

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

П. Дж. Дж. Зауэр

Вскармливание недоношенного ребенка4

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С. В. Гречаный

Клинико-психологическая характеристика мотивов
употребления психоактивных веществ подростками 12

*О. В. Власьева, Р. И. Глушаков, И. В. Соболев,
С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская*

Риск возникновения злокачественных новообразований
у женщин с длительно протекающим гипертиреозом
в анамнезе: ретроспективное рандомизированное
исследование 17

К. Ю. Боярский, В. А. Резник

Нормосмическая гипогонадотропная
недостаточность 22

*А. Д. Зернюк, Ю. А. Гуркин, А. Ю. Поликарпова,
И. В. Медведева, Э. М. Атамова*

Анализ гинекологической заболеваемости у девочек,
страдающих хроническими декомпенсированными
экстрагенитальными заболеваниями 25

*Г. М. Ушакова, В. В. Васильев, З. А. Осипова,
С. Х. Куюмч'ян, А. Ю. Туктарова*

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных
показателей врожденной герпесвирусной инфекции
у детей с особенностью течения беременности у матери 32

В. В. Глущенко

Эффективность атомоксетина, тиоридазина,
пилофезина для лечения гиперкинетического
расстройства у подростков 39

*С. Я. Яковлева, Т. Е. Бурцева, В. П. Шадрин,
Е. В. Синельникова, С. Л. Аврусин, А. Н. Дьячков,
О. А. Кононова, В. В. Юрьева, Л. А. Николаева,
В. Г. Часнык*

Распространенность мутаций nt656g и V281L у детей
коренных народностей Крайнего Севера России 45

◆ EDITORIAL

P. J. J. Sauer

Nutrition of the preterm infant4

◆ ORIGINAL PAPERS

S. V. Grechanyi

Clinical and psychological characteristics motives of drug
use by adolescents 12

*O. V. Vlaseva, R. I. Glushakov, I. V. Sobolev,
S. N. Proshin, N. I. Tapil'skaya*

The risk of malignancies in women
with long flowing hyperthyroidism
in history: a retrospective randomized
study 17

K. Yu. Boyarskiy, V. A. Reznik

Normosmic hypogonadotropic
failure 22

*A. D. Zernyuk, Yu. A. Gurkin, A. Yu. Polikarpova,
I. V. Medvedeva, E. M. Atamova*

Analysis of gynecological morbidity in girls suffering
from chronic decompensated extragenital
diseases 25

*G. M. Ushakova, V. V. Vasil'yev, Z. A. Osipova,
S. Kh. Kuyumch'yan, A. Yu. Tuktarova*

Comparative characteristic of clinical and laboratory
indicators of congenital herpes virus infection in children
and the course of mother's pregnancy 32

V. V. Glushchenko

Atomoxetine, thioridazine, pipophezine in
treatment adolescents
with ADHD 39

*S. Ya. Yakovleva, T. E. Burtseva, V. P. Shadrin,
E. V. Sinel'nikova, S. L. Avrusin, A. N. D'yachkov,
O. A. Kononova, V. V. Yur'yeva, L. A. Nikolaeva,
V. G. Chasnyk*

Prevalence of mutations nt656g and V281L in indigenous
children of Russian Far North 45

| | |
|--|---|
| <i>С. Н. Прошин, Е. С. Усенбеков, Е. Ш. Шакибаев, Ж. Ж. Бименова, Р. М. Жумаханова, Р. И. Глушаков, Н. И. Демет'ева</i> | <i>S. N. Proshin, E. S. Usenbekov, E. Sh. Shakibaev, Zh. Zh. Bimenova, R. M. Zhumakhanova, R. I. Glushakov, N. I. Dement'yeva</i> |
| Исследование полиморфизма генов LTF и GDF-9 у млекопитающих (<i>Bos Taurus</i> L) методом ПЦР-ПДРФ анализа для решения задач фармакогенетики 55 | Investigation of LTF and GDF-9 gene polymorphism and in mammals (<i>Bos Taurus</i> L) by PCR-RFLP analysis for pharmacogenetics 55 |
| <i>В. В. Воробьева, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, С. Н. Прошин</i> | <i>V. V. Vorob'yeva, I. V. Zarubina, P. D. Shabanov, S. N. Proshin</i> |
| Защитные эффекты антигипоксантов метапрота и этומרзола в модели интоксикации этиленгликолем..... 59 | Protective effects of antihypoxic substances of metaprot and etomerzol in model ethylene glycol intoxication 59 |
| <i>Е. В. Мокренко, П. Д. Шабанов</i> | <i>E. V. Mokrenko, P. D. Shabanov</i> |
| Лечение зубными пастами воспалительно- дегенеративных поражений мягких тканей пародонта у крыс 66 | Treatment of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue with tooth pastes in rats 66 |
| <i>Н. В. Хайцев, А. Г. Васильев, А. П. Трашков, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов</i> | <i>N. V. Khaytsev, A. G. Vasiliev, A. P. Trashkov, A. A. Kravtsova, L. D. Balashov</i> |
| Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии 71 | The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia 71 |
| ◆ ОБЗОРЫ | ◆ REVIEWS |
| <i>Ю. А. Гуркин, А. Н. Плеханов</i> | <i>Yu. A. Gurkin, A. N. Plekhanov</i> |
| Минилапароскопия (Mini Site) в хирургическом лечении больных репродуктивного возраста 78 | Minilaparoscopy (Mini Site) in chirurgical treatment of pathients of reproductual age 78 |
| <i>М. В. Константинова, Н. В. Хайцев, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов</i> | <i>M. V. Konstantinova, N. V. Khaytsev, A. A. Kravtsova, L. D. Balashov</i> |
| Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи 85 | Skin wounds' healing basic problems and the use of skin substitutes 85 |
| <i>Е. А. Демет'ева, О. П. Гурина</i> | <i>E. A. Dement'yeva, O. P. Gurina</i> |
| Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса 96 | Immunological changes accompanying the development of experimental neoplastic process 96 |
| ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ | ◆ CLINICAL PSYCHOLOGY |
| <i>Е. Р. Зинкевич</i> | <i>E. R. Zinkevich</i> |
| К проблеме организации самостоятельной учебной работы студентов в медицинском вузе (на примере сетевого проекта) 109 | To the problem of the organization of independent study of students in medical school (on the example of the network project) 109 |
| ◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ | ◆ HISTORY OF MEDICINE |
| <i>П. Д. Шабанов</i> | <i>P. D. Shabanov</i> |
| Вклад Н. П. Кравкова в развитие общей, возрастной, эволюционной и клинической фармакологии (к 150-летию со дня рождения) 114 | Contribution of N. P. Kravkov to development of the general, aged, evolutionary and clinical pharmacology (in memoriam to 150 years from the birth) 114 |
| ◆ ИНФОРМАЦИЯ | ◆ INFORMATION |
| Правила для авторов 126 | Rules for authors 126 |

Рецензируемый
научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-53483 от 29 марта 2013 г.

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.pediatr.gpma.ru>

<http://www.nauka.gpma.ru>

<http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (генеральный директор)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg,

194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

E-mail: scrcenter@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 15.

Подписано в печать 30.12.2014.

На обложке — фрагмент скульптуры

«Доктор и больной», автор — академик

И. Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг

Юлии Ароновны Менделеевой (ректора ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 гг. и ее семьи).

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Редакционная коллегия:

Главный редактор —
д. м. н., профессор В. В. Леванович

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор Р. А. Насыров

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор Ю. С. Александрович

Ведущий редактор —
д. м. н., профессор А. Г. Васильев

Технический редактор —
М. А. Пахомова

Академик РАН
д. м. н., профессор А. А. Баранов

чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор
Л. С. Намазова-Баранова

д. м. н., профессор Л. В. Эрман

д. м. н., профессор В. Г. Часнык

д. м. н., профессор Г. А. Новик

д. м. н., профессор Е. М. Булатова

д. м. н., профессор А. В. Губин (г. Курган)

д. м. н., профессор Л. А. Желенина

д. м. н., профессор Н. Д. Савенкова

д. м. н., профессор Д. С. Коростовцев

д. м. н., профессор Е. А. Корниенко

д. м. н., профессор Е. Н. Имянитов

д. м. н., профессор В. Н. Тимченко

д. м. н., профессор В. И. Орел

д. м. н., профессор И. Б. Осипов

д. м. н., профессор И. А. Комиссаров

д. м. н., профессор В. Г. Байров

Редакционный совет:

к. м. н., доцент Н. С. Абдукаева

д. пс. н., профессор В. А. Аверин

д. м. н., профессор В. В. Бржеский

д. м. н., профессор Э. И. Валькович

д. м. н., профессор С. Н. Гайдуков

д. м. н., профессор В. И. Гордеев

д. м. н., профессор И. А. Горланов

к. м. н., доцент С. В. Гречаный

профессор Алексей Гром (А. Grom), США

д. м. н., профессор В. И. Гузева

д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин

д. м. н., профессор Л. А. Данилова

профессор Питер Зауер (Piter J. J. Sauer),

Нидерланды

д. м. н., профессор Н. Р. Карелина

к. м. н., доцент А. Г. Климов

д. м. н., профессор А. М. Королюк

д. м. н., профессор Ю. В. Лобзин

д. м. н., профессор М. Э. Лозовская

д. м. н., профессор С. А. Лытаев

д. м. н., профессор В. Г. Мазур

д. м. н., профессор Г. Л. Микиртичан

д. м. н., профессор И. Б. Михайлов

д. м. н., профессор Ю. В. Наточин

профессор Сергей Нехай (S. Nekhai), США

д. м. н., профессор А. Б. Пальчик

д. м. н., профессор Е. В. Синельникова

д. м. н., профессор Г. А. Сулова

д. м. н., профессор Л. В. Тыртова

д. м. н., профессор Э. А. Цветков

д. м. н., профессор В. К. Юрьев

профессор Ф. Бистони (Италия)

профессор Н. Татевиан (США)

Editorial Board:

Head Editor

Professor V. V. Levanovich, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor R. A. Nasyrov, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor Yu. S. Alexandrovich, MD, PhD

Leading Editor

Professor A. G. Vasiliev, MD, PhD

Technical Editor

M. A. Pakhomova

Member of Russian Academy of Sciences

Professor A. A. Baranov, MD, PhD

Member by correspondence of RAS Professor

L. S. Namazova-Baranova, MD, PhD

Professor L. V. Erman, MD, PhD

Professor V. G. Chasnyk, MD, PhD

Professor G. A. Novik, MD, PhD

Professor E. M. Bulatova, MD, PhD

Professor A. V. Gubin, MD, PhD (Kurgan)

Professor L. A. Zhelenina, MD, PhD

Professor N. D. Savenkova, MD, PhD

Professor D. S. Korostovtsev, MD, PhD

Professor E. A. Kornienko, MD, PhD

Professor E. N. Imyanitov, MD, PhD

Professor V. N. Timchenko, MD, PhD

Professor V. I. Oryol, MD, PhD

Professor I. B. Osipov, MD, PhD

Professor I. A. Komissarov, MD, PhD

Professor V. G. Bairov, MD, PhD

Editorial Council:

Assoc. professor N. S. Abdukaeva, PhD

Professor V. A. Awerin, PhD

Professor V. V. Brzhesky, MD, PhD

Professor E. I. Val'kovich, MD, PhD

Professor S. N. Gaydukov, MD, PhD

Professor V. I. Gordееv, MD, PhD

Professor I. A. Gorlanov, MD, PhD

Assoc. professor S. V. Grechany, MD, PhD

Professor A. Grom, MD, PhD (USA)

Professor V. I. Guzeva, MD, PhD

Professor Yu. A. Gurkin, MD, PhD

Professor L. A. Danilova, MD, PhD

Professor P. Sauer, MD, PhD

(Netherlands)

Professor N. R. Karelina, MD, PhD

Assoc. professor A. G. Klimov, MD, PhD

Professor A. M. Korolyuk, MD, PhD

Professor Yu. V. Lobzin, MD, PhD

Professor M. E. Lozovskaya, MD, PhD

Professor S. A. Lytaev, MD, PhD

Professor V. G. Mazur, MD, PhD

Professor G. L. Mikirtichan, MD, PhD

Professor I. B. Mikhailov, MD, PhD

Professor Yu. V. Natochin, MD, PhD

Professor S. Nekhai, MD, PhD (USA)

Professor A. B. Pal'chik, MD, PhD

Professor E. V. Sinel'nikova, MD, PhD

Professor G. A. Suslova, MD, PhD

Professor L. V. Tyrtova, MD, PhD

Professor E. A. Tsvetkov, MD, PhD

Professor V. K. Yuriev, MD, PhD

Professor F. Bistoni, MD, PhD (Italy)

Professor N. Tatevian, MD, PhD (USA)



NUTRITION OF THE PRETERM INFANT

© Pieter J.J. Sauer

Beatrix Children's Hospital, University Medical Center, Groningen, The Netherlands

Abstract. Nutrition is of great importance for the preterm infant. It is not only essential for survival, but also makes provision for rapid development of many organs outside the uterus which process normally takes place in the third trimester of pregnancy. It is for future life essential that all factors that might influence the development are as optimal as possible, including nutrition. However, there might also be an upper limit to the intake of some ingredients in the neonatal period. The rate of growth of the preterm infant is five times higher compared to term infants and the breast of the mother delivering preterm might yet be ready to produce the optimal composition of milk. Preterm infants receiving mothers milk only are known to show a lower gain in weight and length than the so called reference fetus. It is therefore at least questionable if preterm human milk can be used to define the nutritional needs of the preterm infant. To define the optimal composition and amounts of nutrients for the preterm infant a factorial approach can be used. The estimated requirements are calculated from the calculated requirements for maintenance and growth. Though some studies have shown that the protein content of milk from mothers who delivered preterm can be higher in the first few weeks after birth compared to milk of term delivering mothers, soon after there is a rapid decline in protein content after which period the content is not different from the term delivered mother. Providing exclusively mothers own milk leads to suboptimal growth and insufficient accretion of minerals. The needs of the preterm infant in energy, protein, lipids, carbohydrates, minerals, pro- and prebiotics to provide optimal nutrition in the first days after birth are discussed in the paper. It is concluded that nowadays early, aggressive nutrition directly after premature birth with the immediate introduction of amino acids and rapid introduction of lipids is advised. Enteral feeding should be started very soon after birth, preferably on the first day of life and increased in the days thereafter. The first choice for enteral feeding is mothers own milk, supplemented from the second week with a fortifier. Special preterm formula might serve as a good alternative in case when breast milk is not available.

Key words: preterm infants; nutritional needs; feeding; breast milk; preterm formula.

ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

© П. Дж. Дж. Зауэр

Университетский медицинский центр в детском госпитале Беатрисы, Гронинген, Нидерланды

Резюме. Питание очень важно для недоношенного ребенка. Оно обеспечивает не только выживание, но и характерную для последнего триместра интенсивную динамику внутриутробного развития многих органов вне утробы матери. Для дальнейшей жизни важно, чтобы все – в том числе и питание – факторы, потенциально могущие оказать влияние на развитие, были, по возможности, оптимально сбалансированы. Однако, для некоторых пищевых ингредиентов, используемых в неонатальном периоде жизни, могут быть и верхние границы потребления. Скорость роста недоношенного ребенка в пять раз выше по сравнению с доношенным, а грудная железа матери, родившей ребенка недоношенным может быть еще недостаточно зрелой для продукции молока оптимального состава. Известно, что недоношенный ребенок, получающий только материнское молоко, хуже растет и набирает вес, чем так называемый референтный плод. Таким образом, использование материнского молока для удовлетворения потребностей недоношенного ребенка, по меньшей мере, дискуссионно. Для определения оптимального состава и количества нутриентов для недоношенного ребенка может быть использован подход «по факту», при котором фактические потребности приводятся в соответствие с расчетными, основанными на оптимальном обеспечении его жизнеспособности и роста. Хотя результаты некоторых исследований показали, что в течение первых нескольких недель после родов содержание белка в молоке матерей, родивших детей недоношенными, может быть выше, чем в молоке матерей, родивших доношенных детей, вскоре количество белка у первых быстро уменьшается и впоследствии не отличается от молока матерей, родивших доношенных детей.

Вскармливание исключительно материнским молоком приводит к субоптимальному росту и недостаточному обеспечению минеральными веществами. В статье обсуждены потребности недоношенного ребенка в энергии, белках, жирах, углеводах, минеральных веществах, про- и пребиотиках, учет которых необходим для обеспечения оптимального питания в течение первых дней после рождения. В заключении подчеркнута, что в настоящее время сразу после рождения недоношенного ребенка рекомендовано раннее агрессивное питание с немедленной фортификацией аминокислотами и быстрым введением в питание жиров. Энтеральное питание должно быть начато вскоре после рождения, предпочтительно – в первый же день, и в дальнейшем постепенно увеличиваться в объеме. Вскармливанием выбора является кормление материнским молоком сразу после родов с его фортификацией, начиная со второй недели жизни ребенка. Специальные смеси, предназначенные для вскармливания недоношенных детей, могут быть хорошей альтернативой в случае отсутствия грудного молока.

Ключевые слова: недоношенные дети; потребности в пищевых ингредиентах; вскармливание; грудное молоко; молочные смеси для вскармливания недоношенных новорожденных.

INTRODUCTION

Nutrition is of great importance for the preterm infant. It is not only essential for survival, but also essential because many organs of the preterm infant are in a phase of rapid development. Preterm infants have to face the rapid development that normally takes place in the third trimester, outside the uterus. Early optimal parenteral nutrition has the potential to decrease the incidence of growth failure after birth and the development of BPD, NEC, sepsis and ROP [9]. It is for future life essential that all factors that might influence the development are as optimal as possible, including nutrition. Lucas et al were the first to show that the type of nutrition given in the first weeks after birth influenced the psychomotor development of preterm infants till puberty [13]. They found a better development when the nutrition contained more protein. Ehrenkranz et al showed that the severity of illness as well as the early nutrition practices are both, independently, associated with both survival and neurodevelopmental outcome at discharge and two years of age [10]. Another study showed that not only psychomotor development improved by giving more protein to preterm infants, also was the incidence of infections lower [24]. At the same time however, there might also be an upper limit to the intake of protein and calories in the neonatal period. Rapid catch-up growth after intra-uterine malnutrition is related to an increased risk to develop overweight and obesity in later life [7].

HOW TO DEFINE THE OPTIMAL COMPOSITION AND AMOUNT OF NUTRITION FOR THE PRETERM INFANT?

Human milk is considered the optimal nutrition for infants born at term. The composition of human milk however is rather variable from mother to mother, partly based on the diet of the mother. It is also variable from feeding to feeding and is changing with the period after the delivery. It is reasonable to question if human milk has the optimal composition

for the preterm infant. The rate of growth of the preterm infant is at least five times higher compared to term infants. Secondly, the breast of the mother delivering preterm might yet be ready to produce the optimal composition of milk. Preterm infants receiving mother's milk only, show a lower gain in weight and length than the growth of the so called reference fetus [5]. It is therefore at least questionable if preterm human milk can be used to define the nutritional needs of the preterm infant.

A second method to define the optimal composition and amounts of nutrients for the preterm infant is the factorial approach. The estimated requirements are calculated from the calculated requirements for maintenance and growth. Finally, data can be obtained from studies in formula fed infants where the effects of the amounts and addition of nutrients added to the formula can be studied.

COMPOSITION OF HUMAN MILK FROM PRETERM DELIVERING WOMAN

Some, but not all studies have shown that the protein content of milk from mothers who delivered preterm is higher in the first few weeks after birth compared to milk of term delivering mothers. The protein content however is very variable, ranging from 1 to 4 gram/100 ml [28]. Secondly, there is a rather rapid decline in protein content in the first two to four weeks after birth, after which period the content is not different from the term delivered mother. The protein needs of the very- preterm infant at that stage however are still higher compared to the term infant, mainly due to a higher growth rate. During the last trimester of a normal pregnancy there is a rapid increase in body stores of calcium, phosphorus and iron. Human milk does not contain large amounts of these minerals, at least not enough to mimic the intra uterine accretion. Providing exclusively mothers own milk leads to sub-optimal growth and insufficient accretion of minerals [5].

FACTORIAL CALCULATION OF THE NUTRITIONAL NEEDS OF THE PRETERM INFANT

Energy

Different studies have shown that the resting energy expenditure of the preterm infant is around 60–65 kcal/kg/day [23]. In addition, is energy needed for thermo regulation, activity and growth. The weight gain of a fetus in the last trimester of pregnancy is 15–20 g/kg/day with the highest rate at the lowest gestational age. The average weight gain of a preterm infant in the period 26–36 weeks is around 17 gram/kg/day. The requirements for each gram of growth are estimated as 2–5 kcal/gram growth. The energy needed for growth therefore is 40–50 kcal/kg/day. When we add the energy needed for thermo regulation (5–10 kcal/kg/day), for activity a same amount and 10% of the total intake for unabsorbed losses in feces, can the total energy requirements of a preterm infant be calculated as 110–130 kcal/kg/day. Studies in formula fed preterm infants have shown that increasing the energy intake to 140 kcal/kg/day increase the weight gain, but this is due to an increase in the amount of body fat [15]. The increase in length and head circumference is mainly influenced by the protein intake, the increase in fat by the energy intake. Decreasing the intake to 100 kcal/kg/day resulted in almost no weight gain in small for gestational age infants and a lower fat accretion in these infants compared to results found in the so called reference fetus [25]. These findings support the recommendation to provide 110–130 kcal/kg/day.

Protein

Protein is one of the most important components of nutrition for the preterm infant. Protein is not only essential for maintenance, but also for psychomotor development, for length growth and for the synthesis of many essential proteins in the body like enzymes and immunoglobulins. Proteins are built from amino acids (AA). A number of AA's can not be synthesized in the human body and need therefore to be taken up with nutrition. The exact requirements of most essential AA's are not yet known for the preterm infant. Studies in intravenously fed preterm infants showed that cysteine also might be an essential AA for them. An other factor that must be taken into account when calculating the protein requirements of a preterm infant is that it is recently found that a number of AA's provided with oral nutrition are metabolized by the gastro-intestinal tract [21]. This might indicate that the AA requirements of the intravenously fed infant might be different from the orally fed infant.

Amino acids are needed to compensate the obligatory losses in urine, feces and through the skin. Secondly, they are needed for growth. The obligatory losses of urea, the end product of protein degradation, in urine is

0.6–0.8 g/kg/day. It is remarkable that these figures are equal for preterm infants and adults. The amino acid requirements for growth are dependent on the gestational age at birth and the postnatal age. The more preterm, the higher the growth and the higher the protein needs. The protein requirements for growth are 0.1–0.2 grams of protein per 1 g of weight gain. This indicates an amount of 2–3.4 gram/kg/day for a very preterm infant with a weight gain comparable to the intra uterine situation [2].

In order to assure a sufficient supply of all essential amino acids, and the fact that no protein might have the optimal composition regarding the essential AA, some extra protein needs to be given. The advised amount of protein for a growing preterm infant, when given orally, ranges therefore from 4–4.5 gram/kg/day for an infant with a body weight of less than 1000 gram and 3.5–4.0 gram for infants above 1 kg.

Formula contains cow's milk protein, a combination of whey and casein. The amount of these proteins is balanced in formula to mimic as possible the AA composition of human milk. Recent studies might indicate that exclusively partly hydrolyzed whey protein might have advantages for the preterm infant, but more studies are clearly needed. There is presently no good evidence that proteins should be given as hydrolysates to preterm infants.

Lipids

Lipids are much more than a simple source of energy for preterm infants. Lipids can be divided according to chain length, level of saturation and essential vs non essential.

Human milk contains as prominent fatty acid palmitic acid, a saturated fatty acid with 16 carbon atoms. Palmitic acid in human milk is mainly bound to the sn-2 position of glycerol. After digestion by lipase's, a mono glyceride with palmitic acid still at the sn-2 position remains. This is more rapidly absorbed than free palmitic acid. Free palmitic acid binds to Ca in the intestine, forming soaps. Thereby both palmitic acid and Ca are less well absorbed. Formula's contain vegetable oil, where palmitic is bound to the outer positions of glycerol. After cleaving vegetable fat, free palmitic acid is produced. This explains the more hard stools found in formula fed infants and causes malabsorption of both fatty acid and Ca. The lipid structure is adapted in modern formula's with palmitic being present in the more favorable sn-2 position.

There are two families of essential fatty acids, derived from linolenic acid (C 18:2 n-6) and linolenic acid (C18:3 n-3). From linoleic acid arachidonic acid (AA) (C20:4 n-6) is formed, from α -linolenic acid, after chain elongation and desaturation steps, Eicosapentanoic acid

(EPA) and Docosahexaenoic acid (DHA) (C22:6 n-3). AA and EPA are precursors of prostaglandines, while DHA is essential for the development of the brain and the eyes. DHA is recently found to have important effects also on gene expression and is a important substrate causing DNA methylation in utero. Studies have shown that the administration of DHA to mothers during pregnancy is related to a better psychomotor development of the offspring. Although some studies indicated a better psychomotor development with supplementation of formula with DHA, there is still debate on this topic and no definite conclusions are possible at the moment [17]. Studies have shown that excess EPA might be harmful for newborn infants, it might have a negative effect on growth. Although it is recommended to supplement formula's with fish oil, one has to be prudent with the amount of EPA in this oil. The amount of EPA should be less than the DHA intake. Although we found that preterm infants are capable to synthesize AA and DHA from they parent compounds soon after birth, levels decrease rapidly after birth when these fatty acids are not supplied with nutrition [6]. Human milk contains both AA and DHA. The estimated requirements for the parent compounds are linoleic acid 400–1500 mg/kg/day and more than 55 mg/kg/day for α -linolenic acid. The estimated requirements for DHA are 12–30 mg/kg/day and 18–42 mg/kg/day for AA. There is a competition between the chain elongation and desaturation of both parent essential fatty acids. The intake of linoleic acid is always higher compared to α -linolenic acid. Due to the competition between the chain elongation and desaturation between both lipid classes, might a high intake of linoleic acid result in a low formation of the essential fatty acid DHA. The ratio of these fatty acids should be around 5 to 1, for AA to DHA a ratio of 1–2 is advised [2].

Carbohydrates

The main carbohydrate in human milk, as well as cow's milk is lactose, the combination of glucose and galactose. Why human and cow's milk contains galactose is unknown. Galactose needs to be converted in the liver to glucose before it can be released as glucose in blood. Glucose is a very important substrate for the preterm infant due to the high consumption of glucose by the brain. Studies have shown a glucose utilization of preterm infants of 6 mg/kg/min [15]. When the supply is less than this amount, endogenous glucose production is needed, from glycogen and amino acids. The glycogen stores of preterm infants are very limited and might be exhausted after a few hours. The risk to develop a hypoglycemia therefore is high in preterm infants and especially in preterm infants born small for gestational age. Studies already done many years ago showed

that neurodevelopment was impaired in preterm infants with repetitive periods of hypoglycemia (blood glucose <2.8 mmol/l) [16]. The -semi- continuous administration of carbohydrates, with an amount of around 12 gram/kg/day therefore must be advised. At the same time there also is a limit to the carbohydrate administration. Increasing the intake above 12–15 gram/kg/day is related to the excess formation of body fat, it does not result in an increase in glucose oxidation to provide sufficient amount of calories.

Minerals

The fetus in utero increases in weight from around 1000 gram at 26 weeks to 3500 gram at term. This increase in weight is accompanied by an important increase in minerals, especially sodium, potassium, calcium, phosphorus and iron. The preterm infant has to achieve this gain in minerals after birth.

The accretion of calcium and phosphorus during the last trimester of normal pregnancy is estimated as 60–80 mg/kg/day. It is very difficult to provide the preterm infant with sufficient amounts of calcium. Therefore osteopenia is frequently seen in preterm infants. The resorption of calcium in the gastro intestinal tract of preterm infants is around 60%. Given the low rate of absorption is an intake of 120–140 mg/kg/day advised [2]. This intake however might result in the formation of sedimentation of calcium at the bottom of a bottle and the formation of calcium soaps. Carefully designed formula's therefore are needed. Phosphorus is much better absorbed than calcium, around 90% of the administered P is absorbed. The amount of P needed is related to the amount of Ca absorbed, for bone growth the ratio is almost 1:1. When the estimated Ca absorption is 60–80 mg/kg/day, the phosphorus intake should be 70–90 mg/kg/day.

Iron is essential for brain development, iron deficiency therefore should be prevented. There is a large transfer of iron during the last trimester of pregnancy, the preterm infant lacks these iron stores. An overdose of iron also must be prevented in the preterm infants, as iron is a potent pro-oxidant and might cause the formation of free oxygen radicals. Excessive iron supplementation is also related to an increased rate of infection, poor growth and a disturbed absorption of other minerals. Studies have shown that an iron intake of less than 2 mg/kg/day will likely result in iron deficiency in very low birth weight infants. As a high iron intake might cause adverse effects, an iron intake of 2–3 mg/kg/day is advised [2, 8]. Iron supplementation must be started at 2–4 weeks after birth. Higher iron intake is needed in infants who have undergone frequent blood sampling with higher volumes, while iron supplementation must be restricted in infants receiving multiple blood transfusions.

A high iron intake as well as multiple blood transfusions are correlated with an increased risk to develop retinopathy of prematurity.

The need for sodium and potassium is higher for the preterm infant compared with the term infant due to an immaturity of the kidneys, minerals needed for growth and losses through the skin with evaporation. The sodium and potassium requirements for preterm infants are given in table 1.

Pro- end Prebiotics

The gastro intestinal tract of an adult contains more bacteria than the total number of cells of the body. It is estimated that the gastro intestinal tract contains bacteria. Many of these bacteria are not yet characterized. A number of these bacteria are considered “healthy” bacteria, an other part as potential pathogens. Examples of “healthy” bacteria are Bifido Sps and lactobacillae, while gram negative bacteria as E. coli, Pseudomonas and others are considered as potential pathogens. The gastro intestinal tract of the preterm infant becomes colonized with bacteria during the passage trough the vaginal tract during delivery. Some bacteria might pass the fetal membranes and cause a first colonization before birth. Further colonization takes place after birth, partly from the environment, but also from the mother through breast milk. Human milk contains bacteria. Studies have shown that the gastro intestinal flora of an infant born by cesarean section is different from the vaginally born infant, most likely due to a lack of bacteria transmitted during the passage through the birth canal [4]. The variability of bacteria is higher in infants receiving breast milk compared to formula fed infants [3]. Bacteria in the gastro intestinal tract play an important ant role in the development of the immune system, what is related to the presence of many lymph nodes around the g. e. tract.

The gastro intestinal flora of formula fed infants generally contains less of the “healthy” bacteria Bifido sps and lactobacillae. Many studies have evaluated if the supplementation of formula with live bacteria (probiotics) has positive effects for the preterm infant. A recent meta analysis of all studies done in preterm infants receiving pro-biotics concluded that the incidence of NEC was reduced in infants receiving pro-biotics [1]. It is not clear at this moment which pro-biotic bacteria should be given at what dose. More studies are needed to delineate what the advantages of pro-biotics might be, which bacteria should be given and at what dose.

Another way to influence the g. e. flora is the administration of prebiotics. This are soluble long chain sugars that are not absorbed in the g. e. tract. These sugars stimulate the growth of the so called “healthy” bacteria. Studies have shown higher levels of these bacteria after

Table 1

Recommended intakes for macro- and micronutrients expressed per mg [middle dot] kg⁻¹ [middle dot] day⁻¹ and per 100 kcal unless otherwise denoted Agostoni et al., 2010 [2]

| Min-max | Per kg ⁻¹ · day ⁻¹ | Per 100 kcal |
|---|--|--------------|
| Fluid, mL | 135-200 | |
| Energy, kcal | 110-135 | |
| Protein, g <1 kg body weight | 4.0-4.5 | 3.6-4.1 |
| Protein, g 1-1.8 kg body weight | 3.5-4.0 | 3.2-3.6 |
| Lipids, g (of which MCT <40%) | 4.8-6.6 | 4.4-6.0 |
| Linolenic acid, mg* | 385-1540 | 350-1400 |
| α-linolenic acid, mg | >55 (0.9% of fatty acids) | >50 |
| DHA, mg | 12-30 | 11-27 |
| AA, mg [†] | 18-42 | 16-39 |
| Carbohydrate, g | 11.6-13.2 | 10.5-12 |
| Sodium, mg | 69-115 | 63-105 |
| Potassium, mg | 66-132 | 60-120 |
| Chloride, mg | 105-177 | 95-161 |
| Calcium salt, mg | 120-140 | 110-130 |
| Phosphate, mg | 60-90 | 55-80 |
| Magnesium, mg | 8-15 | 7.5-13.6 |
| Iron, mg | 2-3 | 1.8-2.7 |
| Zinc, mg [‡] | 1.1-2.0 | 1.0-1.8 |
| Copper, μg | 100-132 | 90-120 |
| Selenium, μg | 5-10 | 4.5-9 |
| Manganese, μg | ≤27.5 | 6.3-25 |
| Fluoride, μg | 1.5-60 | 1.4-55 |
| Iodine, μg | 11-55 | 10-50 |
| Chromium, ng | 30-1230 | 27-1120 |
| Molybdenum, μg | 0.3-5 | 0.27-4.5 |
| Thiamin, μg | 140-300 | 125-275 |
| Riboflavin, μg | 200-400 | 180-365 |
| Niacin, μg | 380-5500 | 345-5000 |
| Pantothenic acid, mg | 0.33-2.1 | 0.3-1.9 |
| Pyridoxine, μg | 45-300 | 41-273 |
| Cobalamin, μg | 0.1-0.77 | 0.08-0.7 |
| Folic acid, μg | 35-100 | 32-90 |
| L-ascorbic acid, mg | 11-46 | 10-42 |
| Biotin, μg | 1.7-16.5 | 1.5-15 |
| Vitamin A, μg RE, 1 μg ~ 3.33 IU | 400-1000 | 360-740 |
| Vitamin D, IU/day | 800-1000 | |
| Vitamin E, mg (α-tocopherol equivalents) | 2.2-11 | 2-10 |
| Vitamin K ₁ , μg | 4.4-28 | 4-25 |
| Nucleotides, mg | | ≤5 |
| Choline, mg | 8-55 | 7-50 |
| Inositol, mg | 4.4-53 | 4-48 |

AA = arachidonic acid; DHA = docosahexaenoic acid; IU = international unit; MCT = medium-chain triacylglycerols.

Calculation of the range of nutrients expressed per 100 kcal is based on a minimum energy intake of 110 kcal/kg.

* The linoleic acid to α-linolenic acid ratio is in the range of 5 to 15:1 (wt/wt).

† The ratio of AA to DHA should be in the range of 1.0-2.0 to 1 (wt/wt), and eicosapentaenoic acid (20:5n-3) supply should not exceed 30% of DHA supply.

‡ The zinc to copper molar ratio in infant formulae should not exceed 20.

the supplementation of formula with these sugars [3]. Studies in term infants with a family history of allergic symptoms have shown a reduction of infections and al-

lergic symptoms. In a large European study in infants without a family history of allergy, we hardly found a difference in the incidence of infections in relation with the supplementation with pre-biotics [11, 26]. Studies in preterm infants found a lower incidence of infections in infants receiving a combination of pre-biotics [19]. More studies are needed to define to potential role of pre-biotics in a preterm formula.

NUTRITION IN THE FIRST DAYS AFTER BIRTH

Optimal nutrition of the preterm infant in the first few days after birth is very important. A weight loss up to 10% is frequently seen in these infants. This is not only due to a loss of water, but also of tissue, including lean body mass. Regaining these losses is difficult, therefore is it important to prevent these losses.

The fetus receives before birth up to 3 g/kg/day amino acids. Interruption of this supply will result in a negative nitrogen balance. Many studies in preterm infants have shown that protein balance can be achieved already at the first day of life when at least 1 gram amino acids is provided intravenously [12]. This is also true at a relatively low caloric intake of 40 kcal/kg/day. Many recent studies have evaluated the administration of up to 3.5 gram amino acids from the first day of life. Although a positive protein balance can be achieved with this intake, in a number of infants an increase in blood urea was found. If this might be harmful for these infants is presently unknown. It might be advisable to start with 1–1.5 grams of amino acids as soon as possible after birth and to increase this dose to 2.5 grams on day two and 3–3.5 gram on day three. Which amino acid solution is the most optimal is still a matter of debate. This is partly due to the fact that the exact needs of all essential amino acids is yet unknown. Secondly, not all amino acids are very well soluble in the i. v. Amino acid solutions. like cysteine. An amino acid solution with 10% AA has advantages as less fluid is needed to provide sufficient AA.

The amount of glucose that can be give on the first days of life is limited due to the risk of hyperglycemia. As indicated before, is an minimum intake of 6 mg/kg/min advised. In order to provide sufficient calories is the administration of i. v. lipids is advised. Most reviews advise to start with 1 g/kg/day on day one or two and increase this dose in three days to 2.5–3 gram/kg/day. It is yet unclear which i. v. Lipid emulsion is most optimal for preterm infants. Emulsions with 20% lipids are better tolerated compared to 10% emulsions. Most emulsions contain high amounts of linoleic acid, and very limited amounts of α -linolenic acid. This might lead to a deficiency of DHA. Some recently developed i. v. lipid emulsions contain DHA and less linoleic acid [20]. More studies regarding the i. v. lipid emulsions are needed.

Oral nutrition in the first days after birth

There are basically no contraindications to start with oral feeding within hours after birth in the preterm infant. One exception could be the infant born with severe asphyxia. Early introduction of enteral feeding might enhance the maturation of the gastro intestinal tract [22]. The gastrointestinal tract might — partly— be dependent on nutrition delivered in the tract itself. The most published advise is to start on the first day of life with 20 ml/kg/day and increase this with the same amount daily. There are no randomized controlled trials to show with which intake to start and how to increase the intake daily. Neither are there good studies about the gastric residuals as indicator to stop or continue feeding. Residuals just before a next feeding of 3 ml in ELBW infants and 5 ml in VLBW infants probably is physiologic.

The question is with which feeding to start. Human milk of the own mother has the clear preference. The mother will be able, in most situations, to provide this rather small amount of milk during the first few days after birth. It is questionable if, in the absence of mothers own milk, donor human milk or formula must be given. Given the composition of donor human milk and formula seems a preterm formula more appropriate. There are no convincing studies to show that -partially- hydrolyzed formula has advantages.

Oral nutrition after the first few days of life

Mothers own milk is considered to be the most optimal feeding for the preterm infant. As indicated before, the composition of mothers own milk is quite variable and in most cases insufficient regarding the content of protein, minerals, especially Ca and P and vit D and vit K. When mothers own milk is given, it is advisable to add fortifiers, including these compounds that might be too low in this milk. How much fortifier to add is not simple. Ideally, the composition of human milk should be measured before supplementing it. This might not always be possible. A too low intake of protein will result in a low gain in length and weight, a too high intake in an increased urea in blood. Whether sufficient Ca and P is provided can be estimated from the excretion of Ca and P in urine, there should be small, but almost equal loss of both in urine. A higher Ca than P loss indicates a low P intake, a lower Ca than P loss a low Ca intake.

When mothers own milk is not available, is it advised by some authors to provide donor milk. One must realize however that the protein content, as well as the content of other vital products in donor milk, might be rather low and insufficient for the preterm infant, as is donor milk obtained from mothers who delivered at term. When donor milk is used, one should measure the

content of protein, calcium, phosphorus and calories in that milk and add supplements as needed.

Industry has designed a number of special preterm formulas. There are some differences between these formulas, it is not likely that these differences are clinically important. Recently the use of hydrolyzed whey protein was advised, but more studies are needed to show if this has advantages for the preterm infant.

All preterm formula's are supplemented with essential fatty acids, both the parent compounds and DHA and AA. Some formula's are supplemented with probiotics, others with prebiotics. Formulas are also supplemented with nucleotides, if this has advantages for the preterm infant needs more studies.

A number of studies, but certainly not all, have shown a lower incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants receiving human milk. It is, in these studies, difficult to differentiate between the effect of the composition of human milk and other factors that might be related to the development of this disease. It might for instance well be that the mother of a very sick infant might have problems to produce milk, while the illness of the child might be a risk factor for the development of NEC.

Another component that might be advantageous or preterm infants is glutamine. Glutamine might improve gut integrity and thereby reduce bacterial translocation. In a meta-analysis no evidence for a lower incidence of invasive infections was found in infants receiving a glutamine enriched nutrition [18]. Some, but not all studies, showed a higher gain in weight, length and head circumference in infants receiving supplemental glutamine [27]. More studies are needed to firmly determine the role of glutamine in neonatal nutrition.

The European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition published in 2010 recommendations for the intake of nutrients for the preterm infant. These data are shown in table 1.

CONCLUSION

In conclusion, optimal nutrition is of vital importance for the preterm infant. It not only promotes growth, it stimulates the neurodevelopment and reduces the risk for complications like infections, retinopathy of prematurity, BPD and NEC. Early, aggressive nutrition directly after birth with the immediate introduction of amino acids and rapid introduction of lipids is advised. Enteral feeding should be started very soon after birth, preferably on the first day of life and increased in the days thereafter. The first choice for enteral feeding in mothers own milk, supplemented from the second week with a fortifier. Special preterm formula serves as a good alternative in cases breast milk is not available.

REFERENCES

1. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD005496.
2. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 85–91.
3. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr.* 2005; 94: 783–790.
4. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010; 86 Suppl 1: 13–15.
5. Butte NF, Garza C, Smith EO, Nichols BL. Human milk intake and growth in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr.* 1984; 104: 187–195.
6. Carnielli VP, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlage A, Degenhart HJ, Sauer PJ. The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res.* 1996; 40: 169–174.
7. Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep.* 2013; 13: 27–33.
8. Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10: 329–335.
9. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.* 2007; 31: 48–55.
10. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res.* 2011; 69: 522–529.
11. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoreactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 791–797.
12. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010; 51: 198–207.
13. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr.* 2009; 155: 229–234.
14. Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 281: E991–7.

15. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr*. 1988; 113: 713–21.
16. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988; 297: 1304–8.
17. Makrides M. DHA supplementation during the perinatal period and neurodevelopment: Do some babies benefit more than others? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013; 88: 87–90.
18. Moe-Byrne T, Wagner JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD001457.
19. Niele N, van Zwol A, Westerbeek EA, Lafeber HN, van Elburg RM. Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 317–23.
20. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP. Fish-Oil Fat Emulsion Supplementation Reduces the Risk of Retinopathy in Very Low Birth Weight Infants: A Prospective, Randomized Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 38: 711–6.
21. Riedijk MA, van Goudoever JB. Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 58–62.
22. Saenz de Pipaon M, VanBeek RH, Quero J, Perez J, Watterimena DJ, Sauer PJ. Effect of minimal enteral feeding on splanchnic uptake of leucine in the postabsorptive state in preterm infants. *Pediatr Res*. 2003; 53: 281–7.
23. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss, and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1984; 18: 254–9.
24. van den Akker CH, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13: 327–35.
25. van Goudoever JB, Sulkers EJ, Lafeber HN, Sauer PJ. Short-term growth and substrate use in very-low-birth-weight infants fed formulas with different energy contents. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 816–21.
26. van Stuijvenberg M, Eisses AM, Gruber C et al. Do probiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2011; 106: 1740–8.
27. van Zwol A, Neu J, van Elburg RM. Long-term effects of neonatal glutamine-enriched nutrition in very-low-birth-weight infants. *Nutr Rev*. 2011; 69: 2–8.
28. Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109: 137–40.

◆ Информация об авторе

Зауэр П. Дж. Дж. — доктор медицины, почетный профессор, отделение неонатологии. Университетский медицинский центр в детском госпитале Беатрисы. Грёнинген, Ханзельплейн 1, 30001, 9700 RB, Нидерланды.
E-mail: p.j.j.sauer@umcg.nl.

Sauer P. J. J. — MD, PhD, Emeritus Professor of Pediatrics. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center. Groningen, Hanzeplein 1, PO box 30001, 9700 RB Groningen, The Netherlands.
E-mail: p.j.j.sauer@umcg.nl.



КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОТИВОВ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПОДРОСТКАМИ

© С. В. Гречаный

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Целью исследования было изучение взаимосвязи аддиктивных мотивов, клинико-динамических характеристик расстройств поведения и адаптационной системы личности подростков, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) с вредными последствиями (ВП). Было обследовано 293 подростка с диагнозом «Расстройство поведения» и сопутствующим диагнозом «Употребление ПАВ с ВП» (средний возраст – $15,3 \pm 0,1$ года). Пациенты были разделены на 4 подгруппы. 1 подгруппу составили 89 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление опиоидов с ВП». 2 подгруппу составили 95 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление летучих растворителей с ВП». 3 подгруппу составили 57 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление алкоголя с ВП». 4 подгруппу составили 52 пациента с сопутствующим диагнозом «Употребление стимуляторов с ВП». Результаты исследования выявили 2 группы пациентов: с мотивами коррекции эмоционально-негативного состояния (КЭ) и с мотивами стимуляции эмоционально-позитивного состояния (СЭ). Для пациентов с мотивами СЭ было характерно преобладание симптомов диссоциально-личностных поведенческих расстройств, большая выраженность социально-юридических последствий употребления ПАВ и количественных показателей сопутствующего употребления алкоголя. У пациентов с мотивами КЭ отмечалось преобладание симптомов гиперкинетического расстройства поведения и органических эмоциональных расстройств, большие количественные показатели тяжести употребления ПАВ при выраженных психопатологических и медицинских последствиях. Пациенты с мотивами СЭ по сравнению с пациентами с мотивами КЭ демонстрируют более благоприятный профиль защитно-совладающего поведения, связанный с меньшим использованием незрелых и малоадаптивных механизмов психологических защит («регрессия», «замещение») и неконструктивных типов совладания («дистанцирование», «самоконтроль», «бегство-избегание»).

