норме.

У всех экспериментальных крыс, подвергшихся действию раздражителей, при морфологическом исследовании препаратов улиток височных костей отмечены патологические изменения в структурах спирального органа и в спиральном ганглии различной степени выраженности в зависимости от условий моделирования.

Во 2-й группе животных морфологические исследования, проведенные после моделирования СНТ путем ежедневного воздействия шума и вибрации на фоне иммобилизации в течение 10 дней, показали, что отдельные внутренние волосковые клетки (ВВК) и большее количество наружных волосковых клеток (НВК) изменены с проявлением ранних признаков апоптоза, таких как маргинация хроматина, гиперхроматоз ядер. Вдоль всей улитки встречаются участки с отсутствием НВК. Сосудистая полоска отечна. Сосуды отличаются полнокровием, чаще расширены. Некоторые опорные клетки, участки спиральной связки слущены и формируют оксифильные шаровидные массы. Спиральная связка отечна, имеются участки, не содержащие клеток, определяется умеренная инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами. Наиболее заметные изменения во 2-й группе отмечены в спиральном ганглии: нейроны имеют выраженные дистрофические изменения, находятся в состоянии апоптоза или цитолиза, имеют вакуолизированную цитоплазму, гиперхромные ядра. Только единичные нейроны имеют типичные светлые ядра с глыбками хроматина и ядрышками. Итак, проведенные морфологические исследования спирального органа во 2-й группе крыс, которым моделировали СНТ, свидетельствуют о гистологических признаках повреждения спирального органа, что подтверждает развитие у них перцептивных нарушений, характерных для СНТ.

При морфологическом исследовании в 3-й группе животных, при моделировании СНТ с использованием шумового, вибрационного воздействия, иммобилизации и одновременным введением животным силденафила «per os» в течение 10 дней, получены следующие результаты: ВВК не изменены, НВК на протяжении всего улиткового канала сохранены, но некоторые имеют признаки раннего апоптоза с подчеркнутым рельефом кариолеммы, иногда – маргинацией хроматина или гиперхромностью ядер (рисунок 1).

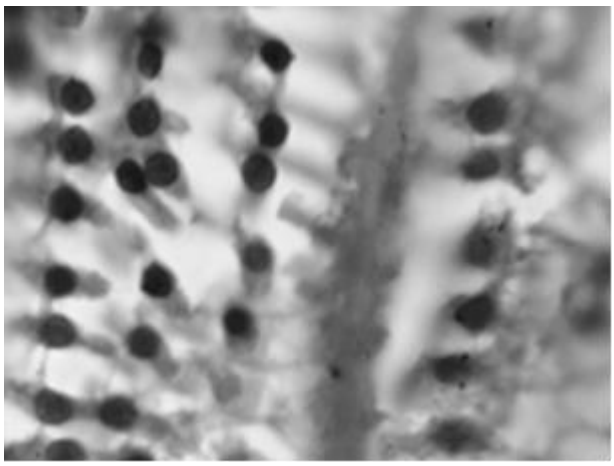


Рис. 1. Фрагмент спирального органа улитки крысы. Сохранность волосковых клеток при моделировании сенсоневральной тугоухости у крыс и одновременном применении силденафила. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение х1000.

Покровная мембрана имеет обычное строение. Опорные и поддерживающие клетки не изменены, но межклеточные пространства между наружными фаланговыми клетками несколько расширены. В просвете туннеля определяются нервные волокна. В сосудистой полоске отмечается слабовыраженный межклеточный отек. Сосуды расширены. Спиральная связка очагово отечна. В спиральном ганглии определяется небольшой отек стромы, набухание отдельных нейронов с вакуолизацией цитоплазмы и гиперхромностью ядер некоторых из них. Однако большинство нейронов имеют характерные для нервной ткани светлые ядра с небольшими глыбками хроматина и ядрышками.

В 4-й группе лабораторных животных, которым моделировали тугоухость и отсроченно использовали силденафил, выявлено, что ВВК не изменены, НВК сохранны, но некоторые имеют ранние признаки апоптоза, такие как подчеркнутая четкость кариолеммы, маргинация хроматина, гиперхроматоз ядер в клетках спирального органа. Межклеточные пространства между фаланговыми клетками расширены. Вспомогательные клетки дистрофически изменены, вакуолизированы, некоторые в состоянии цитолиза. Сосудистая полоска с признаками отека. Спиральная связка очагово отечна с уменьшением клеточности и с небольшой инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами. Эпителий спирального выступа и спиральной связки в состоянии лизиса. Нейроны спирального ганглия со слабовыраженным перицеллюлярным отеком, некоторые – набухшие, дистрофически изменены, с вакуолизированной цитоплазмой и гиперхромным ядром. В просвете барабанной лестницы встречаются эритроциты. Следовательно, отсроченное применение силденафила после шумовибрационного воздействия, хотя и не приводит к выраженному функциональному эффекту в отношении слуха, но уменьшает выраженность морфологических изменений в спиральном органе, ссосудистой полоске, спиральном ганглии.