Ключевые слова: причины употребления психоактивных веществ: положительное и отрицательное подкрепление; мотивационная модель употребления алкоголя Кокса-Клингера; употребление подростками психоактивных веществ.

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS MOTIVES OF DRUG USE BY ADOLESCENTS

© V.S. Grechanyi

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The purpose of this study was to investigate the relationship addictive motives, clinical-dynamic characteristics of conduct disorders and adaptation of personality in substance harmful using adolescents. Were studied 293 adolescents with a diagnosis of «Conduct disorder» and comorbid diagnoses «Harmful substance use» (mean age – $15,3 \pm 0,1$ years). Patients were divided into 4 groups. 1 subgroup comprised 89 patients with comorbid diagnosis of «Harmful opioid use». 2 subgroup comprised 95 patients with comorbid diagnosis of «Harmful inhalant use». 3 subgroup comprised 57 patients with comorbid diagnosis of «Drinking alcohol with harmful consequences». 4 subgroup consisted of 52 patients with comorbid diagnosis of «Harmful stimulant use». Results of the study revealed two groups of patients: patients with motives correction of negative emotional states (CE) and patients with the motives of stimulation emotionally positive state (SE). For patients with motives SE was characterized by the predominance of symptoms antisocial personality, conduct disorders, more expressions of social and legal consequences of substance use and quantity of comorbid alcohol use. Patients with motives CE marked predominance of symptoms of hyperkinetic conduct disorder and organic affective

disorders, big quantitative severity of substance use when expressed psychopathology and health consequences. Patients with motives SE compared with patients with motives CE show a more favorable profile protective coping behavior associated with less use of immature and nonadaptive psychological defense mechanisms («regression», «replacement») and non-constructive types of coping («distancing», «self-control», «escape-avoidance»).

Key words: reasons for substance use: positive and negative reinforcement; the motivational model of alcohol use Cox-Klinger; substance use in adolescents.

Изучение мотивов употребления психоактивных веществ (ПАВ) последних десятилетий показало [4, 5], что аддиктивная мотивация связана с такими клиническими и психологическими характеристиками пациентов, как выраженность симптомов зависимости [2], характер течения заболевания [10], стадийность [8], личностные особенности [3], эффективность терапии [6]. Мотивы употребления ПАВ признаны предиктором течения наркологического заболевания [4, 7, 9]. Мотивационная модель базируется на положении, что решение об употреблении алкоголя принимается на основе ожидаемых аффективных изменений, которые связаны с прямым (снижение напряжения, улучшение настроения и др.) или опосредованным химическим воздействием алкоголя (использование в группе сверстников и др.) [1]. Было предложено рассматривать 2 разновидности мотивов, влияющие на индивидуальное принятие решения приема алкоголя: 1) мотивы подкрепления эмоционально-положительного состояния (enhancement) или стимуляции положительных эмоций; 2) мотивы совладания с эмоционально-отрицательным состоянием (coping) или коррекции отрицательных эмоций.

Актуальность исследования определяется клиническими различиями форм аддиктивного поведения у подростков, его связью с поведенческими расстройствами и различиями последствий употребления ПАВ. *Целью исследования* было изучение взаимосвязи аддиктивных мотивов с клинико-динамическими характеристиками расстройств поведения у подростков, употреблением

ПАВ с вредными последствиями, характеристиками адаптационной системы личности пациентов.

Было обследовано 293 подростка с ведущим диагнозом «Расстройство поведения» и сопутствующим диагнозом «Употребление ПАВ с вредными последствиями (ВП)». Возраст пациентов составил 12–17 лет (средний возраст — $15,3 \pm 0,1$ года). Пациенты были разделены на 4 подгруппы. 1 подгруппу составили 89 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление опиоидов с ВП» (F 11.1). 2 подгруппу составили 95 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление летучих растворителей с ВП» (F 18.1). 3 подгруппу составили 57 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление алкоголя с ВП» (F 10.1). 4 подгруппу составили 52 пациента с сопутствующим диагнозом «Употребление стимуляторов с ВП» (F 15.1).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Низонжеровский опросник оценки поведения детей», «Диагностика употребления психоактивных веществ подростками, европейская версия» («ЕвроАДАД»), «Опросник мотивов употребления алкоголя/психоактивных веществ», «Индекс жизненного стиля», «Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе клинической беседы, дополненной лексико-семантическим анализом высказываний, все пациенты были разделены на 2 группы: 1) пациенты с мотивами коррекции

Таблица 1

Фактическая и прогнозируемая принадлежность пациентов к мотивационным группам

| Группа | Фактическая принадлежность к данной группе | | Предсказанная принадлежность к данной группе | |
|---|--|--------|--|--------|
| | абс. | в % | абс. | в % |
| 1) мотивы коррекции эмоционально-негативного состояния (КЭ) | 171 чел. | 100,0% | 164 чел. | 95,9% |
| 2) мотивы стимуляции эмоционально-положительного состояния (СЭ) | 111 чел. | 100,0% | 93 чел. | 83,78% |
| Всего | 282 чел. | 100,0% | 257 чел. | 91,13% |
| Неопределенные ответы | 11 чел. | | | |

Таблица 2

Средние значения шкал «Низонжеровского опросника оценки поведения детей» у пациентов с разными аддиктивными мотивами

| № | Шкалы | Мотивы КЭ, М±m | Мотивы СЭ, М±m | p |
|---|-------------------------|----------------|----------------|---------|
| 1 | Позитивное поведение | 13,19±0,315 | 15,05±0,499 | 0,001 * |
| 2 | Расстройства поведения | 9,62±0,158 | 11,27±0,975 | 0,001 * |
| 3 | Оппозиция | 8,95±0,344 | 12,19±0,526 | 0,001 * |
| 4 | Сензитивность | 12,81±0,594 | 10,12±0,486 | 0,001 * |
| 5 | Гиперактивность | 5,23±0,343 | 4,26±0,435 | 0,011 * |
| 6 | Невнимательность | 7,86±0,257 | 6,88±0,349 | 0,026 * |
| 7 | Эмоциональные нарушения | 13,10±0,700 | 12,15±0,813 | 0,040 * |

* — различия статистически достоверны по критерию t-Стьюдента

эмоционально-негативного состояния (КЭ) (171 чел., 58,4%); 2) пациенты с мотивами стимуляции эмоционально-позитивного состояния (СЭ) (111 чел., 37,9%). Достоверно преобладали пациенты с мотивами КЭ ($p < 0,001$). Результаты дискриминантного анализа количественных значений шкал «Опросника употребления алкоголя/психоактивных веществ» (табл. 1) подтвердили обоснованность эмпирического разделения пациентов на 2 мотивационные группы, позволили отнести неклассифицированных пациентов (11 чел., 3,8%) к одной из 2 выделенных групп и скорректировать принадлежность к ним 25 пациентов (8,5%) исходя из статистически значимого предсказания. Общий показатель предсказанной принадлежности составил 91,1%, что позволяет говорить о высоком уровне совпадений клинических и психометрических методик при изучении аддиктивных мотивов.

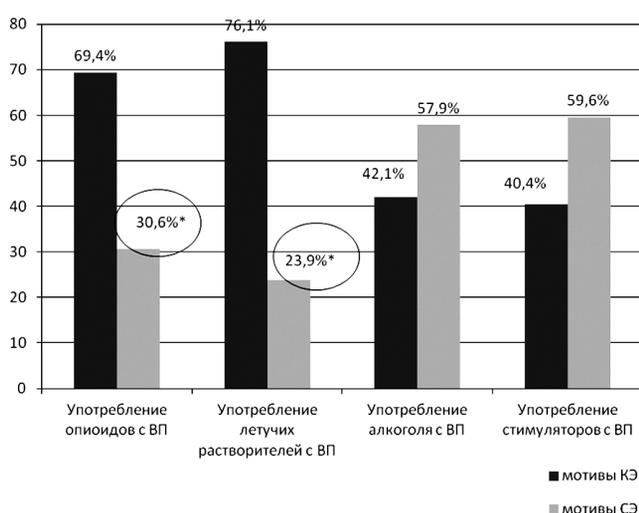


Рис. 1. Аддиктивные мотивы и вид употребляемых ПАВ.

* — различия статистически достоверны по критерию χ^2 Пирсона

Выявлено, что между мотивационными группами имеются существенные отличия по формам расстройств поведения (РП) и их выраженности (табл. 2). Большие численные значения в группе мотивов СЭ шкал «Расстройства поведения» и «Оппозиция» указывает на преобладание у этих пациентов симптомов несоциализированного и социализированного расстройств поведения (личностно-поведенческий спектр расстройств). Более высокие значения в группе мотивов КЭ шкал «Гиперактивность», «Невнимательность» и «Эмоциональные нарушения» свидетельствует о преобладании «Гиперкинетического расстройства поведения» и эмоциональных симптомов, специфичных для органических расстройств (органический поведенческий спектр нарушений). Это указывает на нозологические различия пациентов с разными мотивами употребления ПАВ.

Мотивационные различия у пациентов с разным сроком начала РП также по-разному нозологически характеризуют две выделенные группы пациентов (рис. 1). Выявлено, что среди пациентов с мотивами КЭ было достоверно больше пациентов, употребляющих опиоиды с ВП ($\chi^2 = 3,924$, $p < 0,05$) и употребляющих летучие растворители с ВП ($\chi^2 = 12,873$, $p < 0,001$), по сравнению с такими же пациентами с мотивами СЭ.

Клинико-динамическое изучение количественных показателей употребления ПАВ и его последствий в разных мотивационных группах с помощью методики «ЕвроАДАД» показало, что у пациентов с мотивами КЭ при более выраженных количественных показателях употребления наркотиков выявляются большие психопатологические и медицинские последствия употребления (рис. 2). Для пациентов с мотивами СЭ было характерно преобладание социально-юридических последствий употребления ПАВ и большие количественные показатели сопутствующего употребления алкоголя. В аспекте влия-

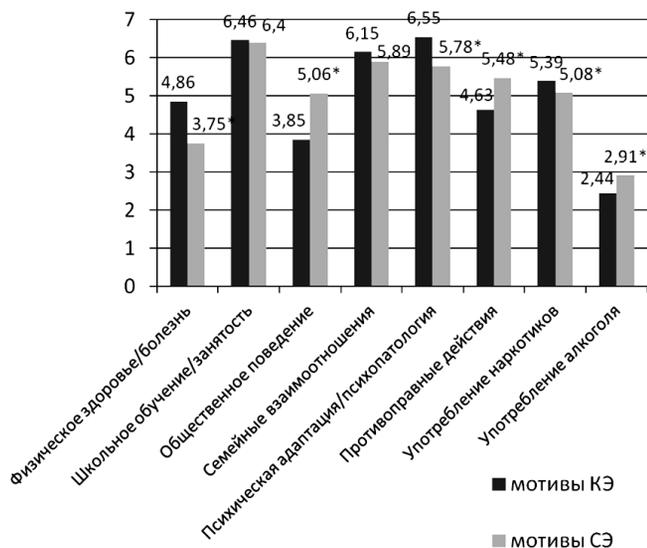


Рис. 2. Рейтинги тяжести употребления ПАВ у пациентов с разными аддиктивными мотивами при повторном обследовании.

* — различия статистически достоверны по критерию t-Стьюдента

ния на школьное обучение/занятость и семейные взаимоотношения между разными мотивационными группами различий не обнаружено. Отмеченная закономерность была схожей в подгруппах пациентов, употребляющих разные виды ПАВ с ВП. Исключение составили пациенты, употребляющие летучие растворители с мотивами КЭ, которые отличались от других подгрупп более выраженными показателями семейной дезадаптации.



Рис. 3. Механизмы психологической защиты у пациентов с разными аддиктивными мотивами.

* — различия статистически достоверны по критерию U Манна-Уитни

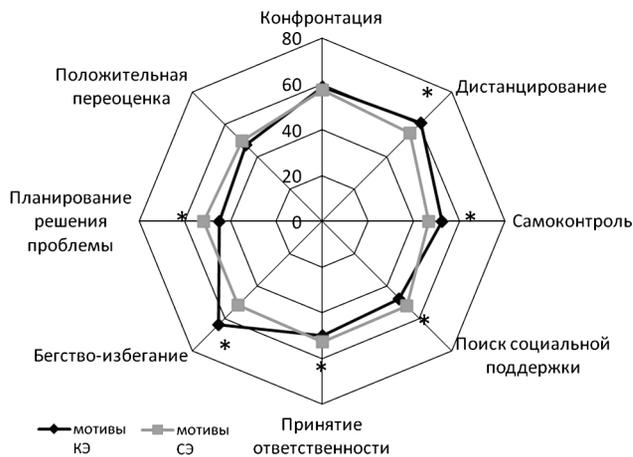


Рис. 4. Типы совладающего поведения у пациентов с разными аддиктивными мотивами.

* — различия статистически достоверны по критерию t-Стьюдента

Исследование защитного поведения в разных мотивационных группах (методика «Индекс жизненного стиля») в динамике показало, что у пациентов с мотивами КЭ отмечалось достоверное преобладание таких механизмов психологической защиты (МПЗ), как «регрессия», «компенсация», «проекция», «замещение» и «реактивные образования», а у пациентов с мотивами СЭ — «отрицание» (рис. 3). Таким образом, выявленные различия между мотивационными группами отражают более благоприятный профиль защитного поведения у пациентов с мотивами СЭ.

Изучение совладающего поведения у пациентов разных мотивационных групп («Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями») показало его более конструктивный характер у пациентов с мотивами СЭ. У них отмечалось преобладание типов совладающего поведения (ТСП) «поиск социальной поддержки», «принятие ответственности» и «планирование решения проблемы» и были менее выражены «дистанцирование», «самоконтроль» и «бегство-избегание» (рис. 4). Обозначенные особенности защитно-совладающего поведения разных мотивационных групп более четко прослеживались при повторном обследовании, что подтверждает клинко-прогностические различия групп пациентов с разными мотивами употребления ПАВ.

Таким образом, изучение аддиктивной мотивации позволило выявить 2 группы пациентов: с мотивами коррекции эмоционально-негативного состояния и с мотивами стимуляции эмоционально-позитивного состояния. Для пациентов с мотивами СЭ было характерно преобладание симптомов

диссоциально-личностных поведенческих расстройств, большая выраженность социально-юридических последствий употребления ПАВ и количественных показателей сопутствующего употребления алкоголя. У пациентов с мотивами КЭ отмечалось преобладание симптомов гиперкинетического расстройства поведения и органических эмоциональных расстройств, большие количественные показатели тяжести употребления ПАВ при выраженных психопатологических и медицинских последствиях. Пациенты с мотивами СЭ по сравнению с пациентами с мотивами КЭ демонстрируют более благоприятный профиль защитно-совладающего поведения, связанный с меньшим использованием незрелых и малоадаптивных механизмов психологических защит («регрессия», «замещение») и неконструктивных типов совладания («дистанцирование», «самоконтроль», «бегство-избегание»). Отмеченные особенности должны учитываться в лечено-реабилитационной работе у подростков с поведенческими расстройствами и употреблением ПАВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bradley J.R., Carman R.S., Petree A. Expectations, alienation, and drinking motives among college men and women. *J. of Drug and Alc. Education*. 1991; 21 (1): 27–33.
- Carrigan M.H., Ham L.S., Thomas S.E., Randall C.L. Alcohol outcome expectancies and drinking to cope with social situations. *Addictive Behaviors*. 2008; 33: 1162–1166.
- Cooper M.L., Frone M.R., Russell M., Mudar P. Drinking to regulate positive and negative emotions: A motivational model of alcohol use. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1995; 69 (5): 990–1005.
- Cox W.M., Klinger E. A motivational model of alcohol use. *J. Of. Abnormal. Psychology*. 1988; 97 (2): 168–180.
- Cox W.M., Klinger E. A motivational model of alcohol use: Determinants of use and change. In: *Handbook of motivational counseling: Concepts, approaches, and assessment*. Ed. by W.M. Cox, E. Klinger. Chichester: Wiley, Ltd., 2004: 121–138.
- Engle B., MacGowan M.J. A critical review adolescent substance abuse group treatments. *Journal of Evidence-Based Social Work*. 2009; 6 (3): 217–243.
- Hasking P.A., Lyvers M., Carlopio C. The relationship between coping strategies, alcohol expectancies, drinking motives and drinking behavior. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2011; 36: 479–487.
- Koob G.F. Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. In: *Motivational factors in the etiology of drug abuse*. Ed. by R.A. Bevins, M.T. Barado. Lincoln, NE: University of Nebraska Press, 2004: 1–18.
- Merrill J.E., Read J.P. Motivational Pathways to Unique Types of Alcohol Consequences. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2010; 24: 705–711.
- Read J.P., Wood M.D., Kahler C.W., Maddock J.E., Pal-fai T.P. Examining the Role of Drinking Motives in College Student Alcohol Use and Problems. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2003; 17 (1): 13–23.

◆ Информация об авторе

Гречаний Северин Вячеславович – канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра психиатрии и наркологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: svgrechany@mail.ru.

Grechanyi Severin Vyacheslavovich – MD, PhD Associate Professor, Head, Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: svgrechany@mail.ru.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ДЛИТЕЛЬНО ПРОТЕКАЮЩИМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ В АНАМНЕЗЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© О. В. Власьева¹, Р. И. Глушаков², И. В. Соболев³, С. Н. Прошин², Н. И. Тапильская²

¹ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³ГБУ здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

Резюме. Актуальность: синдром тиреотоксикоза является вторым по встречаемости в эндокринологии, уступая место лишь сахарному диабету. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса, за ней по распространенности следует узловой токсический зоб, после чего более редкие причины – солитарная токсическая аденома и тиреоидиты. Эпидемиологические исследования, выполненные на рубеже XX–XXI веков в развитых странах Европы и Северной Америки, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака яичника на 80 %, рака молочной железы на 45–60 %. Также получено достаточно результатов эпидемиологических исследований, в которых продемонстрировано, что гипертиреоз, в том числе субклинический, является фактором риска заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций: рака молочной железы, рака ЩЖ, рака поджелудочной и рака легких. Причем обращает на себя факт достоверных различий по риску заболеваемости конкретными нозологическими формами в зависимости от этнического состава популяции. На территории Российской Федерации подобных эпидемиологических исследований ранее не проводилось. Нами получены результаты эпидемиологического многоцентрового рандомизированного ретроспективного клинического одномоментного аналитического сравнительного исследования типа «случай–контроль» среди женщин, лечившихся по поводу диффузного токсического зоба и узлового токсического зоба в 1999–2009 гг. включительно. В исследовании приняло участие 1135 пациенток с тиреотоксикозом в анамнезе, в группу сравнения включено 953 пациентки с эу- и гипертиреозом. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с гипертиреозом в анамнезе составил 2,36 (95 % ДИ 1,63–3,42, $p < 0,01$), риск возникновения гормонально-зависимых опухолей составил 2,65 (95 % ДИ 1,7–4,13, $p < 0,01$). Цель исследования: оценить риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе.

Ключевые слова: негеномные эффекты тиреоидных гормонов; онкозаболеваемость.

THE RISK OF MALIGNANCIES IN WOMEN WITH LONG FLOWING HYPERTHYROIDISM IN HISTORY: A RETROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

© O. V. Vlaseva¹, R. I. Glushakov², I. V. Sobolev³, S. N. Proshin², N. I. Tapil'skaya²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

³Clinical Research Center of specialized types of medical care, Russia

Abstract. The syndrome of thyrotoxicosis is the second occurrence in endocrine diseases giving way to the only diabetes. The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease. Nodular toxic goiter is following Graves' disease. Then more rare causes are solitary toxic adenoma and thyroiditis. Epidemiological studies carried out at the turn of XX–XXI centuries in the developed countries of Europe and North America have shown that a history of hyperthyroidism episode increases the relative risk of development of ovarian cancer by 80 % and breast cancer by 45–60 %. It has been shown that hyperthyroidism including subclinical one is a risk factor for morbidity and mortality from malignant neoplasms of different localizations as breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer and lung cancer. In this case, drew the fact that significant differences in the risk of morbidity by specific disease forms depends on the ethnic composition of the population. In Russian Federation the similar epidemiological studies have not been carried out yet. We obtained the results of an epidemiological retrospective multicenter randomized clinical simultaneous analytical comparative study of the “case-control” among women treated for diffuse toxic goiter and nodular toxic goiter in 1999–2009. The study involved 1135 patients with hyperthyroidism in anamnesis. The comparison group included 953 patients with eu- and hyperthyroid status. The risk of malignancies in women with hyperthyroidism in anamnesis was 2.36 (95 % CI 1.63–3.42, $p < 0.01$).

The risk of hormone-dependent tumors was 2.65 (95 % CI 1.7–4.13, $p < 0.01$). The aim: to evaluate the risk of malignancies in women with long flowing hyperthyroidism.

Key words: nongenomic effects of thyroid hormone; induced hypothyroid state

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к наиболее частой патологии человека и к настоящему времени занимают первое место среди всех болезней эндокринной системы, причем женщины болеют в 7–10 раз чаще мужчин [2, 4]. Синдром тиреотоксикоза является вторым по встречаемости в эндокринологии, уступая место лишь сахарному диабету. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса, за ней по распространенности следует узловатый токсический зоб, после чего более редкие причины — солитарная токсическая аденома и тиреоидиты [13]. В начале XXI века произошел ренессанс теории дисгормонального канцерогенеза, связанный с открытием и изучением опосредованных через мембранный рецептор — интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ (CD51/CD61) негеномных эффектов тиреоидных гормонов, демонстрирующих, что йодотиронины, особенно в повышенных концентрациях, являются стимуляторами опухолевого роста и ангиогенеза [1, 6].

Эпидемиологические исследования, выполненные на рубеже XX–XXI веков в развитых странах Европы и Северной Америки, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака яичника на 80% [10], рака молочной железы на 45–60% [11]. Также получено достаточно результатов эпидемиологических исследований, в которых продемонстрировано, что гипертиреоз, в том числе субклинический, является фактором риска заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций: рака молочной железы [5, 12], рака ЩЖ [7], рака поджелудочной [9] и рака легких [8]. Причем обращает на себя факт достоверных различий по риску заболеваемости конкретными нозологическими формами в зависимости от этнического состава популяции. На территории Российской Федерации подобных эпидемиологических исследований ранее не проводилось.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования явилось изучение влияния заболеваний ЩЖ, сопровождающихся длительно протекающим тиреотоксикозом, на риск возникновения ЗНО у женщин. Выполнено эпидемиологическое многоцентровое рандомизированное ретроспективное клиническое одномоментное аналитическое сравнительное исследование типа «случай-контроль».

Основную группу составили 1362 пациенток в возрасте от 40 до 65 лет включительно в момент лечения заболевания ЩЖ, находившихся на лечении в Санкт-Петербургском клиническом комплексе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» ($n=639$), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова ($n=280$), ГУЗ «Городская Мариинская больница» ($n=267$), ГУЗ «Городская больница Святой Преподобномученицы Елизаветы» ($n=176$), с 1999 по 2009 гг включительно по поводу тиреотоксикоза, обусловленного диффузным токсическим зобом (ДТЗ) ($n=1015$) и узловатый токсический зоб (УТЗ) ($n=347$). По данным анамнеза вероятная длительность тиреотоксикоза до начала лекарственного и/или хирургического лечения составила не менее 1-го года. Группу сравнения составили 1144 женщины (врачебный и средний медицинский персонал амбулаторно-поликлинического звена) той же возрастной группы, проходивших комплексное медицинское обследование в 1999–2001 гг. и в последующем в 2004–2007 гг, включающее определение тиреоидного статуса (уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови) с исключением гиперактивности ЩЖ. Следует отметить, что группе сравнения, в том числе по итогам диспансеризации, 189 женщин имели зарегистрированный аутоиммунный тиреоидит (АИТ), причем 98 из них получали в постоянном режиме заместительную гормональную терапию L-тироксином в дозе не более 100 мкг. Критерии исключения были одинаковыми для обеих групп: ранее выявленное ЗНО, болезни крови, тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, вирусные гепатиты, тяжелая форма сахарного диабета, сахарный диабет I типа, ожирение III степени.

Рандомизация происходила присвоения каждому пациенту идентификационного номера и последующем удалением из исследования каждого условно 6-го пациента в обеих группах. Таким образом, после проведения рандомизации количество женщин в исследуемых группах составила 1135 и 953 пациенток в основной и группе сравнения соответственно.

Онкозаболеваемость в исследуемых группах оценивалось с помощью баз данных статистического учета по факту обращаемости в специализированные лечебно-профилактические учреждения и/или факту смерти. Использовались базы данных популяционного ракового регистра г. Санкт-Петербурга, базы данных онкологических учреждений Санкт-

Петербурга и Ленинградской области (Городской клинический онкологический диспансер, Ленинградский областной онкологический диспансер, клинический научно-практический центр современных методов лечения (онкологический), НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, ЦНИРРИ), а также локальных базах статистического учета. Также факт онкозаболеваемости оценивался путем прямого общения по телефону с пациентками или их родственниками в случае смерти пациентки и затем подтверждался документально. Результаты исследования суммировались и рассчитывались по данным полученным к 29 декабря 2014 года установлено.

Сравнение онкологической заболеваемости в исследуемых группах в исследуемых группах определялось определением относительного риска (RR) вычислялся по формуле: $RR = OR / (1 - Rc + (Rc \times OR))$, где RR — относительный риск, OR — отношение шансов, Rc — риск заболевания у лиц, не подвергавшихся воздействию (тиреотоксикоза). Границы доверительного интервала (ДИ) определялись как $\ln(RR) \pm 1,96 \times Se \{ \ln(OR) \}$, где Se — стандартная ошибка равная $\{ \ln(OR) \} = \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}$, $\ln(OR)$ — логарифм отношения шансов.

Статистическая достоверность определялась методами непараметрической статистики: по критерию согласия Пирсона (хи-квадрат, χ^2) с поправкой Йетса и с поправкой на правдоподобие. Корреляционная связь между событиями опреде-

лялась по критерию контингенции Пирсона (C) и V-критерию Крамера (V_k).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным, полученным к окончанию эпидемиологического исследования (табл. 1), установлено, что зарегистрировано 101 (8,9%) и 36 (3,8%) больных и/или умерших от ЗНО в основной и группе сравнения соответственно.

Таким образом, риск возникновения ЗНО у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе выше более 2 раз (RR=2,36; 95% ДИ 1,63–3,42, $p < 0,01$; C=0,102, $V_k=0,103$), причем риск развития гормонально-зависимых опухолей составил (RR=2,65; 95% ДИ 1,7–4,13, $p < 0,01$; C=0,114, $V_k=0,099$).

При анализе топической локализации новообразований (табл. 2) наиболее значимое повышение заболеваемости у женщин с гипертиреозом в анамнезе приходится на рак толстой кишки (RR=4,48; 95% ДИ 1,31–15,32, $p < 0,01$) и рак яичника (RR=3,27; 95% ДИ 1,58–6,76, $p < 0,01$).

Таким образом, по данным нашего эпидемиологического исследования женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют больший риск заболеть злокачественными новообразованиями по сравнению с женщинами с эу- и гипертиреозом, причем риск гормонально-зависимых опухолей несколько выше общего онкологического риска.

Таблица 1

Анализ заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе

| Группы | Зарегистрированное ЗНО | Без выявленного ЗНО | Всего |
|---|------------------------|---------------------|----------------|
| Группа пациенток с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе | 101 (a) | 1034 (b) | 1135 (a+d) |
| Группа пациенток с эу- и гипотиреозом | 36 (c) | 917 (d) | 953 (c+d) |
| Всего | 137 (a+c) | 1951 (b+d) | 2088 (a+b+c+d) |

Таблица 2

Заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе (по нозологическим формам)

| Локализация ЗНО | Гипертиреоз в анамнезе (a/b) | Группа сравнения (c/d) | RR | 95% ДИ | χ^2 | Критерий достоверности |
|--|------------------------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------------------|
| РМЖ | 24/1111 | 11/942 | 1,832 | 0,902–3,72 | 2,89 | $p > 0,05$ |
| РЯ | 35/1100 | 9/944 | 3,27 | 1,58–6,76 | 11,49 | $p < 0,01$ |
| КРР | 21/1114 | 5/948 | 3,53 | 1,34–9,32 | 6,7 | $p < 0,05$ |
| Рак толстой кишки | 16/1119 | 3/950 | 4,48 | 1,31–15,32 | 6,89 | $p < 0,01$ |
| РЭ | 4/1131 | 2/951 | 1,68 | 0,31–9,15 | 0,37 | $p > 0,05$ |
| ЗНО других локализаций, из них: лимфопрولي-феративные заболевания | 18/1117 3/1132 | 9/944 8/945 | 1,68 0,68 | 0,76–3,72 0,08–1,18 | 1,67 3,27 | $p > 0,05$ $p > 0,05$ |
| Всего ЗНО | 101/1034 | 36/917 | 2,36 | 1,63–3,42 | 22,16 | $p < 0,01$ |
| из них: гормонально-зависимые опухоли | 79/1056 | 25/928 | 2,65 | 1,7–4,13 | 20,59 | $p < 0,01$ |

Примечание: РМЖ — рак молочной железы, РЯ — рак яичника, КРР — колоректальный рак, РЭ — рак эндометрия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Низкая эффективность лечения ЗНО, особенно распространенных форм, определяет основным приоритетом профилактическую направленность онкологии [3]. Государственной политикой РФ в виде Национального проекта «Здоровье» в рамках подпрограммы «Онкология» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» и государственной программы «Развитие здравоохранения» до 2020 года утверждена модель региональной программы профилактики рака, которая подразумевает формирование групп повышенного риска, что является частью комплексной профилактики злокачественных новообразований и преследует цель сохранения здоровья и работоспособности населения, а также сокращение сроков лечения и реабилитации.

Исследование типа «случай-контроль» было выбрано нами исходя из того, что оно является предпочтительным и более достоверным при заболеваниях с длительным латентным периодом, полиэтиологических заболеваниях и редких заболеваниях. Злокачественные новообразования в полной мере соответствуют первым двум критериям данного типа исследования, и частично соответствуют третьему критерию исследования, уступая по распространенности сердечно-сосудистым и инфекционным заболеваниям. В выполненном нами эпидемиологическом исследовании получены результаты, свидетельствующие о повышенном риске возникновения рака толстой кишки и рака яичника у женщин с тиреотоксикозом в анамнезе. Если факты повышения риска возникновения рака яичника встречаются в исследованиях иностранных авторов, то повышенный риск возникновения рака толстой кишки практически не описан в научной литературе. Полученные в нашем исследовании результаты возможно объяснить либо особенностями исследованной популяции (критерии включения пациенток с длительно протекающим манифестным заболеванием, этническим и гендерным составом), либо отсутствием скрининговых программ по раннему выявлению КРР во многих странах. Также обращает на себя факт повышенного риска возникновения гормонально-зависимых опухолей, что возможно объясняется способностью ТГ на клеточную мембрану через фермент-зависимые механизмы активировать α -изоформу рецептора к эстрогену (ER- α) в отсутствие специфического лиганда [5, 12].

С одной стороны, накопленное количество экспериментальных и клинических данных о проонкогенных свойствах тиреоидных гормонов, опосредованных за счет совокупности геномных и негеномных эффектов и обусловленных активацией их

пропролиферативного и проангиогенного действия на клетки, что в рамках стохастической теории развития опухоли позволяет предположить об ускорении за счет данных эффектов «естественной истории развития опухоли» (переводе заболевания из доклинической в клиническую стадию). С другой стороны, системное провоспалительное и иммуномодулирующее действие тиреоидных гормонов с точки зрения иерархической теории развития опухоли может объяснять ускорение опухолевой диссеминации и прогрессии за счет формирования «пренишей» для стволовых опухолевых клеток.

Выводы: обобщая накопленные данные экспериментальной онкологии и результаты эпидемиологических исследований, можно предположить, что своевременное выявление и лечение заболеваний ЩЖ, сопровождающихся гипертиреозом, своевременная коррекция тиреоидного статуса в данной когорте пациентов, а также формирование группы повышенного риска по возникновению новообразований является комплексом мероприятий первичной и частично вторичной онкопрофилактики ЗНО, использование которых возможно приведет к снижению онкозаболеваемости и «онкологического бремени» в популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Гены и клетки*. 2011; 6 (4): 26–33.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: 2013.
4. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. М.: Мед. информ. Агенство; 2012.
5. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (6): 1122–1128.
6. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. *Thyroid*. 2013; 23 (12): 1503–1509.
7. D'Avanzo B., La Vecchia C., Franceschi S. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4 (3): 193–199.
8. Hellevik A.I., Asvold B.O., Bjørø T. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (2): 570–574.
9. Ko A. H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (8): 809–819.

10. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11 (2): 111–117.
11. Shering S.G., Zbar A.P., Moriarty M et al. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5 (6): 504–506.
12. Tosovic A., Bondeson A.G., Bondeson L. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168 (4): 483–490.
13. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev*. 2014; 26: 139–157.

REFERENCES

1. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Rol tireoidnykh gormonov v regulyatsii angiogeneza, kletchnoi proliferatsii i migratsii. *Geny I kletki*. 2011; 6 (4): 26–33. (in Russian).
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya [Endocrinology]*. M.: GOETAR-Media; 2007. (in Russian).
3. Chissov V.I., Davydov M.I., red. *Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [Oncology. National manual. Short issue]*. M.: 2013. (in Russian).
4. Shustov S.B., Baranov V.L., Khalimov Yu. Sh. *Klinicheskaya endokrinologiya [Clinical endocrinology]*. M.: Med. inform. Agenstvo; 2012. (in Russian).
5. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (6): 1122–1128.
6. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. *Thyroid*. 2013; 23 (12): 1503–1509.
7. D'Avanzo B., La Vecchia C., Franceschi S. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4 (3): 193–199.
8. Hellevik A.I., Asvold B.O., Bjørø T. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (2): 570–574.
9. Ko A. H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (8): 809–819.
10. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11 (2): 111–117.
11. Shering S.G., Zbar A.P., Moriarty M et al. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5 (6): 504–506.
12. Tosovic A., Bondeson A.G., Bondeson L. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168 (4): 483–490.
13. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev*. 2014; 26: 139–157.

◆ Информация об авторах

Власьева Ольга Валерьевна – врач-онколог онкологического отделения. Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович – кандидат медицинских наук, доцент. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Соболев Иван Викторович – врач-онколог, отделение гинекологии. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, литера А. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Vlaseva Olga Valerievna – Oncologist, Department of oncology. Kirov Medical Military Academy. 6, Lebedev St., Saint Peterburg, 194044, Russia. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru

Glushakov Ruslan Ivanovich – MD, PhD, Associate professor. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Sobolev Ivan Viktorovich – Oncologist, Department of gynecology. St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care. 68a, block A, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Tapil'skaya Natalya Igorevna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, the Department of Obstetrics and Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

НОРМОСМИЧЕСКАЯ ГИПОГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© К. Ю. Боярский, В. А. Резник

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В настоящее время в литературе были описаны мутации в ряде генов, кодирующие белки, которые контролируют выброс ЛГ-РГ гипоталамусом. К таким белкам относится сам ЛГ-РГ (ген *GNRH1*), его рецептор (*GNRH1-R*), регулятор выделения гипоталамусом ЛГ-РГ белок кисспептин (*KISS1*), рецептор кисспептина (*KISS1-R*), еще один регулятор выброса ЛГ-РГ нейрокинин В (ген *TAC3*) и рецептор нейрокина В (*TAC3-R*). В клинику лечения бесплодия обратились две пациентки с изолированной формой гипогонадотропного гипогонадизма. У обеих пациенток в течение жизни наблюдались низкие уровни ФСГ и ЛГ и первичная аменорея. В то же самое время показатели овариального резерва, измеренные по уровню АМГ оказались достаточными для проведения овариальной стимуляции. Пациентки находятся на пожизненной гормонзаместительной терапии. С целью индукции роста фолликулов пациенткам были назначены препараты содержащие экзогенные ФСГ и ЛГ. Учитывая наличие мужского фактора бесплодия, у обеих пациенток в качестве методики оплодотворения яйцеклеток была использована интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). У пациенток было получено 5 и 8 яйцеклеток и 4 и 6 эмбрионов, соответственно. Каждой пациентки было перенесено по два эмбриона. У обеих пациенток наступила клиническая беременность. У первой пациентки беременность перестала развиваться по неизвестной причине на 8 неделе, другая пациентка родила живую доношенную девочку. При генетическом анализе выяснилось, что первая пациентка является носительницей мутации по гену рецептора ЛГ-РГ (*GNRH1-R*) в обоих аллелях, тогда как вторая пациентка является гетерозиготой по данному варианту гена.

Ключевые слова: нормосмическая гипогонадотропная недостаточность; лечение бесплодия; ген к рецептору ЛГ-РГ.

NORMOSMIC HYPOGONADOTROPIC FAILURE

© K. Yu. Boyarskiy, V. A. Reznik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Currently, mutations have been described in a number of genes encoding proteins that control the release of LH-RH by hypothalamus. One such protein is itself LH-RH (gene *GNRH1*), its receptor (*GNRH1-R*), the controller allocation hypothalamus LH-RH protein Kisspeptin (*KISS1*), receptor Kisspeptin (*KISS1-R*), another regulator of release of LH-RH neurokinin B gene (*TAC3*) and its receptor neurokinin B (*TAC3-R*). In infertility clinic were admitted two patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism form. Both patients were observed during the lifetime of low-levels of FSH and LH and primary amenorrhea. At the same time indicators of ovarian reserve, as measured by the AMH were sufficient for ovarian stimulation. Patients are at lifelong hormone replacement therapy. In order to induce the growth of follicles patients received preparations containing exogenous FSH and LH. Given the presence of male factor infertility, in both patients was used intracytoplasmic sperm injection (ICSI) as a method of fertilization. In both patients were received 5 and 8 eggs, and 4 and 6 embryos, respectively. In each patient were transferred two embryos. In both patients were achieved clinical pregnancies. In the first patient pregnancy stopped at 8th week for an unknown reason, the other patient delivered a full-term baby girl alive. These data demonstrate the high efficiency of the treatment of infertility in women with normosmic hypogonadotropic failure. In genetic analysis revealed that the first patient is a carrier of a mutation in the gene receptor LH-RH (*GNRH1-R*) in both alleles, whereas the second patient is a heterozygous for this gene variant.

Key words: normosmic hypogonadotropic failure; infertility treatment; gene of LH-RH receptor.

Нормосмическая изолированная гипогонадотропная недостаточность у женщин является относительно редким заболеванием и встречается с частотой порядка 1 случая на 10–40 000 рожденных девочек [1].

Данное состояние характеризуется первичной аменореей, низкими уровнями гипофизарных гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и нормальным восприя-

тием запахов (нормосмия). Другие гипофизарные гормоны находятся в пределах нормальных значений. Рост и физическое развитие у таких пациенток не отличается от сверстниц. Пубархе по своим характеристикам также находится в пределах нормы.

Диагноз обычно устанавливается до 18 лет и после определения кариотипа и дополнительного обследования, такие пациентки получают пожизнен-

ную гормон-заместительную терапию на основе комбинации эстрагенов и гестагенов.

Яичники у этих пациенток не повреждены и об их функции можно судить по уровню антимюллера гормона (АМГ), который находится пределах нормы или несколько ее ниже.

Основным механизмом патогенеза при таком состоянии является резкое снижение секреции ФСГ и ЛГ гипофизом, что связано с нарушением путей регуляции ЛГ-РГ релизинг фактора (ЛГ-РГ или люлиберина) на уровне гипоталамуса и в более высоких структурах.

Для достижения овуляции и беременности у таких пациенток обычно используют прибор для постоянного введения препарата люлиберина или назначают ежедневные инъекции препаратов ФСГ и ЛГ.

В настоящее время в литературе были описаны мутации в ряде генов, кодирующие белки, которые контролируют выброс ЛГ-РГ гипоталамусом (1). К таким белкам относится сам ЛГ-РГ (ген *GNRH1*), его рецептор (*GNRH1-R*), регулятор выделения гипоталамусом ЛГ-РГ белок кисспептин (*KISS1*), рецептор кисспептина (*KISS1-R*), еще один регулятор выброса ЛГ-РГ нейрокинин В (ген *TAC3*) и рецептор нейрокина В (*TAC3-R*).

В клинику лечения бесплодия обратились две пациентки с изолированной формой гипогонадотропного гипогонадизма.

Пациентка Е., 32 лет, жительница г. Пскова, с первичной аменорей, рост 158 см, вес 58 кг, ИМТ — 23. Уровень ФСГ — 0,75 мЕд/Л, ЛГ — 0,26 мЕд/Л, АМГ — 1,98 нг/мл. Находится с 18 лет на гормон заместительной терапии. Вторичные половые признаки выражены, половая формула P2, A3, Ma3, Me (+). При УЗИ органов малого таза матка меньше нормы 23 на 18 на 32 мм, эндометрий 4 мм, правый яичник 16 на 10 мм фолликулы не определяются, левый яичник 16 на 9 мм фолликулы не определяются.

При анализе спермограммы супруга Е., 32 лет, были обнаружены следующие показатели: объем экулята 5 мл, концентрация сперматозоидов 31 млн/мл, процент сперматозоидов активно-подвижных — 0%, процент малоподвижных сперматозоидов — 60%, неподвижных — 40%, процент сперматозоидов с нормальной морфологией по Крюгеру — 1%.

Учитывая наличие у супруга сниженных показателей спермограммы, было решено провести процедуру ИКСИ с овариальной стимуляцией. В качестве стартовой ежедневной дозы применялись препараты человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) (отношение содержания ФСГ: ЛГ, 75 мЕд:

75 мЕд) в ежедневной дозе 225 мЕд ФСГ. Продолжительность стимуляции составила 13 дней. После назначения овуляторной дозы ХГЧ — 10 000 мЕд было получено 5 зрелых яйцеклеток. После оплодотворения методом ИКСИ, нормальное оплодотворение наблюдалось в 4 яйцеклетках. Два эмбриона хорошего качества были перенесены в полость матки пациентки и два подвергнуты криоконсервации. Была получена одноплодная беременность, которая замерла на 8/9 недели развития. Цитогенетический анализ хориона этой беременности выявил нормальный кариотип.

Пациентка А., 28 лет, жительница Санкт-Петербурга, страдает первичной аменорей. С 20 лет получает гормон-заместительную терапию, рост — 170 см, вес — 54 кг, ИМТ — 19. Уровень ФСГ — 0,1 мЕд/Л, ЛГ — 0,1 мЕд/Л, АМГ — 0,1 нг/мл. Вторичные половые признаки выражены в пределах нормы. При УЗИ малого таза Матка размером 30 на 26 на 30 мм, эндометрий 4 мм, правый яичник 16 на 13 мм, фолликулов не определяется, левый яичник 17 на 16 мм, фолликулов не определяется.

При анализе спермограммы супруга А, 27 лет, были обнаружены следующие показатели: объем экулята 2 мл, концентрация сперматозоидов 39 млн/мл, процент сперматозоидов активно-подвижных — 3%, процент малоподвижных сперматозоидов — 75%, неподвижных — 22%, процент сперматозоидов с нормальной морфологией по Крюгеру — 2%.

Учитывая наличие у супруга пациентки сниженных показателей спермограммы, было решено провести процедуру ИКСИ с овариальной стимуляцией. В качестве стартовой дозы стимуляции была выбрана 300 мЕд ЧМГ. Продолжительность овариальной стимуляции составила 12 дней. После назначения овуляторной дозы ХГЧ 10 000 мЕд было получено 8 яйцеклеток. После оплодотворения получено 6 эмбрионов. На третьи сутки развития в полость матки было перенесено два эмбриона хорошего качества и четыре заморожены. Была получена одноплодная беременность, которая развивалась без особенностей и завершилась родами в срок. Родилась доношенная здоровая девочка, весом 3600 грамм, 53 см, оценка по Апгар 8/9 баллов.

Для уточнения диагноза была проведена генетическая диагностика причины нормосмической гипогонадотропной недостаточности у пациенток. Были исследованы 27 мутаций в шести выше упомянутых генах.

Оказалось, что пациентка Е. является носительницей мутации по гену рецептора ЛГ-РГ (*GNRH1-R*) в обеих аллелях, которая находится в экзонах 1,2 этого гена. Наблюдаемая мутация Arg139His находится

в участке гена, который кодирует последовательность третьей петли трансмембранной части и вторую внутриклеточную петлю рецептора. Данная мутация приводит к полной утрате функции рецептора ЛГ-РГ. Пациентка А. является гетерозиготой по данной мутации. Вариант последовательности гена Arg139His был в первые описан у пациентов из Бразилии в 2001 [2].

Также у пациенток были найдены варианты изученных генов с неизвестным клиническим значением. Так у пациентки Е. в первом экзоне гена ЛГ-РГ (GNRH1) была найдена вставка кодона G в положении 6891. У пациентки А. в данном гене была обнаружена замена кодона G на кодон C в положении 6757.

У пациентки А. в экзоне 3 гена рецептора ЛГ-РГ (GNRH1-R) была найдена замена кодона C на кодон T в положении 20426.

В гене нейрокина В (TAC3) в первом экзоне у пациентки Е. наблюдались вставки кодона A в положении 5779 и в положении 5851. У пациентки А. также наблюдалась вставка кодона A в положении 5851.

Таким образом, у наших пациенток была обнаружена мутация, приводящая к выключению функции гена рецептора ЛГ-РГ. Это находка важна с клинической точки зрения, так как эти пациентки имеют высокую вероятность рождения ребенка с помощью современных методик лечения бесплодия, и данная мутация может передаваться следующим поколениям.

Требуются дальнейшие генетические исследования, которые должны выяснить распространенность данной мутации и выяснить значение полиморфизма генов, участвующих в регуляции гипоталамических и гипофизарных факторов, отвечающих за репродукцию человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bry-Gauillard H., Trabado S., Bouligand J. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Annales d'Endocrinologie*, 2010; 71: 158–62.
2. Costa T., Bedecarrats G., Mendonca B. et al. "Two novel mutations in the GnRH receptor gene in Brazilian patients with hypogonadotropic hypogonadism and normal olfaction". *JCEM*. 2001; 86: 2680–6.

◆ Информация об авторах

Боярский Константин Юрьевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: boyarsky@pochta.ru.

Резник Виталий Анатольевич — доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Vitaly-reznik@mail.ru.

Boyarskiy Konstantin Yur'yevich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: boyarsky@pochta.ru.

Reznik Vitaliy Anatol'yevich — Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Vitaly-reznik@mail.ru.

АНАЛИЗ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕВОЧЕК, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© А.Д. Зернюк, Ю.А. Гуркин, А.Ю. Поликарпова, И.В. Медведева, Э.М. Атамова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В последние годы в Российской Федерации среди причин материнской смертности экстрагенитальные заболевания занимают первое место (37,7% в 2012 году). А также отмечается увеличение группы детей с хронической патологией. Целью данного исследования явилась оценка гинекологической патологии у несовершеннолетних пациенток, страдающих декомпенсированной хронической экстрагенитальной патологией. Материалы и методы. Обследованы 1682 пациентки в возрасте до 18 лет, находившиеся на лечении в многопрофильной клинике СПб ГПМУ и направленные лечащими врачами на консультацию к врачу-гинекологу. Использованы анамнестический, клинико-лабораторно-инструментальный методы исследования и анализ медицинской документации. В результате проведенного анализа нами было выявлено, что в структуре гинекологической патологии, выявленной у пациенток, страдающих декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями, 44% составляют нарушения менструального цикла, 37,9% – воспалительные заболевания, 14,2% – невоспалительные проблемы, 12,7% – прочие. При этом гинекологическая патология, несомненно, связана с соматической. Так, у девушек, страдающих коллагенозами, чаще регистрировались длительные и обильные менструации (38,9%), с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы – болезненные (45,9 и 55%, соответственно), эндокринная патология чаще сопровождается редкими, скудными менструациями (56,8%). Выводы. Учитывая большое значение экстрагенитальной патологии в осуществлении детородной функции, важно уделять особое внимание: а) разработке алгоритма обследования, лечения, реабилитации девочек, страдающих экстрагенитальной патологией, который должен включать обязательный осмотр врача-гинеколога; б) участию в диспансерном наблюдении девочек с хронической экстрагенитальной патологией врача-гинеколога в случае имеющегося сочетания с гинекологическими заболеваниями. Такой консолидированный подход следует продолжить при передаче пациенток под наблюдение во взрослую сеть.

Ключевые слова: подростки; экстрагенитальная патология; гинекологическая заболеваемость.

ANALYSIS OF GYNECOLOGICAL MORBIDITY IN GIRLS SUFFERING FROM CHRONIC DECOMPENSATED EXTRAGENITAL DISEASES

© A.D. Zerniuk, Yu.A. Gurkin, A.Yu. Polikarpova, I.V. Medvedeva, E.M. Atamova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. In recent years the Russian Federation among the causes of maternal mortality extragenital diseases occupy the first place (37.7% in 2012). There is an increasing group of children with chronic diseases. Objective: to make an analysis of the gynecological pathology in girls with decompensated chronic extragenital pathology. Methods. A total of 1682 patients aged under 18 years who are treated in the Saint Petersburg State Pediatric Medical University's multidisciplinary clinic and directed clinicians to consult a gynecologist. We used anamnestic, clinical and laboratory methods of investigation and analysis of medical records. Results. As a result of analysis, we found that the structure of gynecological pathology identified in patients with decompensated extragenital diseases, 44% are menstrual disorders, 37.9% – an inflammatory disease, 14.2% – non-inflammatory problems, 12.7% – other. In this case, gynecological pathology, of course, is associated with somatic. So, the girls suffering from connective tissue, often recorded long and heavy menstruation (38.9%), diseases of the gastrointestinal tract and urinary system – painful (45.9 and 55%, respectively), endocrine pathology often accompanied by rare, scanty menses (56.8%). Conclusions. Given the importance of extragenital pathology in the implementation of fertility, it is important to pay particular attention to: a) development of an algorithm for monitoring, treatment, rehabilitation of girls suffering from extragenital pathology, which should include a compulsory inspection gynecologist; b) the participation of gynecologist in the regular medical check observation girls with chronic extragenital pathology in the case of existing combinations with gynecological diseases. Such an approach should be further consolidated when transferring patients under the supervision of an adult network.

Key words: adolescents; extragenital pathology; gynecological morbidity.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в Российской Федерации среди причин материнской смертности (которая в 2012 году составила 11,5 на 100 000 родившихся живыми) экстрагенитальные заболевания занимают первое место (37,7% в 2012 году)¹. При этом в структуре экстрагенитальной патологии 55,8% приходится на болезни системы кровообращения (разрывы аневризм сосудов различной локализации, венозные тромбозы, кардиомиопатии, врожденные пороки сердца), 10,5% — злокачественные заболевания различной локализации, 8,4% — инфекционные заболевания, 7,4% — болезни органов дыхания, 5,3% — органов пищеварения, по 4,2% — эндокринной системы и болезни почек и пр.)¹.

Почти 80% беременных имеют соматическую или акушерскую патологию, а каждый третий ребенок рождается больным [1, 2, 4]. Отмечается увеличение группы часто длительно болеющих детей и детей с хронической патологией [5, 6].

По данным ежегодной диспансеризации детей и подростков Российской Федерации, среди 13,5 млн детей, обучающихся в школах, только 20% имеют первую группу здоровья [6]. По данным Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, во время углубленного медицинского обследования, проведенного в 2012 году среди 26 864 14-летних подростков было выявлено 56 365 заболеваний. При этом у 34,7% обследованных подростков зарегистрированы впервые выявленные заболевания. Только 5,23% детей были здоровы (I группа здоровья), 59,59% имели функциональные отклонения (II группа здоровья), 35,18% имели хронические заболевания (III–IV–V группы здоровья) [6].

Следует отметить, что за последнее десятилетие у подростков России отмечен рост числа заболеваний органов кровообращения (в 2000 году зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни 174,4 тыс. человек, а в 2012 году — 184,6 тыс. чел.), органов дыхания (22 952,2 тыс. чел. и 25 507,7 тыс. чел., соответственно), органов пищеварения (1709,2 тыс. чел. и 1807,5 тыс. чел., соответственно), мочеполовой системы (539,1 тыс. чел. и 674,8 тыс. чел., соответственно) и костно-мышечной системы и соединительной ткани (759,1 тыс. чел. и 825,7 тыс. чел., соответственно) [3, 5, 6, 7].

Каков будет репродуктивный потенциал этих заранее соматически ослабленных будущих женщин? Если к чадородному возрасту течение их

основного заболевания будет позволять, а они сознательно не будут избегать наступления беременности [8, 9].

В своевременном выявлении и лечении патологии репродуктивной сферы и ее профилактике велика роль врачей акушеров-гинекологов.

Целью данного исследования явилась оценка гинекологической патологии у несовершеннолетних пациенток, страдающих декомпенсированной хронической экстрагенитальной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 1682 пациентки в возрасте до 18 лет, находившиеся на лечении в многопрофильной клинике Санкт-Петербургского Государственного педиатрического медицинского университета, в период с 2010 г. по 2013 г., и направленные лечащими врачами на консультацию к врачу-гинекологу. Используются анамнестический, клинико-лабораторно-инструментальный методы исследования и анализ медицинской документации.

Все выявленные заболевания разделены на несколько групп:

- нарушения менструального цикла, которые в свою очередь объединены в несколько синдромов: болевой (N94: первичная и вторичная дисменорея), гипоменструальный синдром (N91: первичная и вторичная аменорея, первичная и вторичная олигоменорея, нарушения менструального цикла неуточненные), гиперменструальный синдром (N92: обильные менструации при регулярном и при нерегулярном цикле, обильные менструации в пубертатном периоде);
- воспалительные заболевания женской половой сферы, в том числе воспалительные заболевания органов малого таза, острые вульвовагиниты, бактериальные вагинозы;
- невоспалительные заболевания женских половых органов, среди которых эктопии шейки матки, функциональные кисты яичников, эндометриозная болезнь;
- прочие — аномалии развития, заболевания молочных желез и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными задачами врача-гинеколога клиники СПб ГПМУ являются выявление и лечение гинекологической патологии, которая способствует развитию и усугубляет течение соматической патологии или является следствием оной. Кроме того в ряде ситуаций необходима дифференциальная диагностика генитальной и экстрагенитальной патологии.

¹ Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году (методическое письмо) / под редакцией Байбариной Е.Н. МЗРФ, 2013.

Таблица 1

Структура гинекологической патологии, выявленной у пациенток клиники СПб ГПМУ (по отделениям)

| Отделение | Нефрологическое отделение | Эндокринологическое отделение | Гастроэнтерологическое отделение | Ревматологическое отделение |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Патология | | | | |
| Воспалительные заболевания | 46,4–59 % | 32,2–44,4 % | 27,8–41,1 % | 29,2–48,5 % |
| Нарушения менструального цикла | 30,8–34,5 % | 46,2–75,9 % | 38,3–53,2 % | 56,9–63,3 % |
| Невоспалительные заболевания | 16,4–23,9 % | 4,7–7,7 % | 8,9–13,7 % | 10,8–16,3 % |

Ежегодно врачом-гинекологом клиники СПб ГПМУ осматривает 770–847 пациенток клиники, производит 211–304 ультразвуковых исследований органов малого таза.

Следует отметить, что из шести педиатрических, четырех хирургических, двух инфекционных, психоневрологического, дерматовенерологического, ЛОР и офтальмологического отделений, наиболее часто на консультацию к детскому и подростковому гинекологу направляются пациентки, находящиеся на лечении в нефрологическом (педиатрическое отделение № 1), кардиоревматологическом (педиатрическое отделение № 3), гастроэнтерологическом (педиатрическое отделение № 4) и эндокринологическом (педиатрическое отделение № 6) отделениях.

В структуре гинекологической патологии, выявленной у пациенток многопрофильной клиники СПб ГПМУ за четыре года наблюдения (рис. 1), 42,6–45,4 % составляют нарушения менструально-

го цикла (в структуре которых 36,1–42 % — болевой синдром, 36,1–42,3 % — гипомenstrуальный синдром, 21,6–22 % — гиперменструальный синдром), 34,7–41,2 % — воспалительные заболевания (представленные в 62,6–63,5 % случаев острыми вульвовагинитами, ассоциированными с условно-патогенной флорой; воспалительные заболевания органов малого таза выявлены в 5,6–6,4 % случаев), 10,9–17,5 % — невоспалительные заболевания половых органов, 9,2–16,2 % — прочие. У 25 % осмотренных девочек зафиксировано несколько гинекологических заболеваний.

При этом отмечена связь гинекологической патологии с заболеваниями, по поводу которых девочки получают лечение в клинике СПб ГПМУ (табл. 1).

У девочек, страдающих заболеваниями мочевыводящей системы (за период наблюдения осмотрено всего 384 человека), в 46,4–59 % случаев выявляются воспалительные заболевания половых органов, из которых 74,5–89,4 % патология нижнего отдела



Рис. 1. Структура гинекологической патологии, выявленной у пациенток многопрофильной клиники СПб ГПМУ

Таблица 2

Нарушения менструальной функции у девочек, страдающих экстрагенитальной патологией

| | Синдромы | | |
|----------------------------------|------------|-------------------|--------------------|
| | Болевой | Гипоменструальный | Гиперменструальный |
| Нефрологическое отделение | 51,7–58,3% | 22,2–32,4% | 13,5–24,1% |
| Эндокринологическое отделение | 27,5–28,6% | 56–57,5% | 14,3–16% |
| Гастроэнтерологическое отделение | 37,9–53,8% | 25–35,7% | 21,4–27,6% |
| Ревматологическое отделение | 22,2–35,5% | 22,2–55,6% | 22,2–44,4% |

полового тракта, 30,8–34,5% — нарушения менструального цикла (60,7% которых представлены болевым синдромом); 16,4–23,9% — невоспалительные заболевания половых органов (88,9–89,3% — эктопии шейки матки).

У пациенток эндокринологического отделения (n=341) в 46,2–75,9% случаев отмечены различные нарушения менструального цикла, из которых ведущая роль принадлежит гипоменструальному синдрому, в 32,2–44,4% — воспалительные заболевания, из которых 68,8–83,3% приходится на долю воспалительных заболеваний вульвы и влагалища (в основном у девочек, страдающих сахарным диабетом), в 4,7–7,7% — невоспалительные заболевания половых органов.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (n=255) связаны с нарушениями менструального цикла в 38,3–53,2% случаев, с воспалительной патологией женской половой сферы в 27,8–41,1%, с невоспалительными заболеваниями — 8,9–13,7%.

Пациентки с патологией соединительной ткани (n=198) страдают в основном нарушениями менструального цикла (56,9–63,3% случаев), при этом ведущая роль принадлежит гиперменструальному синдрому, воспалительные заболевания половых органов выявлены у 29,2–48,5%, невоспалительные заболевания — у 10,8–16,3%.

Особый интерес, требующий более детального изучения, представляет анализ выявленных у девочек с экстрагенитальной патологией нарушений менструального цикла. Поэтому далее мы оценили менструальную дисфункцию, выявляемую при патологии различных органов и систем (табл. 2), а также при некоторых заболеваниях.

Патология мочевыделительной системы сопровождается нарушениями менструального цикла в 30,8–34,5% случаев, из которых болевой синдром — 51,7–58,3%, гипоменструальный синдром — 22,2–32,4%, гиперменструальный — 13,5–24,1%. Среди пациенток данного отделения чаще всего детским гинекологом осматривались девочки страдающие инфекцией мочевыводящих пу-

тей (49,4%) (в том числе острыми пиелонефритами и острыми циститами), первичными и вторичными хроническими пиелонефритами (20,2%), различными проявлениями гломерулонефropатии (10,1%).

На консультацию к врачу-гинекологу за время наблюдения обратились семь пациенток с менструальной дисфункцией, страдающие различными формами *хронического гломерулонефрита*. При этом у 57,1% выявлена первичная олигоменорея, а у 42,9% — первичная дисменорея.

При *эндокринной патологии* нарушения менструального цикла наблюдаются в 46,2–75,9% случаев, из которых 27,5–28,6% — болевой синдром, 56–57,5% — гипоменструальный, 14,3–16% — гиперменструальный синдром.

Из всей патологии, наблюдаемой в эндокринологическом отделении, наиболее часто в помощи детского гинеколога нуждались девочки, основным заболеванием которых был сахарный диабет (27,6%), обследовавшиеся по поводу различных проявлений синдрома гиперандрогении (12,02%), с ожирением (10,6%), задержкой и преждевременным половым созреванием (по 8,8%) и врожденной дисфункцией коры надпочечников (7,03%).

Нами проанализировано 36 историй болезни пациенток с ожирением и 29 — с сахарным диабетом.

Из 36 пациенток с *ожирением* 11–17 лет нарушения менструального цикла выявлены в 32 случаях (88,9%). При этом первичная аменорея выявлена в 3,1% случаев (n=1), вторичная аменорея отмечена у 12,5% девочек (n=4), первичная олигоменорея — у 37,5% пациенток (n=12), обильные менструации при регулярном цикле — у 21,9% (n=7), а первичная дисменорея — у 31,3% (n=10). У 2 пациенток (6,3%) отмечалось сочетание первичной олигоменореи и первичной дисменореи.

В данной группе пациенток встречались первичное (экзогенно-конституциональное, экзогенное) и гипоталамическое (первичное гипоталамическое, смешанное) формы ожирения. При этом 38,9% девочек (n=14) имели ожирение III степени, 30,6% (n=11) — II степени, 22,2% (n=8) — I степени,

так же по 2,8% (n=1) II–III степени, III–IV степени, IV степени. У 22,2% (n=8) прогрессирующее ожирение. Метаболический синдром выявлен у 44,4% (n=16).

У 29 пациенток с сахарным диабетом нарушения менструального цикла отмечены в 27 случаях (93,1%) (I типа — 26 человек, II типа — 1 человек). Гипоменструальный синдром превалировал в данной группе пациенток и диагностирован у 48,1% девочек (n=13): первичная аменорея выявлена в 3,7% случаев (n=1), вторичная аменорея — у 14,8% девочек (n=4), первичная олигоменорея — у 29,6% пациенток (n=8). Обильные менструации при регулярном цикле зарегистрированы у 22,2% (n=6), а первичная дисменорея — у 33,3% (n=9).

Следует отметить, что практически все пациентки, находящиеся на лечении в эндокринологическом отделении клиники СПб ГПМУ, имеют осложненное течение сахарного диабета. У пациенток, имеющих сочетание сахарного диабета I типа с гинекологической патологией, выявлены следующие осложнения сахарного диабета: стеатоз печени — 68,9% (n=20), липодистрофии — 58,6% (n=17), диабетическая полинейропатия — 51,9% (n=14), кетоацидоз — 25,9% (n=7), диабетическая катаракта — 14,8% (n=4), диабетическая нефропатия — 14,8% (n=4), диабетическая миокардио-дистрофия — 7,4% (n=2), диабетическая ретинопатия — 3,7% (n=1), диабетическая артропатия — 3,7% (n=1).

При заболеваниях *желудочно-кишечного тракта* НМЦ выявляются у 38,3–53,2% пациенток: болевой синдром — 37,9–53,8%, гипоменструальный — 25–35,7%, гиперменструальный синдром — 21,4–27,6%.

Из гастроэнтерологического отделения наиболее часто направлялись к врачу-гинекологу пациентки с хроническим гастродуоденитом (42,7%), с целиакией (22,4%), с болезнью Крона (7,1%), дискинезией желчевыводящих путей (3,6%), с неврогенной анорексией (2,7%).

Обследовано 24 пациентки 12–17 лет, имеющие нарушения поступления или усвоения питательных веществ (с целиакией (45,83%, n=11), болезнью Крона (33,3%, n=8) и неврогенной анорексией (20,8%, n=5)). Менструальная дисфункция выявлена у 17 пациенток (68%). При этом первичная аменорея отмечена у 5,9% пациенток (n=1), вторичная аменорея — у 23,5% пациенток (n=4) пациенток, первичная олигоменорея — 23,5% (n=4), вторичная олигоменорея — у 17,6% (n=3), первичная дисменорея — у 29,4% (n=5), обильные менструации при регулярном цикле — у 17,6% (n=3). У 2 пациенток отмечалось сочетание первичной олигоменореи и первичной дисменореи.

Коллагенозы в 56,9–63,3% связаны с нарушениями менструального цикла: болевой синдром — 22,2–35,5%, гипоменструальный — 22,2–55,6%, гиперменструальный синдром — 22,2–44,4%. Следует отметить, что по сравнению с 2010–2012 годами, в 2013 году у данной группы пациенток преобладали нарушения менструального цикла, относящиеся к гипоменструальному синдрому, что требует более детального анализа. Возможно, это связано с большим количеством обследованных пациенток, использовавших глюкокортикоидную терапию в разные периоды жизни девочек.

Из 198 девочек кардиоревматологического отделения, осмотренных за годы наблюдения детским и подростковым гинекологом, особого внимания заслуживают пациентки, страдающие *ювенильным идиопатическим артритом*, доля которых составила 39,3%. Нарушения менструального цикла выявлены в 30 случаях (69,8%). При этом нарушения в виде обильных менструаций при регулярном цикле встречались чаще и отмечены у 33,3% пациенток (n=10). Четыре пациентки (23,5%) осмотрены в связи с аномальными маточными кровотечениями. Первичная и вторичная олигоменорея выявлены у 13,3% девочек (по n=4), вторичная аменорея — у 10% (n=3). Первичная дисменорея зарегистрирована у 26,7% пациенток (n=8).

При этом мы постарались найти зависимость менструальной дисфункции от возраста дебюта, длительности заболевания, варианте течения ювенильного идиопатического артрита и получаемого лечения.

Средний возраст дебюта ювенильного идиопатического артрита у девочек при болевом синдроме — $7,7 \pm 6,3$ лет, при гиперменструальном — $8,6 \pm 6,5$ лет, при гипоменструальном — $3,3 \pm 5,2$ лет.

При длительности заболевания 2–6 лет наиболее часто отмечался гиперменструальный синдром (58,3%). Гипоменструальный синдром (46,7%) отмечен при более длительном течении ЮИА (более 7 лет).

При полиартикулярном варианте течения преобладают нарушения, трактуемые как гипоменструальный синдром (75%). При олигоартикулярном варианте — болевой синдром (37,5%). При системном — гиперменструальный.

Принципиальной разницы в получаемом лечении между группами различных нарушений менструального цикла получено не было. Но аномальное маточное кровотечение наблюдалось при назначении глюкокортикоидной терапии в пубертатный период. А гипоменструальный синдром у пациенток, получавших данную терапию в анамнезе (в нейтральный и препубертатный периоды).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа нами было выявлено, что в структуре гинекологической патологии, выявленной у пациенток, страдающих декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями, 44% составляют нарушения менструального цикла, 37,9% — воспалительные заболевания, 14,2% — невоспалительные проблемы, 12,7% — прочие (рис. 1, табл. 1). Многие осмотренные девочки имеют несколько гинекологических заболеваний.

При этом гинекологическая патология, несомненно, связана с основной патологией, по поводу которой девочка получает обследование или лечение в клинике СПб ГПМУ.

Нами отмечена разница характеристик нарушений менструального цикла при патологии различных органов и систем (табл. 2). Так, у девушек, страдающих коллагенозами, чаще регистрировались длительные и обильные менструации (38,9%), с заболеваниями желудочно-кишечного тракта — болезненные (45,9%), с заболеваниями мочевыделительной системы — болезненные (55%), эндокринная патология чаще сопровождается редкими, скудными менструациями (56,8%).

Также при анализе менструальной дисфункции при некоторых заболеваниях обращается внимание, что на форму нарушения менструальной функции влияет возраста дебюта и длительность заболевания, вариант течения, а также получаемая терапия. При этом, несмотря на то, что системная патология желудочно-кишечного тракта чаще ассоциируется с первичной дисменореей (45,9%), при заболеваниях, сопровождающихся нарушением поступления или усвоения питательных веществ, в 60% случаев наблюдаются вторичная аменорея и первичная олигоменорея. Также имеет значение период жизни девочки и длительность назначения глюкокортикоидной терапии (например, при заболеваниях соединительной ткани с аутоиммунным компонентом).

ВЫВОДЫ

Учитывая большое значение экстрагенитальной патологии в осуществлении детородной функции, в т. ч. влияние ее на показатель материнской смертности, высокий уровень хронической соматической заболеваемости у девочек-подростков, очень важно уделять особое внимание:

- разработке алгоритма обследования, лечения, реабилитации девочек, страдающих экстрагенитальной патологией, который должен включать обязательный осмотр врача-гинеколога;
- участию в диспансерном наблюдении девочек с хронической экстрагенитальной патологией

врача-гинеколога в случае имеющегося сочетания с гинекологическими заболеваниями. Такой консолидированный подход следует продолжить при передаче пациенток под наблюдение во взрослую сеть.

Всю работу врачей-гинекологов, оказывающих специализированную помощь несовершеннолетним, следует рассматривать как системную «раннюю прегравидарную подготовку» будущих матерей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство / под руководством В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. — М.: GEOTAR-Медиа, 2011.
2. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: ООО «Медиинформагентство», 2009.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А., Решетников С.С., Галимзянов Х.М., Земскова В.А. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. Москва: Триада-Х, 2011.
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: «Status Praesens», 2011.
5. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. М.: GEOTAR-Медиа, 2009.
6. Показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/даты_обращения_02.09.2011_11.11.2013.
7. Ревматология: национальное руководство / под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: GEOTAR-Медиа, 2008.
8. Viktil K.K., Engeland A., Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers. *Rheumatology*. 2012 May; 41(3): 196–201.
9. Wallenius M., Skomsvoll J.F., Irgens L.M., Salvesen K.Å., Nordvåg B.Y., Koldingsnes W. et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun.; 50(6): 1162–7.

REFERENCES

1. Ginekologija: nacionalnoe rukovodstvo [Gynecology: national leadership] / pod rukovodstvom V.I. Kulakova, I.B. Manukhina, G.M. Savelevoi. — M.: GEOTAR-Media, 2011.
2. Gurkin Yu.A. Detskaia i podrostkovaia ginekologija [Pediatric and adolescent gynecology]. M.: ООО «Медиинформагентство», 2009.
3. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A., Reshetnikov S.S., Galimzianov Kh.M., Zemskova V.A. Ru-

- kovodstvo po klinicheskoi immunologii dlia prakticheskikh vrachei [Guide to clinical immunology for clinicians]. Moskva: Triada-X, 2011.
4. Radzinskiy V.E. Akusherskaya agressiya [Obstetric aggression]. M.: «Status Praesens», 2011.
 5. Pediatriya: natsional'noe rukovodstvo [Pediatrics: national leadership]: v 2 t. M.: GEOTAR-Media, 2009.
 6. Pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnosti sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya [Indicators of maternal and child health, the activities of the security service of obstetrics and childhood]. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/health-care/ (accessed 02.09.2011, 11.11.2013).
 7. Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology: national leadership] / pod redaktsiey E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2008.
 8. Viktil K.K., Engeland A., Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers. *Rheumatology*. 2012 May; 41 (3): 196–201.
 9. Wallenius M., Skomsvoll J.F., Irgens L.M., Salvesen K.Å., Nordvåg B.Y., Koldingsnes W. et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun.; 50 (6): 1162–7.

◆ Информация об авторах

Зернюк Анастасия Дмитриевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zernyuk@rambler.ru.

Zernyuk Anastasiya Dmitrievna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zernyuk@rambler.ru.

Гуркин Юрий Александрович — д-р мед. наук, профессор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ghurkin39@list.ru.

Gurkin Yuriy Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ghurkin39@list.ru.

Поликарпова Алена Юрьевна — ординатор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alenchik8544@yandex.ru.

Polikarpova Alena Yur'yevna — Resident doctor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alenchik8544@yandex.ru.

Медведева Ирина Вадимовна — ординатор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rideamuss@gmail.com.

Medvedeva Irina Vadimovna — Resident doctor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rideamuss@gmail.com.

Атамова Эльнара Маисовна — ординатор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: atamova24@gmail.com.

Atamova El'nara Maisovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: atamova24@gmail.com.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСОБЕННОСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У МАТЕРИ

© Г. М. Ушакова¹, В. В. Васильев^{1,2}, З. А. Осипова¹, С. Х. Куюмчян², А. Ю. Туктарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. В работе обобщены результаты исследований авторов и сотрудников Научно-исследовательского института детских инфекций. Проанализированы истории болезни и результаты динамического наблюдения за детьми с герпесвирусной инфекцией и выписные эпикризы матерей наблюдавшихся детей. Представлены сравнительные характеристики врожденной герпесвирусной инфекции с течением беременности матери. Этиологическая расшифровка врожденной герпесвирусной инфекции основывалась на выявлении у детей и их матерей в парных сыворотках специфических антител класса иммуноглобулинов М и G к ЦМВ, ВПГ и ВЭБ с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), ДНК вирусов в полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных биологических средах (кровь, слюна, моча). Результаты анализа вносились в разработанные индивидуальные электронные блок-карты и, в дальнейшем, обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики в лицензированной версии программы «Statistica 7.0» операционной среды «Windows Vista Professional» (корреляционный, регрессионный, кластерный, дискриминантный анализы) на уровне достоверности $p < 0,05$. Приводятся два собственных клинических наблюдения за детьми, выжившими после генерализованной герпесвирусной инфекции. Сформулированы риски выявления врожденных инфекций в зависимости от течения беременности в виде алгоритма. Даны практические рекомендации по интерпретации полученных лабораторных данных. Клиническая картина врожденных герпетических инфекций (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) крайне полиморфна, полисиндромна и не позволяет однозначно предполагать этиологию заболевания. При подозрении на врожденные инфекции методом выбора является выявление генома возбудителя в доступных биологических образцах. Определение специфических IgM в таких ситуациях у ребенка первого года жизни менее информативно. Система лабораторного сопровождения беременности с целью оценки риска врожденных инфекций нуждается в совершенствовании (необходим мониторинг, современные рекомендации по интерпретации).

Ключевые слова: врожденные инфекции; герпетические инфекции; беременные; диагностика; профилактика.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF CONGENITAL HERPES VIRUS INFECTION IN CHILDREN AND THE COURSE OF MOTHER'S PREGNANCY

© G. M. Ushakova¹, V. V. Vasil'yev^{1,2}, Z. A. Osipova¹, S. Kh. Kuyoumchan², A. Yu. Tuktarova¹

¹Science Research Institution of Children's Infections, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The work summarizes the results of the investigations made by the researchers of Scientific Research Institute of Children's Infections in Saint Petersburg. There are presented comparative characteristics of congenital Herpes virus infection accompanied by a course of the mother's pregnancy. Etiologic interpretation of congenital Herpes virus infection was based on the identification of specific antibodies of M and G class immunoglobulins against CMV, HSV and EBV by fluorescence immunoassay, virus DNA by PCR in different biological environment (blood, sputum, urine). The results of the tests were filled into the created individual electronic block-cards and processed further by the methods of parametric and nonparametric statistics in the licensed version of "Windows Vista Professional" operational environment "Statistica 7.0" program (correlated, regressive, cluster, discriminant tests) with the confidence level $p < 0,05$. There are described two our clinical observations of those children who have survived after generalized Herpes virus infection. There are framed the risks of congenital infection revealing depending on the pregnancy course in the form of the algorithm. There are also given the practical recommendations on the interpretation of the laboratory data found. The clinical presentation of congenital Herpes infections (HSV, CMV and EBV) is extremely polymorphic and doesn't allow definite suspecting of the

disease etiology. In the case of congenital infection suspicion the method of choice is the indication of causative genome in the biological samples available. The determination of specific IgM in the first-year children is less informative in these cases. The system of laboratory follow up of the pregnancy to assess the risk of congenital infection needs further improvement (it needs monitoring, current recommendations on interpretation).

Key words: congenital infections; Herpes virus infections; pregnant women; diagnostics; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери. Наличие инфекции у матери является фактором риска развития патологических состояний у плода и новорожденного [1, 3, 4, 5]. Наряду с острым течением инфекции, у ребенка может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием медленно текущего инфекционного процесса [2, 6].

Наиболее частыми возбудителями вирусных заболеваний плода и новорожденного являются вирусы семейства герпеса, в частности — цитомегаловирус (далее — ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (далее — ВПГ) и вирус Эпштейна–Барр (далее — ВЭБ) [1, 3].

Параллельно с общим увеличением инфицированности населения возрастает частота неонатального герпеса: за последние 25 лет она увеличилась в 10–20 раз и составляет от 1 : 2500 до 1 : 7500 новорожденных детей [3, 4].

ВПГ и ВЭБ занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности. Герпетическая вирусемия во время беременности вызывает до 30% спонтанных абортов на ранних сроках беременности, более 50% поздних выкидышей. При реактивации герпесвирусной инфекции или первичном заражении на 20–34 неделе беременности в 30% случаев наступают преждевременные роды, формируется привычное невынашивание [3, 6, 7].

Следует отметить, что ЦМВ-инфекция является наиболее частой врожденной (внутриутробной) инфекцией в развитых странах мира [7, 10].

Сложившаяся в РФ система оказания медицинской помощи определяет, что беременными занимается акушер-гинеколог амбулаторного звена, новорожденным — неонатолог родильного дома, ребенком более старшего возраста — педиатры разных уровней. Информационная составляющая документации, имеющей отношение к оценке риска врожденных (внутриутробных) инфекций, закрепляющей результаты наблюдения беременной, роженицы и родильницы и передающейся из женской консультации в родильный дом и далее, давно не соответствует ни потребностям, ни возможностям современной медицины¹.

¹ Введены в действие приказом МЗ СССР № 1030 от 04.10.1980 г., действуют в редакции от 31.12.2002 г.

Полиэтиологичность врожденных (внутриутробных) инфекций, общность патогенеза их развития определяют варибельность клинической картины этих заболеваний у детей первого года жизни, отсутствие патогномичных симптомов, и, как следствие, потребность в широком этиологическом обследовании. Вместе с тем, установлено, что тщательное изучение результатов наблюдения во время беременности, позволяет в значительной степени конкретизировать предварительный диагноз у ребенка и, тем самым, сократить спектр проводимых исследований, назначить более обоснованную терапию. Это имеет не только существенное медицинское, но и социально-экономическое значение [8, 9, 11]. Приведенные факты определяют целесообразность проведенного авторами исследования.

Цель: разработать алгоритм оценки риска врожденных инфекций, вызванных актуальными вирусами семейства герпеса, на основании сопоставления клинико-лабораторной характеристики этих заболеваний у детей первого года жизни и результатов мониторинга их матерей во время беременности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализировали данные историй болезни и результаты динамического наблюдения 40 детей в возрасте от 0 до 3-х месяцев с манифестной формой врожденной герпесвирусной инфекции, потребовавшей перевода детей в отделение патологии новорожденных детской городской больницы № 1 (далее — ДГБ-1) непосредственно из родильного дома, карты динамического наблюдения 20 детей в возрасте 1–12 месяцев, обратившихся в НИИ детских инфекций по поводу наличия клинических проявлений, сходных с врожденными (внутриутробными) инфекциями, данные «Индивидуальной карты беременной и родильницы» (ф. 111/у), «Истории родов» (ф. 096/у), «Истории развития новорожденного» (ф. 097/у), «Обменной карта...» (ф. 113/у), выписные эпикризы матерей наблюдавшихся детей.

Этиологическая расшифровка врожденной герпесвирусной инфекции основывалась на выявлении у детей и их матерей в парных сыворотках специфических антител класса иммуноглобулинов М и G к ЦМВ, ВПГ и ВЭБ с помощью иммунофермент-

ного анализа (ИФА), ДНК вирусов в полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных биологических средах (кровь, слюна, моча).

Дети и их матери были разделены на 3 группы: 1-я (25 детей) с подтвержденной ЦМВ-инфекцией, 2-я (15 детей) с ВПГ, 3-я (20 детей) с микст-инфекцией (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ).

Результаты анализа вносились в разработанные индивидуальные электронные блок-карты и, в дальнейшем, обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики в лицензированной версии программы «Statistica 7.0» операционной среды «Windows Vista Professional» (корреляционный, регрессионный, кластерный, дискриминантный анализы) на уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей, поступавших в ДГБ-1 из родильных домов, клиническая картина врожденной герпетической инфекции была типичной для заболеваний TORCH-комплекса и характеризовалась нарастанием церебральной недостаточности, симптомов инфекционного токсикоза (вялость, бледность и сероватый оттенок кожи с мраморным рисунком), лихорадкой, появлением срыгиваний, патологической потерей массы тела, отеками, пастозностью, ранней желтухой, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, анемией, тромбоцитопенией.

Статистический анализ не выявил достоверных различий в частоте и выраженности отдельных проявлений в зависимости от этиологии заболевания ($p = 0,3-0,8$) с тенденцией большего полиморфизма при ЦМВ-и микст-инфекции ($\text{Can. corr} = 0,07$), что может объясняться общим патогенезом развития манифестных форм врожденных герпетических инфекций.

Клинические проявления у детей, первично обращавшихся в НИИ детских инфекций, отражала вялотекущий инфекционный процесс и последствия внутриутробно перенесенного острого периода заболеваний: затянувшаяся желтуха, гепатоспленомегалия (15 случаев из 20), низкие весоростовые показатели (12), церебральные нарушения (у всех детей), гидроцефалия (3), задержка психомоторного развития (половина детей), нейросенсорная тугоухость (6), субфебрильная температура (12), нейтропения, тромбоцитоз (12), лимфоцитоз (10), эозинофилия (5), ускоренное СОЭ (6), увеличение отдельных групп лимфоузлов (5), повторные эпизоды обструктивного бронхита (3), ретинопатия (6), пороки развития (почек — 3, врожденные пороки сердца — 3, артрогриппоз — 1).

У детей 1-й группы клиническая картина проявлялась TORCH- синдромом (40%), тугоухос-

тью (20%), во 2-й группе преобладали тяжелые и генерализованные формы поражения ЦНС (26%), пневмонии (20%), гастроэнтероколиты (20%), у детей 3-й группы — гипоксические поражения ЦНС (40%), задержка внутриутробного развития (20%), омфалит (10%), везикулопустулез (15%), дакриоцистит (10%). Хориоретиниты на глазном дне встречались в 1-й (8%) и 2-й группе (13%).

Широкий полиморфизм наблюдавшихся клинических проявлений, наличие у одного и того же ребенка от 4 до 11 симптомов (синдромов) обусловили отсутствие их статистической корреляции с этиологией заболевания ($\text{Can. corr} = 0,08$).

При изучении материнского анамнеза было установлено, что:

- среди детей 1-й групп четверо родились в результате ЭКО (во 2-й и 3-й — по одному ребенку);
- во 2-й группе было больше преждевременных родов (40%);
- во 2-й и 3-й группе отмечалось больше замерших беременностей (22%), выкидышей на ранних сроках (25%), большая частота кесарева сечения (35%), преждевременных родов (во втором триместре, 20%).

Все различия были статистически недостоверными ($p = 0,07-0,09$), что связано с относительно небольшой выборкой.

У всех беременных были эпизоды ОРВИ в разные сроки гестации, у 5 беременных из 2-й группы регистрировались эпизоды рецидива генитального герпеса; у 7 женщин из 2-й группы и 6 из 3-й документированы случаи повторного кожного герпеса в виде *herpes labialis*.

Только 1/3 всех беременных была обследована серологически на наличие антител IgM и IgG класса к герпесвирусам. В 1-й группе у 2-х беременных при первичном обследовании в ЖК были выявлены IgM к ЦМВ, причем мониторинг не проводился. Во 2-й группе во втором триместре беременности в 1 случае были выявлены IgM а/тела к ВПГ (мониторинг не проводился). Противовирусную терапию беременная не получала.

Выявленные факты подтверждают недостаточную подготовку врачей ЖК как в области оценки риска врожденных инфекций у беременных, так сопровождения беременных с риском этих заболеваний.

При анализе результатов этиологического обследования установлено, что антитела к ЦМВ обнаруживались в 45% случаев, к герпесу 1/2 типа — 23%, и микст — 14%. Методом ПЦР ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ в крови и ликворе выявлялись у детей с манифестной формой врожденной герпесвирусной инфекцией (у половины детей), в то время как

в мазках с ротоглотки и в анализе мочи геном возбудителей обнаруживался у детей с латентной инфекцией (33% детей) и персистирующей (16%).

У детей 1-й группы антитела класса IgM к ЦМВ определялись у 3-х, у 2-й группы — IgM к ВПГ-у 1, у 3-й группы — у 4 детей (к ЦМВ-1, ВЭБ-1, ВПГ-2), всего — в 3+1+4 (менее 10% от числа всех обследованных, что свидетельствует об относительно низкой диагностической ценности определения специфических антител этого класса у детей первого года жизни).

Клинический случай № 1

Ребенок от 1-й беременности, матери 21 год, страдает аутоиммунным тиреоидитом. На сроке 16 недель — ОРВИ, в 28 недель — угроза прерывания, бактериурия. УЗИ плода (32 недели гестации): врожденные пороки развития головного мозга, пиелоектазия правой почки. Роды срочные, кесарево сечение. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела — 3270 г, длина — 51 см, окружность головы — 40 см, груди — 31 см. С рождения состояние средней тяжести. Ухудшение состояния через 1 час: появление дыхательной недостаточности II ст, брадикардия, желудочковая экстрасистолия, приступ клоникотонических судорог, купированный введением фенобарбитала. Зондовое энтеральное питание.

Клинический анализ крови: анемии нет, лимфопения. Биохимические показатели без особенностей, СРБ в норме. Люмбальная пункция: цитоз 93/3, ед. гистиоциты, белок 1,4 г. Ликвор методом ПЦР: ДНК ВЭБ- обнаружен; ЦМВ, герпесов 1/2, 6 типов, токсоплазм, хламидий, микоплазм — не обнаружены. Кровь ПЦР ДНК ЦМВ, ВЭБ, HSV1/2,6 типа, токсоплазмы, хламидии, микоплазмы не обнаружены. При серологическом исследовании крови матери и ребенка были выявлены IgG к ВЭБ, ЦМВ, IgM не обнаружены.

УЗИ сердца: данных за пороки нет, сократительная функция миокарда в норме. УЗИ брюшной полости — реактивные изменения паренхимы печени. ЭЭГ с видеомониторингом — паттерн гипсаритмии. МРТ головного мозга: сложная врожденная мальформация головного мозга (дисгинезия мозолистого тела, срединная субкалезная полость, асимметричная бивентрикуломегалия, дисэнцефалия, агирия, гетеротопия серого вещества и кортикальная дисгинезия).

С 22 дня жизни у ребенка появился судорожный синдром (тонико-клонические судороги с голосовой реакцией без нарушения витальных функций).

Ребенок получил антибактериальную терапию, внутривенное введение габриглобина № 3, нецитотекта № 3, противосудорожную терапию. В возрасте 2,5 месяца выписан домой на поддерживающей

дозе депакина с диагнозом «Врожденная герпесвирусная инфекция (ВЭБ, ЦМВ) с преимущественным поражением ЦНС (сочетанный порок развития головного мозга, симптоматическая парциальная, вторично генерализованная эпилепсия, медикаментозно скорректированная), органов зрения (хориоретинит обоих глаз), органов гемопоэза (анемия, лимфопения, тромбоцитоз). Грубая задержка психомоторного развития. Капиллярная гемангиома верхней губы, передне-боковой поверхности туловища, живота, правой нижней конечности».

В возрасте 4 месяца лечился по поводу правосторонней сегментарной пневмонии в ДГБ № 4, где в крови методом ПЦР выявлена ДНК ЦМВ, в связи с чем к антибактериальной терапии был присоединен повторный курс нецитотект. Через 1 месяц серологическое обследование: IgM антител к ЦМВ, ВЭБ нет, IgG антитела к капсидному антигену ВЭБ-положительные, к ЦМВ-положительные.

В данном случае имеет место персистенция герпесвирусной инфекции, ребенок нуждается в продолжении этиотропного лечения, исследовании иммунного статуса для исключения врожденного иммунодефицита. Обращает на себя внимание, что мать ребенка не была изначально обследована на наличие герпес-вирусов и даже при выявленной патологии плода на УЗИ в 32 недели не направлена на обследование на TORCH-синдром.

Клинический случай № 2

Ребенок от 1 беременности. Матери 24 года, в анамнезе хроническая урогенитальная инфекция, определялись IgG к ЦМВ, ВПГ. На сроке 20 недель ОРВИ, *herpes labialis*. Преждевременные роды на сроке 25/26 недель. Масса ребенка 780 г, длина 31 см, окружность головы 20 см, грудной клетки 23 см. Оценка по Апгар 4/6 баллов. Тяжесть состояния за счет гипоксии, незрелости, угнетения ЦНС. В анализе крови — гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения, выраженный нейтрофилез. Гистология плаценты: восходящая бактериальная инфекция, гнойный мембранит, субхориальный интервикулит, пупочный флебит. Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность. Ребенок получал ИВЛ с рождения, инфузионную терапию, антибактериальную, пентаглобин. В возрасте 6 суток переведен в отделение патологии новорожденных ДГБ № 1.