Таким образом, анализ гистологических препаратов показал, что морфологические признаки свидетельствуют о менее выраженном повреждении спирального органа при одновременном применении силденафила в сравнении с отсроченным его использованием у животных с нарушенным слухом.

Следует констатировать: проведенные морфологические исследования показали, что комбинированное воздействие шума, вибрации и иммобилизационного стрессирования при примененных нами условиях вызывает у экспериментальных белых беспородных крыс тугоухость. Этот факт, наряду с физиологическими аудиологическими тестами, подтверждается гистологическими признаками поражения спирального органа, такими как изменения НВК, преимущественно по пути апоптоза, выраженные повреждения нейронов спирального ганглия (значительный перицеллюлярный отек, набухание нейронов, апоптоз); наличие ранних апоптотических признаков в НВК, иногда – выпадения единичных НВК, признаки нарушений микроциркуляции, развития отеков различных структур, слущивание, цитолиз поддерживающих клеток и эпителиоцитов спиральной связки. При экспериментальном моделировании и развитии тугоухости у крыс отмечена эффективность медицинского препарата силденафил, что проявляется улучшением показателей микроциркуляции, выраженности патологических изменений в спиральном органе и степени поражения НВК и нейронов спирального ганглия. Полученные в эксперименте данные позволяют ожидать эффект от их использования для лечебно-профилактических целей у больных с СНТ,

особенно в случаях повышенной виброакустической нагрузки на слуховой анализатор человека.

Учитывая данные, полученные в экспериментальной части работы, нами было проведено клиническое исследование по изучению слуховой функции и результатов лечения у 127 больных с СНТ – работников железнодорожного транспорта, как известно, по роду деятельности подвергающихся воздействию шума и вибрации.

Симптомы СНТ имели место у всех 127 больных. Возрастная группа старше 50 лет оказалось наиболее многочисленной, составив 59,86% от общего числа обследованных. Стаж работы в условиях шума у обследованных лиц составил от 5 до 30 лет. Как показали анализ анамнестических данных и изучение материалов медицинских отчетов, в 31% случаев работники железнодорожного транспорта, у которых была зафиксирована СНТ, работали на объектах, не соответствующих гигиеническим нормативам по уровню шума.

По результатам тональной пороговой аудиометрии, проведенной 80 лицам, выделено 4 клинические группы – А, В, С, Д. У 68 обследованных (85%) выявлена СНТ I-III степеней.

В группу А – 12 человек вошли лица с признаками воздействия шума на орган слуха – 15,0%. В группу В – 28 человек вошли больные с тугоухостью I степени – 35%, группа С – 19 человек со II степенью тугоухости – 23,75%, группа Д – 21 человек с III степенью тугоухости – 26,25%.

Лечение и профилактику прогрессирования тугоухости проводили по двум схемам: по первой схеме – 95 больных получали традиционную терапию, по второй схеме – 32 больным с тугоухостью назначали силденафил.

Схема традиционной терапии включала препараты из группы антихолинэстеразных средств (нейромидин), метаболическую терапию (мильгамма, мильгамма композитум), средства, улучшающие кровоснабжение и трофику тканей слухового анализатора, цитопротекторы (цитофлавин), нейропептидные средства (аудиоинвит, даларгин), а также проводилась эндоауральная или транскраниальная электростимуляция слуховых структур 1-2 раза в год.

Схема лечения с применением силденафила: для лечение 30 лиц из числа групп В, С, Д с подтвержденной сенсоневральной тугоухостью I-III степени назначали силденафил курсами по 25 мг в сутки (1 табл.) в течение 10 дней 2 раза в год. Наблюдение в течение 3 лет показало высокую эффективность используемой схемы. Эффект был подтвержден при тональной пороговой аудиометрии отсутствием прогрессирования тугоухости у всех обследованных лиц. Результаты лечения силденафилом пациентов по предлагаемой схеме были сопоставимы с результатами терапии традиционными методами: прогрессирования слуховых нарушений не наблюдалось.

Таким образом, проведенное исследование доказывает эффективность предложенного способа моделирования сенсоневральной тугоухости у белых беспородных крыс, основанного на комплексном воздействии шумового и вибрационного факторов на фоне иммобилизационного стрессирования по предложенной схеме и параметрам. Факт наступления тугоухости доказан двумя достоверными методами исследований: функциональным при регистрации различных видов отоакустической эмиссии и гистологическим при исследовании препаратов внутреннего уха височных костей животных с констатацией нарушений клеточных и мембранных структур спирального органа, достоверно подтверждающих сенсоневральные нарушения в 100% случаев. Морфологические данные, полученные при изучении препаратов улиток внутреннего уха после примененных условий воздействия, отличались признаками микроциркуляторных расстройств, выраженностью отека, наличием сладжа, нарушенным морфофункциональным состоянием различных тканей и клеток спирального органа, особенно нейронов спирального ганглия, что соответствует признакам вторичной транссинаптической нейродегенерации. Клеточные повреждения при примененных условиях шумовибрационного воздействия чаще наблюдались в виде апоптотических изменений, подобно тому, как это происходит при моделировании ототоксической СНТ по данным ряда исследований [3, 14, 15]. Что касается полученных нами данных о более выраженных морфологических нарушениях спирального ганглия, а не волосковых клеток, то они также согласуются с результатами исследований некоторых других авторов о приоритетном поражении нейронов спирального ганглия [10].

Учитывая выявленные механизмы патогенеза СНТ, такие как апоптотические изменения клеток, сосудистые нарушения в спиральном органе, поиск лекарственных препаратов для лечения СНТ может быть направлен именно на коррекцию этих звеньев при акустическом и вибрационном повреждении внутреннего уха человека. Используя препарат силденафил в настоящем исследовании, мы рассчитывали на его сосудистое действие. Лишь в единичных зарубежных исследованиях имеются данные об использовании силденафила при акустической травме и его влиянии на внутреннее ухо.

Протективные свойства силденафила при лечении СНТ можно связать с уменьшением микроциркуляторных расстройств: выраженностью отеков, наличием сладжа, морфофункциональным состоянием различных тканей и клеток спираль-

ного органа, но особенно нейронов спирального ганглия, как более повреждаемых и поэтому менее сохранившихся. Патология последних в нашем эксперименте при моделировании СНТ соответствует вторичной транссинаптической нейродегенерации.

Медикаментозная терапия силденафилом оказалась эффективной при его использовании у лабораторных крыс, подвергшихся действию шумовибрационного раздражителя в условиях иммобилизации, особенно при одновременном с моделированием применением силденафила. Силденафил, как средство с сосудистым эффектом, проявляет в эксперименте при шумовибрационном воздействии на крыс свойства протектора в отношении различных структур спирального органа, в том числе волосковых клеток и нейронов спирального ганглия, приводя к уменьшению выраженности морфологических нарушений в них. Клинические данные по применению силденафила для предотвращения прогрессирования СНТ у работников железнодорожного транспорта подтвердили результаты эксперимента на животных и могут быть связаны с воздействием на морфологический субстрат заболевания.

Следовательно, можно сделать вывод о возможности применения силденафила в качестве лечебно-профилактического средства при звуковых и вибрационных воздействиях на орган слуха человека с перспективой протекторного действия при угрозе возникновения и прогрессирования сенсоневральной тугоухости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Аничин В.Ф.* Методы гистологической обработки ушного лабиринта // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1978. – Т. 75, № 8. – С. 77-83. [*Anichin V.F.* Methods of histological processing of the labyrinth of the ear. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1978; 75(8): 77-83 (in Russ.)].
2. *Золотова Т.В., Овсянников В.Г., Лобзина Е.В., Дубинская Н.В.* Моделирование сенсоневральной тугоухости в эксперименте // Российская оториноларингология. – 2018. – Т. 93, № 2. – С. 35-38. – DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-82-87. [*Zolotova T.V., Ovsyannikov V.G., Dubinskaya N.V., Lobzina E.V.* Simulation of sensoneural hearing loss in the experiment. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2018; 93(2): 35-38 (in Russ.)].
3. *Золотова Т.В., Панченко С.Н.* Экспериментальная сенсоневральная тугоухость ототоксического генеза у животных: апоптотический путь гибели клеток спирального органа. // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 4. – С. 29-32. [*Zolotova T.V., Panchenko S.N.* Experimental sensorineural loss of hearing of ototoxic origin in animals: apoptotic mechanism of cell death in the spiral organ. Vestnik otorinolaringologii. 2010; (4): 29-32 (in Russ.)].
4. *Золотова Т.В.* Сенсоневральная тугоухость. – Ростов н/Д. : ЗАО «Книга», 2013. – 544 с. [*Zolotova T.V.* Sensorineural hearing loss. Rostov-na-Donu : ZAO «Kniga»; 2013: 544 (in Russ.)].
5. *Кудеева Я.Ю., Байбакова Е.В., Чугунова М.А., Резакова Н.В.* Токсическое поражение внутреннего уха под воздействием цисплатина. Экспериментальное исследование // Российская оториноларингология. – 2015. – № 2 (75). – С. 43-47. [*Kudeeva Y.Yu., Baybakova E.V., Chugunova M.A., Rezakova N.V. Cisplatin* induced toxic impairment of inner ear. experemental trial in vivo cisplatin induced toxic impairment of inner ear. experemental trial in vivo. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2015; 75(2): 43-47 (in Russ.)].
6. *Овсянников В.Г., Золотова Т.В., Лобзина Е.В., Дубинская Н.В.* Патологические изменения во внутреннем ухе при экспериментальном моделировании сенсоневральной тугоухости у животных // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 82-87. – DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-82-87. [*Ovsyannikov V.G., Zolotova T.V., Lobzina E.V., Dubinskaya N.V.* Pathological changes in the inner ear in experimental modeling of sensorineural hearing loss in animals. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2018; 25(3): 82-87 (in Russ.)].
7. *Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В., Чистов С.Д.* Клинические особенности острой нейросенсорной тугоухости, сопровождающейся головокружением // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 1. – С. 8-12. – DOI: 10.17116/otorino20168118-12. [*Pal'chun V.T., Guseva A.L., Levina Yu.V., Chistov S.D.* The specific clinical features of acute sensorineural loss of hearing associated with vertigo. Vestnik otorinolaringologii. 2016; 81(1): 8-12 (in Russ.)].
8. Способ моделирования сенсоневральной тугоухости. Патент № 2627155, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заявка: 2016133837, 17.08.2016; публикация 03.08.2017. Бюл. № 22. [A way to simulate sensorineural hearing loss. Patent No. 2627155, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education of Rostov State Medical University; application: 2016133837, 08/17/2016; publication 08/03/2017. Bul. No. 22 (in Russ.)].
9. *Beurg M., Hafidi A., Skinner L., Cowan G., Hondarrague Y., Mitchell T.J., Dulon D.* The mechanism of pneumolysin-induced cochlear hair cell death in the rat // J Physiol. – 2005. – Vol. 568, Pt. 1. – P. 211-227. – DOI: 10.1113/jphysiol.2005.092478.
10. *Fernandez K.A., Jeffers P.W., Lall K., Liberman M.C., Kujawa S.G.* Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in "recovered" ears // J Neurosci. – 2015. – Vol. 35, N 19. – P. 7509-7520. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015.
11. *Liang Y., Zhang S., Zhang X.* Effect of sildenafil on morphology to noise-induced hearing loss in guinea pigs // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 29, N 13. – P. 1216-1220. [(in Chinese)].
12. *Müller M., Tisch M., Maier H.* Löwenheim Begrenzung chronischer Hörverluste durch locale Gluko-