На отделении состояние тяжелое за счет дыхательных нарушений, незрелости, угнетения ЦНС. По УЗИ сердца: ОАП 1,5 мм. В возрасте 13 суток проведено хирургическое клипирование ОАП. Экстубирована на 15 сутки. Осмотр офтальмолога — ретинопатия недоношенных, гипоплазия дисков зрительных нервов (2-кратно лазерокоагуляция сетчатки).

К возрасту 1 месяц клинико-рентгенологические признаки бронхолегочной дисплазии, нарастание дыхательной недостаточности. Серологическое исследование: выявлен IgM к ЦМВ, ПЦР ДНК ЦМВ обнаружен в крови. Проведен курс Неоцитотекта № 3, для профилактики РС инфекции получила курс Синагиса № 4.

В возрасте 6 месяцев выписана в удовлетворительном состоянии домой. Диагноз при выписке «Врожденная ЦМВ инфекция с поражением легких и ЦНС. Бронхолегочная, дисплазия, новая форма, тяжелое течение ДН I степени».

При обследовании в возрасте 2 года. ПЦР ДНК ЦМВ, ВПГ в крови, слизистой ротоглотки, моче — отрицательно. Определяются IgG антитела к ЦМВ, ВПГ. Находится на поддерживающих ингаляциях пульмикортом. Редко болеет ОРВИ. Диагноз: «Бронхолегочная дисплазия, восстановительный период. Частичная атрофия зрительного нерва с обеих сторон. Перемежающееся косоглазие. Темповая задержка психомоторного и речевого развития. В анамнезе — врожденная ЦМВ-инфекция».

Данный случай представляет интерес вследствие отсутствия вирусного поражения плаценты (по данным гистологического исследования), признаков энцефалита, редкости выявления специфических IgM в сыворотке крови месячного ребенка.

Особо следует подчеркнуть, что мониторинга риска ЦМВ-инфекции во время беременности не проводилось (наличие специфических IgG, вероятно, было расценено как фактор отсутствия риска, что принципиально неправильно).

На основании проведенных исследований разработан алгоритм оценки риска развития врожденных инфекций у ребенка первого года жизни по результатам изучения материнского анамнеза (рис. 1).

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина врожденных герпетических инфекций (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) крайне полиморфна, полисиндромна и не позволяет однозначно предполагать этиологию заболевания.
2. При подозрении на врожденные инфекции методом выбора является выявление генома возбудителя в доступных биологических образцах. Определение специфических IgM в таких ситуациях у ребенка первого года жизни менее информативно.
3. Система лабораторного сопровождения беременности с целью оценки риска врожденных инфекций нуждается в совершенствовании (необходим мониторинг, современные рекомендации по интерпретации результатов исследований, обучение врачей ЖК основам инфектологии).



Рис. 1. Алгоритм оценки риска развития врожденных инфекций у ребенка первого года жизни по результатам изучения материнского анамнеза

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.В. Врожденные инфекции в практике семейного врача. Российский семейный врач. 2013; Т. 17 (1): 16–27.
2. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций. Журнал инфектологии. 2014; Т. 6 (3): 5–14.
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации перинатологов: методические рекомендации. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002: 104.
4. Санталова Г.В., Гасилина Е.С. Инфекции простого герпеса у детей (диагностика, подходы к терапии): Учебн. пособие для системы послевузовского образования врачей. Самара: ГОУ ВПО «Сам ГМУ»; 2010.
5. Скрипченко Н.В., Васильев В.В., Романова Е.С., Ушакова Г.М., Жанарстанова Г.А. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная–плод–ребенок первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; Т. 58 (3): 92–97.
6. Цинзерлинг В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему. Журнал инфектологии. 2014; Т. 6 (4): 5–10.
7. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman L.E. et al. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group. J. Perinat. Med. 2009; 37 (5): 433–45.
8. Robert-Gangneux F., Dardy M.L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25 (2): 264–296.
9. Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. Diagnosis of congenital infection. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 29 (5): 15–20.
10. Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E.M., Shekleton P., Giles L. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13 (96): 129–34.
11. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 2010; 65 (11): 736–43.
1. Васильев В.В. Врожденные инфекции в практике семейного врача. Российский семейный врач. 2013; Т. 17 (1): 16–27. (in Russian).
2. Lobzin Yu.V. Klyuchevye aspekty problemy vrozhdennykh infektsiy [Key aspects of congenital infections]. Zhurnal infektologii. 2014; T. 6 (3): 5–14. (in Russian).
3. Protokoly diagnostiki, lecheniya i profilaktiki vnutriutrobnykh infektsiy u novorozhdennykh detey Rossiyskoy assotsiatsii perinatologov: metodicheskie rekomendatsii. [Protocols for diagnosis, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns of the Russian Association of Perinatology (systematical recommendations)] M.: GOU VUNMTs MZ RF, 2002; 104. (in Russian).
4. Santalova G.V. Uchebn. posobie dlya sistemy poslevuzovskogo obrazovaniya vrachey. [Manual for the system of postgraduate medical education]. Samara: GOU VPO «Sam GMU». 2010; 30 (in Russian).
5. Skripchenko N.V. Diagnostika i prognozirovaniye nekotorykh vrozhdennykh infektsiy v sisteme «beremennaya-plod-rebenok pervogo goda zhizni». [Diagnostics and forecasting of certain congenital infections in the system «pregnant-fetus-child first year of life»]. Ross. vestn. perinatol. i pediatrii. 2013; T. 58 (3): 92–97. (in Russian).
6. Tsinzerling V.A. Vnutriutrobnye infektsii: sovremennyy vzglyad na problemu. [Intrauterine infection: a modern view on the problem]. Zhurnal infektologii. 2014; T.6 (4): 5–10. (in Russian).
7. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman L.E. et al. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group. J. Perinat. Med. 2009; 37 (5): 433–45.
8. Robert-Gangneux F., Dardy M.L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25 (2): 264–296.
9. Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. Diagnosis of congenital infection. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 29 (5): 15–20.
10. Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E.M., Shekleton P., Giles L. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13 (96): 129–134.
11. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 2010; 65 (11): 736–743.

REFERENCES

1. Vasil'ev V.V. Vrozhdennye infektsii v praktike semeynogo vracha. [Congenital infection in the practice of

◆ Информация об авторах

Ушакова Галина Михайловна – канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел врожденной инфекционной патологии. Научно-исследовательский институт детских инфекций. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: galaush@mail.ru.

Ushakova Galina Mikhailovna – MD, PhD, Researcher. Science Research Institution of Children's Infections Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: galaush@mail.ru.

Васильев Валерий Викторович — д-р мед. наук, профессор, кафедра инфекционных болезней. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: vcubed@yandex.ru.

Vasiliev Valeriy Viktorovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: vcubed@yandex.ru.

Осипова Зинаида Алексеевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел вирусологии. Научно-исследовательский институт детских инфекций. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Osipova Zinaida Alexeevna — MD, PhD, Senior researcher. Science Research Institution of Children's Infections Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: niidi@niidi.ru.

Куюмчян София Хидметовна — аспирант, кафедра инфекционных болезней. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: niidi@niidi.ru.

Kuyoumchan Sof'ya Hidmetovna — Postgraduate Student. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: niidi@niidi.ru.

Туктарова Алсу Юнировна — младший научный сотрудник, отдел врожденной инфекционной патологии. Научно-исследовательский институт детских инфекций. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Tuktarova Alsu Yunirovna — Junior researcher. Science Research Institution of Children's Infections Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: niidi@niidi.ru.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОМОКСЕТИНА, ТИОРИДАЗИНА, ПИПОФЕЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ

© В. В. Глущенко

ФБОУ ВПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Минобрнауки России

Резюме. Анализ литературных данных по диагностическим критериям, используемым в квалификации гиперкинетического синдрома обнаружил, что наряду с данными о резидуально-органической недостаточности ЦНС, обуславливающей развитие гиперкинетического синдрома расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома. Было обследовано 231 подросток с диагнозом «Гиперкинетическое расстройство поведения» (средний возраст – 17,7 лет). Ведущими компонентами ГР у подростков (по шкале BPRS) являются: «возбуждение» ($3,63 \pm 0,06$ баллов); когнитивная дисфункция ($2,94 \pm 0,06$ баллов); эмоциональные нарушения, включающие: напряженность ($2,64 \pm 0,06$), тревожно-депрессивное настроение ($1,86 \pm 0,06$), враждебность ($1,20 \pm 0,04$); соматическую озабоченность ($2,48 \pm 0,08$) при $p < 0,05$. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=23$) получала лечение атомоксетинном 0,025 (торговое название – страттера, Eli Lilly, Швейцария); группа 2 ($n=20$) получала антипсихотик – тиоридазин 0,025 (торговое название – сонапакс, Jelfa, Польша), группа 3 ($n=22$) получала антидепрессант пипофезин 50 мг в 2 приема в сутки (Азафен, Макиз-Фарма, Россия). Результаты исследования выявили, что монотерапия ГР у подростков в течении 4 недель атомоксетинном улучшает когнитивные функции, но ухудшает поведение за счет увеличения возбуждения и проявляет дисфории. Монотерапия тиоридазином нормализует поведение, угнетает эмоции и когнитивные функции. Монотерапия пипофезином предпочтительна в связи со сбалансированным эффектом на улучшение поведения, эмоциональную и когнитивную сферу. Цель исследования – сравнительный анализ эффективности атомоксетина, тиоридазина, пипофезина на психопатологические симптомы ГР у подростков.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство; фармакотерапия.

ATOMOXETINE, THIORIDAZINE, PIPOPEZINE IN TREATMENT ADOLESCENTS WITH ADHD

© V. V. Glushchenko

Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Russia

Abstract. Analysis of published data on the diagnostic criteria used in the qualification of hyperkinetic syndrome found that along with the data on residual-organic failure CNS causes the development of hyperkinetic syndrome expanded range of studies on the endogenous nature of this syndrome. Thus the international “Genomics Consortium psychiatric” (Psychiatric Genomics Consortium) identify common loci in hyperkinetic disorder and schizophrenia which are located on the short arm of the 3rd chromosome (3r21) and on the long arm of chromosome 10 (10q24) and revealed single nucleotide substitutions (SNPs) in the two genes (CACNA1C and CACNB2) which encode proteins that are part of the channels regulating calcium transport into brain cells. Hyperactivity disorder (GR) as a mental disorder (F90) is multifactorial in nature, which requires consideration of clinical symptom in different planes with the release of endogenous and exogenous forms the primary etiological factor for differentiation therapy. Were studied 231 adolescents with a diagnosis of “Attention-Deficit hyperactivity Disorder” (mean age – 17,7 years). The main components of adolescents ADHD are given by BPRS: arousal ($3,63 \pm 0,06$); cognitive ($2,94 \pm 0,06$) and emotional ($2,64 \pm 0,06$) disorder. Patients were split into threatment group: group 1 ($n=23$) received Atomoxetine 25mg/day; group 2 ($n=20$) received thioridazine 25mg/day, group 3 ($n=22$) – pipophezine 50 mg/day. The positive dynamics of dysregulatory-motor typeractivity, cognitive and emotional components of ADHD was observed. The aim: to evaluate the influence of Atomoxetine, Thioridazine, Pipophezine on the main psychopatological clinical-components of adolescents AHHD.

Key words: Attention-Deficit hyperactivity Disorder; psychotropic drug treatment.

Анализ литературных данных по диагностическим критериям, используемым в квалификации гиперкинетического синдрома обнаружил, что наряду с данными о резидуально-органической недостаточности ЦНС, обуславливающей развитие гиперкине-

тического синдрома расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома. Так, международный «Консорциум психиатрической геномики» (Psychiatric Genomics Consortium) идентифицировал общие локусы при гиперкинетическом

расстройстве и шизофрении, которые расположены на коротком плече 3 хромосомы (3 p21) и на длинном плече 10 хромосомы (10q24); были выявлены однонуклеотидные замены (SNPs) в двух генах (CACNA1C и CACNB2), которые кодируют белки, входящие в состав каналов, регулирующих транспорт кальция в клетки головного мозга [3]. Гиперкинетическое расстройство (ГР), как психическое нарушение (F90) многофакторно по природе, что требует рассмотрения клинического симптомокомплекса в разных плоскостях с выделением экзогенных и эндогенных форм по первичному этиологическому фактору для дифференцированности терапии.

Актуальность исследования состоит в том, что клинический полиморфизм хронического ГР диктует необходимость подбора индивидуализированной терапии, поскольку нет стандартов лечения ГР в зависимости от проявлений болезни. Более того, ориентация лечения преимущественно на ранний возраст (дошкольный и младший школьный) не позволяет перенести соответствующие рекомендации на лечение ГР в подростковом периоде.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности атомoksetина, тиоридазина, пипофезина на психопатологические симптомы ГР у подростков. Обследовано 231 пациент 16–17 лет с гиперкинетическим расстройством. Средний возраст по выборке составил 17,7 года (юноши — 17,4 года; девушки — 17,9 лет); 186 (58,1%) юношей и 135 (41,9%) девушек. Все пациенты с раннего возраста проявляли нарушения поведения с гиперактивностью, импульсивностью и нарушениями внимания.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным методом исследования пациентов был клинико-психопатологический с использованием шкалы краткой психиатрической оценки BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) для стандартизации результатов обследования и диагностические рубрики МКБ-10. Также применяли анамнестический биографический метод по Ютским критериям ГР у взрослых [4]; углубленный клинический осмотр. Проводился детальный анализ отдельных пунктов используемой BPRS шкалы с точки зрения отдельных проявлений заболевания, который не ограничивался поведенческим уровнем, а определялись психопатологические феномены и причины их возникновения для выработки в включало анализ тяжести расстройства с ранжированием от 0 (отсутствие признака) до 5 баллов (тяжелая степень). Перечень клинических признаков включал такие

симптомы, как: соматическая озабоченность, тревога, напряженность, нарушения мышления, эмоциональная отгороженность, чувство вины, манерность, депрессивное настроение, враждебность, подозрительность, нарушения восприятия, отказ от сотрудничества, необычные мысли, возбуждение, дезориентация. Психопатологическое обследование включало дополнительное использование шкалы оценки уровня реактивной тревожности [2] и шкалы депрессии [1]. Диагноз психического расстройства устанавливался по критериям международной классификации болезней (МКБ-10) класса V (психические и поведенческие расстройства) и соответствовал F 90 («Гиперкинетические расстройства») раздела «эмоциональные расстройства и расстройства поведения». Из числа обследованных пациентов отобраны 65 подростков при повторном визите в возрасте 16–17 лет, которые в младшем школьном возрасте были пролечены нотропными средствами с компенсацией ГР до пубертатного периода. Методом случайной выборки сформировано 3 групп пациентов: 1 группа (n=23) получала лечение атомoksetином 0,025 (торговое название — страттера, Eli Lilly, Швейцария); группа 2 (n=20) получала антипсихотик — тиоридазин 0,025 (торговое название — соннапакс, Jelfa, Польша), группа 3 (n=22) получала антидепрессант пипофезин 50 мг в 2 приема в сутки (Азафен, Макиз-Фарма, Россия). Выбор препаратов диктовался известным фактом благоприятного влияния на синдром дефицита внимания с гиперактивностью атомoksetина (симпатомиметик центрального действия); седативных нейролептиков (в нашем исследовании — соннапакс) и антидепрессанта (пипофезин) для организации поведения у пациентов с ГР. В справочнике лекарственных препаратов в России за 2009 г. Атомoksetин отнесен к симпатомиметикам центрального действия с высокой селективностью мощного ингибитора переносчиков норадреналина, рекомендуется для лечения СДВГ у детей. Отмечено, что он не относится к психостимуляторам и не является производным амфетамина. Пипофезин относится к антидепрессантам трициклического строения, его тимолептический эффект сочетается с седативным действием; не обладает холинолитической активностью, не оказывает кардиотоксического действия. Тиоридазин наряду с нейролептическим действием (умеренное антипсихотическое, успокаивающее, стимулирующее) оказывает умеренный тимолептический (антидепрессивный) эффект. До начала курса и непосредственно после его окончания оценивали клиническое состояние, уровень реактивной тревожности и депрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Психопатологический анализ тяжести гиперкинетического расстройства у обследуемой группы подростков выявил преобладание «возбуждения» по шкале BPRS ($3,63 \pm 0,06$ баллов) по сравнению с когнитивной дисфункцией ($2,94 \pm 0,06$ баллов) и эмоциональными нарушениями (соматическая озабоченность, напряженность, тревожно-депрессивное настроение, враждебность) ($2,04 \pm 0,08$ баллов) при $p < 0,05$ (табл. 1.).

Возбуждение проявлялось в двигательном беспокойстве (суетливые движения руками, ногами; непоседливость; многоречивость; постоянная подвижность). Среди нарушений внимания отмечались заметные внешние проявления несосредоточенности на обращенную речь; склонность отвечать не задумываясь, не выслушав до конца вопроса; нетерпеливость; легкая отвлекаемость на посторонние стимулы невнимательность к деталям. Итак, значимым фактором клинического симптомокомплекса гиперкинетического расстройства наряду с тяжелыми поведенческими нарушениями в виде возбуждения, являются умеренные нарушения в когнитивной сфере и эмоциональные нарушения, определяющие специфическую клинико-психопатологическую картину гиперкинетического расстройства, в том числе у подростков. В когнитивной сфере у всех пациентов фиксировалась обедненность ассоциативного процесса, снижение продуктивности мышления. К особенностям нарушений эмоциональной сферы следует отнести сочетание депрессивного настроения с беспокойством, раздражительностью, несдержанностью, гневливостью. К эмоциональной нестабильности было отнесено сниженный фон настроения с легко возникающим эмоциональным напряжением, причем при обследовании накопление эмоционального напряжения с дисфорическими элементами происходило к 10–20 минуте. Усредненный показатель реактивной тревожности по шкале самооценки в группе пациентов составил $21,42 \pm 0,6$ баллов. Авторы шкалы снижение показателя менее 25 баллов расценивают как состояние низкой тревожности на фоне которой сни-

жается ответственность и внимание к мотивам деятельности. Хотя, среди значимых утверждений пациентами выбирались такие, как: «волнуют возможные неудачи» (46,15%); «напряжение», «озабоченность» (по 7,69%). Средний показатель по шкале депрессии для обследуемой группы пациентов характеризовал эмоциональное состояние как близкое к легкой ситуативной субдепрессии ($49,89 \pm 0,13$ балла), но в сопоставлении с клиническими данными расценивался как повышенный. Итак, эмоциональные нарушения пациентов с ГР включают клинически выявленный дисфорический компонент и субдепрессивное состояние, выявленное психометрически. Через 4 недели монотерапии выявлена положительная динамика клинического состояния с угасанием импульсивности и чрезмерной подвижности на фоне приема нейрорептика, но с увеличением дискоординации движений, нарушений внимания. При применении атомоксетина улучшались когнитивные функции, но усиливалась чрезмерная подвижность, суетливость, дисфория. При сопоставлении препаратов между собой отмечается достоверное преобладание влияния атомоксетина на когнитивный компонент ГР по сравнению с другими препаратами. При анализе клинико-фармакологической динамики симптомов ГР, с учетом многоликости психопатологического состояния ГР у подростков отмечено изменение степени тяжести основных признаков ГР (табл. 2). При сопоставлении препаратов между собой клинически отмечено достоверное преобладание влияния атомоксетина на когнитивный компонент гиперкинетического расстройства по сравнению с другими препаратами.

Так, по данным клинического наблюдения при применении атомоксетина улучшалось когнитивное функционирование, но усиливалась чрезмерная подвижность и суетливость. Кроме того, активация аффективной сферы в течение 4 недель приема атомоксетина сопровождалась появлением дисфорического оттенка настроения и гипертимией. При приеме тиоридазина клинически отмечалось незначительное уменьшение эмоционального

Таблица 1

Степень тяжести расстройства у обследуемой группы пациентов по шкале BPRS

| Компоненты гиперкинетического синдрома (n=231) | Степень тяжести, баллы |
|--|------------------------|
| Возбуждение | $3,63 \pm 0,06^*$ |
| Напряженность | $2,64 \pm 0,06^*$ |
| Соматическая озабоченность | $2,48 \pm 0,08^*$ |
| Тревожно-депрессивный | $1,86 \pm 0,06^*$ |
| Враждебность | $1,20 \pm 0,04^*$ |
| Когнитивная дисфункция | $2,94 \pm 0,06^*$ |
| Дезориентация | $1,00 \pm 0,04^*$ |

* — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Таблица 2

Динамика изменения тяжести основных компонентов ГР по группам препаратов (в баллах)

| Обследуемые подгруппы пациентов, получавшие | | Компоненты ГР относительно лечения по шкале тяжести | | |
|---|-------|---|-------------|---------------|
| | | Поведенческий | Когнитивный | Эмоциональный |
| Атомоксетин (n=23) | До | 3,24±0,10 | 2,93±0,19 | 2,18±0,21 |
| | После | 2,93±0,08 | 0,82±0,16* | 2,13±0,19 |
| Тиоридазин (n=20) | До | 3,56±0,19 | 2,89±0,14 | 2,53±0,27 |
| | После | 0,75±0,19* | 3,95±0,14 | 2,68±0,25 |
| Пипофезин (n=22) | До | 3,59±0,11 | 2,78±0,13 | 2,06±0,17 |
| | После | 2,43±0,09* | 1,34±0,19* | 1,23±0,19* |

* — $p < 0,05$ относительно показателя до лечения

напряжения и беспокойства; положительный эффект отмечен только в отношении поведенческого (моторно-наблюдаемого) компонента с ухудшением когнитивных показателей. На фоне приема пипофезина пациенты отмечали уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства. Атомоксетин привел к увеличению возбуждения, что позволяет объяснить утяжеление поведенческого компонента ГР у пациентов, которые в первый месяц курса реабилитации принимали атомоксетин. Уменьшение возбуждения при приеме пипофезина, позволяет использовать его при дифференцированном подходе к выбору препарата и персонализации терапии для достижения быстрого седативного эффекта (табл. 3).

Пациенты субъективно ощущали улучшение работоспособности и эмоциональную активацию на фоне приема антидепрессанта, но затруднялись в формулировании ощущений на фоне приема атомоксетина и нейролептика. Тимоаналептическая эффективность препаратов в отношении тревожного компонента ГР анализировалась по показателю реактивной, а не личностной тревожности в связи с ожидаемым неспецифическим эффектом на раннем этапе психофармакотерапии антидепрессантами препаратами. Статистически достоверного влияния применяемых фармакологических средств на тревожную составляющую ГР в нашем исследовании не обнаружено, но тенденция к уменьшению тревоги отмечена во всех группах. В нашем

Таблица 3

Динамика изменения тяжести значимых компонентов ГР по шкале BPRS по группам препаратов (в баллах)

| Обследуемые подгруппы пациентов, получавшие | | Компоненты ГР относительно лечения по шкале тяжести | | |
|---|-------|---|------------------------------|----------------------------|
| | | Возбуждение | Эмоциональная отгороженность | Соматическая озабоченность |
| Атомоксетин (n=23) | До | 3,19±0,23 | 1,02±0,28 | 0,96±0,20 |
| | После | 4,21±0,21* | 0,26±0,19* | 0,82±0,19 |
| Тиоридазин (n=20) | До | 3,75±0,25 | 1,12±0,10 | 1,16±0,26 |
| | После | 2,13±0,21* | 2,34±0,14 | 1,02±0,17 |
| Пипофезин (n=22) | До | 3,47±0,17 | 1,18±0,21 | 1,14±0,19 |
| | После | 2,51±0,11* | 0,96±0,19 | 1,02±0,17 |

* — $p < 0,05$ относительно показателя до лечения

Таблица 4

Показатели уровня реактивной тревоги по шкале самооценки относительно лечения по всем группам препаратов

| Подгруппы пациентов, получавших лечение | Относительно лечения | Показатель уровня реактивной тревоги, баллы |
|---|----------------------|---|
| Атомоксетин (n=23) | До | 29,98±0,21 |
| | Через 4 недели | 37,12±0,20 |
| Тиоридазин (n=20) | До | 31,76± 0,22 |
| | Через 4 недели | 30,63±0,19 |
| Пипофезин (n=22) | До | 33,18±0,23 |
| | Через 4 недели | 29,65±0,17 |

исследовании выявлено влияние на симптоматику тревожности тиоридазина и пипофезина в структуре ГР с тенденцией к снижению показателя как проявление неспецифического эффекта данных препаратов в начальный период фармакотерапии (табл. 4.).

Клиническая динамика аффективных нарушений на фоне лечения пипофезином подтвердила влияние этого препарата на эмоциональную напряженность, беспокойство, тревогу с верификацией эффективности по шкале самооценки тревожности. Редукция тревоги при приеме тиоридазина сопровождалась седацией, гиперсомнией, вялостью, наблюдающимися на протяжении всего курса терапии. Следует отметить, что симптоматика тревоги может редуцироваться не только за счет мощности стимулирующего воздействия на серотониновые рецепторы 1 типа (истинное анксиолитическое действие), но и за счет антихолинергического, альфа-адренергического, антигистаминного действия (седативный эффект). Клинически при курсовом лечении атомоксетином отмечена тенденция к нарастанию раздражительности и увеличение показателя депрессии по шкале самооценки на фоне нарастания тревожной симптоматики и дисфории. С учетом тревожно-депрессивного континуума данный факт можно учитывать как аффективную активацию, возникающую на фоне приема атомоксетина, который по химической структуре является симпатомиметиком центрального действия, высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина. Хотя, следует учесть факт незначительности тревожного компонента ГР у пациентов подросткового возраста в данной выборке. Частичная редукция депрессивного симптомокомплекса у пациентов,

получивших лечение антидепрессантом подтвердила известный антидепрессантный эффект применяемых препаратов.

Легкий антидепрессивный эффект отмечен на фоне лечения тиоридозином без статистической достоверности данного факта. Возможно это связано с седативным эффектом: тиоридазин угнетает дофаминовую и адренергическую передачу на уровне ретикулярной формации. Восстановление эмоционального дисбаланса сопровождалось купированием депрессивной симптоматики и улучшением показателей по шкале самооценки уровня депрессии. В нашем исследовании антидепрессивный эффект проявили нейрелептик и трициклический антидепрессант, но не атомоксетин. Общая редукция депрессивной симптоматики также уменьшает выраженность тревожного компонента в структуре депрессивного синдрома.

Различие препаратов по спектру тимоаналептической эффективности и соматотропного действия имеет значение при выборе одного из них в конкретной ситуации. Так, клинические ориентиры позволяют осуществить оптимальный индивидуальный выбор антидепрессанта, который может существенно увеличить шансы персонального пациента на купирование симптомов в кратчайшие сроки. В связи с вышеизложенным, важным является факт, что характеристика фармакологического средства по спектрам их психотропной и соматотропной активности позволяет дифференцировать подход к выбору препарата, а следовательно и персонализировать терапию в зависимости от особенностей психопатологического синдрома. Поэтому клиническая обоснованность предполагает максимальное соответствие психопатологических особенностей состояния спектру психотропного действия и сочетание динамической оценки взаимодействия фармакогенных и клинических факторов.

ВЫВОД

Комплексный анализ клинической ситуации с включением в него представлений о спектрах действия фармакологических средств позволяет сократить период «подбора» препарата и сроки достижения ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином; 2013.
2. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: 1976.
3. Sorretti A., Gibiino S., Olgiate P. Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizer. *Handb. Clin. Neur.* 2012; 106: 715–744.

4. Wender P.H. *The hyperactive child, adolescent, and adult.* New York.: Oxford University Press; 1987.

REFERENCES

1. Glustchenko V.V., Shabanov P.D. Minimal'naya difunktsiya mozga [Minimal disfunction of brain]. М.: Binom; 2013. (in Russian).
2. Khanin Yu.L. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoi i lichnostnoi trevoznosti Ch.D. Spilbergera [Manual].* L.: 1976. (in Russian).
3. Sorretti A., Gibiino S., Olgiate P. Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizer. *Handb. Clin. Neur.* 2012; 106: 715–744.
4. Wender P.H. *The hyperactive child, adolescent, and adult.* New York.: Oxford University Press; 1987.

◆ Информация об авторе

Глущенко Вита Валентиновна – канд. мед. наук, доцент, зав., каф. неврологии и психиатрии. ФБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минобрнауки РФ. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, д. 6. E-mail: vitaglu@mail.ru.

Glushchenko Vita Valentinovna – MD, PhD, Associate Professor, Head. Department of neurology and psychiatry Institute of Medical Education, Yaroslavl-the-Wise Novgorod State University. 6, Derzhavina St., Velikiy Novgorod, 173020, Russia. E-mail: vitaglu@mail.ru.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ NT656G И V281L У ДЕТЕЙ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ

© С. Я. Яковлева¹, Т. Е. Бурцева¹, В. П. Шадрин¹, Е. В. Синельникова², С. Л. Аврусин², А. Н. Дьячков¹, О. А. Кононова², В. В. Юрьева², Л. А. Николаева¹, В. Г. Часнык²

¹ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН, Якутск;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Резюме. Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, чаще всего вызываемых дефицитом фермента 21 гидроксилазы (СYP-21). Высокий уровень инбридинга в популяции коренных жителей Крайнего Севера России явился основанием для проведения исследования, направленного на оценку распространенности инактивирующих СYP-21 мутаций nt656g (классическая сольтеряющая форма ВГН) и V281L (неклассическая форма ВГН) и на поиск фенотипических маркеров ВГН у детей, проживающих в Якутии и в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). Были обследованы дети, проживающие в 9 поселках Якутии и в 4-х поселках ЯНАО: 65 русских, 206 якутов, 344 эвена, 88 эвенков, 34 юкагира, 7 чукчей, 99 долган, 41 ненцев, 137 селькупов, 21 прочих этнических групп. Пробы крови для проведения генетического исследования были взяты у 315 детей, живущих в Якутии и у 176 детей, живущих в ЯНАО. Использовали аллель-специфическую ПЦР (праймеры In2ns, In2ms, In2cs для мутации в интроне 2 (656) A/C → G и праймер Ex7ma для мутации в экзоне 7 (V281L)) с обязательным положительным контролем ДНК. В случае положительной реакции процедуру повторяли и в случае повторной положительной реакции проводили секвенирование. Гомозиготы не были обнаружены. Всего было выявлено 12 гетерозигот с мутациями в гене СYP21. Из них сплайсинг-мутация по nt656g была найдена в 1 хромосоме, мутация по V281L – в 11 хромосомах. Распространенность мутации nt656g (Intron 2g) у эвенов составила 1:41 (2,4:100). В прочих этнических группах эта мутация выявлена не была. Таким образом, в среднем, в исследованной нами популяции данная мутация определяется с частотой 0,4:100. Распространенность мутации V281L была наибольшей у чукчей (5,1:100) и юкагиров (5:100) при средней распространенности в исследованной популяции 2,4:100. Распространенность гетерозигот по мутации V281L в среднем по всем обследованным была близка к выявленной ранее для гетерозигот по неклассической форме ВГН в популяции не-ашкенази (1:60, Spreiser P.W. et al., 1985). У детей ненцев и селькупов, проживающим в ЯНАО распространенность этой мутации была в 2 раза ниже, чем в среднем у детей коренных этнических групп, проживающих в Якутии.

Ключевые слова: коренные жители Крайнего Севера; дети; врожденная гиперплазия надпочечников; распространенность; генетика.

PREVALENCE OF MUTATIONS NT656G AND V281L IN INDIGENOUS CHILDREN OF RUSSIAN FAR NORTH

© S. Ya. Yakovleva¹, T. E. Burtseva¹, V. P. Shadrin¹, E. V. Sinel'nikova², S. L. Avrusin², A. N. D'yachkov¹, O. A. Kononova², V. V. Yur'yeva², L. A. Nikolaeva¹, V. G. Chasnyk²

¹Yakut Research Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders which is most often caused by deficiency of steroid 21-hydroxylase (CYP-21). High level of inbreeding in the populations of indigenous people of Russian Far North was the reason to assess the prevalence of CYP21-inactivating mutations nt656g (classical sodium wasting phenotype of CAH) and V281L (non-classical CAH) and the genotype-phenotype relationship in children-inhabitants of Yakutia and Yamal-Nenets Autonomous Region (YNAR). We examined children living in 9 settlements of Yakutia and in 4 settlements of YNAR: 65 Russians, 206 Sakha, 344 Evens, 88 Evenks, 34 Yukagirs, 7 Chukchi, 99 Dolgans, 41 Nenets, 137 Selkups, 21 others. Blood samples were drawn from 315 children living in Yakutia and from 176 children living in YNAR. Allele specific PCR was used (primers In2ns, In2ms, In2cs for mutation in intron 2 (656) A/C → G and primer Ex7ma for mutation in exon 7 (V281L)) with positive control DNA. In cases of positive reaction the procedure was repeated and if it was again positive sequencing was performed. We didn't find homozygotes. Twelve heterozygotes have been revealed with mutations at CYP21 gene. Of them splicing mutation in intron 2 (nucleotide 656) was revealed on 1 chromosome, mutation in exon 7 (V281L) – on 11 chromosomes. Prevalence of mutation nt656g in Evens was 1:41 (2,4:100). In other ethnic groups it was not revealed. Hence on average for the whole studied group of children the prevalence of

mutation nt656g was 0,4:100. The prevalence of mutation V281L was the highest in Chukchi (5,1:100) and Yukagirs (5:100) with average prevalence for the whole studied group 2,4:100. The prevalence of heterozygotes for the V281L mutation in whole studied group was found to be almost similar to the prevalence of heterozygotes for non-classical CAH in non-Ashkenazi population (1:60, Speiser P.W. et al., 1985). In Nenets and Selkup children living in YNAR the prevalence was half as high as the average for Native children in Yakutia.

Key words: indigenous people of Far North; children; congenital adrenal hyperplasia; prevalence; genetics.

ВВЕДЕНИЕ

Мутации nt656g и V281L относятся к наиболее распространенным детерминантам врожденной гиперплазии надпочечников — группы наследуемых -аутосомно-рецессивных нарушений стероидогенеза, наиболее частой причиной которых является дефицит фермента 21-гидроксилазы, обусловленный мутацией гена CYP21 A2 [8].

Врожденная гиперплазия надпочечников — одно из наиболее частых наследственных заболеваний [15, 16]. В 90% случаев она обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [14, 15]. Частота врожденной гиперплазии надпочечников — как классической, так и неклассической ее форм — в значительной мере обусловлена этнической принадлежностью. Наибольшая распространенность этой патологии зарегистрирована в популяциях иберийцев, выходцев с Кавказа и у евреев-ашкенази [16, 21]. Распространенность классической формы дефицита 21-гидроксилазы (сольтеряющая и вирилизирующая совместно), по данным неонатального скрининга, в Китае составляет 1:28000 [12], в США — 1:15000 [11, 16]. В Москве ее распространенность составляет 1:100000 [3], в Тюмени — 1:10000 [5].

Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, составляющая в среднем по всей популяции 1:100, в популяции евреев ашкенази составляет 1:27 [16, 27], у испанцев — 1:40 [19], у итальянцев — 1:333 [19], у жителей Нью-Йорка — 1:100 [16, 17]. Гетерозиготы по дефициту 21-гидроксилазы встречаются с частотой 1:60 в популяции не евреев-ашкенази и с частотой до 1:3 в популяции евреев-ашкенази [19].

В то время как классическую форму патологии у гомозигот, как правило, распознают достаточно рано, у гетерозигот достаточно часто диагноз ставят позже, поскольку гормональные нарушения слабо выражены, а недифференцируемые гениталии если и встречаются, то в форме гипоспадии.

Неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников в большинстве случаев в детстве остается нераспознанной. Как правило, неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы в период детства и в пубертатный период ошибочно идентифицируется как идиопатическое преждевременное

половое созревание, кисты яичников, опухоли яичек, опухолевые образования коры надпочечников, яичниковая гиперандрогения.

Достаточно характерное для детей с этим видом патологии опережение сверстников в физическом и половом развитии редко является причиной жалоб, а последующий более низкий конечный рост, обусловленный ранним эпифизарным окостенением, приходится на возраст, чаще входящий в компетенцию терапевтов, а не педиатров.

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в детской популяции Республики Саха (Якутия) до настоящего времени изучена мало [1]. Некоторые известные географические, антропологические и этногенетические предпосылки свидетельствуют о высокой вероятности выявления дефицита 21-гидроксилазы в популяции детей, проживающих в регионах Крайнего Севера, в частности, на территории Ямало-Ненецкого автономного округа и на территории Республики Саха (Якутия).

К факторам, способствующим распространению этого вида патологии, относятся, в первую очередь, географические условия, способствующие изоляции населения. В Ямало-Ненецком автономном округе 523,4 тысячи человек проживают на территории 750,3 тысяч квадратных километров (плотность населения составляет 0,70 человек на 1 кв. км), 16% популяции живут в 102 маленьких поселках. Отсутствие дорог, большие расстояния между населенными пунктами, большое количество этнических групп, проживающих часто компактно в «национальных» поселках или в семейных чумах в тундре, некоторые черты образа жизни, отмена считавшихся традиционными до 20-х годов прошлого века ограничений на вступление в близкородственный брак способствуют широкому распространению наследственной патологии в популяции.

В Республике Саха (Якутия), по данным статистической отчетности, в настоящее время на территории 3105,6 кв. км проживает 949 тысяч человек (0,31 человека на 1 кв. км.), 36% населения проживает в 551 поселке с численностью 200–1000 человек, расстояние между населенными пунктами составляет от 30 до 650 км.

Таблица 1

Количество и этнический состав обследованных детей в Республике Саха (Якутия)

| Место проживания | Обследовано | | | | | | | | |
|------------------|-------------|------|-------|--------|---------|-------|---------|--------|-------|
| | Русские | Саха | Эвены | Эвенки | Юкагиры | Чукчи | Долгане | Прочие | Всего |
| Юрюнг-Хайа | 0 | 15 | 3 | 1 | 0 | 0 | 97 | 3 | 119 |
| Арылах | 14 | 18 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 38 |
| Мирный | 43 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 57 |
| Андрюшкино | 2 | 50 | 78 | 0 | 32 | 6 | 1 | 6 | 175 |
| Казачье | 2 | 97 | 17 | 7 | 2 | 0 | 0 | 5 | 130 |
| Харыялах | 0 | 0 | 0 | 39 | 0 | 0 | 0 | 0 | 39 |
| Томтор | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 50 |
| Себян-куол | 0 | 0 | 79 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 79 |
| Жиганск | 0 | 0 | 0 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 35 |
| Тополиное | 4 | 14 | 119 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 142 |
| Всего | 65 | 206 | 344 | 88 | 34 | 7 | 99 | 21 | 864 |

Следствием этого является высокий уровень близкородственных браков. В Республике Саха (Якутия) уровень гомолокальных браков (супруги проживали до брака в одном районе) составляет, в среднем, 50%, эндолокальных (супруги проживали до брака в соседних районах) — 15%. В некоторых поселках уровень гомолокальных браков доходит до 100% [4, 6].

Возможное широкое распространение этого вида патологии подтверждает высокая частота обнаружения в популяции коренных малочисленных народностей Крайнего Севера прочих — значительно менее распространенных в популяции европейцев — наследственных заболеваний, а также высокая частота низкорослости в популяции взрослых. Известно, что врожденная гиперплазия надпочечников встречается весьма часто (1 : 280) в популяции юпик-эскимосов [20], проживающих на Аляске, составлявшей до известных географических изменений, сопровождавшихся возникновением Берингова пролива, единую территорию — Берингию [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить распространенность мутаций nt656g и V281L у детей, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе и в Республике Саха (Якутия)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базах Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Педиатрического центра Республиканской больницы № 1 Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) и педиатрического отделения Mount Sinai School of Medicine (New York, USA) в соответствии с планом исследований Якутского научного центра Сибирского отделения РАМН в рамках НИР: «Нейроиммунные и эндокринные механизмы нарушения соматического, психосоматического и репродуктивного здоровья подростков Республики Саха (Якутия)» (регистрационный номер № 004).

Для выполнения задачи поиска фенотипических маркеров врожденной гиперплазии надпочечников обследовано 864 ребенка, проживающих в Республике Саха (Якутия). Количество обследованных детей в каждой этнической группе представлено в таблице 1.

Генетические исследования проведены у 315 детей, проживающих в населенных пунктах Республики Саха (Якутия), и у 176 детей, проживающих в населенных пунктах Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) (табл. 2).

Таблица 2

Количество детей, включенных в программу генетических исследований

| Населенный пункт | Юкагиры | Чукчи | Эвены | Эвенки | Долгане | Ненцы | Саха | Селькупы | Другие | Всего |
|------------------|---------|-------|-------|--------|---------|-------|------|----------|--------|-------|
| Колымское | 7 | 31 | 5 | – | – | – | – | – | – | 43 |
| Черский | 4 | 3 | 4 | – | – | – | – | – | – | 11 |
| Походск | – | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 1 |
| Андрюшкино | 25 | 4 | 62 | – | 1 | 2 | 35 | – | 2 | 131 |
| Жиганск | – | – | – | 33 | – | – | – | – | – | 33 |
| Оленек | – | – | – | 48 | – | – | – | – | – | 48 |
| Иенгра | – | – | 1 | 15 | – | – | – | – | – | 16 |
| Нерюнгри | 4 | – | 3 | 10 | – | – | 1 | – | – | 18 |
| Якутск | – | – | – | – | 1 | – | 13 | – | – | 14 |

Таблица 2 (Продолжение)

| Населенный пункт | Юакиры | Чукчи | Эвены | Эвенки | Долганы | Ненцы | Саха | Селькупы | Другие | Всего |
|------------------|--------|-------|-------|--------|---------|-------|------|----------|--------|-------|
| Всего по РС (Я) | 40 | 39 | 75 | 106 | 2 | 2 | 49 | – | 2 | 315 |
| Толька | – | – | – | – | – | – | – | 69 | – | 69 |
| Красноселькуп | – | – | – | – | – | – | – | 68 | – | 68 |
| Лаборовая | – | – | – | – | – | 25 | – | – | – | 25 |
| Щучье | – | – | – | – | – | 14 | – | – | – | 14 |
| Всего по ЯНАО | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 39 | – | 137 | – | 176 |
| Всего | 40 | 39 | 75 | 106 | 2 | 41 | 49 | 137 | 2 | 491 |

На рисунке 1 представлено географическое расположение поселков, детские популяции которых были исследованы.

В соответствии с существующей практикой этническую принадлежность определяли самоидентификацией с учетом фенотипа ребенка и семейного анамнеза. Для детей с выявленными мутациями составляли семейные деревья до 3-го уровня родства с включением данных об этнической принадлежности, степени родства, конечном росте, половом развитии, наличии гирсутизма, угревой сыпи.

Детей включали в исследование случайным образом во время профилактических осмотров по удовлетворению критериев включения. Для проведения

исследования было получено одобрение этического комитета.

Критериями включения в исследование служили: пол мужской или женский, возраст 3–17 лет на момент включения, подтвержденный факт рождения и проживания в одном поселке (районе), подтвержденный факт проживания родителей ребенка в том же поселке, желание родителей и детей старше 5 лет принимать участие в исследовании, удостоверенное подписанием информированного согласия.

Критериями исключения были любые известные или предполагаемые противопоказания к забору крови из вены, отказ родителей или ребенка от проведения исследования.