kortikoidgabe Meerschweinchen mit akutem Lärmtrauma // HNO. – 2016. – Vol. 64, N 11. – P. 831-840. – DOI: 10.1007/s00106-016-0256-1.

13. *Wong A.C.Y., Froud K.E., Hsieh Y.S.Y.* Noise-induced hearing loss in the 21st century: A research and translational update // World Journal of Otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 3, N 3. – P. 58-70. – DOI: 10.5319/wjo.v3.i3.58.
14. *Wong A.C., Ryan A.F.* Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea // Front Aging Neurosci. – 2015. – Vol. 7. – P. 58. – DOI: 10.3389/fnagi.2015.00058.
15. *Wu C.M., Lee K.J., Chang S.L., Weng S.F., Lin Y.S.* Recurrence of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective cohort study // Otol Neurotol. – 2014. – Vol. 35, N 10. – P. 1736-1741. – DOI: 10.1097/MAO.0000000000000630.

УДК 616-089-06-022-085.281 **DOI: 10.21626/vestnik/2018-3/12**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

© Иванов Д.А.[1], Калуцкий П.В.[2], Дубровин Г.М.[3], Медведева О.А.[2]

[1] Лыткаринская городская больница, Лыткарино, Московская область;
[2] кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, [3] кафедра травматологии и ортопедии Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: IvanovDA2001@mail.ru

С целью исследования синергетического эффекта было изучено влияние сочетанного применения кровезаменителя перфторан и антибиотиков линкомицин, ципролет и цефотаксим на уровень их минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) в опытах in vitro с помощью метода разведений в агаре с использованием коллекционных штаммов Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bacillus subtilis ATCC 6633, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus vulgaris ATCC 4636 и Candida albicans NCTC 2625. Установлено, что перфторан не оказывает антибактериального действия в отношении исследуемых штаммов. Введение в питательную среду комбинации перфторана и антибактериальных препаратов снижает МПК и МБК. Этот эффект наиболее выражен при комбинировании перфторана с цефотаксимом – снижение МПК в 8-32 раза, а МБК в 4-64 раза. У ципролета и линкомицина этот эффект наблюдался в отношении отдельных культур и не более чем в 2-4 раза. Обнаруженный эффект объясняется вступлением факультативных анаэробов в фазу вегетации, что снижает их устойчивость к действию антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: гнойные осложнения в хирургии, антибиотики, перфторан, цефотаксим, линкомицин, ципролет.

EXPERIMENTAL GROUNDS FOR POSSIBILITIES OF IMPROVING ANTIBACTERIAL THERAPY OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY

Ivanov D.A.[1], Kalutzkiy P.V.[2], Dubrovin G.M.[3], Medvedeva O.A.[2]

[1] Lytkarino City Hospital, Lytkarino, Moscow Region; [2] Department of Microbiology, Virology, Immunology, [3] Department of Traumatology and Orthopedy of Kursk State Medical University, Kursk

The combined use of Perftoran and antibiotic drugs Lincomycin, Tsiprolet, and Cefotaxime on the level of their minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) was produced “in vitro” in order to study the synergistic effect. The method of agar dilution with the collection strains Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bacillus subtilis ATCC 6633, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus vulgaris ATCC 4636, and Candida albicans NCTC 2625 was used. It was found, that Perftoran does not have an antibacterial effect with respect to the test strains. The combined introduction of Perftoran and antibiotic drugs into a nutrient medium reduces MIC and MBC. This effect is the highest when combining Perftoran with Cefotaxime – MIC decreased 8-32 times, MBC – 4-64 times. This effect was also observed in relation to individual cultures but not more than 2-4 times. The observed effect is due to the entry of facultative anaerobes into the vegetative phase, which reduces their resistance to the action of antibiotics.

Keywords: purulent complications in surgery, antibiotics, Perftoran, Cefotaxime, Lincomycin, Tsiprolet.

Прогноз восстановления строения и функции органов и тканей организма человека при различного рода хирургической патологии и/или травме связан как со степенью тяжести самой патологии, так и с объемом и тяжестью осложнений самого оперативного вмешательства, а также осложнений, возникающих на этапах послеоперационного периода. И одним из самых прогностически неблагоприятных является присоединение инфекции [2, 5, 11].

Традиционно в этом случае применяется комплекс мероприятий, таких как: обеспечение оттока раневого содержимого различными способами с одновременным использованием антисептиков, проточное дренирование, местное воздействие на рану различными способами (физиотерапевтические методы, аэрация раны, местное применение лекарственных средств). В последнее время с развитием иммунологии кроме уже рутинных методов, связанных с введением человеческого иммуноглобулина, получают развитие методики стимуляции иммунного ответа пациентов. Но успешность лечения инфекционных осложнений при хирургической патологии по-прежнему сильно зависит от общей реактивности организма, а также от свойств микрофлоры, вызвавшей инфекционное осложнение. Поэтому определяющее значение в тактике ведения таких пациентов приобретает эффективная и рациональная антибиотикотерапия. Во-первых, это назначение антибиотиков широкого спектра действия на начальном этапе лечения до момента получения информации

о чувствительности высеянных из отделяемого из раны микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Далее – индивидуальный подбор наиболее эффективных для данного набора микроорганизмов антибактериальных препаратов [5, 10]. Как раз последний этап такой тактики лечения и вызывает на практике наибольшие затруднения вследствие повышения резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и уже поэтому – фактического дефицита эффективных антибиотиков «резерва».

И если методы местного лечения можно совершенствовать (разработка новых эффективных систем приточно-аспирационного дренирования раны, применение систем капельного орошения, использование аэрированных растворов антисептиков, применение новых антисептиков, новых и ранее известных физиотерапевтических факторов изолированно и в сочетании друг с другом и т.д.) [5, 7, 12], то создание новых антибактериальных препаратов существенно затруднено. Поэтому одним из перспективных направлений повышения эффективности антибактериальной терапии следует считать изучение синергетического эффекта препаратов разных групп. Учитывая известную зависимость скорости деления микробов от концентрации кислорода непосредственно в поврежденных тканях, одним из перспективных направлений является изучение синергетического эффекта уже известных антибактериальных препаратов и лекарственных веществ, способных участвовать в переносе кислорода непосредственно в тканях. К последним относятся т.н. перфторированные углеводороды, представителем которых является разрешенный к применению кровезаменитель с газотранспортной функцией перфторан (ПФ) [1]. Его влияние на процессы регенерации различных тканей ранее изучались, в том числе и нами, и в том числе в условиях экспериментального септического воспаления [3, 4, 6, 8]. Но степень выраженности синергетического эффекта с антибактериальными препаратами ранее не изучалась.

Поэтому целью нашей работы было исследование in vitro синергетического эффекта трех наиболее часто применяемых в практике травматологической клиники антибактериальных препаратов линкомицин (ЛИ), ципролет (ЦИ), цефотаксим (ЦФ) и ПФ для обоснования рациональной и эффективной антибактериальной терапии инфекционных осложнений в хирургической и травматологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ информационных материалов микробиологической лаборатории управления Роспотребнадзора по Курской области за 2008-2014 годы о составе микрофлоры, высеваемой из отделяемого ран пациентов хирургических и травматологических отделений больниц г. Курска. На базе лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета методом серийных разведений была изучена антимикробная активность чистого ПФ в отношении тест-штаммов микроорганизмов, используемых для оценки антимикробного действия препаратов: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bacillus subtilis ATCC 6633, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus vulgaris ATCC 4636 и Candida albicans NCTC 2625. Определяли минимальную подавляющую концентрацию препаратов (МПК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) наиболее распространенных в практике лечения хирургической инфекции препаратов: линкомицин (ЛИ), ципролет (ЦИ) и цефотаксим (ЦФ), чистого ПФ, а также указанных антибиотиков в сочетании с ПФ. В каждом случае проводили 10 наблюдений, по результатам которых определяли кратность изменения МБК и МПК между группами с чистыми антибиотиками и их сочетанным применением с ПФ. Определяли широту доверительного интервала (t) для $p<0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было установлено, что препарат ПФ не имеет бактериостатической и бактерицидной активности в отношении всех исследованных штаммов микроорганизмов Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bacillus subtilis ATCC 6633, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus vulgaris ATCC 4636 и Candida albicans NCTC 2625.