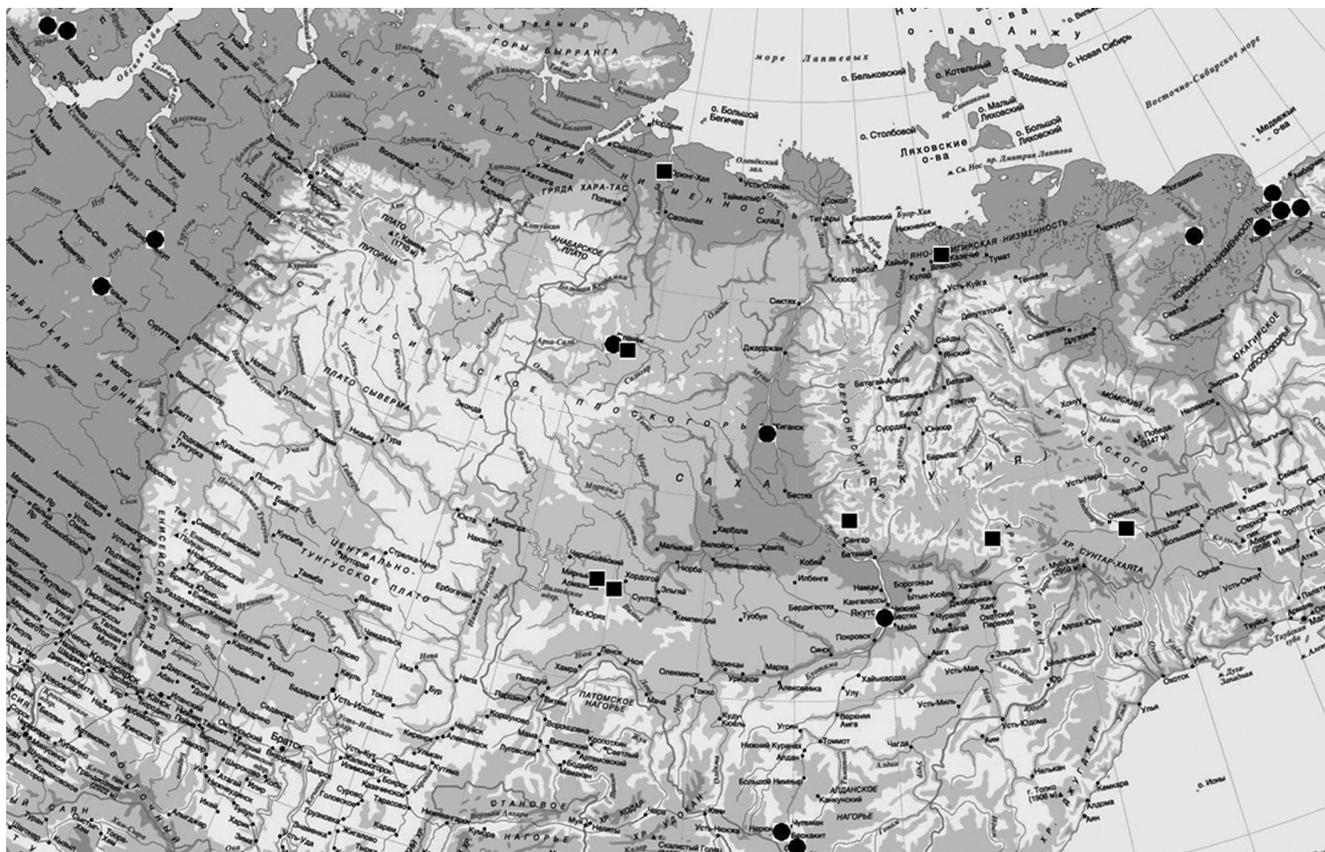


Рис. 1. Географическое распределение поселков, в которых обследованы дети. Квадратом обозначены поселки, детские популяции которых обследованы с целью поиска фенотипических маркеров патологии, кружком – поселки, где взяты пробы крови для генетических исследований (источник: www.map-russia.ru)

Таблица 3

Использованные методы исследования

| Вид исследования | Количество исследований |
|---|-------------------------|
| Формализованный сбор анамнеза | 864 |
| Выяснение родословной для уточнения этнической принадлежности | 743 |
| Детальный семейный анамнез | 68 |
| Формализованный осмотр | 864 |
| Антропометрия и измерение артериального давления | 864 |
| Оценка полового развития по Таннеру | 864 |
| Генетические исследования, всего проб Из них: | 491 |
| анализ на наличие мутации в экзоне 7 | 464 |
| анализ на наличие мутации в интроне 2 | 261 |

Перечень проведенных исследований представлен в таблице 3.

Анамнестические признаки и признаки формализованного осмотра регистрировали с использованием списка АСПОНд [2].

Измерение роста и веса ребенка проводили с использованием стандартных методик. С целью идентификации фенотипических маркеров адреногенитальной гиперплазии детальную антропометрию проводили с использованием технического цифрового фотографирования [7], измерение артериального давления (по Короткову) — с использованием действующих рекомендаций [18], оценку полового развития — по шкале J. M. Tanner [22].

Для проведения генетического анализа с целью выявления наличия мутаций в гене CYP21 рутинным способом выделяли ДНК из лейкоцитов периферической крови. Для выявления мутаций nt656g («intron 2g») и V281L («exon 7») использовали аллель-специфические ПЦР по Wilson et al. [26]. При выборе мутаций для оценки их распространенности в исследуемой популяции принимались во внимание данные литературы [10, 25]. Для определения мутации в интроне 2 (656) A/C → G, использовались праймеры: In2ns, In2ms, In2cs. Для опреде-

ления мутации в экзоне 7 (V281L) использовался праймер Ex7ma. Во всех случаях использовали положительную контрольную ДНК. В случае положительной реакции процедуру повторяли и, в случае повторного положительного результата, для подтверждения выявления мутации использовали процедуру секвенирования.

Для оценки наличия ассоциированных генетически обусловленных заболеваний в 2-х случаях проводили определение панели мутаций, характерных для: синдрома Bloom, болезни Canavan, болезни Gaucher, болезни Niemann Pick, болезни Tay Sachs, семейной дизавтономии, муколипидоза, анемии Фанкони (все исследования проведены в Jewish Genetic Disease Center (директор — Dr. Robert Desnick).

Базы данных вели с использованием программных средств пакетов EXCEL. Статистическую обработку материала, за исключением части специальных массивов малой размерности, проводили с использованием программных средств пакетов STATISTICA (версия 6).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение числа выявленных мутаций по этническим группам представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распространенность исследованных мутаций в различных этнических группах

| Этнические группы | Общая численность на территории | Intron 2 g | | V281L | |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| | | На количество обследованных | На 100 | На количество обследованных | На 100 |
| Чукчи | 428 | 0:29 | 0:100 | 2:39 | 5,1:100 |
| Эвены | 1793 | 1:41 | 2,4:100 | 1:48 | 2,1:100 |
| Юкагиры | 476 | 0:20 | 0:100 | 2:40 | 5,0:100 |
| Эвенки | 1285 | 0:48 | 0:100 | 2:106 | 1,9:100 |
| Долганы | 1272 | – | – | 0:2 | 0:100 |
| Саха | 432290 | 0:25 | 0:100 | 1:49 | 2,0:100 |
| Ненцы | 20917 | 0:40 | 0:100 | 0:41 | 0:100 |
| Селькупы | 1530 | 0:58 | 0:100 | 3:137 | 2,2:100 |
| Другие | – | – | – | 0:2 | 0:100 |
| Всего | 459991 | 1:261 | 0,4:100 | 11:464 | 2,4:100 |

Ни одной гомозиготы выявлено не было. Всего было выявлено 12 гетерозигот с мутациями в гене CYP21. Из них сплайсинг-мутация по nt656g была найдена в 1 хромосоме, мутация по V281L — в 11 хромосомах. Распространенность мутации nt656g (Intron 2g) у эвенов составила 1:41 (или 2,4:100). В прочих этнических группах эта мутация выявлена не была. Таким образом, в среднем, в исследованной нами популяции данная мутация определяется с частотой 0,4:100.

Распространенность мутации V281L была наибольшей у чукчей (5,1:100) и юкагиров (5:100) при средней распространенности в исследованной популяции 2,4:100.

Связи количества мутаций, этнической группы и ее численности на исследованной территории оценивали определением корреляции Spearman. Полученные результаты подтвердили на уровне тенденции существования бытового понятия «национальный поселок» ($r=0,51$, $p<0,09$), тем самым количественно описав степень преобладания какой-то одной этнической группы в «национальном поселке». Была выявлена средней силы связь распространенности мутации с численностью этнической группы, проживающей на исследованной территории ($r=-0,69$, $p<0,05$), что подтверждает некоторую склонность при выборе супруга выбирать представителя своей этнической группы.

Сравнение данных, представленных в таблице 4, со средней частотой встречаемости гетерозигот по мутации, ассоциированной с неклассической формой патологии (1:60 для неевреев-ашкенази), позволяет сделать вывод о том, что для всех исследованных коренных этнических групп, проживающих в Республики Саха (Якутия), распространенность мутаций, по меньшей мере, в 2 раза больше, чем у проживающих в Ямало-Ненецком округе селькупов и в среднем в популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы рассмотрели некоторые характеристики распространенности в популяции достаточно хорошо известных мутаций, обуславливающих существенную долю врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Одна из них — мутация Intron 2 (замена в норме находящихся в положении nt656 близко к концу интрона 2 аденина или цитидина на гуанидин). Эта мутация является одной из наиболее частых мутаций, обуславливающих возникновение классической формы дефицита 21-гидроксилазы. В случае отсутствия прочих мутаций, эта мутация приводит к существенному снижению синтеза энзима. Хотя и не известно, какая часть мРНК в клетках

надпочечников при этом страдает, но большинство гомозигот и гемизигот манифестируют как больные с сольтерьющей формой патологии [21], что подтверждает факт недостаточности ферментативной активности для синтеза альдостерона. Обычно признаки потери соли при этой мутации возникают не сразу после рождения. В ряде исследований было показано, что часть пациентов с этой мутацией вообще не имеют классических симптомов врожденной гиперплазии надпочечников [13].

Мутация V281L (замена валина на лейцин в позиции 281 экзона 7) обнаруживается практически у всех пациентов с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы, имеющих гаплотипы HLA B14 и DR1. Для некоторых популяций (например, для евреев-ашкенази) это — довольно частый полиморфизм. В среднем, около 70% всех аллелей при неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы имеют эту мутацию. Эта мутация приводит к снижению активности 17-ОНР на 50% и прогестерона — на 20% [23].

В свете этих сведений о степени снижения активности фермента при этих мутациях целесообразно обсудить отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом у детей-гетерозигот как с достаточно «серьезными» мутациями (Intron 2g), так и с мутациями, обуславливающими возникновение «мягких» неклассических форм страдания (V281L), что делает невозможным построение скрининг-программ, основанных на анализе данных физикального обследования,

Соотношение генотипа и фенотипа является предметом изучения уже достаточно давно. Одним из наиболее интересных аспектов этой проблемы является наличие известных этнических и расовых различий [21]. По уровню снижения активности фермента все мутации делят на 3 группы: 1. делеции и нонсенс-мутации (мутации, полностью блокирующие фермент и приводящие к возникновению сольтерьющей формы), 2. миссенс — мутации, снижающие активность фермента до уровня 1–2% от нормы, что оказывается достаточным для синтеза альдостерона (вызывают возникновение простой вирулизирующей формы), 3. мутации типа V281L и P30L, вызывающие снижение активности 21-гидроксилазы до уровня 20–60% от нормального (вызывают неклассическую форму).

Столь широкий спектр активности фермента V281L лежит в основе трудностей, возникающих при поиске фенотипических маркеров страдания.

Если, по мнению большинства авторов, при классических формах генотип определяет до 80–90% вариации фенотипа [21, 25], то при неклассических формах связи, вообще, не обнаруживают [9]. Гете-

розиготы, имеющие «легкую» и «тяжелую» мутацию фенотипически, обычно соответствуют генотипу «легкой» мутации.

Необходимо подчеркнуть, что фенотипические признаки в значительной мере определяются и другими генами, в частности, определяющими тканевую чувствительность а также «текучестью» (leakiness) сплайсинг-мутаций. В частности, мутация в интроне 2 относится именно к этой группе мутаций, имеющих чрезвычайно вариабельность фенотипов. Легко представить, что если наличие активности 21-гидроксилазы только на уровне 1–2% от нормы существеннейшим образом меняет клиническую картину страдания, то естественно, что вариабельность активности на уровне 20–60% делает абсолютно бесперспективными поиски фенотипических маркеров даже у гомозигот с мутацией V281L. Это полностью объясняет полученные нами негативные результаты в части поиска ассоциаций фенотипа и генотипа.

ВЫВОДЫ

1. Дети-гетерозиготы с мутацией V281L, обуславливающей возникновение неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников, в детской популяции коренных малочисленных народностей Крайнего Севера встречаются со средней частотой 2,4 : 100. Наиболее широко мутация распространена в популяции чукчей (5,1 : 100) и юкагиров (5,0 : 100), проживающих на территории Республики Саха (Якутия).
2. Дети-гетерозиготы с мутацией nt656g, обуславливающей классическую форму врожденной гиперплазии надпочечников, встречаются со средней частотой 0,4 : 100. В популяции эвенов частота гетерозигот значительно больше (2,4 : 100).
3. Выявленные мутации являются семейными, они ассоциированы с местом проживания, их частота коррелирует с численностью этнической группы, что косвенно подтверждает социальную значимость близкородственных браков.
4. Дети-гетерозиготы, принадлежащие к этническим группам коренных малочисленных народностей Крайнего Севера, не имеют маркерных фенотипических признаков наличия мутации, лежащей в основе врожденной гиперплазии надпочечников.

Работа выполнена при поддержке грантов Mount Sinai School of Medicine и Rock Foundation (NYC, USA)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Т.Е., Яковлева С.Я., Томский М.И., Николаева Л.А., Часнык В.Г., Шадрин В.П. Распространен-

ность врожденной дисфункции коры надпочечников в детской популяции Республики Саха (Якутия). Дальневосточный медицинский журнал. 2008; 2: 77–8.

2. Воронцов И.М., Иванова Т.И., Шеповалов В.В. Автоматизированные системы многопрофильной ранней диагностики детских заболеваний. СПб. 1993.
3. Кураева М.А., Кузнецова Э.С., Духарева О.В. и соавт. Эпидемиология дефицита 21-гидроксилазы у детей. Достижения науки в практику детского эндокринолога. Москва. 2005.
4. Максимова Н.Р., Пузырев В.П. Этнотипические наследственные болезни у якутов. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей Севера». Якутск. 2008: 91–4.
5. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Южакова Н.Ю., Баркова Т.В., Михальчук В.В. Результаты неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников. Проблемы эндокринологии. 2006; 4: 31.
6. Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р. О состоянии и перспективах развития медико-генетической службы. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции. Якутск. 2007; 222–3.
7. Часнык В.Г., Синельникова Е.В., Аврусин С.Л. Опыт технического фотографирования в определении антропометрических характеристик ребенка. Якутский медицинский журнал. 2005; 4: 30–2.
8. Cigdem Binay, Enver Simsek, Oguz Cilingir, Zafer Yuksel, Ozden Kutlay, Sevilhan Artan. Adrenal Hyperplasia in Turkish Children Presenting with Premature Pubarche, Hirsutism, or Oligomenorrhoea. International Journal of Endocrinology. Volume 2014 (2014), Article ID 768506: 7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/768506/>(accessed 20.10.2014).
9. Deneuve C., Tardy V., Dib A. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 207–13.
10. Dolzan V., Solvom J., Fekete G., Kovacz J., Rakosnikova V., Votava F., Lebl J., Pribilincova Z., Baumgartner-Parzer S.M., Riedl S., Waldhauser F., Frisch H., Stopar-Obreza M., Krzisnik C., Battelino T. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2005; 153 (1): 99–106.
11. Guy Van Vliet, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathy: rationale, methods and results. Seminars in Neonatology. 2004; 9:75–85.
12. Hsien-Hsiung Lee, Jing-Mei Kuo, Hsiang-Tai Chao et al. Analysis and Prenatal Diagnosis of Congenital

- Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in Chinese. *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85 (2): 597–600.
13. Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S. et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 1982; 55: 817–27.
 14. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Adv. Hum. Genet*. 1991; 20: 1–68.
 15. New M.I., Gertner J.M., Speiser P.W. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol. Invest*. 1989; 12: 91–5.
 16. New M.I. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006; 91: 4205–14.
 17. Pang S.Y., Lerner A.J., Stoner E. et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985; 60: 428–39.
 18. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N., Jones D.W., Kurtz T., Sheps S.G., Roccella E.J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111 (5): 697–716.
 19. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet*. 1985; 37: 650–67.
 20. Speiser P.W., New M.I., Tannin G.M. et al. Genotype of Yupik Eskimos with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Hum. Genet*. 1992; 88: 647–8.
 21. Speiser P., White P. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349: 76–788.
 22. Tanner J.M. *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962. Available from: <http://netscut.templaro.com/adolescent/tannerstaging.html> (accessed 21.10.2014).
 23. Tusie-Luna M.T., White P.C. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 10796–800.
 24. Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLoS Genet* 3 (11): e185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185 Available from: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0030185> (accessed 21.10.2014).
 25. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocr. Rev*. 2000; 21: 245–91.
 26. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1995; 80: 2322–9.
 27. Zerah M., Ueshiba H., Wood E. et al. Prevalence of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1990; 70: 1662–7.

REFERENCES

1. Burtseva T.E., Yakovleva S.Ya., Tomskiy M.I., Nikolaeva L.A., Chasnyk V.G., Shadrin V.P. Rasprostranennost' vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov v detskoy populyatsii Respubliki Sakha (Yakutiya) [The prevalence of congenital dysfunction of the adrenal cortex in the pediatric population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 2: 77–8. (in Russian).
2. Vorontsov I.M., Ivanova T.I., Shepovarov V.V. Avtomatizirovannye sistemy mnogoprofil'noy ranney diagnostiki detskikh zbolevaniy [Automated systems multidisciplinary early diagnosis of childhood diseases]. SPb. 1993. (in Russian).
3. Kuraeva M.A., Kuznetsova E.S., Dukhareva O.V. i soavt. Epidemiologiya defitsita 21-gidroksilazy u detey. Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa [Epidemiology of deficiency of 21-hydroxylase in children. Scientific achievements into practice pediatric endocrinologist]. Moskva. 2005. (in Russian).
4. Maksimova N.R., Puzyrev V.P. Etnospetsificheskie nasledstvennye bolezni u yakutov [Etnopoliticheskie hereditary disease in Yakuts]. *Sbornik nauchnykh trudov mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'ye detey Severa»*. Yakutsk. 2008: 91–4. (in Russian).
5. Suplotova L.A., Khramova E.B., Makarova O.B., Yuzhakova N.Yu., Barkova T.V., Mikhalyuk V.V. Rezul'taty neonatal'nogo skrininga vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov [The results of neonatal screening of congenital dysfunction of the adrenal cortex]. *Problemy endokrinologii*. 2006; 4: 31. (in Russian).
6. Sukhomyasova A.L., Nogovitsyna A.N., Maksimova N.R. O sostoyanii i perspektivakh razvitiya mediko-geneticheskoy sluzhby [Status and prospects of development of medical genetic services]. *Sbornik nauchnykh trudov mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Yakutsk. 2007; 222–3. (in Russian).
7. Chasnyk V.G., Sinelnikova E.V., Avrusin S.L. Opyt tekhnicheskogo fotografirovaniya v opredelenii antropometricheskikh kharakteristik rebenka [The technical

- experience of photographing in determining anthropometric characteristics of the child]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 4: 30–2. (in Russian).
8. Cigdem Binay, Enver Simsek, Oguz Cilingir, Zafer Yuksel, Ozden Kutlay, Sevilhan Artan. Adrenal Hyperplasia in Turkish Children Presenting with Premature Pubarche, Hirsutism, or Oligomenorrhoea. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2014 (2014), Article ID 768506: 7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/768506/> (accessed 20.10.2014).
 9. Deneux C., Tardy V., Dib A. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 207–13.
 10. Dolzan V., Solvom J., Fekete G., Kovacz J., Rakosnikova V., Votava F., Lebl J., Pribilincova Z., Baumgartner-Parzer S.M., Riedl S., Waldhauser F., Frisch H., Stopar-Obreza M., Krzysnik C., Battelino T. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153 (1): 99–106.
 11. Guy Van Vliet, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Seminars in Neonatology*. 2004; 9:75–85.
 12. Hsien-Hsiung Lee, Jing-Mei Kuo, Hsiang-Tai Chao et al. Analysis and Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in Chinese. *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85 (2): 597–600.
 13. Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S. et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1982; 55: 817–27.
 14. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 1–68.
 15. New M.I., Gertner J.M., Speiser P.W. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 1989; 12: 91–5.
 16. New M.I. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4205–14.
 17. Pang S.Y., Lerner A.J., Stoner E. et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 428–39.
 18. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N., Jones D.W., Kurtz T., Sheps S.G., Roccella E.J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111 (5): 697–716.
 19. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am.J. Hum Genet.* 1985; 37: 650–67.
 20. Speiser P.W., New M.I., Tannin G.M. et al. Genotype of Yupik Eskimos with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Hum. Genet.* 1992; 88: 647–8.
 21. Speiser P., White P. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N. Engl.J. Med.* 2003; 349: 76–788.
 22. Tanner J.M. *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962. Available from: <http://netscut.templaro.com/adolescent/tannerstaging.html> (accessed 21.10.2014).
 23. Tusie-Luna M.T., White P.C. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 10796–800.
 24. Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLoS Genet* 3 (11): e185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185 Available from: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0030185> (accessed 21.10.2014).
 25. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocr. Rev.* 2000; 21: 245–91.
 26. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2322–9.
 27. Zerah M., Ueshiba H., Wood E. et al. Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 1662–7.

◆ Информация об авторах

Яковлева Светлана Яновна — канд. мед. наук, заведующая лабораторией мониторинга состояния здоровья детей. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: yanovnas@rambler.ru.

Yakovleva Svetlana Yanovna — MD, PhD, Children's Health Monitoring Laboratory. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: yanovnas@rambler.ru.

Бурцева Татьяна Егоровна — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Шадрин Виктор Павлович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: vitusha@rambler.ru.

Синельникова Елена Владимировна — д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Аврусин Сергей Львович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Дьячков Алексей Николаевич — ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4.

Кононова Ольга Анатольевна — канд. мед. наук, заведующая стационаром кратковременного пребывания. Консультативно-диагностический центр СПбГПМУ. 194100, Санкт-Петербург, ул. Александра Матросова, д. 22. E-mail: 7435020@gmail.com.

Юрьева Виктория Вадимовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Николаева Людмила Алексеевна — канд. мед. наук, директор. Педиатрический центр ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-НЦМ». 677010, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: NLA20NCM@yandex.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р. мед. наук., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Burtseva Tatiana Egorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director Research. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Shadrin Viktor Pavlovich — MD, PhD, Senior Researcher. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: vitusha@rambler.ru.

Sinel'nikova Elena Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Avrusin Sergei Lvovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

D'yachkov Alexei Nikolaevich — Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia.

Kononova Olga Anatolyevna — MD, PhD, Inpatient Department, Head. Diagnostic centre of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 22, Aleksandra Matrosova St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: 7435020@gmail.com.

Yur'yeva Victoria Vadimovna — MD, PhD, Chair of Outpatient Services, Assistant professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia.

Nikolaeva Lyudmila Alexeevna — MD, PhD, director. Pediatric Diagnostic Centre "Republican Hospital N 1 — National Centre of Medicine". 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: NLA20NCM@yandex.ru.

Chasnyk Vyacheslav Grigorievich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chair of Hospital Pediatrics, Head. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *LTF* И *GDF-9* У МЛЕКОПИТАЮЩИХ (*BOS TAURUS L*) МЕТОДОМ ПЦР-ПДРФ АНАЛИЗА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

© С. Н. Прошин¹, Е. С. Усенбеков², Е. Ш. Шакибаев², Ж. Ж. Бименова², Р. М. Жумаханова², Р. И. Глушаков¹, Н. И. Дементьева³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²Казахский национальный аграрный университет, Алматы;

³ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Установлена тесная взаимосвязь между полиморфизмом гена лактоферрина (LTF) с заболеваемостью маститом и содержанием соматических клеток в молоке у млекопитающих. Продукты гена лактоферрина связаны с устойчивостью к ряду заболеваний, и прежде всего, к маститам. Лактоферрин (LTF) – многофункциональный малый гликопротеин молока, основная функция которого – защита молочной железы. Считается, что можно использовать генетические варианты лактоферрина в качестве ДНК-маркера для прогнозирования содержания соматических клеток в молоке и заболеваемости маститом: аллель А гена *LTF* связан с заболеваемостью маститом у таких млекопитающих как коровы. Также установлено влияние полиморфизма генов *BMP 15* и *GDF9* у овец на количество овулируемых фолликулов и уровень овуляции. Так, аллели гена, Bone morphogenetic protein – *BMP 15* у овец, оказывают влияние на процесс фолликулогенеза и гетерозиготные овцы по данному локусу овулируют с двумя–тремя ооцитами. Авторы данного исследования рекомендуют использовать полиморфизм гена *BMP 15* у овец в качестве ДНК маркера для повышения плодовитости животных в овцеводстве. Известно, что продукты гена *GDF9* контролируют процесс роста и развития фолликулов у коров. Полиморфизм данного гена хорошо исследован в медицине, у женщин, имеющих мутацию в кодирующей части гена *GDF9* встречаются признаки преждевременного угасания функции яичников. Изучение полиморфизма гена лактоферрина имеет теоретическое и прикладное значение, так как существует положительная корреляция между содержанием в молоке соматических клеток и генетическими вариантами лактоферрина. Таким образом, авторы работы предлагают использовать полиморфизм гена *GDF9* у коров в качестве ДНК маркера для прогнозирования репродуктивной функции у млекопитающих. Цель работы: изучение полиморфизма ДНК генов *LTF*, *GDF9* и выявление животных с желательным генотипом по изучаемым локусам, как перспективной модели для поиска новых фармакологических средств.

Ключевые слова: ДНК маркеры, *GDF9*, лактоферрин.

INVESTIGATION OF *LTF* AND *GDF-9* GENE POLYMORPHISM AND IN MAMMALS (*BOS TAURUS L*) BY PCR-RFLP ANALYSIS FOR PHARMACOGENETICS

© S. N. Proshin¹, E. S. Usenbekov², E. Sh. Shakibaev², Zh. Zh. Bimenova², R. M. Zhumakhanova², R. I. Glushakov¹, N. I. Dement'yeva³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Kazakh National Agrarian University, Republic of Kazakhstan;

³Federal research institute for farm animal genetics and breeding, Russia

Abstract. It has been established the close relationship between gene polymorphism of lactoferrin (LTF) with an incidence of mastitis and somatic cell counts in milk of mammals. Lactoferrin gene products are associated with resistance to several diseases, and particularly for mastitis. Lactoferrin (*LTF*) is a multifunctional small glycoprotein of milk. Its main function is to protect the breast. It is considered that genetic variants of DNA lactoferrin could be used as a marker for the prediction of somatic cells in milk and mastitis incidence. Allele A of *LTF* gene is associated with the incidence of mastitis in mammals such as cows. It has also been established that the polymorphism of *BMP15* and *GDF9* genes of sheep influence the number and rate of ovulation. Thus the alleles of Bone morpho-genetic protein (*BMR15*) gene influence the process of folliculogenesis in sheep. Sheep heterozygous on this locus ovulate two or three oocytes. The authors of this study recommend the use of polymorphism *BMP15* gene as DNA markers to increase fertility in sheep. It is well known that products of *GDF9* gene control the process of growth and development of follicles in cows. Polymorphisms

of the gene is well studied in medicine. Women who have a mutation in the coding region of the gene *GDF9* found signs of premature ovarian failure. The study of lactoferrin gene polymorphism has theoretical and practical importance since there is a positive correlation between the content in milk of somatic cells and genetic variants of lactoferrin. Thus, the authors suggest the use of *GDF9* gene polymorphism in cows as a DNA marker for the prediction of reproductive function in mammals. The aim: to study DNA polymorphism of genes *LTF*, *GDF9* and identified animals (*Bos Taurus L*) with the desired genotype for the studied loci to build model for searching new pharmacological agents.

Key words: DNA markers; lactoferrin and *GDF9* genes.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Исследованиями установлена тесная взаимосвязь между полиморфизмом гена лактоферрина (*LTF*) с заболеваемостью маститом, содержанием соматических клеток в молоке. Продукты гена лактоферрина связаны с устойчивостью к заболеваниям, прежде всего, к маститам. Лактоферрин крупного рогатого скота (*LTF*) — многофункциональный малый гликопротеин молока, основная функция которого — защита молочной железы [2]. Ген *LTF* локализован на хромосоме 22q24, состоит из 17 экзонов и полная последовательность гена 34,5 тыс п.н. Исследованиями ученых установлена частота генетических вариантов AA, BB и AB лактоферрина у коров голштинской породы, 32,5, 10 и 57,5% соответственно. Авторы рекомендуют использовать генетические варианты лактоферрина в качестве ДНК маркера для прогнозирования содержания соматических клеток в молоке и заболеваемости маститом, аллель А гена *LTF* связана с заболеваемостью маститом у коров [3]. Также, установлено влияние полиморфизма генов *BMP 15* и *GDF9* у овец на количество овулируемых фолликулов и уровень овуляции. Так, аллели гена, Bone morphogenetic protein — *BMP 15* у овец, оказывают влияние на процесс фолликулогенеза и гетерозиготные овцы по данному локусу овулируют с двумя-тремя ооцитами. Авторы данного исследования рекомендуют использовать полиморфизм гена *BMP 15* у овец в качестве ДНК маркера для повышения плодовитости животных в овцеводстве [1].

В 2013 году появилось первое сообщение о полиморфизме гена *GDF9* (Growth differentiation factor 9) у *Bos Taurus L* и о связи аллелей данного гена с выходом пригодных для трансплантации эмбрионов у животных-доноров, с общим количеством эмбрионов. Ген *GDF9* у *Bos Taurus L* имеет длину 3824 пар нуклеотидов, экзонная часть гена оказалась консервативной и не имеет мутации, а в интронной части обнаружены две точечные мутации. Известно, что продукты гена *GDF9* контролируют процесс роста и развития фолликулов у коров. Полиморфизм данного гена хорошо исследован в медицине, у женщин, имеющих мутацию в кодирующей части гена *GDF9* встречаются признаки преждевре-

менного угасания функции яичников [4, 5]. Китайскими учеными установлено, что высокий выход качественных эмбрионов для трансплантации был у коров-доноров с генотипом A485TT, также была выявлена положительная корреляция с общим количеством эмбрионов и генотипом коров-доноров A625AA. Изучение полиморфизма гена лактоферрина имеет теоретическое и прикладное значение, так как существует положительная корреляция содержанием в молоке соматических клеток и с генетическими вариантами лактоферрина.

Таким образом, авторы работы предлагают использовать полиморфизм гена *GDF9* у коров в качестве ДНК маркера для прогнозирования репродуктивной функции у *Bos Taurus L*.

Цель работы: изучение полиморфизма ДНК генов *LTF*, *GDF9* и выявление животных с желательным генотипом по изучаемым локусам, как перспективной модели для поиска новых фармакологических средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 88 коровах голштинской породы племенного хозяйства ТОО «Байсерке-Агро» Талгарского района Алматинской области. Кровь для анализа брали из яремной вены в вакуумную пробирку с антикоагулянтом — ЭДТА. Работу проводили в учебно-научно-диагностической лаборатории Казахстанско-Японского инновационного центра КазНАУ. ДНК из крови выделяли с помощью набора «ДНК сорб В».

Для детекции полиморфизма гена *LTF* использовали следующую пару праймеров:

F — 5'-GCCTCATGACAACCTCCCACAC-3',

R 5'-CAGGTTGACACATCGGTTGAC-3'.

Условия проведения ПЦР: денатурация при 94 °C — 45 сек, отжиг праймеров — 62 °C 45 сек и элонгация при температуре 72 °C 45 сек и количество циклов 35–40. Объем реакционной смеси: 50 мкл, имеющий следующий состав: 5 мкл 10×ПЦР буфера, 1,5 mM MgCl₂, 2,5 мкл 25 мкМ прямого и обратного праймеров, 5 мкл 0,2 mM концентрации каждого dNTP, 0,5 мкл фермента Taq Polymerase с активностью 5u/μl, 5 мкл ДНК и 26,5 мкл дистиллированной воды.

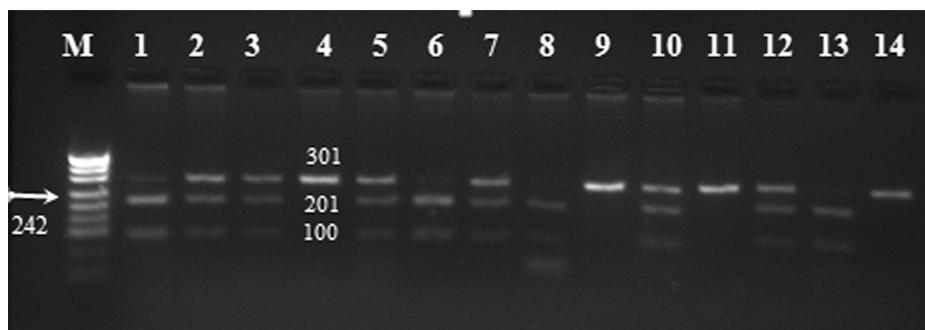


Рис. 1. Электрофореграмма ампликата гена *LTF* после рестрикции эндонуклеазой *EcoRI*

Для генотипирования по локусу лактоферрина используется эндонуклеаза *EcoRI*, которая имеет сайт рестрикции *GAATTC* и продукт ампликации длиной 301 п. н. после рестрикции ампликата рестриктазой *EcoRI* образуются два фрагмента длиной 201 п. н. и 100 п. н. Как видно электрофореграмме, лунка 1 — ДНК маркер, лунки 1, 6, 8, 13 животные с генотипом АА, лунки 2, 3, 5, 7, 10, 12 с генотипом АВ и лунки 4, 9, 14 с генотипом ВВ (рис. 1).

Для ампликации нужного фрагмента гена *GDF9* А485Т были использованы праймеры, разработанные авторами Tang K. Q. и др. (2013), которые имеют следующие последовательности:

прямые F 5'-AGGGAAGAAGAAAGATCTTTTGC-3'
обратные R: 5'-TCTACCCAGGCTTTAGTCCC-3'.

Использование данной пары праймеров позволяет амплифицировать участок гена *GDF9* длиной 208 пар нуклеотидов. В данном случае для генотипирования животных применяется рестриктаза *NsiI*, которая имеет сайт рестрикции *ATGCA/T*.

Для детекции второй точечной мутации в интронной части изучаемого гена А625Т нами были использованы праймеры:

прямые F: 5'-ATGCCCTCATGGGTTGATGTAGGCTA-3'
обратные R: 5'-CTCCCATCTCTCATACACACAAG-3'.

Комплементарность последовательностей вышеуказанных праймеров нами были проверены с помощью компьютерной программы, обе пары праймеров оказались комплементарными исследуемому участку гена *GDF9*. Рестрикцию продукта ПЦР во втором опыте проводили с помощью рестриктазы *DraI*, которая имеет сайт рестрикции *TTT/AAA*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего генотипировано 88 животных (голштинская порода) ТОО «Байсерке-Агро», частота генетических вариантов по локусу лактоферрина составила: с генотипом АА — 28 животных (31,8%), АВ — 54 животных (61,3%) и ВВ — 6 животных (6,8%). Диагностику на субклинический мастит проводили методом подсчета соматических кле-

ток в молоке коров с помощью прибора Fossomatic 5000 и димастиновой пробы, по результатам исследования у 12 животных был выявлен субклинический мастит. Они имели гетерозиготный генотип АВ по локусу лактоферрина и полученные результаты соответствуют литературным данным.

Так, по локусам А485Т и А625Т гена фактора роста и дифференцировки (*GDF9*) у исследуемой популяции животных выявлены все три генетических варианта генотипа, однако из-за небольшой не выявлена корреляция между генетическими вариантами гена *GDF9* и репродуктивной функцией у *Bos Taurus L*.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования по изучению полиморфизма гена лактоферрина у млекопитающих (*Bos Taurus L*), показывают, что существует положительная корреляционная связь между генетическим вариантом АВ лактоферрина и заболеваемостью субклиническим маститом. Использование метода полимеразной цепной реакции совместно с ПДРФ позволяет в течение 5–6 часов провести генотипирование животных по локусам А485Т и А625Т гена фактора роста и дифференцировки (*GDF9*). Таким образом, представляется перспективным поиск фармакологических средств на основе новых данных о полиморфизме генов лактоферрина и фактора роста и дифференцировки (*GDF9*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Barzegari A., Atashpaz S., Ghabili K., Nemati Z., et al. Polymorphisms in *GDF9* and *BMP15* associated with fertility and ovulation rate in Moghani and Ghezel sheep in Iran. *Reprod. Domest. Anim.* 2010; 45: 666–9.
2. Sharifzaden A., Doosti A. Study of Lactoferrin Gene Polymorphism in Iranian Holstein Cattle Using PCR-RFLP Technique. *Global Veterinaria.* 2011; 6 (6): 530–6.

3. Schwerin M., Toldo S.S., Eggen A., Brunner R.M., Seyfert H.M., Fries R. The bovine lactoferrin gene (LTF) maps to chromosome 22 and syntenic groupU12. *Mammalian Genome*. 1994; 5, 486–9.
4. Tang K.Q., Yang W.C., Li S.J. and Yang L.G. Polymorphisms of the bovine growth differentiation factor 9 gene associated with superovulation performance in Chinese Holstein cows. *Genetics and Molecular Research*. 2013; 12 (1): 390–9
5. Wang T.T., Wu Y.T., Dong M.Y., Sheng J.Z. et al. G546A polymorphism of growth differentiation factor-9 contributes to the poor outcome of ovarian stimulation in women with diminished ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2490–2.

◆ Информация об авторах

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Усенбеков Есенгали Серикович – канд. биол. наук, доцент, заведующий, кафедра клинической ветеринарной медицины. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8, Республика Казахстан. E-mail: usen03@mail.ru.

Шакибаев Ерден Бахитбекович – аспирант, кафедра клинической ветеринарной медицины. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8, Республика Казахстан. E-mail: shakibaev.erden@mail.ru.

Бименова Жанат Жолшыбайкызы – аспирант, кафедра клинической ветеринарной медицины. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8, Республика Казахстан. E-mail: 070702007@mail.ru.

Жумаханова Раиса Мухамедияровна – старший преподаватель, кафедра акушерства, хирургии и биотехнологии воспроизводства. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8, Республика Казахстан. E-mail: usen03@mail.ru.

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Дементьева Наталья Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отдел биотехнологии, лаборатория молекулярной цитогенетики. ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных» Минздрава России. 196601, Пушкин, Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 55а. E-mail: dementevan@mail.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich – MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Usenbekov Essengali Serikovich – PhD, Associate Professor, Head. Department of Clinical Veterinary Medicine. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya prospect, Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: usen03@mail.ru.

Shakibaev Erden Bakhitbekovich – Postgraduate Student. Department of Clinical Veterinary Medicine. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya prospect, Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: shakibaev.erden@mail.ru.

Bimenova Zhanat Zholshybaikyzy – Postgraduate Student. Department of Clinical Veterinary Medicine. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya prospect, Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: 070702007@mail.ru.

Zhumakhanova Raisa Mukhamediyarovna – Senior teacher. Department of Obstetrics, Surgery and Reproduction Biotechnology. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya prospect, Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: usen03@mail.ru.

Glushakov Ruslan Ivanovich – MD, PhD, Associate Professor. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Dement'eva Natal'ya Viktorovna – PhD, Senior researcher. Department of pharmacology. Department of biotechnology of the Laboratory of molecular cytogenetics. Federal research institute for farm animal genetics and breeding. 55a, Moskovskoye shosse, Pushkin, St. Petersburg, 196601, Russia. E-mail: dementevan@mail.ru.

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИГИПОКСАНТОВ МЕТАПРОТА И ЭТОМЕРЗОЛА В МОДЕЛИ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

© В. В. Воробьева¹, И. В. Зарубина², П. Д. Шабанов², С. Н. Прошин³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Анализ причин поступления детей в реанимационное отделение свидетельствует о том, что отравления являются одной из значимых причин жизнеугрожающих состояний в детском возрасте. В структуре отравлений доминируют отравления лекарственными препаратами и этиловым спиртом. Нередки полимедикаментозные отравления, а также случаи преднамеренного самоотравления подростков. Опасна не только токсикогенная фаза отравления различными химическими соединениями, но и ее отдаленные последствия. В качестве последствий острых отравлений у детей описаны симптомы цереброастении, минимальной мозговой дисфункции, сосудистые расстройства, нарушения терморегуляции, судорожный синдром, нарушения зрения, гепато- и нефропатии, дисфункция коры надпочечников. Вышеизложенные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования токсикологической помощи, как при проведении реанимационных мероприятий, так и в фазу отдаленных последствий, скорейшее устранение которых сохраняет возможность развития ребенка, соответственно возрасту. Изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия токсиканта с органами и тканями животных в эксперименте позволяет выявлять адаптивные и компенсаторные механизмы, обеспечивающие устойчивость основных функций организма к повреждающему действию ксенобиотиков. Изучение молекулярных и клеточных механизмов действия экзогенных химических факторов различной природы определяет точки-мишени для воздействия фармакологических средств. Учитывая то, что обязательным патогенетическим компонентом процесса интоксикации является гипоксия, то в данном исследовании на модели отравления этиленгликолем в качестве защитных фармакологических средств были использованы прямые антигипоксантами 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и 5-этокси-2-этилтиобензимидазол (этомерзол). Цель исследования. Оценить антигипоксический, антиоксидантный и актопротекторные эффекты метапрота и этомерзола в модели отравления этиленгликолем.

Ключевые слова: антигипоксантами; этомерзол; метапрот; интоксикация этиленгликолем.

PROTECTIVE EFFECTS OF ANTIHYPOXIC SUBSTANCES OF METAPROT AND ETOMERZOL IN MODEL ETHYLENE GLYCOL INTOXICATION

© V. V. Vorob'yeva¹, I. V. Zarubina², P. D. Shabanov², S. N. Proshin³

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The analysis of the reasons for the children to the intensive care unit indicates that the poisoning is one of the most important cause of life-threatening conditions in childhood. The poisoning by drugs and ethanol dominates among other poisoning factors. Multiple drug poisoning is not so rare case as well as intentional self-poisoning among teenagers. It is dangerous not only toxicogenic phase of poisoning by various chemical compounds but also their long-term effects. The symptoms of cerebroasthenia, minimal dysfunction of brain, vascular disorders, violation of thermoregulation, convulsions, visual impairment, hepatopathy, nephropathy, adrenal dysfunction are discussed as the effects of acute poisoning in children. Above-mentioned facts indicate the need to improve the toxicological assistance not only during resuscitation but also in a phase of long-term effects. The as early as possible elimination of the effects of acute poisoning leaves the possibility of development of the child according to age. The study of the general laws of chemical and biological interaction of poison with organs and tissues of animals in the experiment can detect adaptive and compensatory mechanisms to ensure stability of the basic functions of the organism to the damaging effects of xenobiotics. The study of the molecular and cellular mechanisms of action of exogenous chemical factors elucidates the target points to the impact of pharmacological agents. Taking into account that the mandatory pathogenetic component of the process of

intoxication is hypoxia we used the ethylene glycol poisoning model to test direct antihypoxants 2-ethylbenzimidazole hydrobromide (metaprot) and 5-ethoxy-2-ethylbenzimidazole (etomerzol). Aim: to estimate antihypoxic and antioxidant effects of actoprotective substances as metaprot and etomerzol in the model of ethylene glycol poisoning.

Key words: antihypoxic substances; metaprot; etomerzol; model of ethylene glycol intoxication.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ причин поступления детей в реанимационное отделение свидетельствует о том, что отравления являются одной из значимых причин жизнеугрожающих состояний в детском возрасте. В структуре отравлений доминируют отравления лекарственными препаратами (46,6%) случаев, этиловым спиртом — 31,4%, средствами бытовой химии — 8,4%, прочими химическими соединениями — 13,6% случаев [1]. Нередки полимедикаментозные отравления, а также случаи преднамеренного самоотравления подростков [16]. Опасна не только токсикогенная фаза отравления различными химическими соединениями [2, 14, 20], но и ее отдаленные последствия. В качестве последствий острых отравлений у детей описаны симптомы церебростении, минимальной мозговой дисфункции, сосудистые расстройства, нарушения терморегуляции, судорожный синдром, нарушения зрения, гепато- и нефропатии, дисфункции коры надпочечников. Вышеизложенные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования токсикологической помощи, как при проведении реанимационных мероприятий, так и в фазу отдаленных последствий, скорейшее устранение которых сохраняет возможность развития ребенка, соответственно возрасту [7]. Изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия токсиканта с органами и тканями животных в эксперименте позволяет выявлять адаптивные и компенсаторные механизмы, обеспечивающие устойчивость основных функций организма к повреждающему действию ксенобиотиков [12]. Изучение молекулярных и клеточных механизмов действия экзогенных химических факторов различной природы определяет точки-мишени для воздействия фармакологических средств. Учитывая то, что обязательным патогенетическим компонентом процесса интоксикации является гипоксия [13], то в данном исследовании на модели отравления этиленгликолем [11] в качестве защитных фармакологических средств были использованы прямые антигипоксанты 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и 5-этокси-2-этилтиобензимидазол (этомерзол) [9, 15, 18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антигипоксический, антиоксидантный и актопротекторные эффекты метапрота и этомерзола в модели отравления этиленгликолем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В моделировании острой интоксикации этиленгликолем было использовано 75 беспородных белых крыс-самцов массой 180–200 г. За 24 ч до опытов кормление животных, находившихся на свободном режиме, прекращали. Изучаемый токсический агент вводили однократно внутривенно в дозе 1,0 ЛД₅₀.

В качестве основного показателя токсичности использовали среднесмертельные дозы яда (ЛД₅₀), равные для этиленгликоля — 692,8 ± 35,2 мг/кг. Расчет 1,0 ЛД₅₀ производили методом наименьших квадратов пробит-анализа кривых летальности по В.Б. Прозоровскому [19] и табличными методами определения средней эффективности дозы или среднего времени выживания. Забор крови осуществляли у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) животных из брюшной аорты или нижней полой вены. Оценку физической выносливости при интоксикации на фоне защиты антигипоксантами в дозах 25 мг/кг (метапрот) и 50 мг/кг (этомерзол) осуществляли по плавательной пробе с отягощением [3], оценивая время удержания на плаву (ВУП). Результаты пробы выражали в процентах от уровня показателя у интактных крыс. Тестирование проводили на 1-е, 3-е и 7-е сут после отравления.