На втором этапе исследований in vitro исследовали активность широко используемых в хирургической и травматологической практике препаратов ЛИ, ЦИ и ЦФ в сочетании с ПФ в отношении вышеуказанных коллекционных штаммов. Следует отметить, что штамм Candida albicans был исключен из исследования, так как исследуемые препараты не являются противогрибковыми.

Было установлено, что минимальная подавляющая концентрация препарата (МПК) ЛИ в со-

четании с ПФ снижалась только в отношении грамположительных микроорганизмов – S. aureus и B. Subtilis, для P. aeruginosa и E. coli значение уровня МПК не изменилось, а для P. vulgaris МПК возросла при сочетанном применении ЛИ и ПФ в 2 раза. Следует отметить, что для S. aureus и B. Subtilis МБК ЛИ при его комбинации с ПФ снижалась в 4-8 раз.

Применение ЦИ в сочетании с ПФ не влияло на активность антибиотика в отношении P. vulgaris, S. aureus, B. subtilis – мы наблюдали значения МПК как и в случае применения только ЦИ. Но для P. aeruginosa мы зарегистрировали уменьшение уровня МПК в 2 раза, а для E. coli – в 32 раза (табл. 1). Для P. vulgaris и B. subtilis МБК ЦИ и сочетания ЦИ и ПФ не различались (табл. 2).

Одновременное внесение в питательную среду ЦИ и ПФ вызывало уменьшение МБК в отношении P. aeruginosa и S. aureus в 2 раза, а E. coli – в 8 раз. Статистически значимых отличий между сравниваемыми группами по МБК для большинства штаммов не выявлено (табл. 2).

В наибольшей степени оказалось эффективным сочетанное применение ПФ и ЦФ, при котором МПК снижалась для всех культур микроорганизмов, использованных в эксперименте (табл. 1). Так, в отношении P. aeruginosa, P. vulgaris и S. aureus это было восьмикратное снижение МПК, для B. subtilis – 16-кратное, а для E. Coli МПК уменьшилась в 32 раза. Такой же эффект при сочетанном применении ПФ и ЦФ установлен при определении МБК (табл. 2). Для P. aeruginosa установлено 4-кратное уменьшение МБК, в отношении P. vulgaris, S. aureus и B. subtilis – 16-кратное, а для E. coli МБК уменьшилась в 64 раза.

Таким образом, в опытах in vitro установлено, что введение в питательную среду ПФ не оказывает антибактериального действия в отношении вышеперечисленных коллекционных штаммов микроорганизмов. Но при введении в питательную среду комбинаций ПФ и исследуемых антибиотиков наблюдается уменьшение МПК и МБК.

Таблица 1

Минимальная подавляющая концентрация
линкомицина, ципролета, цефотаксима и их комбинации с перфтораном

Микроорганизм	Л	Л+ПФ	ЦИ	ЦИ+ПФ	ЦФ	ЦФ+ПФ
Номер группы сравнения	1	2	3	4	5	6
P. aeruginosa ATCC 27853	1:200	1:200	1:25600	1:51200[3]	1:200	1:1600[5]
P. vulgaris ATCC 4636	1:25	1:50	1:12800	1:12800	1:3200	1:25600[5]
B. subtilis ATCC 6633	1:400	1:6400[1]	1:25600	1:25600	1:3200	1:51200[5]
S. aureus ATCC 25923	1:200	1:800[1]	1:3200	1:3200	1:6400	1:51200[5]
E. coli ATCC 25922	1:100	1:100	1:400	1:12800[3]	1:6400	1:204800[5]

Примечание: надстрочными индексами отмечены статистически значимые отличия между сравниваемыми группами.

Таблица 2

Минимальная бактерицидная концентрация
линкомицина, ципролета, цефотаксима и их комбинации с перфтораном

Микроорганизм	Л	Л+ПФ	ЦИ	ЦИ+ПФ	ЦФ	ЦФ+ПФ
Номер группы сравнения	1	2	3	4	5	6
P. aeruginosa ATCC 27853	Отсутствует	Отсутствует	1:1600	1:3200	1:100	1:400[5]
P. vulgaris ATCC 4636	Отсутствует	Отсутствует	1:6400	1:6400	1:1600	1:25600[5]
B. subtilis ATCC 6633	1:100	1:800[1]	1:25600	1:25600	1:3200	1:51200[5]
S. aureus ATCC 25923	1:50	1:200[1]	1:800	1:1600	1:6400	1:25600[5]
E. coli ATCC 25922	Отсутствует	Отсутствует	1:200	1:1600[3]	1:3200	1:204800[5]

Примечание: надстрочными индексами отмечены статистически значимые отличия между сравниваемыми группами.