Биохимические показатели крови измеряли на анализаторе Sapphire 400 (Япония). В крови контрольных и животных, подвергнутых интоксикации, изучали активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего белка, креатинина, азота мочевины, калия и натрия сыворотки на 1-е, 3-е и 7-е сут после отравления.

Активность процессов свободнорадикального окисления [8] оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА); функцию антиоксидантной системы — по концентрации восстановленного глутатиона (ВГ). Интегративную оценку эндогенной интоксикации осуществляли, вычисляя лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому О.В. и Кальф-Калифу Я.Я. [10, 17].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA for Windows 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому (t-критерий Стьюдента) или непараметрическому (U-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отравление этиленгликолем приводит к выраженному снижению физической работоспособности крыс (рис. 1). С 3-х сут. отмечается эффект восстановления физической работоспособности в группах животных с фармакологической защитой; к 5-м сут. ВУП при использовании метапрота и этомерзоза составило соответственно $50,3 \pm 3,51\%$ и $53,5 \pm 3,24\%$, что достоверно выше контроля — $37,5 \pm 1,94\%$ ($p < 0,05$). На 7-е сут. в группе крыс, леченных метапротом, ВУП составило $88,7 \pm 2,81\%$, а при введении этомерзоза — $94,2 \pm 2,51\%$ от физиологического уровня.

Полное восстановление физической работоспособности крыс в опытных группах отмечено к 10-м сут. после отравления, тогда как в контрольной группе крыс, подвергнутых интоксикации без фармакологической защиты к этому моменту ВУП составило лишь $66,2 \pm 2,14\%$.

Активность аминотрансфераз (рис. 2) и билирубина у отравленных животных достигала максимальных значений к 3-м сут. ($p < 0,05$). На фоне применения антигипоксантов данные показатели приходили к физиологическим значениям через 7 сут., тогда как в контрольной группе животных, подвергнутых интоксикации к 7-м сут. уровень билирубина достоверно оставался выше нормальных величин на $29,2\%$

У нелеченных животных к 7-м сут. уровень креатинина оказался на $72,3\%$ выше нормы, концентрация азота мочевины — на 158% ; в группе животных, получавших метапрот, на $23,2$ и $38,1\%$ соответственно. При использовании этомерзоза концентрация креатинина к 7-м сут. лишь на 10% выше нормы, а уровень азота мочевины на $37,7\%$. Гиперкалийемия (табл. 1) в течение всего наблюдае-

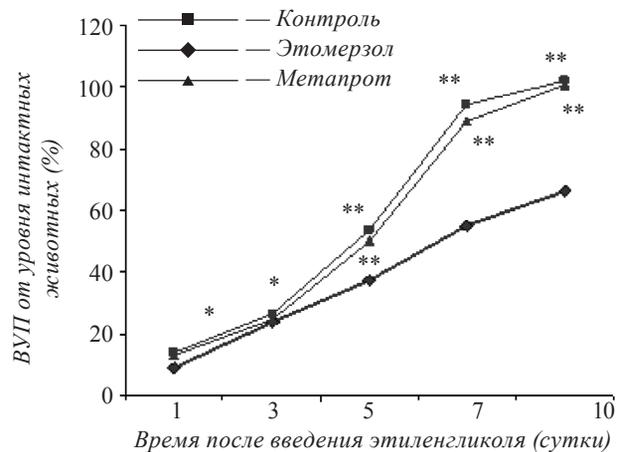


Рис. 1. Влияние метапрота и этомерзоза на восстановление физической работоспособности по данным плавательной пробы при отравлении этиленгликолем в дозе $1,0 \text{ ЛД}_{50}$ ($M \pm m$). По оси ординат — ВУП от уровня интактных животных (%), по оси абсцисс — время (сут.); * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными крысами, ** — $p < 0,05$ в сравнении с отравленными крысами

мого периода была больше выражена в контрольной группе, чем у опытных животных ($p < 0,05$).

При отравлении этиленгликолем отмечается усиление перекисного окисления липидов и снижение активности системы антиоксидантной защиты, что является основой для окислительного стресса, активации ряда киназ и каспазы-3, индукции апоптоза и реализации цитотоксичности [8].

При использовании антигипоксантов происходит постепенное снижение уровня МДА, так что на 7-е сут. в опытных группах он становится достоверно ниже уровня интактных животных ($p < 0,05$), тогда как показатель ВГ повышается.

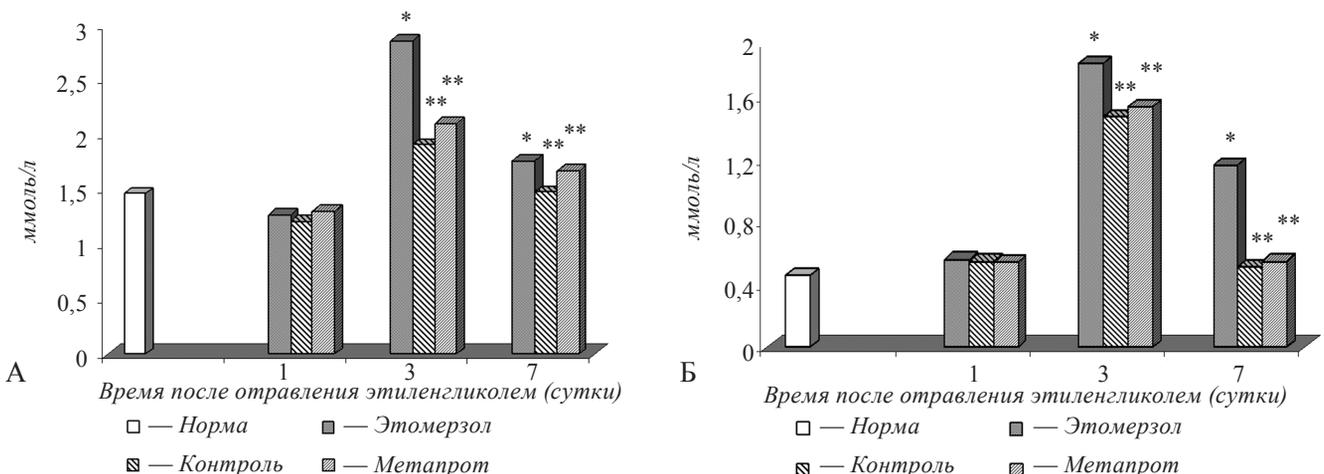


Рис. 2. Влияние метапрота и этомерзоза на показатели АсАТ (А), АлАТ (Б) (ммоль/л) крови при интоксикации этиленгликолем ($M \pm m$); * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными крысами, ** — $p < 0,05$ в сравнении с отравленными крысами

Таблица 1

Биохимические показатели крови при интоксикации этиленгликолем и применении метапрота и этомерзола

| Показатели | Время после введения яда (сут.) | Нормальные величины | Контроль | Антигипоксанты | |
|------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| | | | | Этомерзол | Метапрот |
| Азот мочевины, ммоль/л | 1 | 7,38±0,57 | 15,93±2,23* | 17,10±3,21 | 16,71±3,30 |
| | 3 | | 23,44±2,92* | 21,95±2,91 | 20,92±2,90 |
| | 7 | | 18,71±0,91* | 10,53±1,73** | 10,12±1,24** |
| Калий, ммоль/л | 1 | 5,36±0,41 | 7,94±0,31* | 6,85±0,51** | 7,30±0,61** |
| | 3 | | 7,80±0,27* | 6,72±0,31** | 6,94±0,51** |
| | 7 | | 6,44±0,17* | 5,74±0,29** | 5,91±0,27** |
| Натрий, ммоль/л | 1 | 141,2±2,3 | 155,2±0,4* | 143,2±0,5** | 144,1±1,3** |
| | 3 | | 136,6±1,6* | 140,6±0,9 | 136,5±0,8 |
| | 7 | | 142,6±3,4 | 138,9±1,1 | 137,3±1,5 |

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными крысами; ** — $p < 0,05$ в сравнении с отравленными крысами

Отравление этиленгликолем приводит к развитию выраженной эндогенной интоксикации (рис. 3). В группах животных с фармакологической защитой степень выраженности эндогенной интоксикации достоверно ниже контроля ($p < 0,05$) в 1-е и 3-и сут. после отравления, а к 7-м сут. лейкоцитарный индекс интоксикации не отличался от нормы.

Интоксикация этиленгликолем снижает переносимость физической нагрузки, очевидно вследствие нарушения микроциркуляции, реологических свойств крови, газообмена тканей. Отклонения биохимических показателей от нормального уровня на фоне воздействия этиленгликолем свидетельствуют о нефро- и гепатотропном действии яда [12].

Механизмы антитоксического действия производных тиобензидазола, способствующие восстановлению переносимости физической нагрузки, нормализации активности изученных биохимиче-

ских показателей (АсАТ, АлАТ, билирубин, креатинин, азот мочевины) и процессов перекисного окисления, разнообразны. Прежде всего, метапрот и этомерзол способны поддерживать высокий уровень синтеза АТФ при дефиците кислорода через активизацию сукцинатоксидазного пути окисления в зоне II митохондриального ферментного комплекса [9, 21]. Уменьшение разобщения окисления с фосфорилированием предотвращает низкоэнергетический сдвиг на уровне митохондрий и развитие биоэнергетической гипоксии [4, 9]. Более того, производные бензимидазола снижают расход АТФ за счет подавления нефосфорилирующих энергопродуцирующих видов окисления (микросомального, свободнорадикального) через регуляцию дыхательного контроля в митохондриях с результирующим перераспределением кислорода в мозг, почки, печень, миокард [21].

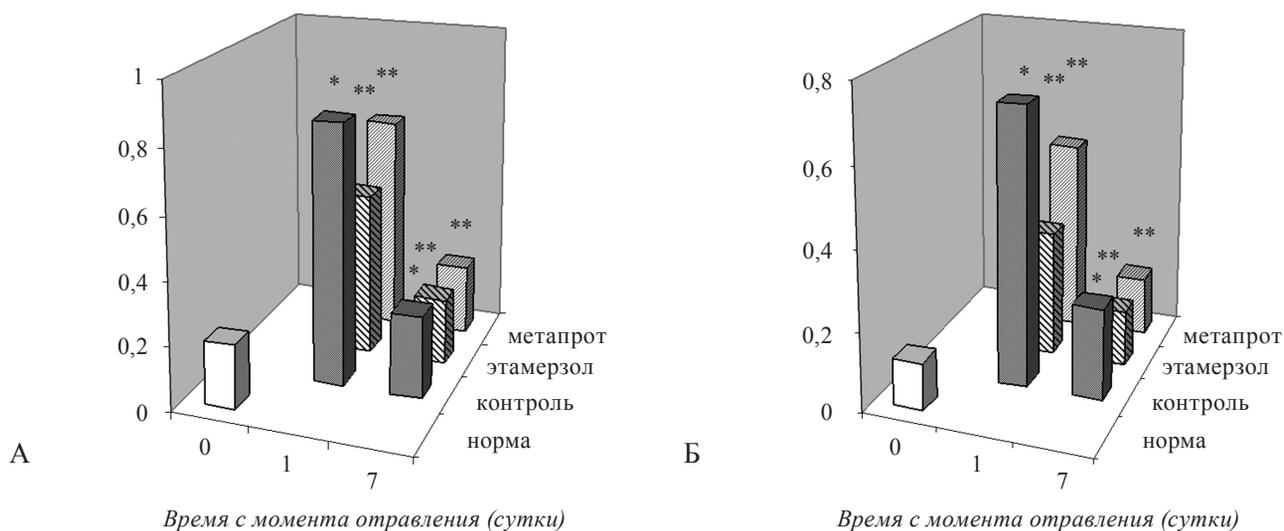


Рис. 3. Влияние метапрота и этомерзола на развитие эндогенной интоксикации при отравлении этиленгликолем в дозе 1,0 ЛД50, ЛИИ по Островскому (А) ($M \pm m$) и по Кальф-Калифу (Б) ($M \pm m$); * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными крысами, ** — $p < 0,05$ в сравнении с отравленными крысами

Немаловажную роль в антиоксидантном действии производных тиобензимидазола играет их способность тормозить образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований и усиливать синтез и активность антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутазы, в экстремальных для организма условиях [9, 17, 21].

Более быстрое восстановление показателей активности аминотрансфераз, креатинина и азота мочевины в плазме крови экспериментальных животных, получавших антигипоксанты, свидетельствуют об их органопротективном (нефро- и гепатопротективное) действии [5]. Оно обусловлено активацией синтеза митохондриальных белков [9], сохранением функциональной активности мембран и ультраструктуры клетки.

Согласно современным представлениям стрессующее воздействие любой природы реализует свое воздействие через специфический белковый фактор, индуцируемый при гипоксии HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) [22, 23, 24, 25], активирующий транскрипцию генов раннего ответа [22], выступающих в качестве регуляторов молекулярных механизмов адаптации клетки к стрессу [6]. Вследствие экспрессии мРНК генов киназ, фосфатаз, белков сплайсинга, задействованных в передаче клеточных сигналов и активации транскрипции генов под действием ростовых факторов и цитокинов, запускается синтез одной из ключевых групп адаптивных белков — белков теплового шока, (маркеров активации адаптивных процессов в клетке). Благодаря разнообразию функций они формируют универсальный неспецифический ответ клетки на такие виды стрессовых воздействий как интоксикация, инфекции, голод, гипоксия и др. [6].

Доказано, что в основе анаболического и репаративного эффекта производных тиобензимидазола лежит их способность активировать геном клеток с результирующим усилением синтеза РНК и белка наиболее выраженный в органах с короткоживущими белками (печени и почках) [18]. Короткоживущие, быстро обновляемые белки играют решающую роль в приспособительных реакциях организма: быстрое их уменьшение в тканях при экстремальных воздействиях служит пусковым фактором дезадаптации, а их усиленный синтез способствует развитию адаптивных механизмов [22, 23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и заключения. Курсовое (7 дней) применение метапрота (2-этил-

тиобензимидазола гидробромида) и этомерзола (5-этокси-2-этилтиобензимидазол в дозах 25–50 мг/кг соответственно оказывает защитное действие при интоксикации этиленгликолем, оцениваемое как по физической выносливости, так и по биохимическим показателям, характеризующим состояние паренхиматозных органов и системы крови. Как правило, положительный эффект прямых антигипоксантов начинал реализовываться на 3-и сут. после начала их назначения и был максимально выражен на 7 сут. применения препаратов. Антиоксидантное действие препаратов на систему перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему реализуется посредством нормализующего влияния на процессы свободно-радикального окисления (снижение показателей МДА и повышение уровня ВГ).

Повышение эффективности реанимационных мероприятий и лечения отравлений на этапе реабилитации возможно благодаря минимизации, прежде всего, гипоксического повреждения тканей в остром периоде интоксикации. Эта задача может быть решена в рамках концепции метаболической защиты путем применения таких препаратов, как метапрот и этомерзол (возможно в сочетании с янтарной кислотой) [4]. Их корректирующее влияние на реакции клеточного метаболизма, энергетическое обеспечение, состояние процессов перекисной окисления обеспечивает органопротективный, актопротекторный эффект и может быть использован в лечении и реабилитации детей, пострадавших от отравления различными токсикантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барачевский Ю.Е., Логваль А.А., Белых О.Ю., Низовцев О.Ю. Структура лекарственных отравлений у детей. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. СПб.; 2011.
2. Богоявленний В.Ф. Клиническая диагностика и неотложная терапия острых отравлений. М.; 2002.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск; 2000.
4. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Защитные эффекты метапрота и этомерзола в экспериментальных моделях отравлений бытовыми ядами. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012; 10 (1): 3–22.
5. Гайворонская В.В., Оковитый С.В., Нагорнев С.Н. Гепатопротекторное действие этомерзола при экспериментальной интоксикации четыреххлористым углеродом. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб.; 1994.

6. Григорьев А.И. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (10): 1041–1057.
7. Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М.: Медицина; 1989.
8. Долго-Сабуров В.Б. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола. Токсикол. вестник. 2010; 1: 17–21.
9. Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л; 2004.
10. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врач. дело. 1941; 1: 31–35.
11. Каркищенко Н.Н. От моделей на животных к альтернативным моделям в токсикологии. Токсикол. вестник. 2010; 3: 18–21.
12. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2004.
13. Лукьянова Л.Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Медицина; 2004.
14. Макаренко С.В. Клинические проявления отравлений спиртосодержащими жидкостями. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1996.
15. Миронова О.П. Этомерзол как антиоксидантное средство. Биомед. химия. 2003; 49 (5): 434–442.
16. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г. и др. Современное состояние эпидемиологии химических отравлений и токсикологической помощи населению. Токсикологический вестник. 2010; 3: 34–36.
17. Островский О.В., Стасов А.А., Гаева Л.М. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб.: ВМедА, 1994; 1: 75.
18. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средних эффективных доз токсических веществ. Труды Казанского мед. ин-та. 1976; 48: 45–48.
19. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты. Физиологически активные вещества. 1993; 25: 5–9.
20. Хальфин Р.А. Преждевременная смертность, обусловленная острыми отравлениями в Свердловской области, и ее социально-экономические последствия. Токсикол. вестник. 2008; 1: 4–8.
21. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е. Фармакологические корректоры гипоксии. СПб.: Информ-навигатор; 2010.
22. Ben-Dov C. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. J. Biol. Chem. 2008; 283 (5): 1229–1233.
23. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. Bioch. Pharmacol. 2000; 59: 47–53.
24. Stroka D.M. HIF – 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ – specific regulation under systemic hypoxia. FASEB J. 2001; 15: 2445–2453.
25. Szabo I. The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. J. Bioenerg. Biomemb. 1992; 24: 111–117.

REFERENCES

1. Barachevskiy Yu.E., Logval' A.A., Belykh O.Yu., Nizovtsev O.Yu. Struktura lekarstvennykh otravleniy u detey. Aktual'nye problemy toksikologii i radiobiologii [The structure of drug poisoning in children. Actual problems of toxicology and radiobiology]. SPb.; 2011. (in Russian).
2. Bogoyavlenny V.F. Klinicheskaya diagnostika i neotlozhnaya terapiya ostrykh otravleniy [Clinical diagnosis and emergency treatment of acute poisoning]. M.; 2002. (in Russian).
3. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.A. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism]. Chelyabinsk; 2000. (in Russian).
4. Vorob'yeva V.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. Zashchitnye efekty metaprola i etomerzola v eksperimental'nykh modelyakh otravleniy bytovymi yadami [Protective effects of metaprotol and ethomersol in experimental poisoning with household poisons]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2012; 10 (1): 3–22. (in Russian).
5. Gayvoronskaya V.V. Okovityy S.V., Nagornev S.N. Gepatotoprotektoornoe deystvie etomerzola pri eksperimental'noy intoksikatsii chetyrekhkhloriglystym uglerodom. Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy [Hepatoprotective effect ethomersol in experimental carbon tetrachloride intoxication. Antihypoxants and actoprotector: results and prospects]. SPb.; 1994. (in Russian).
6. Grigor'yev A.I. Molekulyarnye mekhanizmy adaptatsii k stressu: geny rannego otveta [Molecular mechanisms of adaptation to stress: genes early response]. Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2009; 95 (10): 1041–1057. (in Russian).
7. Gusel' V.A. Spravochnik pediatria po klinicheskoy farmakologii [Guide to the pediatrician for clinical pharmacology]. M.: Meditsina; 1989. (in Russian).
8. Dolgo-Saburov V.B. O roli okislitel'nogo stressa v formirovanii tsitotoksicheskikh effektov etanola [On the role of oxidative stress in the formation of the cytotoxic effects of ethanol]. Toksikol. vestnik. 2010; 1: 17–21. (in Russian).
9. Zarubina I.V. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular pharmacology antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L; 2004.

10. Kal'f-Kalif Ya.Ya. O leykotsitarnom indekse intoksikatsii i ego prakticheskom znachenii [About the leukocyte index of intoxication and its practical value]. Vrach. delo. 1941; 1: 31–35. (in Russian).
11. Karkishchenko N.N. Ot modeley na zivotnykh k al'ternativnym modelyam v toksikologii [From animal models to alternative models in toxicology]. Toksikol. vestnik. 2010; 3: 18–21. (in Russian).
12. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii [Fundamentals of toxicology]: Nauchno-metodicheskoe izdanie. SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant». 2004. (in Russian).
13. Luk'yanova L.D. Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty [The problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects]. M.: Meditsina; 2004. (in Russian).
14. Makarenko S.V. Klinicheskie proyavleniya otravleniy spirtsoderzhashchimi zhidkostyami [Clinical manifestations of poisoning alcohol-containing liquids]. Avtoref. dis... kand.med.nauk. SPb.; 1996. (in Russian).
15. Mironova O.P. Etomierzol kak antioksidantnoe sredstvo [Ethomiersol as antioxidant remedy]. Biomed. khimiya. 2003; 49 (5): 434–442. (in Russian).
16. Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Rozhkov P.G. i dr. Sovremennoe sostoyanie epidemiologii khimicheskikh otravleniy i toksikologicheskoy pomoshchi naseleniyu [The current state of the epidemiology of chemical poisoning and Toxicological assistance to the population]. Toksikologicheskii vestnik. 2010; 3: 34–36. (in Russian).
17. Ostrovskiy O.V., Stasov A.A., Gaeva L.M. Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy [Antihypoxants and actoprotector: results and prospects]. SPb.: VMedA, 1994; 1: 75. (in Russian).
18. Prozorovskiy V.B. Ekspres-metod opredeleniya srednikh effektivnykh doz toksicheskikh veshchestv [A rapid method for determining the average effective doses of toxic substances]. Trudy Kazanskogo med. in-ta. 1976; 48: 45–48. (in Russian).
19. Smirnov A.V. Bemetil: mekhanizm deystviya i svyazaniye s nim efekty [Bemithyl: mechanism of action and related effects]. Fiziologicheski aktivnye veshchestva. 1993; 25: 5–9. (in Russian).
20. Khal'fin R.A. Prezhdevremennaya smertnost', obuslovlennaya ostrymi otravleniyami v Sverdlovskoy oblasti, i ee sotsial'no-ekonomicheskie posledstviya [Premature mortality due to acute poisoning in the Sverdlovsk region and its socio-economic consequences]. Toksikol. vestnik. 2008; 1: 4–8. (in Russian).
21. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E. Farmakologicheskie korrektoory gipoksii [Pharmacological correctors hypoxia]. SPb.: Inform-navigator; 2010. (in Russian).
22. Ben-Dov C. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. J. Biol. Chem. 2008; 283 (5): 1229–1233.
23. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. Bioch. Pharmacol. 2000; 59: 47–53.
24. Stroka D.M. HIF – 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ – specific regulation under systemic hypoxia. FASEB J. 2001; 15: 2445–2453.
25. Szabo I. The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. J. Bioenerg. Biomemb. 1992; 24: 111–117.

◆ Информация об авторах

Воробьева Виктория Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Зарубина Ирина Викторовна – д-р биол. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Шабанов Пётр Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnsjn@rambler.ru.

Vorob'eva Viktoriya Vladimirovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of pharmacology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Zarubina Irina Viktorovna – PhD, Professor. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich – MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnsjn@rambler.ru.

ЛЕЧЕНИЕ ЗУБНЫМИ ПАСТАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У КРЫС

© Е. В. Мокренко, П. Д. Шабанов

¹Иркутский государственный медицинский университет;

²ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Резюме. Предложена модель воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта введением 2%-го водного раствора формальдегида (0,3 мл) в мягкие ткани пародонта крысам. Оценивали оксидативный статус животных, включая систему перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, которая оказалась чувствительным показателем воспалительного процесса. Показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) через 7 дней от начала воспаления были в 2–3 раза выше в сыворотке крови и тканях пародонта. Еще более чувствительной была система антиоксидантной защиты (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы), особенно в тканях. Уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови снижался с $2,02 \pm 0,09$ до $0,88 \pm 0,21$ мкмоль/мл, а активность супероксиддисмутазы сыворотки — с $0,78 \pm 0,10$ до $0,28 \pm 0,04$ А/мг белка, то есть исследованные показатели снижались в 2,5–3 раза. Аналогичную закономерность наблюдали и в мягких тканях пародонта. Содержание восстановленного глутатиона при этом снижалось в 2,1 раза, а активность супероксиддисмутазы — в 7 раз. Сделан вывод, что с помощью данной модели можно адекватно оценивать лечебно-профилактическое действие зубных паст и лекарственных препаратов, применяемых в стоматологии. В частности, зубные пасты лесмин-дент>кламин-дент>жемчуг (расположены в порядке убывающей активности) устраняют или значительно уменьшают проявления воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта у крыс, оцененные по состоянию перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: пародонт; воспаление; оксидативный стресс; зубные пасты.

TREATMENT OF INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGES OF THE SMOOTH PARODONT TISSUE WITH TOOTH PASTES IN RATS

© E. V. Mokrenko, P. D. Shabanov

¹Irkutsk State Medical University, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. A rat model of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue by means of administration of 2% formal-dehyde water solution into the smooth parodont tissues was described. The oxidative status of rats including lipid peroxidation and antioxidant defense system indexes was assessed because of their high sensitivity to inflammation process. The lipid peroxidation indexes (malonic dialdehyde and dienic conjugates level) were 2–3-fold higher in the blood serum and parodont tissue in 7 days after inflammation beginning. The system of antioxidant defense (recovered glutathione level and activity of superoxide dismutase) was more sensitive in comparison with lipid peroxidation. The recovered glutathione content in the blood serum was decreased from 2.02 ± 0.09 till 0.88 ± 0.21 $\mu\text{M}/\text{ml}$, and superoxide dismutase activity was reduced from 0.78 ± 0.10 till 0.28 ± 0.04 A/mg protein, that was these indexes were decreased in 2.5–3 times. The same regularity was observed in the smooth tissues of the parodont. The recovered glutathione level was decreased in 2.1 times and superoxide dismutase activity was reduced in 7 times. Therefore, the curative and prevention action of tooth pastes and stomatologic drugs could be assessed with this model of inflammation. In particular, the tooth pastes lesmin-dent>clamin-dent>zhemchug (in order of descending activity) attenuate or abolish signs of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue in rats assessed on lipid peroxidation and antioxidant defense system indexes.

Key words: parodont; inflammation; oxidative stress; tooth pastes.

Разработка адекватных моделей для оценки действия зубных паст и лекарственных средств, применяемых в современной стоматологии, является своевременной и актуальной проблемой. Особен-

но важна в этом случае оценка как местных изменений тканей пародонта, так и системных отклонений в функциях организма, на которые, как правило, обращают меньшее внимание [3].

Целью исследования была разработка экспериментальной модели воспалительно-дегенеративных нарушений тканей пародонта у грызунов (крыс), биохимическая характеристика и оценка действия лечебно-профилактических зубных паст на процессы воспаления в данной модели.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 144 крысах самцах Вистар массой 220–250 г. С целью воспроизведения воспалительно-дегенеративных повреждений мягких тканей пародонта крысам, наркотизированным эфиром, в наружную часть десны на уровне нижних коренных зубов вводили по 0,15 мл с каждой стороны 2%-го водного раствора формальдегида (всего объем вводимого раствора составил 0,3 мл). Инъекции производили однократно. Контрольные животные получали инъекции 0,9%-го раствора натрия хлорида (физиологического раствора) в тех же объемах. Уже через сутки на месте введения формалина развивались стойкие обширные воспалительно-дегенеративные изменения мягких тканей пародонта, которые сохранялись до 2 недель. Помимо измененных тканей пародонта воспаление развивалось и на внутренней части щек, поскольку у крысы щеки небольшие, тонкие, в норме их внутренняя поверхность гладкая, в ней находятся протоки слюнных желез. Внешне облик крысы менялся. Из-за отека мягких тканей щек обычная вытянутая форма морды животного изменялась, щеки раздувались, и животное становилось похожим на хомяка. Такой вид животных сохранялся обычно 3–4 дня, постепенно отек мягких тканей уменьшался. В отдельных случаях (приблизительно у 10% животных) наблюдали абсцедирование процесса, тогда отечность мягких тканей сохранялась более длительно [1].

Для лечения воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта использовали стандартные зубные пасты «жемчуг» (содержит экстракт хвои), «лесмин-дент» (содержит натуральный комплекс хвойной пасты и производных хлорофилла) и «кламин-дент» (содержит минерально-полиеновый комплекс из водорослей ламинарии). Пасты в течение 7 суток (1 раз в день) наносили на внешнюю поверхность десен по 0,28–0,3 см³, начиная со следующего дня после введения формалина в ткани десны.

В тканях пародонта и в крови биохимически определяли содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов (перекисное окисление липидов), а также оценивали активность антиоксидантных систем (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы).

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента и стандартного пакета программ Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за крысами с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта показало, что в первые сутки после введения формальдегида у них несколько снижается двигательная активность, они меньше потребляют пищи. Уже на 2-е сутки уровень потребления пищи восстанавливается и по поведению эти животные практически не отличаются от контрольных. В месте введения раствора формальдегида у животных развивается стойкое повреждение мягких тканей. Визуально и морфологически оно может быть описано как воспалительно-дегенеративное поражение наружной части десен и мягких тканей пародонта. При этом в сыворотке крови на 7-е сутки от начала воспаления резко повышается содержание малонового диальдегида (в 2 раза) и диеновых конъюгатов (на 75%). Аналогичная, но даже более выраженная картина наблюдается и в мягких тканях пародонта. Перекисное окисление липидов в тканях резко активизируется, содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в тканях увеличивается более чем в 2 раза. Система антиоксидантной защиты организма при воспалительно-дегенеративном поражении мягких тканей пародонта резко снижается. Уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови снижается с $2,02 \pm 0,09$ до $0,88 \pm 0,21$ мкмоль/мл, а активность супероксиддисмутазы сыворотки — с $0,78 \pm 0,10$ до $0,28 \pm 0,04$ А/мг белка, то есть исследованные показатели снижаются в 2,5–3 раза. Аналогичная закономерность наблюдается и в мягких тканях пародонта. Содержание восстановленного глутатиона при этом снижается в 2,1 раза, а активность супероксиддисмутазы — в 7 раз.

Таким образом, оксидативный статус, включая систему перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, является чувствительным показателем воспалительного процесса в тканях пародонта. Степень сдвигов в показателях перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) через 7 дней от начала воспаления составляет порядок 2-кратного увеличения как в сыворотке крови, так и в тканях пародонта. Еще более чувствительной является система антиоксидантной защиты (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы), особенно в тканях [2]. Примечательно, что в тканях пародонта при воспалении активность супероксиддисмутазы возрастала в 7 раз, то есть, данный показатель является наиболее чувствительным из всех рассматриваемых в работе.

Полученные и описанные выше экспериментальные данные послужили основанием для изучения лечебного действия зубных паст. В наше исследование было включено три зубных пасты: жемчуг (паста сравнения, популярная в РФ), кламин-дент (с экстрактом из бурых водорослей ламинарии) и лесмин-дент (с экстрактом из хвои). Рассматривались два принципиальных момента: пригодность предложенной модели для оценки лечебных свойств зубных паст и эффективность лечения на основании состояния процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем (в сыворотке крови и мягких тканях пародонта).

По показателям состояния перекисного окисления липидов в сыворотке крови зубная паста жемчуг не выявила эффективности. Кламин-дент и в большей степени лесмин-дент, умеренно снижали повышенные в результате воспаления уровни малонового диальдегида и диеновых конъюгатов (табл. 1). В среднем, кламин-дент снижал содержание малонового диальдегида на 28 %, лесмин-дент — на 46 %, диеновых конъюгатов: кламин-дент — на 23 %, лесмин-дент — на 35 %. При оценке действия зубных паст на показатели перекисного окисления липидов в мягких тканях пародонта найдено, что все три использованных пасты выявили эффективность, хотя она была неодинаковой.

Повышенные при воспалении уровни малонового диальдегида зубные пасты снижали следующим образом: жемчуг — на 13 %, кламин-дент — на 39 %, лесмин-дент — на 45 %; содержание диеновых конъюгатов: жемчуг — на 9 %, кламин-дент — на 30 %, лесмин-дент — на 43 %, соответственно.

Системы антиоксидантной защиты также менялись при воздействии зубных паст. Так, в сыворотке крови лесмин-дент и в меньшей степени кламин-дент повышали сниженные показатели антиоксидантной защиты (табл. 2). Уровни повышения исследуемых показателей колебались в пределах 30–100 %. Зубная паста жемчуг при этом была неэффективна.

В мягких тканях пародонта степень повышения систем антиоксидантной защиты была несколько выше, чем при оценке сходных показателей в сыворотке крови. Здесь также максимальную лечебную эффективность проявил лесмин-дент, в меньшей степени — кламин-дент и минимальную — жемчуг. При этом лесмин-дент на 59 % повышал содержание восстановленного глутатиона и на 132 % — активность супероксиддисмутазы в тканях пародонта, для кламин-дента эти цифры составили 45 и 83 % и для жемчуга — 7 и 32 %, соответственно.

Таким образом, оценивая лечебную эффективность исследованных зубных паст, следует сделать вывод, что наибольшую терапевтическую актив-

Таблица 1

Влияние лечения зубными пастами на состояние процессов перекисного окисления липидов у крыс с воспалительно-дегенеративными поражениями тканей пародонта

| Показатель | Малоновый диальдегид | | Диеновые конъюгаты | |
|------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | Сыворотка крови, нмоль/мл | Мягкие ткани пародонта, мкмоль/г | Сыворотка крови, мкмоль/мл | Мягкие ткани пародонта, мкмоль/г |
| Контроль (без лечения) | 11,78±0,23 | 39,28±0,12 | 17,54±0,80 | 45,77±0,41 |
| Жемчуг | 10,37±0,21 | 34,90±0,42* | 16,01±0,24 | 42,07±0,12* |
| Кламин-дент | 9,20±0,26* | 28,28±0,19** | 14,25±0,31* | 35,12±1,57* |
| Лесмин-дент | 8,07±0,15** | 27,01±0,17** | 12,99±0,10** | 31,96±0,22** |

Зубные пасты применяли в течение 7 дней. * — P<0,05; ** — P<0,01 по отношению к группе контроля

Таблица 2

Влияние лечения зубными пастами на состояние антиоксидантной защиты у крыс с воспалительно-дегенеративными поражениями тканей пародонта

| Показатель | Восстановленный глутатион | | Активность супероксиддисмутазы | |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | Сыворотка крови, мкмоль/мл | Мягкие ткани пародонта, мкмоль/г | Сыворотка крови, А/мг белка | Мягкие ткани пародонта, А/мг белка |
| Контроль (без лечения) | 0,88±0,21 | 17,42±0,69 | 0,28±0,04 | 0,31±0,03 |
| Жемчуг | 0,92±0,02 | 18,72±0,22 | 0,29±0,03 | 0,41±0,04* |
| Кламин-дент | 1,22±0,07* | 25,28±0,12* | 0,45±0,03** | 0,57±0,01** |
| Лесмин-дент | 1,29±0,01** | 27,63±0,38** | 0,54±0,02*** | 0,72±0,12*** |

Зубные пасты применяли в течение 7 дней. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 по отношению к группе контроля

ность на модели воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта у крыс выявляет лесмин-дент, несколько меньшую — кламин-дент и минимальную в сравнении с приведенными двумя — жемчуг.

Учитывая высокую информативность показателей перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты в наших экспериментах было продемонстрировано, что биологически активные вещества, входящие в состав зубных паст, активно воздействуют на воспалительно-дегенеративные поражения пародонта у крыс [4]. При этом выяснилось, что зубные пасты в меньшей степени, чем биологически активные добавки (БАД) на основе ламинарии и хвои, вводимые системно, уменьшают патологические отклонения, возникающие при воспалении мягких тканей пародонта [3, 4]. Среди зубных паст наибольшей активностью обладал лесмин-дент, чуть менее активен был кламин-дент и наименьшая активность зарегистрирована у пасты сравнения жемчуг. Более выраженное положительное действие системно вводимых БАД на воспалительный процесс связано с особенностями примененной модели воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта, а именно, длительным и динамичным развитием воспаления, общим изменением оксидативного статуса организма животных, наконец, локальной точкой приложения лечебно-профилактических паст (в месте воспаления). При системном введении БАД измененный оксидативный статус нормализуется, как правило, быстрее за счет нейтрализации активных форм кислорода и в крови, и пораженных тканях [5], что клинически выглядит более эффективным лечением.

ВЫВОДЫ

Предложенная модель воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта с оценкой липидной перекисидации и активности антиокислительных систем у крыс позволяет адекватно оценивать лечебно-профилактическое действие зубных паст и БАД, применяемых в стоматологии.

Зубные пасты лесмин-дент > кламин-дент > жемчуг (расположены в порядке убывающей активности) устраняют или значительно уменьшают проявления воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта у крыс, оцененные по состоянию перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокренко Е.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений

тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013; 11: 106–107.

2. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств. *Обзоры психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2014; 118–119.
3. Шабанов П.Д., Жукова Л.В. Лечебное и профилактическое действие биологически активных добавок с экстрактом ламинарии. *Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки.* СПб.: СПбАВМ, 2002.
4. Шабанов П.Д., Жукова Л.В. Моделирование воспаления тканей пародонта для лечебного и профилактического действия биологически активных добавок с экстрактом ламинарии. *Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике.* СПб.: ВМедА, 2003.
5. Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Immune modulators of natural and synthetical origin in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation. *Obz. klin. farmacol. i lek. ter.* 2014; 11: 59.

REFERENCES

1. Mokrenko E.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. Model' vospalitel'no-degenerativnykh povrezhdeniy tkaney parodonta dlya otsenki deystviya farmakologicheskikh sredstv [Model of inflammatory and degenerative lesions of the periodontal tissues for the evaluation of pharmacological agents]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2013; 11: 106–107.
2. Mokrenko E.V., Shabanov P.D. Model' vospalitel'no-degenerativnykh povrezhdeniy tkaney parodonta dlya otsenki deystviya farmakologicheskikh sredstv [Model of inflammatory and degenerative lesions of the periodontal tissues for the evaluation of pharmacological agents]. *Obzory psikiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* 2014; 118–119.
3. Shabanov P.D., Zhukova L.V. Lechebnoe i profilakticheskoe deystvie biologicheskii aktivnykh dobavok s ekstraktom laminarii [Therapeutic and prophylactic effect of dietary supplements with kelp extract]. *Novye veterinarnye preparaty i kormovye dobavki.* SPb.: SPbAVM, 2002.
4. Shabanov P.D., Zhukova L.V. Modelirovanie vospaleniya tkaney parodonta dlya lechnogo i profilakticheskogo deystviya biologicheskii aktivnykh dobavok s ekstraktom laminarii [Modeling of inflammation of periodontal tissues for therapeutic and prophylactic action of biologically active food supplements with

- kelp extract]. Usovershenstvovanie metodov i apparatury, primenyaemykh v uchebnom protsesse, medikobiologicheskikh issledovaniyakh i klinicheskoy praktike. SPb.: VMedA, 2003.
5. Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Immune modulators of natural and synthetical origin in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation. *Obz. klin. farmacol. i lek. ter.* 2014; 11: 59.

◆ Информация об авторах

Мокренко Евгений Владимирович – канд. мед. наук, преподаватель, кафедра челюстно-лицевой хирургии. Иркутский государственный медицинский университет. 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Mokrenko Evgeniy Vladimirovich – MD, PhD. Teacher. Department of oral and maxillofacial Surgery. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., St. Petersburg, 664003, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Шабанов Пётр Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА ХАРАКТЕР ОТВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Н. В. Хайцев, А. Г. Васильев, А. П. Трашков, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Периодические ежесуточные трехчасовые «подъемы» белых крыс в течение 10 дней на «высоту» 8250 метров в барокамере показали, что самцы и самки крайних возрастных групп («молодые» – 0,5 месяца и «старые» – 26 месяцев) оказались более чувствительными, по сравнению с половозрелыми особями («взрослые» – 3 месяца) соответствующего пола, к хроническому действию гипобарической гипоксической гипоксии. Повышенная чувствительность проявлялась в изменении таких показателей как динамика изменения массы тела, потребление кислорода, содержание гемоглобина и число эритроцитов периферической крови, активность пероксидазы крови. Наряду с этим оценивали уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы по таким показателям как абсолютное число эозинофилов крови, содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках, изменение относительных масс гипофиза и надпочечников, «индекс резистентности». При этом как среди самцов, так и среди самок «молодых» и «старых» крыс наблюдались отклонения по группам разнообразных показателей, однако практически всегда – по характеризующим функциональную активность гипофиз-адреналовой системы. В то время как при хронических воздействиях особое значение имеют неспецифические, универсальные реакции адаптации, такие, например, как общий адаптационный синдром, «молодые» и «старые» животные демонстрировали недостаточную мощность гипофиз-адреналовой системы. Однако «старые» самки были значительно более устойчивыми к длительному гипоксическому воздействию. Среди них отмечен самый низкий уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы.

Ключевые слова: возрастная и половая реактивность; старение; хроническая гипоксическая гипоксия; гипофиз-адреналовая система.

THE INFLUENCE OF SEX AND AGE UPON RESPONSE OF WHITE RATS TO HYPOXIC HYPOXIA

© N. V. Khaytsev, A. G. Vasiliev, A. P. Trashkov, A. A. Kravtsova, L. D. Balashov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Periodic 3-hour daily exposition of white rats to hypoxic hypoxia (standard altitude 8250 m) for 10 days have revealed males and females of both very young and extremely old age groups (“young” – 0,5 months old and “old” – 26 months old) to be more sensitive to chronic hypoxic hypoxia than mature middle-aged animals (“mature” – 3 months old). Their increased sensitivity was apparent in body mass dynamic changes, oxygen consumption, peripheral blood hemoglobin concentration, and red blood cells’ count and peroxidase activity. Parallel to these parameters hypophysis-adrenal system functional activity was assessed according to blood eosinophils’ amount, ascorbic acid adrenals’ concentration, hypophysis and adrenals relative masses changes and “resistance index”. Both male and female rats of “young” and “old” age groups demonstrated variability of different parameters however those characteristic of hypophysis-adrenals system functional activity were practically always involved. Granted non-specific universal adaptation reactions like general adaptation syndrome are of special importance during exposure to any chronic influence, the “young” and “old” animals demonstrated insufficient capacity of hypophysis-adrenals system. However “old” female rats were much more resistant to chronic hypoxic impact revealing the lowest level of hypophysis-adrenals system functional activity.

Key words: age-dependant and sex-dependant reactivity; chronic hypoxic hypoxia; hypophysis-adrenals system.

Гипоксия как типовой патологический процесс обнаруживает весьма существенные особенности по показателям возрастной чувствительности и устойчивости [10, 13, 16, 18, 20]. В опытах на белых крысах выявлено, что при острых кратковременных воздействиях гипоксического характера старые животные могут продемонстрировать более

высокую выживаемость, по сравнению с половозрелыми, но не старыми [18], причем старые самки находятся в более выгодной ситуации, чем старые самцы, хотя последние и более устойчивы к гипоксии чем половозрелые, но не старые. Остаются мало изученными особенности ответных реакций старого организма на гипоксические воздействия более

длительные, не смертельные. При этом не раскрыта роль регуляторных систем. Часто высказывается мнение о снижении надежности систем саморегуляции при старении [22], хотя и предполагается наличие особых приспособительных механизмов, появляющихся с существенным увеличением возраста [16, 19].

Настоящее исследование посвящено изучению чувствительности белых крыс самцов и самок разного возраста к хроническому воздействию гипоксической гипоксии по ряду различных групп показателей, в том числе характеризующих функциональное состояние гипофиз-адреналовой системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гипоксическая гипобарическая гипоксия моделировалась путем систематических «подъемов» на «высоту» 8250 метров в барокамере, где животные выдерживались по 3 часа в сутки, в течение 10 дней. В эксперименте использовались самцы и самки белых беспородных крыс трех возрастных групп — «молодые» (0,5 месяца), «взрослые» (3 месяца) и «старые» (26 месяцев). В каждой из групп было по 30 крыс — 15 подопытных и 15 контрольных, всего — 180 животных. Возраст животных определялся не по массе тела, поскольку это в данном случае ненадежный критерий, а по времени, прошедшему после рождения животных, т. к. в опытах использовались крысы собственного разведения.

Животные обследовались сразу по окончании последнего подъема. Определялась масса тела. Учитывались показатели, отражающие ход ответа на гипоксическое воздействие: уровень потребления кислорода (на аппарате Миропольского), содержание гемоглобина (по Сали), число эритроцитов (фотоэлектроколориметрически), активность пероксидазы периферической крови (по П. Симакову), а также показатели, характеризующие уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы: абсолютное число эозинофилов в периферической крови (камера с сеткой Горяева), концентрация аскорбиновой кислоты в надпочечниках (по Селочник-Кацер), массовые индексы гипофиза и надпочечников, «индекс резистентности» (по Васильеву Г. А. и др., [4]). Декапитацию животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», под хлоргидратным наркозом внутрибрюшинно (2,5%-й раствор, 1 мл на 100 г массы тела). Полученный материал подвергался статистической обработке по методу Стьюдента и Фишера. Вычислялись средние и ошибки средних при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента, по мере увеличения его продолжительности, общее состояние подопытных крыс ухудшалось. Понижалась двигательная активность. Шерсть их становилась взъерошенной, имела неопрятный вид. На 8-е сутки опыта при «подъемах» начинали погибать отдельные животные. Эти изменения отмечались во всех подопытных группах, в большей степени среди самцов. Исключение составили «старые» самки, у которых гибели вовсе не наблюдалось, а внешний вид и общее состояние подопытных крыс почти не отличались от контрольных.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Гипоксическое воздействие приводило к замедлению прироста массы тела в группах «взрослые» и «старые» самцы и у «взрослых» самок. У самцов замедление было более выражено. Уровень потребления кислорода повышался у «молодых» самцов и «старых» самок и понижался во всех остальных подопытных группах, за исключением «старых» самцов, среди которых достоверных изменений по этому показателю не выявлено. У «взрослых» самок снижение потребления кислорода происходило в большей степени, чем у самцов соответствующего возраста.

Хроническое действие гипоксии на самцов приводило к снижению содержания эритроцитов в крови у «старых» животных. Число эритроцитов у «взрослых» самцов повышалось. У самок наблюдалось увеличение содержания гемоглобина и числа эритроцитов во всех возрастных группах, причем содержание гемоглобина в большей степени возрастало в крови «молодых» самок, а содержание эритроцитов — в крови «взрослых». Последние отличались более выраженными изменениями по этим показателям, по сравнению с самцами соответствующего возраста.

У самцов длительное гипоксическое воздействие приводило к снижению пероксидазной активности крови и у «молодых» и у «старых» крыс. Активность пероксидазы крови у самок возрастала во всех возрастных группах, в большей степени у «взрослых». Многодневное действие гипоксической гипоксии вызывало изменение числа эозинофилов в периферической крови только «взрослых» и «старых» самцов, причем у первых оно понижалось, а у вторых — повышалось.

Вне зависимости от пола, отмечалось снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках «взрослых» и «старых» животных. Что касается «молодых» крыс, то среди животных этой возрастной группы увеличение концентрации витамина С

Таблица 1

Влияние хронического действия гипоксической гипоксии на ряд показателей жизнедеятельности организма белых крыс разного возраста и пола ($X \pm m$)

| Показатели | Самцы | | | Самки | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | «Молодые» | «Взрослые» | «Старые» | «Молодые» | «Взрослые» | «Старые» |
| Масса тела, г | 28,9±0,7 (28,1±1,0) | 259,0±8,0* (295,3±7,0) | 410,5±19,3 (443,4±13,1) | 36,3±1,6 (28,0±1,4) | 142,4±11,1 (136,7±10,0) | 244,9±7,1 (250,6±11,0) |
| Потребление O ₂ , мл O ₂ /100 г массы в мин | 5,67±0,26* (2,21±0,12) | 1,86±0,11* (2,17±0,10) | 2,84±0,41 (2,30±0,33) | 2,65±0,15* (3,63±0,20) | 2,47±0,14* (3,37±0,29) | 9,12±0,32* (7,51±0,38) |
| Гемоглобин, г/л | 93,3±1,8* (103,0±3,3) | 162,2±3,9 (154,0±3,5) | 145,0±4,9 (152,0±3,7) | 127,7±4,2 (106,6±2,2)* | 155,0±5,8* (134,0±4,4) | 160,0±5,0* (149,0±1,6) |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 5,39±0,15 (4,95±0,25) | 4,73±0,09* (4,43±0,10) | 7,78±0,08* (8,47±0,11) | 4,96±0,13* (4,36±0,08) | 5,44±0,21* (4,39±0,27) | 5,50±0,18* (4,82±0,10) |
| Пероксидаза, сек | 38,2±1,2* (29,1±1,0) | 19,9±1,0 (20,3±0,7) | 36,6±0,9* (30,2±1,1) | 22,6±1,0* (25,6±0,8) | 16,8±1,1* (23,0±1,2) | 17,1±1,1* (20,1±0,7) |
| Эозинофилы, 10 ⁶ /л | 104,0±12,1 (118,1±15,4) | 190,2±14,0* (253,1±16,4) | 232,0±23,3* (161,0±7,0) | 119,1±13,4 (98,2±7,1) | 238,0±31,1 (260,7±24,5) | 319,0±19,0 (296,1±13,1) |
| Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг % | 518,3±34,3 (431,3±35,3) | 218,3±19,3* (442,1±23,7) | 309,5±15,7* (440,0±34,3) | 262,8±3,6* (209,6±12,0) | 228,6±20,7* (423,4±40,1) | 171,1±24,2* (330,5±30,1) |
| Гипофиз, железа, мг/масса тела, г | 0,041±0,002 (0,050±0,003) | 0,032±0,001 (0,033±0,001) | 0,028±0,001 (0,028±0,001) | 0,055±0,010 (0,056±0,008) | 0,059±0,006 (0,046±0,012) | 0,055±0,003 (0,056±0,003) |
| Надпочечник, железа, мг/масса тела, г | 0,110±0,007 (0,103±0,005) | 0,070±0,004 (0,063±0,004) | 0,065±0,003 (0,057±0,005) | 0,155±0,009* (0,115±0,012) | 0,114±0,010 (0,097±0,008) | 0,129±0,013 (0,116±0,002) |
| «Индекс резистентности», ед. | 0,63±0,11* (3,09±0,30) | 1,49±0,16 (1,37±0,17) | 0,84±0,15 (1,04±0,15) | 3,34±0,24* (2,10±0,16) | 1,54±0,14 (1,58±0,16) | 0,37±0,02* (0,45±0,02) |

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; в скобках — контроль

в надпочечниках выявлено только у самок. Повышение уровня аскорбиновой кислоты у «молодых» самцов было недостоверным. При этом массовые индексы гипофиза и надпочечников достоверно не изменялись во всех подопытных группах, за исключением «молодых» самок, у которых отмечалось увеличение относительной массы надпочечников.

Изменения величины «индекса резистентности» под действием хронической гипоксии наблюдались только в крайних возрастных группах («молодые» и «старые»). У «молодых» самцов отмечалось уменьшение величины этого показателя, у «молодых» самок он увеличивался, а у «старых» — уменьшался. Причем у «старых» самок эти изменения носили достоверный характер.

Отсутствие среди «старых» самок даже отдельных погибших в ходе хронического гипоксического воздействия животных, как это наблюдалось во всех других подопытных группах, позволило продлить для них гипоксическую нагрузку. При этом «высота» каждодневного «подъема» составляла уже не 8250, а 9500 метров. Первые погибшие животные появились лишь на 6 сутки от начала этой дополнительной гипоксической нагрузки, еще раз подтверждая исключительно повышенную устойчивость «старых» самок к гипоксическому воздействию.

Обнаруженный факт более высокой чувствительности молодого и старого организма, по сравнению

со взрослым, к хроническому воздействию неблагоприятных факторов подтверждается данными ряда исследователей. В частности, это нашло отражение в работе при изучении действия на организм разного возраста стирола, эпихлоргидрина, формальдегида, гипериза и других химических веществ, выделяющихся из полимерных материалов [1]. Как можно объяснить эти факты, почему и в случае хронического действия гипоксической гипоксии «молодые» и «старые» животные оказываются более чувствительными, чем «взрослые»? Ответные реакции организма на хроническое воздействие существенно отличаются от реакций на острое воздействие. При острых воздействиях на смертельном уровне в большей мере проявляется специфический механизм действия повреждающего фактора [11]. В случае хронического действия между реакциями защиты и проявлениями недостаточности той или иной функциональной системы складываются особые отношения. Процесс, как правило, течет фазно. В начале хронического воздействия в ответ на нарушение постоянства внутренней среды организма вступают в строй различные защитно-приспособительные механизмы. Работа этих механизмов восстанавливает нарушенный гомеостаз и, по мере развития процесса, совершенствуется, становится более экономной. При этом функции многих защитно-приспособительных систем нормализуются. Одна-

ко, если вредное влияние, вызвавшее определенные сдвиги защитно-приспособительных систем, будет продолжаться или возрастет по интенсивности, наступает «срыв» защитных механизмов и начинают проявляться признаки недостаточности функций. При этом особое значение имеют неспецифические, универсальные реакции адаптации, такие, например, как общий адаптационный синдром [22].

Стресс, развивающийся при хроническом действии факторов малой интенсивности, характеризуется постепенной мобилизацией и расходом адаптационных резервов. Хорошо известна периодизация реакций стресса. Первая стадия — мобилизация адаптационных резервов — сопровождается формированием новой «функциональной системности» организма, адекватной новым экстремальным требованиям среды [5]. Затем следует стадия устойчивого расходования адаптационных резервов и, наконец, стадия их истощения.

Результаты периодических «подъемов» крыс на «высоту» в барокамере показали, что «молодые» и «старые» животные более чувствительны к длительному гипоксическому воздействию, чем «взрослые». При этом как среди самцов, так и самок «молодых» и «старых» крыс наблюдались отклонения по группам различных показателей, но практически всегда — по показателям, характеризующим функциональную активность гипофиз-адреналовой системы.

В связи с этим понятно выявление в первую очередь неспецифического компонента ответной реакции организма, в частности, со стороны гипофиз-адреналовой системы. По совокупности показателей, характеризующих уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы, у «молодых» и «старых» крыс обоего пола в конце эксперимента наблюдалось ее угнетение. Наблюдаемое при гипоксии усиление функции внешнего дыхания и кровообращения обеспечивается в первую очередь нервно-рефлекторными механизмами. С возрастом функциональные возможности висцеральных систем снижаются [9]. С этих позиций сниженная активность гипофиз-адреналовой системы «старых» животных, как уменьшенный добавочный стимул трат АТФ применительно к обеспечению их устойчивости к гипоксии, представляется целесообразным сдвигом.

В случае недостаточности функциональных возможностей гипофиз-адреналовой системы, возможно появление изменений по ряду других показателей, в частности пероксидазы крови. Несомненно, инактивация перекиси водорода, образующейся при действии гипоксических факторов, вносит свое положительное влияние, но этот «вклад» не является

основным в определении уровня устойчивости. К тому же известно, что более высокий антиоксидантный резерв плазмы крови самок с возрастом снижается [7]. Мы склонны трактовать такие события как напряжение адаптивных механизмов организма [6]. Показано, что исходное состояние функциональной активности гипофиз-адреналовой системы у животных разного возраста различно: с увеличением возраста, вне зависимости от пола, эта активность уменьшается [18]. Для обеих крайних возрастных групп крыс, в отличие от половозрелых крыс среднего возраста, характерно выраженное участие в ответных реакциях на хроническое воздействие неблагоприятных факторов гипофиз-адреналовой системы и наступление изменений, свойственных фазе истощения. Совсем молодые и крайне старые животные демонстрируют недостаточную мощность гипофиз-адреналовой системы [3, 15, 26]. У «молодых» это связано с незаконченностью процесса ее функционального созревания и координации с другими регулирующими системами, а у «старых» обусловлено сложными возрастными изменениями, которые, как выяснилось в случае острых воздействий, могут иметь адаптивное значение [16]. При хроническом действии общая функциональная недостаточность гипофиз-адреналовой системы и у «молодых» и у «старых» животных приводит к более выраженным изменениям, чем у «взрослых». К тому же, факторы малой интенсивности реализуют свое вредное действие через неспецифический ответ гипофиз-адреналовой системы [14].

В этой связи становятся понятными обнаруженные половые особенности в ответных реакциях, которые заключались в том, что самки оказывались в основном более чувствительными, чем их ровесники самцы. Известно, что гипофиз-адреналовая система самок более реактивна, чем у самцов [2, 24], и что самки более чувствительны к стрессорным воздействиям [12, 21, 25]. Существуют, например, указания на то, что хроническая гипобарическая гипоксия повышает адаптивные возможности женщин с климактерическим синдромом [8].

В целом можно заключить, что сложный эволюционно обусловленный биологический процесс старения формирует новый уровень и даже новый способ приспособления к среде. В этих условиях выгодным может оказаться даже понижение функциональной активности части регуляторных систем, в частности, гипофиз-адреналовой [22], которое, как показано в наших экспериментах, повысило резистентность к гипоксии «старых» крыс-самок. Однако, адаптивная направленность таких сдвигов может быть выявлена скорее в сравнительных ис-

следованиях, которые учитывали бы интенсивность воздействия факторов на организм.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом воздействии факторов гипоксической природы (периодические «подъемы» в барокамере) среди самцов и самок крыс наиболее чувствительными оказались группы совсем молодых (0,5 месяца) и крайне старых (26 месяцев) животных.
2. Самки всех возрастных групп были чувствительнее самцов соответствующих возрастных периодов.
3. Повышенная чувствительность к хроническому гипоксическому воздействию крайне старых (26 месяцев) животных определяет характер ответных реакций в зависимости от пола: у самок они носят адаптивную направленность, а у самцов — патологическую.
4. Возрастное снижение функциональной активности гипофиз-адреналовой системы как приспособительный механизм при хроническом гипоксическом воздействии эффективно используется только организмом крайне старых (26 месяцев) самок, в отличие от самцов того же возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Л.П. Влияние веществ, выделяемых полимерным материалом, на организм животных в возрастном аспекте. Гигиена и санитария. 1985; 7: 19–20.
2. Анищенко Т.Г., Бриль Г.Е., Романова Т.П., Игошева Н.Б. Половые различия адренкортикальной чувствительности и устойчивости к цереброваскулярным повреждениям у крыс при сильном стрессе. Булл. эксперим. биол. 1992; 114 (10): 353–55.
3. Бажанова Е.Д. Старение и морфофункциональные изменения гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Журн. эвол. биохим. и физиол. 1995; 31 (1): 92–102.
4. Васильев Г.А., Беляев В.А., Тиунов Л.А. К вопросу об оценке радиочувствительности белых крыс. Радиобиология. 1966; 4 (5): 687–89.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Ростовский ун-т, 1990.
6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина; 1986.
7. Козак М.В. Возрастные и половые различия осмотической резистентности эритроцитов при изменении свободно-радикальных процессов в организме. Естественные науки. 2009; 4: 89–96.
8. Константинова О.Д., Тиньков А.Н., Кшнясева С.К. Гипобарическая гипоксия в лечении климактерического синдрома. Мед. Альманах. 2010; 4: 194–97.
9. Коркушко О.В., Асанов Э.О., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Устойчивость к гипоксии в пожилом возрасте и факторы, ее определяющие. Буковинский мед. вісник. 2011; 15 (3): 185–92.
10. Корнеев А.А. О формировании индивидуальной резистентности организма к острой гипоксии в процессе онтогенеза. Патол. физиол. эксперим. терапия. 1991; 35 (1): 41–44.
11. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988.
12. Петров М.Н. Выявляемость хронических заболеваний в зависимости от пола и возраста. Сов. мед. 1988; 6: 58–60.
13. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина; 1981.
14. Трахтенберг И.М., Тычинин В.А., Талакин Ю.Н. и др. Экспериментальные данные к анализу воздействия на организм тяжелых металлов. Токсикол. вестн. 1994; 4: 27–31.
15. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука; 1988.
16. Хайцев Н.В. Возрастная устойчивость к гипоксии и оценка токсичности продуктов горения полимерных материалов. Токсикол. вестн. 1998; 5: 9–12.
17. Хайцев Н.В. Роль возрастных, половых и индивидуальных особенностей организма в устойчивости к гипоксии. Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1998; 34 (6): 734–36.
18. Шевченко Ю.А., ред. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2000.
19. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tynydyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. Cell Cycle. 2015; 14 (1): 46–55.
20. Gasche Y., Unger P.-F., Berner M. et al. Le nourrisson est-il resistant a la toxicite du monoxyde de carbone? Schweiz. med. Wochenschr. 1993; 123 (51–52): 2413–17.
21. Nyypa M.T. Psychoendocrine aspects of coping with distress. Ann. Clin. Res. 1987; 19 (2): 78–82.
22. Pedersen W.A. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. Mech. Ageing Dev. 2001; 122: 963–83.
23. Selye H. Stress without distress. N.Y.: Hodder and Stoughton; 1974.
24. Silva J.A.P. Da, Peers S.H., Perretti M., Willoughby D.A. Sex steroids affect glucocorticoid response to chron-

ic inflammation and to interleukin-1. *J. Endocrinol.* 1993; 136 (3): 389–97.

25. Stoney C.M., Owens J.F., Matthews K.A. et al. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioral stress. *Psychophysiology.* 1990; 27 (2): 125–35.
26. Van Eekelen J.A.M., Rots N.Y., Sutanto W. et al. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1991; 40 (4–6): 679–83.

REFERENCES

1. Aksenova L.P. Vliyanie veshchestv, vydelyaemykh polimernym materialom, na organizm zhivotnykh v vozrastnom asrpkte [Age-dependant aspects of the effect of substances exuded by polymers upon animal organism]. *Gigiena i sanitariya.* 1985; 7: 19–20. (in Russian).
2. Anishchenko T.G., Bpill' G.E., Romanova T.P., Igo sheva N.B. Polovye pazlichiya adrenokoptikal'noy chuvstvitel'nosti i ustoychivosti k tserebpovaskulyarnym povpezhdeniyam u kryis pri sil'nom stresse [Sex-specific features of adrenocortical sensitivity and resistance to cerebrovascular ailments in rats in case of severe stress]. *Byull. eksperim. biol.* 1992; 114 (10): 353–55. (in Russian).
3. Bazhanova E.D. Starenie i morfofunksional'nye izmeneniya gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noy sistemy [Ageing and morphofunctional changes of hypothalamohypophysio-adrenocortical system]. *Zhurn. evol. biokhim. i fiziol.* 1995; 31 (1): 92–102. (in Russian).
4. Vasil'ev G.A., Belyaev V.A., Tiunov L.A. K voprosu ob otsenke radiochuvstvitel'nosti belykh kryis [To assessment of radiosensitivity of white rats]. *Radiobiologiya.* 1966; 4 (5): 687–89. (in Russian).
5. Gapkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma [Adaptation reactions and the resistance of the organism]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy un-t, 1990. (in Russian)
6. Golikov S.N., Sanotskiy I.V., Tiunov L.A. Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deystviya [General mechanisms of toxic effect]. L.: Meditsina; 1986. (in Russian).
7. Kozak M.V. Vozrastnye i polovye razlichiya osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov pri izmenenii svobodno-radikal'nykh protsessov v organizme [Sex and age differences of RBC osmotic resistance during changes of free-radical processes in the organism]. *Estestvennye nauki.* 2009; N 4: 89–96. (in Russian).
8. Konstantinova O.D., Tin'kov A.N., Kshnyaseva S.K. Gipobaricheskaya gipoksiya v lechenii klimaktericheskogo sindroma [Hypobaric hypoxia in the treatment of climacteric syndrome]. *Med. Al'manakh.* 2010; N 4: 194–97. (in Russian).
9. Korkushko O.V., Asanov E.O., Pisaruk A.V., Chebotarev N.D. Ustoychivost' k gipoksii v pozhilom vozraste i faktory, ee opredelyayushchie [Resistance to hypoxia in aged individuals and factors that determine it]. *Bukovins'kiy med. visnik.* 2011; 15 (3): 185–92. (in Russian).
10. Korneev A.A. O fopmipovanii individual'noy rezistentnosti organizma k ostroy gipoksii v protsesse ontogeneza [On forming individual resistance of the organism to acute hypoxia in ontogenic process]. *Patol. fiziol. eksperim. terapiya.* 1991; 35 (1): 41–44. (in Russian).
11. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptatsiya k stpesornym situatsiyam i fizicheskim nagpuzkam [Adaptation to stressor situations and exercise stress]. M.: Meditsina; 1988. (in Russian).
12. Petrov M.N. Vyyavlyaemost' khronicheskikh zabol-evaniy v zavisimosti ot pola i vozrasta [Detectability of chronic ailments depending on sex and age]. *Sov. med.* 1988; 6: 58–60. (in Russian).
13. Sirotinin N.N. Evolyutsiya rezistentnosti i reaktivnosti organizma [Evolution of resistance and reactivity of the organism]. M.: Meditsina; 1981. (in Russian).
14. Trakhtenbeg I.M., Tychinin V.A., Talakin Yu.N. i dr. Eksperimental'nye dannye k analizu vozdeystviya na organizm tyazhelykh metallov [Experimental data for the assessment of the effect of heavy metals on the organism]. *Toksikol. vestn.* 1994; N 4: 27–31. (in Russian).
15. Frol'kis V.V. Starenie i uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni [Ageing and increased life span]. L.: Nauka; 1988. (in Russian).
16. Khaytsev N.V. Vozrastnaya ustoychivost' k gipoksii i otsenka toksichnosti produktov goreniya polimernykh materialov [Age-dependant resistance to hypoxia and the assessment of polymers combustion products toxicity]. *Toksikol. vestn.* 1998; 5: 9–12. (in Russian).
17. Khaytsev N.V. Rol' vozrastnykh, polovykh i individual'nykh osobennostey organizma v ustoychivosti k gipoksii [The role of age sex and individual peculiarities of the organism in resistance to hypoxia]. *Zhurn. evolyuts. biokhim. i fiziol.* 1998; 34 (6): 734–36. (in Russian).
18. Shevchenko Yu.A., red. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinical features]. SPb.: ELBI-SPb; 2000. (in Russian).
19. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyn-dyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle.* 2015; 14 (1): 46–55.

20. Gasche Y., Unger P.-F., Berner M. et al. Le nourrisson est-il resistant a la toxicite du monoxyde de carbone? *Schweiz. med. Wochenschr.* 1993; 123 (51–52): 2413–17.
21. Нууппа М.Т. Psychoendocrine aspects of coping with distress. *Ann. Clin. Res.* 1987; 19 (2): 78–82.
22. Pedersen W.A. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. *Mech. Ageing Dev.* 2001; 122: 963–83.
23. Selye H. *Stress without distress.* N.Y.: Hodder and Stoughton; 1974.
24. Silva J.A. P. Da, Peers S.H., Perretti M., Willoughby D.A. Sex steroids affect glucocorticoid response to chronic inflammation and to interleukin-1. *J. Endocrinol.* 1993; 136 (3): 389–97.
25. Stoney C.M., Owens J.F., Matthews K.A. et al. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioral stress. *Psychophysiology.* 1990; 27 (2): 125–35.
26. Van Eekelen J.A.M., Rots N.Y., Sutanto W. et al. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1991; 40 (4–6): 679–83.

◆ Информация об авторах

Хайцев Николай Валентинович — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Khaytsev Nikolay Valentinovich — MD, PhD, Dr Biol Sci, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Васильев Андрей Глебович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Vasiliev Andrey Glebovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Трашков Александр Петрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Кравцова Алефтина Алексеевна — канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Kravtsova Aleftina Alekseevna — PhD, Associate Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Балашов Лев Дмитриевич — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Balashov Lev Dmitrievich — MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: levbalashov@mail.ru.



МИНИЛАПАРОСКОПИЯ (MINI SITE) В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Ю. А. Гуркин¹, А. Н. Плеханов²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Современные гинекологи ставят задачу найти наименее травматичные и наиболее эффективные варианты хирургических вмешательств. Результатом подобных поисков явилось развитие так называемой минилапароскопии. С начала XX века гинекология, как классическая составная часть хирургии, изыскивает и развивает новые хирургические методы вмешательств, в частности, эндоскопические в реальном временном режиме. Нами в течение последних 10 лет посредством минилапароскопического метода проведено 270 операций. Описан личный опыт минилапароскопических операций на матке, фаллопиевых трубах и яичниках (сальпинголизис, декортикация, иссечение очагов эндометриоза, гонадэктомия и др.). Определены преимущества этого вида вмешательства, крайне перспективного в применении к детской гинекологии. Авторы выделяют, в частности, такие преимущества, как сокращение сроков предоперационного наблюдения, оптимизация диагностических приёмов во время операции, возможность реализовать щадящую технику, снижение количества послеоперационных осложнений. Вышеизложенное позволяет ожидать открытие дополнительных путей нормализующего воздействия на репродуктивное здоровье женщины и на репродуктивный потенциал девочки. В конечном результате возникает перспектива более благоприятных отдалённых демографических репродуктивных результатов.

Ключевые слова: минилапароскопия; детская гинекология.

MINILAPAROSCOPY (MINI SITE) IN SURGICAL TREATMENT OF CHILDBEARING AGE PATIENTS

© Yu. A. Gurkin¹, A. N. Plekhanov²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Nowadays gynecologists try to find less traumatic and more effective variants of surgical treatment. Minilaparoscopic surgery is a resultant achievement of developments in gynecology since the beginning of the 20th century. It is a novel real-time surgical method. During the last decade the authors have accomplished 270 minilaparoscopic operations. The present paper sums up our experience in minilaparoscopic operations involving the uterus, Fallopian tubes, ovaries (salpingolysis, decortication, endometriosis sites excision, gonadectomy, etc.). The advantages of this kind of surgical operation especially promising in infantile gynecology are disclosed. Among the advantages of minilaparoscopic approach in infantile gynecology the authors emphasize the decrease of preoperational period, optimization of diagnostics during the operation, sparing techniques, reduction of post-operational complications. The aforementioned features of laparoscopic surgery suggest breakthroughs in normalizing nature of treatment in gynecology improving reproductive well-being of females and reproductive potential of girls. As a result we expect better demographic and reproductive prospects in future.

Key words: minilaparoscopy; pediatric gynecology.

Одной из задач хирургов является уменьшение травматичности операций. Перспективным представляется, в частности, осуществление щадящего варианта оперативного доступа к органам — мишеням вмешательства. В России данное направление

развивал известный гинеколог Д. О. Отт. Дальнейшее развитие соответствующих техник и технологий в XX веке реализовалось в виде появления микровидеокамер, новых световых источников, оптоволоконной техники, видеомониторов. В ре-

зультате появилась возможность создания, внедрения и развития современной эндовидеохирургической технологии. Сейчас до 90% всех оперативных вмешательств может быть выполнено эндоскопическим методом.

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ПО ДАННЫМ ПЕРВОНАЧАЛЬНОГО ОПЫТА

Преимущества «хирургии малых доступов» — эндовидеохирургии — не вызывают сомнений. К преимуществам можно отнести следующие обстоятельства 1) отсутствие большого послеоперационного рубца, 2) возможность работать при значительном визуальном увеличении операционного поля, 3) снижение интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде, 4) снижение риска послеоперационного пареза кишечника, 5) значительное снижение частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений, 6) меньшая иммуносупрессия, что особенно важно у иммунологически компрометированных пациентов, 7) снижение риска послеоперационного спайкообразования, 8) уменьшение сроков госпитализации, трудовой и социальной реабилитации и т. д. [6].

Логическим продолжением развития технологии явилось создание в конце прошлого века ультратонких инструментов и эндоскопов, функционально аналогичных стандартным эндовидеохирургическим. Первые сообщения в России об использовании ультратонких инструментов и эндоскопов диаметром 2–3 мм появились в 1996–1997 годах. Тогда же на I Всероссийской Конференции эндовидеохирургов обсуждался опыт лапароскопических холецистэктомий, выполненных с использованием этой техники. К настоящему времени имеются единичные публикации, констатирующие использование минилапароскопии, лишённые, однако, анализа и рекомендаций. Основываясь на собственном опыте и данных различных авторов необходимо отметить некоторые общие особенности использования инструментов для минилапароскопии, диаметр которых составляет, в зависимости от инструмента и фирмы — производителя, 2,0–3,5 мм (3,5 мм — максимальный диаметр лапароскопа у некоторых фирм — производителей) [2, 3, 7, 8].

Минилапароскопические доступы, что признается всеми специалистами, обеспечивают идеально возможный косметический эффект, в большинстве случаев нет необходимости накладывать швы на послеоперационные ранки.

Минимизация травмы передней брюшной стенки, связанной с операционным доступом, обеспечивает незначительные послеоперационные боли либо их полное отсутствие.

При этом ультратонкие инструменты обладают повышенной гибкостью, в связи, с чем можно рекомендовать их установку не перпендикулярно к передней брюшной стенке, как при стандартных лапароскопических операциях, а под углом в сторону органа — мишени, т. е. зоны оперативного вмешательства.

Тонкий лапароскоп, к сожалению, не может обеспечить сопоставимые характеристики угла обзора и качества изображения по сравнению со стандартной 10 мм оптикой. Для нивелирования этого недостатка мы рекомендуем использовать 3-чиповую видеокамеру с высоким разрешением и изменяемым фокусным расстоянием — zoom-эффектом. Рабочие бранши инструментов имеют меньшую рабочую часть, что может иметь значение при работе с плотными тканями крупных органов.

Таким образом, можно отметить как многие положительные качества, так и отрицательные стороны минилапароскопии. Встречаются публикации, в которых даются оценки от бурного приветствия до полного отрицания методики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор инструментов по своим функциональным характеристикам принципиально не отличается от стандартных эндовидеохирургических. Надо отметить появление крайне необходимых при многих операциях биполярных зажимов. В нашем арсенале минилапароскопия с 1998 года. Используется набор инструментов фирмы «ГИММИ™ Русланд Эндохирургия» (страна-производитель Германия).

Необходимо отметить, что операции можно принципиально разделить следующим образом:

1. Вмешательства, при которых предполагается удалить из брюшной полости изымаемый орган, что подразумевает установку хотя бы одного троакара с минимальным диаметром 10 мм (для удобства здесь и далее при калибровке троакаров указывается максимальный диаметр инструмента, который может быть использован).
2. Операции, при которых необходимо выполнить клипирование трубчатых структур, наложить скрепки и т. д. Для стандартных клип-аппликаторов и степлеров необходим 10 мм троакар. Эти же инструменты 5-мм диаметра применимы далеко не всегда (5 мм степлер с пружинными фиксаторами неудобен при перитонизации протеза, 5 мм клип-аппликатор позволяет использовать только клипсы SMALL (3,1 × 3,5 мм), а не ML, что возможно далеко не всегда)/
3. И, наконец, вмешательства, которые можно выполнить, используя инструменты, предназначенные исключительно для минилапароскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 10-летний период SUVVARY произведено 270 оперативных вмешательств при различных хирургических и гинекологических заболеваниях.

Спектр выполненных оперативных вмешательств и манипуляций с использованием mini-site представлен в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение проведенных вмешательств

| Операции n=270 | Количество |
|------------------------------|-------------|
| Диагностическая лапароскопия | 133 (49,2%) |
| Сальпингоовариолизис | 65 (24,1%) |
| Тубэктомия | 22 (8,2%) |
| Резекция яичников | 15 (5,6%) |
| Цистэктомия | 7 (2,6%) |
| Трубная стерилизация | 28 (10,3%) |

Минилапароскопическая технология особенно показана при выполнении диагностической лапароскопии при различных хирургических и гинекологических заболеваниях, в том числе и urgentных. Примеры диагностической лапароскопии — рисунки 1–2.

Разбор эндоскопической картины заболеваний не является задачей данной работы. Следует сказать, что данная процедура является более сложной и трудоемкой по сравнению со стандартной лапароскопией при практически одинаковых диагностических возможностях. При необходимости дополнительно вводится 2 мм инструмент для инструментальной ревизии. Место введения зависит от предполагаемого диагноза. Возможно выполнение хромосальпингоскопии.

При минилапароскопии для наложения карбоксиперитонеума использование иглы Veress является обязательным.

В последнее время наблюдается расширение спектра и увеличение объема эндовидеохирургических операций в гинекологической практике. Это обусловлено рядом известных причин — снижение травматичности, болевого синдрома в послеоперационном периоде. Ввиду вышеуказанных причин актуальным становится использование микрохирургического инструментария, т.к. посредством последнего удастся достичь лучших результатов в плане снижения травматичности в сравнении со стандартными эндовидеохирургическими методиками [4, 5].



Рис. 1. Диагностическая лапароскопия. Внематочная трубная беременность справа



Рис. 2. Перитонит

Применение микрохирургического инструментария практиковалось нами при следующих операциях: эндокоагуляция эндометриодных гетеротопий, сальпингоовариолизис, биопсия яичника, энуклеация кист яичников, тубэктомия, операция стерилизации.

Точки постановки троакаров при минилапароскопических операциях аналогичны таковым при стандартной лапароскопии по поводу генитальной патологии. Лапароскоп устанавливается через 2–3,5 мм порт в нижней точке Калька (возможен

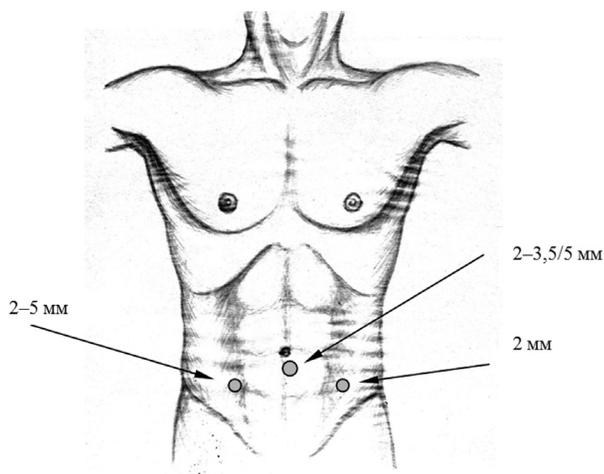


Рис. 3. Точки введения троакаров при минилапароскопии

вариант установки 5 мм лапароскопа), 2 рабочих троакара устанавливаются в подвздошных областях, а их диаметр зависит от исходной патологии и объема минилапароскопического вмешательства (рис. 3).

Выбор минилапароскопического инструментария при бесплодии зависит от объема операции при данной патологии. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся варианты.

1. Хромпертубация и сальпингооовариолизис

Лапароскоп устанавливается через 2–3,5 мм порт в нижней точке Калька, 2 рабочих троакара устанавливаются в подвздошных областях, их диаметр составляет 2 мм. После проведения диагностической лапароскопии через гистерограф вводится метиле-



Рис. 4. Коагуляция биполярным зажимом мезосальпинкса

новая синька под визуальным контролем. В случаях, когда достаточно ограничить объем операции разъединением спаек в области придатков матки, используются следующие инструменты: зажимы, диссекторы, прямые и изогнутые ножницы, биполярные зажимы.

2. Тубэктомия

При наличии изменений в маточных трубах (гидросальпинкс, сактосальпинкс), когда выполнение органосохраняющих операций (сальпингооовариолизис) бесперспективно, производится тубэктомия (рис. 4–6).



Рис. 5–6. Пересечение мезосальпинкса слева



Рис. 7. Минилапароскопическая стерилизация

Диаметр порта в левой подвздошной области — 2 мм, а в правой, в зависимости от размеров удаляемого препарата может составлять 5 или 10 мм. Используются инструменты, перечисленные выше (для выполнения сальпингоовариолизиса). Техника операции аналогична технике традиционной лапароскопической тубэктомии с использованием биполярных зажимов.

3. Декортикация яичников

В случаях отсутствия патологических изменений в маточных трубах и диагностировании склерокистой яичников выполняется декортикация яичников.

Декортикация яичников может быть выполнена в двух вариантах:

- со взятием биопсии,
- без взятия биопсии.

В первом случае выполняется поверхностная резекция обоих яичников, биоптаты удаляются через правое 5-мм троакарное отверстие.

При втором варианте диаметр обоих рабочих троакаров — 2 мм. Техника операции заключается в нанесении «насечек» монополярным крючком на поверхности обоих яичников длиной 5–7 мм, глубиной 2–3 мм, в количестве 5–7 штук.

Операция минилапароскопической стерилизации: техника операции заключается в коагуляции биполярными зажимами истмических отделов маточных труб с обеих сторон с последующим их пересечением (рис. 7).

Минилапароскопическое удаление кист яичников с использованием минилапароскопической техники целесообразно в случаях хирургического лечения кист небольших размеров с тонкой, легко отделяю-

щейся капсулой. Выполняется энуклеация яичника, препарат удаляется через правое 5-мм троакарное отверстие. После удаления препарата гемостаз осуществляется биполярным зажимом.

Удаление кист больших размеров с толстой капсулой минилапароскопически нецелесообразно, т. к. при данной манипуляции мы отмечаем высокий риск повреждения минилапароскопических инструментов. Кроме того, при эвакуации препарата необходимо расширять правое троакарное отверстие до 10 мм, что уже мало отличает в плане травматичности данную операцию от обычной лапароскопической энуклеации яичника.

Хирургическое лечение эндометриоза с использованием минилапароскопической техники включает в себя 3 основных манипуляции:

- коагуляция очагов эндометриоза,
- рассечение спаек,
- удаление эндометриоидных кист (рис. 8–9).

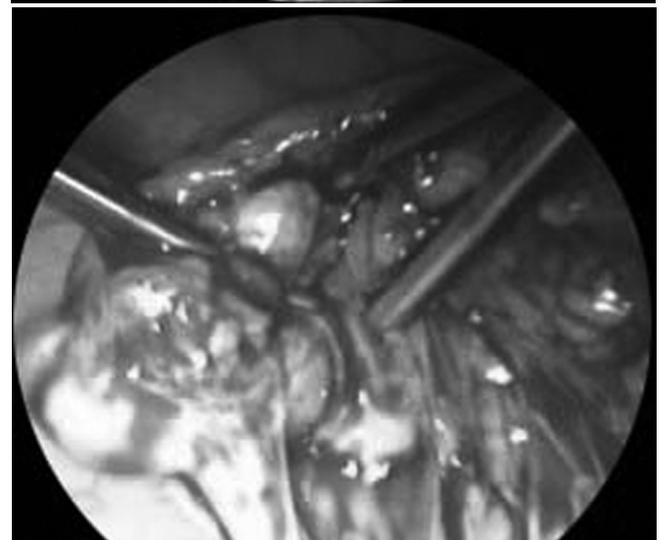
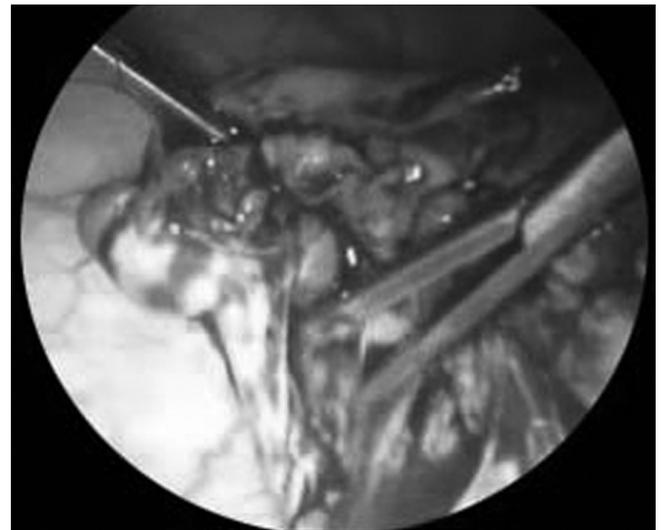


Рис. 8–9. Удаление эндометриоидной кисты яичника

ОБСУЖДЕНИЕ

Минилапароскопия отличается целым рядом неоспоримых преимуществ, каждое из которых обладает дополнительной ценностью в практике детского и подросткового гинеколога [1]:

1. Сокращает время предоперационного наблюдения, что очень ценно в неотложной гинекологии (разрывов яичника, нарушенной внематочной беременности).
2. Дает возможность уточнения локализации патологии в трудной клинической ситуации за счет широкого обзора и доступности всех органов брюшной полости.
3. Позволяет установить в ходе лапароскопии этиологический фактор заболевания (возможно выполнение цитологического, бактериологического исследования, биопсии и др.).
4. Снижает количество послеоперационных осложнений, сокращает продолжительность послеоперационного периода и позволяет немедленно приступить к реабилитационным мероприятиям.
5. Создает условия для проведения под контролем лапароскопии лечебных мероприятий (орошений, местной антибиотикотерапии, оксигенотерапии, химиотерапии).
6. Сводит к минимуму хирургическую агрессию за счет щадящей техники оперативного вмешательства.

Минилапароскопия имеет особую диагностическую и терапевтическую ценность именно у девочек и девушек-подростков.

При выявлении на поликлиническом приеме объемного процесса в малом тазу детскому гинекологу девочку следует ребенка госпитализировать в стационар, где производится лапароскопия.

Объем операции диктуется характером патологии, причем предпочтение отдается щадящим вмешательствам и малоинвазивным хирургическим доступам.

При выполнении эндоскопических операций на яичниках у девочек желательно (для сохранения овариального резерва) избегать коагуляции, отдавая предпочтение при восстановлении анатомической целостности наложению швов.

После лапароскопии в обязательном порядке должна проводиться реабилитационная схема, включающая антибактериальную терапию, энзимотерапию, физиотерапию, гормонотерапию (для менструирующих) [1, 4, 5].

Основываясь на собственном опыте и данных литературы, учитывая особенности инструментов, общими противопоказаниями к использованию минилапароскопической методики мы считаем:

1. Все заболевания и состояния, являющиеся противопоказанием к плановому оперативному

вмешательству, общей анестезии и наложению напряженного карбоксиперитонеума (в том числе беременность, воспалительные изменения передней брюшной стенки и т. д.).

2. Наличие рубцов на передней брюшной стенке, перенесенные ранее операции на органах брюшной полости, что позволяет предполагать наличие спаечного процесса (варианты уточнения — УЗИ, диагностическая лапароскопия).
3. Ожирение 2–3 степени. [6].

Можно предположить, что вышеозначенные преимущества минилапароскопии по-настоящему заинтересуют всё большее количество детских гинекологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю.А., Кутушева Г.Ф., Кохреидзе Н.А. Диагностика и лечение гнойно-воспалительной патологии придатков матки у девочек-подростков. Методические рекомендации. СПб. 2006; 25.
2. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Валетов А.И., Дербенцев Г.В. Наш опыт применения набора Mini-Site для лапароскопической холецистэктомии. Эндоскопическая хирургия. 1997; 1: 1.
3. Емельянов С.И., Федоров А.В., Феденко В.В., Евдошенко В.В., Матвеев Н.Л., Богданов Д.Ю., Владыкин А.Л. Возможности инструментария Mini Site применительно к лапароскопической холецистэктомии. Эндоскопическая хирургия. 1997; 1: 63.
4. Плеханов А.Н. Использование Mini-site в оперативной гинекологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; LVII: 72–73.
5. Плеханов А.Н. Mini Site в хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста. XI Европейский Конгресс детских и подростковых гинекологов «Репродуктивное здоровье молодежи — здоровье следующих поколений» СПб., 11–14 июня 2008; 53.
6. Плеханов А.Н., Татарова Н.А., Рябинин Г. Б., Маржевская А.М. Мини-лапароскопия (mini-site) в хирургическом лечении гинекологических заболеваний. Учебное пособие. Санкт-Петербург. 2013; 16.
7. Стрижелецкий В.В., Гуслев А.Б., Плеханов А.Н., Бодров А.Н. Минилапароскопические вмешательства. Санкт-Петербург. 2006; 36.
8. Quick N.E., Jillette J.C., Shapiro R., Abrales J.L.. Surgical Endoscopy. The effect of using minilaparoscopic instruments in our practice. 2003; March (3): 462.
9. Sadamori N., Yagi T., Kanaoka Y. The analysis of the usefulness minilaparoscopic cholecystectomy. Surgical Endoscopy. 2003; March (3): 510.

REFERENCES

1. Gurkin Yu.A., Kutusheva G.F., Kokhraidze N.A. Diagnostika i lechenie gnoyno-vozpалitel'noy patologii

- pridatkov matki u devochek-podrostkov [Diagnosis and treatment of purulent-inflammatory diseases of uterine appendages in adolescent girls]. Metodicheskie rekomendatsii. SPb. 2006; 25.
2. Egiev V.N., Rudakova M.N., Valetov A.I., Derbentsev G.V. Nash opyt primeneniya nabora Mini-Site dlya laparoskopicheskoy kholetsistektomii [Our experience of applying a set of Mini-Site for laparoscopic cholecystectomy]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 1997; 1: 1.
 3. Emel'yanov S.I., Fedorov A.V., Fedenko V.V., Evdoshenko V.V., Matveev N.L., Bogdanov D.Yu., Vladikin A.L. Vozmozhnosti instrumentariya Mini Site primenitel'no k laparoskopicheskoy kholetsistektomii [Possible tools Mini Site with regard to laparoscopic cholecystectomy]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 1997; 1: 63.
 4. Plekhanov A.N. Ispol'zovanie Mini-site v operativnoy ginekologii [The use of a Mini-site in operative gynecology]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2007; LVII: 72–73.
 5. Plekhanov A.N. Mini Site v khirurgicheskom lechenii patsientok reproduktivnogo vozrasta [Mini Site in the surgical treatment of female patients of reproductive age]. XI Evropeyskiy Kongress detskikh i podrostkovykh ginekologov «Reproduktivnoe zdorov'ye molodezhi – zdorov'ye sleduyushchikh pokoleniy» SPb., 11–14 iyunya 2008; 53.
 6. Plekhanov A.N., Tatarova N.A., Ryabinin G. B., Marzhevskaya A.M. Mini-laparoskopiya (mini-site) v khirurgicheskom lechenii ginekologicheskikh zabol-evaniy [Mini-laparoscopy (mini-site) in the surgical treatment of gynecological diseases]. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg. 2013; 16.
 7. Strizheletskiy V.V., Guslev A.B., Plekhanov A.N., Bodrov A.N. Minilaparoskopicheskie vmeshatel'stva [Minilaparoscopic intervention]. Sankt-Peterburg. 2006; 36.
 8. Quick N.E., Jillette J.C., Shapiro R., Abrales J.L. Surgical Endoscopy. The effect of using minilaparoscopic instruments in our practice. 2003; March (3): 462.
 9. Sadamori N., Yagi T., Kanaoka Y. The analysis of the usefulness minilaparoscopic cholecistectomy. Surgical Endoscopy. 2003; March (3): 510.

◆ Информация об авторах

Гуркин Юрий Александрович – д-р мед. наук, профессор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Ghurkin39@list.ru.

Gurkin Yuriy Aleksandrovich – MD, Professor of the Department of Children's and Women's Reproduction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Ghurkin39@list.ru.

Плекханов Андрей Борисович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: a_plekhanov@mail.ru.

Plekhanov Andrei Nikolaevich – MD, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology. North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: a_plekhanov@mail.ru.

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ КОЖИ

© М. В. Константинова, Н. В. Хайцев, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Заменители кожи – гетерогенная группа субстанций, которые помогают во временном или постоянном закрытии многих типов ран. Хотя они не стали заменой для хирургической обработки или стандартных методов лечения, они предполагают альтернативу стандартным методам лечения, когда последние неэффективны. Заменители кожи требуют меньшей васкуляризации раны, увеличивают кожный компонент излеченной раны, уменьшают или удаляют ингибирующие факторы, уменьшают воспалительный процесс и предоставляют быстрое и безопасное закрытие раны. Тучные клетки являются регуляторами не только сосудистых реакций в зоне травмы, но и иммунологических, защитных и репаративных процессов в ране. Стимулирующее влияние тучных клеток на процессы фиброза обусловлено не столько выработкой коллагена самими тучными клетками, сколько активацией ими функции фибробластов. Большое внимание уделяется разработкам, направленным на стимуляцию собственных взрослых стволовых клеток, которые содержатся во многих органах и тканях организма, и межклеточному матриксу (МКМ). МКМ не только субстрат для закрепления клеток - он контролирует такие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз. Коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны, цитокины и хемокины, являются важными составляющими внеклеточного матрикса. Важную роль в заживлении ран играет микроциркуляторное русло. Культивированные живые фибробласты благодаря их свойству длительное время синтезировать компоненты МКМ способны эффективно корректировать процесс заживления ран. Аллогенные фибробласты успешно применяются в составе эквивалентов кожи для лечения ран и ожогов. В отличие от аутологичных фибробластов аллогенные клетки могут быть предварительно наработаны и заморожены в больших количествах.

Ключевые слова: заживление ран; кожные заменители; тучные клетки; фибробласты; коллаген; трансплантаты.

SKIN WOUNDS' HEALING BASIC PROBLEMS AND THE USE OF SKIN SUBSTITUTES

© M. V. Konstantinova, N. V. Khaytsev, A. A. Kravtsova, L. D. Balashov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Skin substitutes present a heterogenous group of substances that aid in temporary or permanent covering of wounds of various types. Although they can not replace surgical debridement or standard methods of treatment they proffer an alternative to standard methods of treatment whenever the latter are ineffective. Skin substitutes require less wound vascularization, they increase the wound's cutaneous component, decrease or eliminate inhibitory factors, decrease inflammatory process and grant quick and safe wound closing. Mast cells besides regulating vascular reactions in trauma zone also boost immune, defensive and reparative processes in the wound. Stimulatory influence of mast cells upon fibrosis depend on activation of fibroblasts rather than direct collagen production by mast cells. Attention is focused at studies of autologous adult stem-cells' stimulation in various organs and tissues as well as at intercellular matrix (ICM). ICM besides being cells' fastening substrate also controls proliferation, differentiation, migration, apoptosis cells' functions. Collagen, fibronectin, laminin, proteoglycans, cytokines and chemokines are important ICM components. Microcirculation plays a substantial role in wound healing process. Cultivated fibroblasts due to their ability for long-term synthesis of ICM components can effectively correct wound healing process. Allogenic fibroblasts can be successfully used as skin substitutes' components in the treatment of skin wounds and burns. Unlike autologous fibroblasts the allogenic cells may be obtained in advance and freeze-stored in large quantities.

Key words: wound healing; skin substitutes; mast cells; fibroblasts; collagen; transplants.

В основе современных методов лечения ран лежат следующие принципы: а) профилактика и борьба с раневой инфекцией и интоксикацией; б) учет местной и общей реакции организма на травму и инфекцию раны; в) периодизация раневого процесса; г) индивидуализация больного, его возраст-

ные и типологические особенности; д) разработка и внедрение кожных заменителей. В задачу лечения входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений, например, изъязвлений рубца, очагов скрытой инфекции, а также

полное восстановление функции поврежденного органа в возможно короткий срок.

ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН И РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Исходя из разных классификаций, заживление раны включает в себя три фазы: I — фаза воспаления; II — фаза регенерации; III — фаза реорганизации рубца [9]. Идентичные признаки раневого процесса представлены в классификации В.В. Серова и А.Б. Шехтера [14]: I — фаза травматического воспаления; II — фаза пролиферации или регенерации, включающая образование грануляционной ткани и регенерацию эпителия; III — фаза формирования, созревания и перестройки рубца.

Морфологически выделяют три фазы клеточных реакций, в зависимости от преобладания отдельных видов клеток: лейкоцитарную, макрофагальную и фибробластическую [10, 14].

Для регенерации раны характерен сложный клеточный состав, который может служить прогностическим критерием оценки процесса заживления; особое место в этом процессе занимают тучные клетки. Эти клетки являются регуляторами не только сосудистых реакций в зоне травмы, но и иммунологических, защитных и репаративных процессов в ране [3–6, 21, 51].

Морфологическими исследованиями, на протяжении более чем векового периода, установлены две основные функции тучных клеток: 1) синтез, накопление и выделение биологически активных веществ (сульфатированных протеогликанов, различных медиаторов, включая гистамин, гепарин, цитокинины), влияющих на регуляцию местного гомеостаза путем контроля микроциркуляторного русла; 2) пластическая функция, обеспечивающая нормальную структуру соединительной ткани за счет образования межклеточного вещества [22].

Существует мнение, что тучные клетки развиваются из стволовых клеток, но полностью созревают после выхода из костного мозга, распространяясь как клетки предшественники [39]. Полное созревание происходит в разнообразных периферических тканях, где они приобретают фенотипические отличия [37, 53]. Местная дифференцировка и созревание этих клеток регулируются факторами, которые секретируются фибробластами, клетками эндотелия, где вырабатываются цитокинины, участвующие в развитии тучных клеток [32]. Недифференцированные клетки-предшественники развиваются в зрелые формы тучных клеток под действием адекватных воспалительных стимулов [40].

Указывая на гетерогенность тучных клеток [2], подчеркивается, что фибробласты, эндотелиоциты и кератиноциты вырабатывают факторы, способ-

ствующие привлечению тучных клеток в определенные участки в физиологических условиях и при патологии. Установлено развитие тучных клеток из агранулярных предшественников под стимулирующим влиянием фибробластов [35], но для полного эффекта необходимы непосредственные контакты между этими клетками.

Тучные клетки играют важную роль в механизмах развития восстановительных процессов в коже при раневом дефекте, что связывают с выделением противовоспалительных медиаторов [50].

Тучные клетки играют основную роль в фазе острого воспаления, когда выделяются медиаторы воспаления раневого процесса, что подтверждается исследованиями, в которых отмечается, что в первые сутки во время фазы воспаления число тканевых базофилов снижается из-за их массовой дегрануляции, приводящей к распаду. В результате дегрануляции высвобождается гистамин и серотонин, что обуславливает проявление сосудистых изменений. К 5–7-м суткам число тучных клеток восстанавливается, что характерно для нарастающих регенераторных проявлений. Увеличение количества тучных клеток авторы связывают с тем фактом, что они содержатся не только в стенке раны, но и в грануляционной ткани [12, 13, 15].

Раневой процесс характеризуется сложными взаимодействиями тучных клеток с другими клеточными составляющими. Так, воспалительная фаза характеризуется трансформацией моноцитов в макрофаги, с которыми тучные клетки стимулируют процессы ангиогенеза, определяющие формирование грануляционной ткани. При регенераторном процессе наблюдается мобилизация всех клеточных компонентов, в том числе и тучных клеток, которые обеспечивают стимулирующее влияние на процессы заживления [11, 16].

Существует мнение, что расположенные периваскулярно тучные клетки человека способны к секреции коллагена, что связывают с участием данных клеток в процессах перестройки тканей [54].

Наиболее вероятно, что стимулирующее влияние тучных клеток на процессы фиброза обусловлено не столько выработкой коллагена самими тучными клетками, сколько активацией ими функции фибробластов [2].

Способность тучных клеток продуцировать цитокинины и факторы роста (фибропластический фактор роста, трансформирующий фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста) определяет не только процессы ангиогенеза в зоне повреждения, но и привлечение в зону формирующегося рубца фибробластов [20, 24, 36, 58].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, КОЛЛАГЕН I ТИПА И МИКРОСОСУДЫ В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

В настоящее время усиленно разрабатываются подходы к использованию стволовых клеток (СК) в клинической практике. Большое внимание уделяется разработкам, направленным на стимуляцию собственных взрослых СК, которые содержатся во многих органах и тканях организма [48].

Понимание механизмов, которые регулируют пролиферацию взрослых СК, ставится сегодня главной целью регенеративной медицины. Поведение СК определяется окружением (тканевой нишей) и внутренними взаимодействиями [66]. Значительная роль в организации ниши взрослых СК принадлежит межклеточному матриксу (МКМ). Благодаря накоплению многочисленных экспериментальных данных к настоящему времени установлено, что МКМ не только субстрат для закрепления клеток — он контролирует такие важнейшие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз [17, 44, 55, 60, 65].

Коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны, растворимые соединения и различные биологически активные вещества, такие как ростовые факторы, цитокины и хемокины, являются важными составляющими внеклеточного матрикса. МКМ играет большую роль в регенерации кожи. В дерме кожи среди фибриллярных коллагенов, продуцируемых фибробластами, самым распространенным является коллаген типа I [65]. Сразу после ранения коллаген инициирует движение фибробластов в рану из окружающей дермы, которое усиливается тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB) [44, 65]. Прямая аппликация PDGF-BB на кожные раны ускоряет процесс их заживления [44].

Также известно, что экзогенный коллаген оказывает влияние на функциональную активность фибробластов, стимулирует регенерацию соединительной ткани [18]. Его использование в биологических покрытиях хорошо себя зарекомендовало [1].

Важную роль при регенерации кожи играют клетки стенок микрососудов. Микрососуды являются центрами клеточной пролиферации и дифференцировки [8]. Эндотелиоциты и перициты — основные источники новых клеточных элементов дермы, в частности фибробластов. Установлено, что стенка микрососудов служит нишей для резидентных СК ткани, обеспечивающих ее регенерацию [31, 56]. С помощью микрососудов поставляются костно-мозговые стволовые клетки, участвующие в регенерации кожи [23].

РОЛЬ ФИБРОБЛАСТОВ В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Кожа взрослого человека содержит три различные субпопуляции фибробластов: фибробласты папил-

лярного, ретикулярного слоев дермы и ассоциированные с волосяными фолликулами. В зависимости от расположения в ткани и выполняемых функций они продуцируют проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тинасцин и др. При этом коллаген и эластин формируют волокнистый каркас ткани, гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота составляют ее межклеточный матрикс, фибронектин отвечает за адгезию, подвижность, дифференцировку и взаимную ориентацию клеток в ткани [19].

Фибробласты получают из биоптатов кожи посредством ферментативной обработки или механической дезагрегации образцов с последующим культивированием в условиях насыщающей влажности в CO₂-инкубаторе [7]. Попытки использовать культивированные фибробласты в медицине стали предприниматься после того, как было установлено, что дермальные фибробласты сохраняют диплоидный кариотип, имеют ограниченную продолжительность жизни, не экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости класса II и не проявляют онкогенных свойств.

Культивированные живые фибробласты благодаря их свойству синтезировать длительное время компоненты межклеточного матрикса (гликозаминогликаны, хондроэтинсульфаты, фибронектин, коллагены I, III, IV, V типа, факторы роста) способны эффективно корректировать мелкие и крупные морщины, повышать упругость и эластичность кожи [7].

АЛЛОГЕННОЕ И АУТОЛОГИЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАТЕРИАЛА

Для лечения различных заболеваний кожи применяют как аллогенные, так и аутологичные фибробласты. При использовании аутологичных клеток исключен риск развития аллергических реакций, не возникает трудностей с поиском подходящих доноров, наблюдается длительный клинический эффект [7]. Для получения аутологичных клеток биопсию кожи при необходимости можно проводить неоднократно.

Аллогенные клетки успешно применяются в составе так называемых эквивалентов кожи для лечения ран и ожогов. В отличие от аутологичных фибробластов, для получения достаточного количества которых требуется время до 6 недель, аллогенные клетки могут быть предварительно наработаны и заморожены в больших количествах, и, следовательно, доступны практически для немедленного применения. Это способствует быстрому восстановлению дермы, ускорению заживления ран, снижению риска обра-

зования рубцов [47]. Аллотрансплантат, синтезируя цитокины и другие компоненты межклеточного матрикса, стимулирует пролиферацию и дифференцировку собственных клеток реципиента, обеспечивая тем самым заживление ран. Коллаген, продуцируемый аллогенными фибробластами, обнаруживают в трансплантате уже через 2 недели [68]. При использовании аллогенных фибробластов с матриксом из коллагена или гиалуроновой кислоты для лечения длительно незаживающих ран не выявлено аллергических реакций и реакций отторжения клеток [67]. Перспективным представляется разработка материала, который мог бы служить матрицей для роста тканей; стимулировать рост собственных клеток организма (фибробластов, кератиноцитов и т. д.) с последующим синтезом экстрацеллюлярного матрикса, обладать протекторными свойствами, способностью поддерживать местный гомеостаз, обеспечивая, в конечном итоге, возможность выращивать ткани не *in vitro* с последующим покрытием раневого дефекта, а *in vivo* [34] непосредственно в области раневого дефекта [38].

ЗАМЕНИТЕЛИ КОЖИ. ВИДЫ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ

Заменители кожи — гетерогенная группа веществ, которые помогают во временном или постоянном закрытии многих типов ран. Хотя эти вещества не стали заменой для хирургической обработки или стандартных методов лечения, они предполагают альтернативы стандартным методам лечения, когда последние неэффективны. Заменители кожи предоставляют способы для восстановления кожи, которые могут превосходить другие доступные методы, т. к. требуют меньшей васкуляризации раны, увеличивают кожный компонент излеченной раны, уменьшают или удаляют ингибирующие факторы, уменьшают воспалительный процесс и предоставляют быстрое и безопасное закрытие раны. Они также обеспечивают гибкость в тканевой репарации, что позволяет практикам использовать подход напоминающий «восстановительный лифт», а не «лестницу». Практик может продвинуться вверх и вниз по «восстановительной лестнице» от крайностей вариантов покрытия, пропуская промежуточные этапы, если это необходимо.

Характеристика идеальных заменителей кожи:

1. Резистентность к инфекции.
2. Способность противостоять раневой гипоксии.
3. Экономичность.
4. Легкость в приготовлении.
5. Легкость в хранении.
6. Простота в использовании.
7. Пластичность.
8. Отсутствие антигенности.

9. Длительная стабилизация раны.
10. Обеспечение постоянного покрытия раны.
11. Восстановление дермальных и эпидермальных компонентов.
12. Прочность.
13. Широкая доступность.

Не существует идеальных кожных заменителей. Каждый вид продукта имеет свои преимущества и недостатки, которые вариабельны в зависимости от клинической картины. Разнообразие столь велико, что истинное сравнение всех продуктов лицом к лицу не представляется возможным.

Ксенотрансплантаты — это ткани одного вида, используемые в качестве временной пересадки другому. Свиные продукты — наиболее часто используемые ксенотрансплантаты на современном рынке [33]. Они содержат кожу различной толщины, в которой эпидермис был удален (деэпителизован/де-эпидермизирован — (DED)). Ксенотрансплантаты хранятся замороженными или охлажденными, чтобы поддерживать адгезивность, для лучшего контакта с кожей, чтобы обеспечить дренаж трансудата. Ксенотрансплантаты показаны для применения к чистым ранам различной толщины и используются только в качестве временного покрытия. Недавние изменения свиной кожи включают поперечное сшивание альдегидом и импрегнацию ионами серебра, чтобы обеспечить длительность и антибактериальную резистентность трансплантатов. Хотя трансплантаты можно оставить на месте до отшелушивания и последующей реэпитализации, многие практики выступают за замену пересаженного материала каждые 2–4 дня для контроля раны.

Permacol (Tissue Science Laboratories, Hampshire, Великобритания,) и *OASIS Wound Matrix* (HEALTHPOINT Ltd, Fort Worth, TX) являются наиболее свежим дополнением к арсеналу ксенотрансплантатов [42, 43]. *Permacol* — продукт для применения при восстановлении мышц плечевого пояса, головы и шеи, а также — для урологических и гинекологических целей. *OASIS Wound Matrix* — это бесклеточная кожная матрица, содержащая небольшой подслизистый слой кишечника, применяемая для регенерации.

Аутоотрансплантаты — ткани, привитые на новое место на том же индивиде. Они обычно делятся на 3 главных категории: ращепленные кожные трансплантаты (РКТ), кожные трансплантаты полной толщины (КТПТ) и культивированная взятая у той же особи кожа. РКТ содержат эпидермис и верхние слои дермы различной толщины; остающиеся на месте слои дермы в пределах придатков более глубоких слоев, заживают вторичной эпите-

лизацией от краев раны и кератиноцитов. Кожные трансплантаты полной толщины (КТПТ) содержат эпидермис и всю кожу. Эти пересадки предпочтительны в областях, где существенное рубцевание или контрактура трансплантатов привели бы к вредным эстетическим или функциональным последствиям. Поскольку есть ограничения по поставке КТПТ донорских участков, они обычно применяются для восстановления ран головы, шеи, рук и областей гениталий и груди. Культивированные, взятые у того же индивида, заменители кожи часто упоминаются как культивированные эпидермальные ауто трансплантаты (КЭА). Эта номенклатура включает эпидермальные трансплантаты и исключает дермально-эпидермальные пересадки ткани. [28, 45, 61, 64].

Культивированные кожзаменители (ККЗ) — КЭА с добавлением культивированного, взятого у той же особи кожного слоя, делает его анатомически более правильным кожным трансплантатом [41]. Продукт создан культивированием фибробластов, кератиноцитов с коллагеном и гликозаминогликанами. Присутствие меланоцитов в культурах, как сообщают доклады, может привести к нежелательной пигментации.

Аллотрансплантами являются трансплантаты, пересаженные между генетически неодинаковыми особями того же вида. Большинство человеческих аллотрансплантатов кожи берутся из трупного материала. Аллотрансплантаты делятся на 3 категории: эпителиальные/эпидермальные, дермальные или сочетанные (эпидермальный и дермальный). В рамках этих категорий они могут быть либо бесклеточными, клеточными (живыми) или клеточными (неживыми).

Эпителиальные/эпидермальные аллотрансплантаты

Человеческий амнион. Эпителий в человеческом амнионе обеспечивает защиту от испарения и барьерную функцию. Он прозрачен, что позволяет наблюдать за раной, и минимально клейкий, что облегчает перевязку каждые 2 дня. Однако его трудно получить, подготовить и сохранить; он должен часто замещаться; и он наиболее уязвим для инфекции, нежели иные продукты. [30, 49].

Бесклеточные кожные аллотрансплантаты

Бесклеточные кожные аллотрансплантаты — продукты, которые состоят из DED, взятые из человеческих трупов. Трансплантаты криоконсервируются, лиофилизируются и глицеролизируются в процессе подготовки, чтобы удалить из донорских клеток инфекционные и антигенные агенты. По-

лученные бесклеточные кожные структуры служат субстратом для врастания фибробластов и капилляров хозяина, пока не будут заменены тканями хозяина. Коммерчески запатентованные продукты и продукты собранной кожи доступны. Собранная трупная кожа — это бесклеточный кожный трансплантат, используемый для временного покрытия глубоких ожогов различной толщины. Хотя трансплантат позволяет контролировать боль и некоторую потерю чувствительности, барьерная функция бесклеточных кожных аллотрансплантатов не является полной [27, 46, 57].

Клеточные кожные аллотрансплантаты

Клеточные кожные аллотрансплантаты используют только донорские клетки для оказания помощи в создании регенераторной структуры, состоящей из множества разных материалов. Далее в данную структуру вносятся донорские фибробласты, которые синтезируют белки и другие компоненты внеклеточного матрикса, помогающие стимулировать клетки в ране к заживлению [26, 52].

Комбинированные аллотрансплантаты — современные, наиболее соответствующие строению и функционированию кожи человека, существующие свободно, доступные для широкого круга [59, 63].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОДНОСЛОЙНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ

Suprathel (Institute of Textile and Process Engineering, Денкендорф, Германия; Запись Департамент Мариенгоспиталь, Штутгарт, Германия) — синтетический однослойный бесклеточный материал, основанный на DL-lactide (>70%), триметилкарбонате, α -капролактоне. Применяется для покрытия участков при использовании донорских РКТ и поверхностных ожогах [62].

Применение Suprathel показало значительное снижение болевого синдрома у пациентов.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ДВУСЛОЙНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ

Двуслойные бесклеточные продукты, не имеющие в своей основе аллогенных клеток. Данные продукты выполняют роль дермального матрикса, который способствует врастанию в ткани для исправления дефектов или для создания неoderмы. Также содержат силиконовый эпидермальный слой, который предотвращает от избыточной потери влаги с поверхности, а также от микробной контаминации.

Biobrane (UDL Laboratories, Inc, Rockford, Иллинойс) — биосинтетический кожный заменитель, представлен двухслойной/двухпластинчатой мембраной нейлоновой сетки, связанной с тонким силиконовым слоем [25].

Рана эпителизируется тогда, когда прорастают капилляры и фибробласты организма ткани раневой поверхности и восстанавливают кожный дефект, обеспечивая процессы реэпителизации раневой поверхности и образования кератиноцитов. Как только начинается процесс регенерации, Biobrane отслаивается с поверхности кожи, что обеспечивает легкое удаление данного материала. Преимущества Biobrane заключаются в крепком присоединении к раневой поверхности, в создании полупроницаемого барьера, препятствующего потере жидкости путем испарения, проницаемости для антибиотиков при их местном применении. Необходимым условием является васкуляризация раны.

В 2005 г. в работе Cassidy et al. сравнивали действие Biobrane при поверхностных ожогах с действием DuoDerm (гидроколлоидная повязка) при ожогах менее 10% от общей поверхности тела среди детского населения. Не было выявлено разницы ни по выраженности болевого синдрома, ни по времени заживления. Однако, более экономически выгодным был DuoDerm [29].

ВЫВОДЫ

Кожные заменители являются гетерогенной группой терапевтических средств, которые различаются по биологическим свойствам и способам применения. Длительный срок хранения, простота в использовании при оптимальном соотношении цена-эффект обеспечили их повсеместную доступность. Рожный заменитель должен включать все компоненты кожи (эпидермис, дерму) и обеспечивать отсутствие антигенных свойств и быть совместимым, иначе это приведет к сложностям при дальнейших аппликациях. Требуется тщательная оценка для выбора наиболее подходящего варианта: подобие биологическим свойствам пациента, учет роли тучных клеток, фибробластов и кератиноцитов, наличие адекватной васкуляризованности дна раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Абоянц Р.К. и др. Аппликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении. Хирургия. 2004; 9: 55–59.
2. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток. Морфология. 1999; 115 (2): 64–72.
3. Васильев А.Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии: Автореф. дис... д-ра. мед. наук, СПб. 2000; 51.
4. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. СПб: СОТИС. 2006; 180.
5. Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б. Тучные клетки сердца в норме и при патологии. Кардиология. 2003; 43 (6): 59–65.
6. Жукова О.В., Потехаев Н.Н., Стенько А.Г. и др. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2009; 3 (4): 4–9.
7. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С. и др. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи. Клет. трансплантол. и тканевая инженерия. 2009; 4 (4): 26–40.
8. Колокольчикова Е.Г., Пальцын А.А., Щеголев А.И. и др. О пролиферативной активности адипоцитов в опухолях жировой ткани. Клет. технол. в биол. и мед. 2005; 3: 140–145.
9. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина. 1981; 688.
10. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина. 1991; 272.
11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. Минск: БелМедКнига. 2006; 752.
12. Мяделец О.Д., Суханов А.Ф. Взаимодействие тканевых базофилов и макрофагов в коже и лимфоузле крыс при воздействии общей глубокой гипотермии. Кробиология. 1990; 4: 19–22.
13. Олейник Е.А., Васильев А.Г., Кравцова А.А. Определение уровня тестостерона у женщин-спортсменок. Морфология. 2008; 134 (5): 85.
14. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. Функциональная морфология и общая патология. — М.: Медицина. 1981; 312.
15. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А., Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
16. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Корблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия р-388 у мышей линии cdf1 как тест-система опухоль-ассоциированного неангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (10): 500–502.
17. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Малютина Н.Л. Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении. Педиатр. 2012; 3 (2): 37–39.
18. Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Истранов Л.П. и др. Коллаген и его применение в медицине. М.: Медицина. 1976; 228.

19. Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф., Ивашкин А.Н. и др. Дерматопластика раневых дефектов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 242.
20. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2: 119–127.
21. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы: Учебное пособие.— С-Пб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». 2014; 664.
22. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Медицина. 1990; 322.
23. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2008; 1: 2–8.
24. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyndyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1, 1): 46–55.
25. Banes A.J., Compton D.W., Bornhoeft J. et al. Biologic, biosynthetic, and synthetic dressings as temporary wound covers: a biochemical comparison. *J Burn Care Rehabil*. 1986; 7: 96–104.
26. Boyd M., Flasz M., Johnson P.A. et al. Integration and persistence of an investigational human living skin equivalent (ICX-SKN) in human surgical wounds. *Regen. Med*. 2007; 2: 369–376.
27. Brigido S.A., Boc S.F., Lopez R.C. Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study. *Orthopedics*. 2004; 27 (S1): 145–149.
28. Carsin H., Ainaud P., Le Bever H. et al. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients. *Burns*. 2000; 26: 379–387.
29. Cassidy C., St Peter S.D., Lacey S. et al. Biobrane versus DuoDERM for the treatment of intermediate thickness burns in children: a prospective, randomized trial. *Burns*. 2005; 31: 890–893.
30. Colocho G., Graham W.P. 3rd, Greene A.E. et al. Human amniotic membrane as a physiologic wound dressing. *Arch. Surg*. 1974; 109: 370–373.
31. Corselli M., Chen Ch., Crisan M. et al. Perivascular ancestors of adult multipotent stem cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010; 30: 1104–1109.
32. Crivellato E., Beltrami C.A., Mallardi F. et al. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol. Histopatol*. 2004; 19: 259–270.
33. Chiu T., Burd A. “Xenograft” dressing in the treatment of burns. *Clin. Dermatol*. 2005; 23: 419–423.
34. Dutta R.C., Dutt A.K. Cellinteractive 3D-scaffold; advances and applications. *Biotechnology Advances*. 2009; 27 (Issue 4, July–August): 334–339.
35. Dvorak A.M., Mitsu H., Ishizaka T. Stimulation of partial development of human mast cells by supernatant fluid from mouse fibroblast cultures. *Clin. Exp. Allergy*. 1994; 24: 649–659.
36. Entman M.L., Youker K.A., Frangogiannis N. et al. Is inflammation good for the ischemic heart-perspectives beyond the ordinary. *Z. Kardiol*. 2000, IX/82–IX/87; 117 (2): 86–92.
37. Galli S.J. New insight into « the riddle of mast cell»: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest*. 1990; 62: 5–33.
38. Gogolewski S., Pennings A.J. An artificial skin based on biodegradable mixtures of polylactides and polyurethanes for full-thickness skin wound covering. *Makromol. Chem. Rapid. Commun*. 1983; 4: 675–680.
39. Gurish M.F., Austen K.F. The diverse role of mast cells. *J. Exp. Med*. 2001; 194: 1–5.
40. Guy-Grand D., Dy M., Luffau G. et al. Gut mucosal mast cell. Origin, traffic and differentiation. *J. Exp. Med*. 1984; 160: 12–28.
41. Harriger M.D., Warden G.D., Greenhalgh D.G. et al. Pigmentation and microanatomy of skin regenerated from composite grafts of cultured cells and biopolymers applied to full-thickness burn wounds. *Transplantation*. 1995; 59: 700–702.
42. Harper C. Permacol: clinical experience with a new biomaterial. *Hosp. Med*. 2001; 62: 90–95.
43. Hodde J.P., Ernst D.M., Hiles M.C. An investigation of the long-term bioactivity of endogenous growth factor in OASIS Wound Matrix. *J. Wound Care*. 2005; 14: 5–23.
44. Li W., Chen M., Guan S. et al. Mechanism of human dermal fibroblast migration driven by type I collagen and platelet-derived growth factor-BB.. *Mol Biol Cell*. 2004; 15: 294–309.
45. Lobmann R., Pittasch D., Muhlen I. et al. Autologous human keratinocytes cultured on membranes composed of benzyl ester of hyaluronic acid for grafting in nonhealing diabetic foot lesions: a pilot study. *Journal Diabetes Complications*. 2003; 17: 199–204.
46. Munster A.M., Smith-Meek M., Shalom A. Acellular allograft dermal matrix: immediate or delayed epidermal coverage? *Burns*. 2001; 27: 150–153.
47. Nie X., Zhang J.Y., Cai K.J. et al. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin. *Artif. Organs*. 2007; 31 (9): 703–710.

48. Papathanasopoulos A., Giannoudis P.V. Biological considerations of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Injury*. 2008; 39 (S 2): 21–32.
49. Pigeon J. Treatment of second-degree burns with amniotic membranes. *Can. Med. Assoc. J.* 1960; 83: 835–844.
50. Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 111: 486–494.
51. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I. et al. Mast cell in allergy and beyond. *Int.J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 1601–1607.
52. Raguse J.D., Gath H.J. A metabolically active dermal replacement (Dermagraft) for vestibuloplasty. *J. Oral. Rehabil.* 2005; 32: 337–340.
53. Rodewald H.R., Dessing M., Dvorak A.M. et al. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science*. 1996; 271: 818–822.
54. Ruger B., Dunbar P.R., Hasan Q. et al. Human mast cell produce type VIII collagen in vivo. *Int.J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 397–404.
55. Schor S.L., Court J. Different mechanisms in the attachment of cells to native and denatured collagen. *J. Cell Sci.* 1979; 38: 267–81.
56. Shen Q., Wang Y., Kokovay E. et al. Adult SVZ stem cells lie in vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell*. 2008; 3: 289–300.
57. Schoepf C. Allograft safety: efficacy of the tutoplast process. *Implants-International Magazine of Oral Implantology*. 2006; 7.
58. Somasundaram P., Ren G., Nagan H. et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J. Pathol.* 2005; 205: 102–111.
59. Still J., Glat P., Silverstein P. et al. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns*. 2003; 29: 837–841.
60. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (5): 1173–1176.
61. Thorne C., Beasley R.W., Smith J.W. et al. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. – Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1997; 1156.
62. Uhlig C., Rapp M., Hartmann H. et al. Suprathel-An innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. *Burns*. 2007; 33: 221–229.
63. Waymack P., Duff R.G., Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. *The Apligraf Burn Study Group. Burns*. 2000; 26: 609–619.
64. Wright K.A., Nadire K.B., Busto P. et al. Alternative delivery of keratinocytes using a polyurethane membrane and the implications for its use in the treatment of full-thickness burn injury. *Burns*. 1998; 24: 7–17.
65. Xu J., Clark R.A.F. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J. Cell Biol.* 1996; 132: 239–249.
66. Yin T., Li L. The stem cell niches in bone. *J. Clin. Investigation*. 2006; 116: 1195–1201.
67. Yonezawa M., Tanizaki H., Inoguchi N. et al. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int.J. Dermatol.* 2007; 46 (1): 36–42.
68. Yoon E.S., Han S.K., Kim W.K. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation. *Ann. Plast. Surg.* 2003; 51 (6): 587–592.

REFERENCES

1. Belozerskaya G.G., Makarov V.A., Aboyants R.K. et al. Applikatsionnoe sredstvo gemostaza pri kapillyarnoparenkhimatoznom krovotечenii [Application hemostatic drug in case of capillary-parenchimatose hemorrhage]. *Khirurgiya*. 2004; 9: 55–59. (in Russian).
2. Bykov V.L. Sekretornye mekhanizmy i sekretornye produkty tuchnykh kletok [Secretory mechanisms and secretory products of mast cells]. *Morfologiya*. 1999; 115 (2): 64–72. (in Russian).
3. Vasil'ev A.G. Reguljatornyye efekty tkanespetsificheskikh antiyadernykh antitel v norme i patologii [Regulatory effects of tissue-specific anti-nuclear antibodies in norm and pathology]. PhD thesis. SPb.; 2000. (in Russian).
4. Vasil'ev A.G., Churilov L.P. Immunologiya i immunopatologiya [Immunology and Immunopathology]. SPb.; SOTIS. 2006; 180. (in Russian).
5. Gavrisheva N.A., Tkachenko S.B. Tuchnye kletki serdtsa v norme i pri patologii [Cardiac mast cells in norm and pathology]. *Kardiologiya*. 2003; 43 (6): 59–65. (in Russian).
6. Zhukova O.V., Potekaev N.N., Sten'ko A.G. et al. Patogenez i gistomorfologicheskie osobennosti rubts-ovykh izmeneniy kozhi [Pathogenesis and histomorphological features of skin scars]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009; 3 (4): 4–9. (in Russian).
7. Zorin V.L., Zorina A.I., Petrakova O.S. et al. Dermal'nye fibroblasty dlya lecheniya defektov kozhi [Dermal fibroblasts in the treatment of skin defects]. *Klet. transplantol. i tkanevaya inzheneriya*. 2009; 4 (4): 26–40. (in Russian).
8. Kolokol'chikova E.G., Pal'tsyn A.A., Shchegolev A.I. et al. O proliferativnoy aktivnosti adipotsitov v opukho-

- lyakh zhirovoy tkani [On the proliferatory activity of adipocytes in fat tissue tumors]. *Klet tekhnol v biol i med.* 2005; 3: 140–145. (in Russian).
9. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. Rany i ranevaya infektsiya [Wounds and wound infection]. M.: Meditsina. 1981. (in Russian).
 10. Mayanskiy D.N. Khronicheskoe vospalenie [Chronic inflammation]. M.: Meditsina. 1991. (in Russian).
 11. Myadelets O.D., Adaskevich V.P. Morfofunktsional'naya dermatologiya [Morphofunctional dermatology]. Minsk: BelMedKniga. 2006. (in Russian).
 12. Myadelets O.D., Sukhanov A.F. Vzaimodeystvie tkanevykh bazofilov i makrofagov v kozhe i limfouzle kryis pri vozdeystvii obshchey glubokoy gipotermii [Interaction of tissue basophils and macrophages in rat lymphatic node in case of general deep hypothermia]. *Kriobiologiya.* 1990; 4: 19–22. (in Russian).
 13. Oleynik E.A., Vasil'ev A.G., Kravtsova A.A. Opredelenie urovnya testosterona u zhenshchin-sportsmenok [Testosterone levels in sportswomen blood]. *Morfologiya.* 2008; 134(5): 85. (in Russian).
 14. Serov V.V., Shekhter A.B. Soedinitel'naya tkan'. Funktsional'naya morfologiya i obshchaya patologiya [Functional morphology and general pathology]. M.: Meditsina. 1981. (in Russian).
 15. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A., Bespalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ya.G. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza kryis pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative characteristics of hemostasis plasma component disorders in rats with experimental tumors of different histological types]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2011; 1: 148–153. (in Russian).
 16. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya r-388 u myshey linii cdf1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii [Leukemia r-388 in cdf1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014; 158(10): 500–502. (in Russian).
 17. Khaytsev N.V., Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Kravtsova A.A., Malyutina N.L. Vliyanie predvaritel'noy trenirovki k gipoksii na uroven' napryazheniya kisloroda v opukholi pri ioniziruyushchem obluchenii [The influence of preliminary hypoxic training on tumor oxygen tension in case of ionizing irradiation]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 37–39. (in Russian).
 18. Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Istranov L.P. et al. Kollagen i ego primeneniye v meditsine [Collagen and its application in medicine]. M.: Meditsina. 1976. (in Russian).
 19. Khrupkin V.I., Zubritskiy V.F., Ivashkin A.N. et al. Dermatoplastika ranevykh defektov [Wound defects' dermatoplastics]. M.: GEOTAR-Media. 2009. (in Russian).
 20. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S., Marchenko S.P., Naumov A.B., Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Khbulava G.G., Levanovich V.V. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty [Neuroprotection in case of reconstructive surgery of aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 2: 119–127. (in Russian).
 21. Churilov L.P., Vasil'ev A.G. Patofiziologiya immunnyy sistemy [Pathophysiology of the Immune System]. SPb: Izdatel'stvo FOLIANT. 2014. (in Russian).
 22. Yurina N.A., Radostina A.I. Morfofunktsional'naya geterogennost' i vzaimodeystvie kletok soedinitel'noy tkani [Connective tissue cells' morphofunctional heterogeneity and interaction]. M.: Meditsina. 1990. (in Russian).
 23. Yarygin K.N. Rol' rezidentnykh i tsirkuliruyushchikh stvolovykh kletok v fiziologicheskoy i reparativnoy regeneratsii [The role of resident and circulating stem-cells physiologic and reparatory regeneration]. *Patol. fiziol. i eksperim. terapiya.* 2008; 1: 2–8. (in Russian).
 24. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyndyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle.* 2015; 14(1): 46–55.
 25. Banes A.J., Compton D.W., Bornhoeft J. et al. Biologic, biosynthetic, and synthetic dressings as temporary wound covers: a biochemical comparison. *J Burn Care Rehabil.* 1986; 7: 96–104.
 26. Boyd M., Flasz M., Johnson P.A. et al. Integration and persistence of an investigational human living skin equivalent (ICX-SKN) in human surgical wounds. *Regen. Med.* 2007; 2: 369–376.
 27. Brigido S.A., Boc S.F., Lopez R.C. Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study. *Orthopedics.* 2004; 27(S1): 145–149.
 28. Carsin H., Ainaud P., Le Bever H. et al. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients. *Burns.* 2000; 26: 379–387.
 29. Cassidy C., St Peter S.D., Lacey S. et al. Biobrane versus DuoDERM for the treatment of intermediate thickness burns in children: a prospective, randomized trial. *Burns.* 2005; 31: 890–893.
 30. Colocho G., Graham W.P. 3rd, Greene A.E. et al. Human amniotic membrane as a physiologic wound dressing. *Arch. Surg.* 1974; 109: 370–373.

31. Corselli M., Chen Ch., Crisan M. et al. Perivascular ancestors of adult multipotent stem cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1104–1109.
32. Crivellato E., Beltrami C.A., Mallardi F. et al. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol. Histopatol.* 2004; 19: 259–270.
33. Chiu T., Burd A. “Xenograft” dressing in the treatment of burns. *Clin. Dermatol.* 2005; 23: 419–423.
34. Dutta R.C., Dutt A.K. Cellinteractive 3D-scaffold; advances and applications. *Biotechnology Advances.* 2009; 27 (Issue 4, July–August): 334–339.
35. Dvorak A.M., Mitsu H., Ishizaka T. Stimulation of partial development of human mast cells by supernatant fluid from mouse fibroblast cultures. *Clin. Exp. Allergy.* 1994; 24: 649–659.
36. Entman M.L., Youker K.A., Frangogiannis N. et al. Is inflammation good for the ischemic heart-perspectives beyond the ordinary. *Z. Kardiol.* 2000, IX/82–IX/87; 117 (2): 86–92.
37. Galli S.J. New insight into « the riddle of mast cell»: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.* 1990; 62: 5–33.
38. Gogolewski S., Pennings A.J. An artificial skin based on biodegradable mixtures of polylactides and polyurethanes for full-thickness skin wound covering. *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* 1983; 4: 675–680.
39. Gurish M.F., Austen K.F. The diverse role of mast cells. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 1–5.
40. Guy-Grand D., Dy M., Luffau G. et al. Gut mucosal mast cell. Origin, traffic and differentiation. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 12–28.
41. Harriger M.D., Warden G.D., Greenhalgh D.G. et al. Pigmentation and microanatomy of skin regenerated from composite grafts of cultured cells and biopolymers applied to full-thickness burn wounds. *Transplantation.* 1995; 59: 700–702.
42. Harper C. Permacol: clinical experience with a new biomaterial. *Hosp. Med.* 2001; 62: 90–95.
43. Hodde J.P., Ernst D.M., Hiles M.C. An investigation of the long-term bioactivity of endogenous growth factor in OASIS Wound Matrix. *J. Wound Care.* 2005; 14: 5–23.
44. Li W., Chen M., Guan S. et al. Mechanism of human dermal fibroblast migration driven by type I collagen and platelet-derived growth factor-BB. *Mol Biol Cell.* 2004; 15: 294–309.
45. Lobmann R., Pittasch D., Muhlen I. et al. Autologous human keratinocytes cultured on membranes composed of benzyl ester of hyaluronic acid for grafting in nonhealing diabetic foot lesions: a pilot study. *Journal Diabetes Complications.* 2003; 17: 199–204.
46. Munster A.M., Smith-Meek M., Shalom A. Acellular allograft dermal matrix: immediate or delayed epidermal coverage? *Burns.* 2001; 27: 150–153.
47. Nie X., Zhang J.Y., Cai K.J. et al. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin. *Artif. Organs.* 2007; 31 (9): 703–710.
48. Papathanasopoulos A., Giannoudis P.V. Biological considerations of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Injury.* 2008; 39 (S 2): 21–32.
49. Pigeon J. Treatment of second-degree burns with amniotic membranes. *Can. Med. Assoc. J.* 1960; 83: 835–844.
50. Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 111: 486–494.
51. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I. et al. Mast cell in allergy and beyond. *Int.J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 1601–1607.
52. Raguse J.D., Gath H.J. A metabolically active dermal replacement (Dermagraft) for vestibuloplasty. *J. Oral. Rehabil.* 2005; 32: 337–340.
53. Rodewald H.R., Dessing M., Dvorak A.M. et al. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science.* 1996; 271: 818–822.
54. Ruger B., Dunbar P.R., Hasan Q. et al. Human mast cell produce type VIII collagen in vivo. *Int.J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 397–404.
55. Schor S.L., Court J. Different mechanisms in the attachment of cells to native and denatured collagen. *J. Cell Sci.* 1979; 38: 267–81.
56. Shen Q., Wang Y., Kokovay E. et al. Adult SVZ stem cells lie in vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell.* 2008; 3: 289–300.
57. Schoepf C. Allograft safety: efficacy of the tutoplast process. *Implants-International Magazine of Oral Implantology.* 2006; 7.
58. Somasundaram P., Ren G., Nagan H. et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J. Pathol.* 2005; 205: 102–111.
59. Still J., Glat P., Silverstein P. et al. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns.* 2003; 29: 837–841.
60. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food.* 2009; 12 (5): 1173–1176.
61. Thorne C., Beasley R.W., Smith J.W. et al. *Grabb & Smith's Plastic Surgery.* – Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1997; 1156.
62. Uhlig C., Rapp M., Hartmann H. et al. Suprathel-An innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. *Burns.* 2007; 33: 221–229.
63. Waymack P., Duff R.G., Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over

- meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. Burns. 2000; 26: 609–619.
64. Wright K.A., Nadire K.B., Busto P. et al. Alternative delivery of keratinocytes using a polyurethane membrane and the implications for its use in the treatment of full-thickness burn injury. Burns. 1998; 24: 7–17.
65. Xu J., Clark R.A.F. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. J. Cell Biol. 1996; 132: 239–249.
66. Yin T., Li L. The stem cell niches in bone. J. Clin. Investigation. 2006; 116: 1195–1201.
67. Yonezawa M., Tanizaki H., Inoguchi N. et al. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. Int.J. Dermatol. 2007; 46(1): 36–42.
68. Yoon E.S., Han S.K., Kim W.K. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation. Ann. Plast. Surg. 2003; 51(6): 587–592.

◆ Информация об авторах

Константинова Мария Валерьевна – ассистент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chipoll@yandex.ru.

Konstantinova Mariya Valer'yevna – MD, Assistant Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chipoll@yandex.ru.

Хайцев Николай Валентинович – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Khaytsev Nikolay Valentinovich – MD, PhD, Dr Biol Sci, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Кравцова Алефтина Алексеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Kravtsova Aleftina Alekseevna – PhD, Associate Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Балашов Лев Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Balashov Lev Dmitrievich – MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