Этот эффект наиболее выражен в комбинации ПФ и ЦФ, где отмечено максимальное снижение МПК (от 8 до 32 раз). Также в этом случае наблюдали 4-64-кратное снижение МБК в отношении всех изученных тест-штаммов микроорганизмов. Другие два препарата (ЦИ и ЛИ) в сочетании с ПФ демонстрировали снижение МПК и МБК только в 2-4 раза. По нашему мнению, синергетические возможности ПФ в сочетании с антибиотиками можно объяснить тем, что он способствует транспорту кислорода по градиенту его парциального давления из атмосферного воздуха в питательную среду, тем самым повышая в ней содержание кислорода. Очевидно при превышении некоего порогового значения парциального давления кислорода в питательной среде, факультативные анаэробы начинают использовать аэробный тип дыхания и вступают в фазу вегетации, оказываясь в этот момент более чувствительными к антибактериальным препаратам. Эта гипотеза подтверждается тем, что в эксперименте in vitro был установлен предел снижения МПК и МБК для всех исследуемых антибиотиков, а конкретное значение такого предела связано как с уменьшением концентрации самого антибактериального препарата, так и с уменьшением концентрации ПФ в питательной среде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Воробьев С.И.* Перфторуглеродные эмульсии I и II поколения // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 30-40. [*Vorob'ev S.I.* First- and second-generation perfluorocarbon emulsions. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2009; 43(4): 209-218.]
2. *Долотин Д.Н., Михайловский М.В., Суздалов В.А.* Гнойные осложнения при использовании металлоимплантатов в хирургии позвоночника: обзор литературы // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 33-39. – DOI: 10.14531/ss2015.2.33-39. [*Dolotin D.N., Mikhailovsky M.V., Suzdalov V.A.* Purulent complications in spine surgery with metal implants: literature review. Khirurgiya pozvonochnika. 2015; 12(2): 33-39 (in Russ.)].
3. *Зюзя Е.В., Калуцкий П.В., Иванов А.В.* Влияние сочетанного применения кровезаменителя перфторан и антибиотика цефотаксим на состояние иммунологических показателей периферической крови в условиях моделирования инфицированной раны и воздействия на организм постоянного магнитного поля // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013 – № 1. – С. 80. [*Zuzya E.V., Kaluckyi P.V., Ivanov A.V.* Effect of combined using of perftoran and antibiotics cefotaksimum on immunological parameters of peripheral blood in case of infected wounds on background constant magnetic field. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2013; (1): 80 (in Russ.)].
4. *Зюзя Е.В., Иванов А.В., Иванов Д.А., Волчкова Ю.С.* Экспериментальное исследование заживления инфицированных ран кожи при местном введении перфторана и воздействии постоянного магнитного поля // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 90-90а. [*Ziuziya Ye.V., Ivanov A.V., Ivanov D.A., Voltchkova Yu.S.* Experimental study of the healing of infected skin wounds after local injections of perftoran and the exposure to a permanent magnetic field. Morfologiya. 2016; 149(3): 90-90a. (in Russ.)].
5. *Кузин М.И., Костюченок Б.М.* Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1990. – 592 с. [*Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M.* Wounds and wound infection. M. : Meditsina; 1990: 592 (in Russ.)].
6. *Орлов А.А., Григорян А.С., Мариничева И.Г., Иполитов В.П., Кармен Н.Б., Маевский Е.И.* Влияние перфторана на заживление мягких и костных ран у крыс // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 6-10. [*Orlov A.A., Grigoryan A.S., Marinicheva I.G., Ippolitov V.P., Karmen N.B., Mayevsky E.I.* Perftoran in healing of soft and osseous tissues in rats. Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2004; (3): 6-10 (in Russ.)].
7. *Размахнин Е.В., Шангин В.А., Кудрявцева О.Г., Охлопков Д.Ю.* Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6 (118). – С. 153-156. – DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d03dc42.56682733. [Razmakhnin E.V., Shangin V.A., Kudryavtseva O.G., Okhlopkov D.Y. Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds. Acta biomedica scientifica. 2017; 2(6(118)): 153-156 (in Russ.)].
8. *Хрупкин В.И., Мороз В.В., Писаренко Л.В., Хоменчук А.И.* Использование эмульсии перфторуглеродов в местном лечении ран, осложненных хирургической инфекцией // Вестник хирургии. – 1997. – Т. 156, № 4. – С. 53-55. [*Khrupkin V.I., Moroz V.V., Pisarenko L.V., Khomenchuk A.I.* The use of perfluorocarbons emulsion in the local treatment of wounds complicated by surgical infection. Vestnik khirurgii. 1997; 156(4): 53-55. (in Russ.)].
9. *Чадаев А.П., Климиашвили А.Д.* Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 26 (170). – С. 1211-1213. [*Chadayev A.P., Klimiashvili A.D.* Modern methods of local drug treatment of infected wounds. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002; 10(26(170)): 1211-1213 (in Russ.)].
10. *Anagnostakos K., Mosser P.* Bacteria identification on NPWT foams: clinical relevance or contamination? J Wound Care. – 2012. – Vol. 21, N 7. – P. 333-334, 336-339. – DOI: 10.12968/jowc.2012.21.7.333

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА "КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными.

1. В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает права на издание и переводы своей работы редакции (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;
- несет полную ответственность за целостность данных и точность их анализа;
- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование и возможность публикации любой информации, полученной редакцией (в частности, адресов электронной почты);
- дает согласие на обработку представленных персональных данных;
- полностью принимает настоящие правила.

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублиблирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию предоставляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руководителя) – 1 экземпляр (кроме работ, выполненных только в КГМУ);
- при необходимости – экспертное заключение (с подписью и печатью) – 1 экземпляр;
- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) – 2 экземпляра, с подписями всех авторов на одном из них и визой руководителя учреждения;
- рефераты на русском и английском языках – 2 экземпляра;
- сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность, контактные номера телефонов (мобильные и рабочие), адреса электронной почты, место работы, домашний адрес). Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);
- согласие на обработку персональных данных по форме, представленной на сайте журнала;
- диск (CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW) или USB-флеш-накопитель, содержащие *в отдельных файлах* электронные версии: статьи, таблиц, рисунков, диаграмм, рефератов, сведений об авторах в формате *.doc или *.rtf.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется, начиная с первой.

3. Материалы представляется в формате *.doc или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название учреждений и структурных подразделений, в которых выполнена работа, город, страна.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифичных особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

Вначале в именительном падеже указывается название подразделения, а затем в родительном паде-

же – учреждения (например, Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск).

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям:

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова или словосочетания через запятую (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 600 до 1000 символов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой 1 абзац логически цельного текста (без выделения подзаголовков). Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. Статьи должны иметь следующую структуру:

- название (ЗАГЛАВНЫМИ буквами с выравниванием по центру) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, инициалы автора (ов);
- название учреждения и структурного подразделения, в котором выполнена работа; после чего размещается пустая строка
- далее идет собственно текст работы. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В статье желательно наличие только 3 заголовков: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES». Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ», для чего необходимо заручиться письменным согласием (в редакцию не предоставляется) перечисляемых лиц.

Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц;

- обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц;

Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

6. Микрофотографии и рисунки предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff с разрешением не менее 300 dpi. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Иллюстрации в черно-белом варианте должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. По просье редакции к каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Не допускается использовать:

- автофигуры для формирования элементов изображения;
- цветные варианты изображений.

7. Таблицы (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита).

При оформлении ссылок курсивом указываются ВСЕ АВТОРЫ используемой работы! Обязательным является указние DOI при его наличии у статьи.

Примеры оформления списка литературы

Для журнальных статей:

Калюжин О.В., Гитлин И.Г., Калина Н.Г., Мулик Е.Л., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю., Тахватулин А.И. Влияние композиции клеточных стенок Bifidobacterium bifidum и Saccharomyces cerevisiae на выживаемость мышей в условиях экспериментального сепсиса // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 10-14.

Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Космачевская О.В., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Свинов М.М., Косицын Н.С. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 4. – С. 73-93.

Для книг:

Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия : учебник. – 3-е изд., стереотип. – М. : Медицина, 2012. – 704 с.

Акуленко Л.В., Угаров И.В. Медицинская генетика / под ред. О.О. Янушевич, С.Д. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.: ил.

Главы в книге:

Еникеев Д.А. Патофизиология экстремальных состояний // Патологическая физиология / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина – М. : МЕДпресс, 1998. – Т. 1. – С. 447-473.

Электронные источники:

Катетеризация сердца через артерию предплечья [Электронный ресурс] // Российское агентство медико-социальной информации АМИ. – Режим доступа: http://ria-ami.ru/news/86706, свободный (07.04.2013).

Швейцарцы предложили диагностировать болезни по дыханию [Электронный ресурс] // Медпортал.ру. – Режим доступа: http://medportal.ru /mednovosti/news/2013/04/05/breathprints/, свободный (02.04.2013).

Патенты:

Способ изготовления гибких трубок : заявка 54-161681 Япония, МКИ B 29 D 23/18 / Йосиаки Инаба. – № 53-69874 ; заявлено 12.06.78 ; опубл. 21.12.79, Бюл. № 34. – 4 с.

Multi-layer polyolefin shrink film : пат. 4194039 США, МКИ B 32 B 7/2, B 32 B 27/08 / W.B. Muelier. – № 896963 ; заявлено 17.04.78 ; опубл. 18.03.80, Бюл. № 9. – 3 с.

Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Все поступающие рукописи в обязательном порядке проходят экспертизу на соблюдение этических норм при выполнении научных исследований и корректность заимствований.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребуется, автор обязуется предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712) 58-81-48. Факс (4712) 58-81-37.

E-mail: kursk-vestnik@mail.ru

Контактная информация: кафедра патофизиологии, к. 336, профессор Игорь Иванович Бобынцев, Андрей Евгеньевич Белых.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84$^{1}/_{8}$. Усл. печ. л. 18,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.06.2018.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № .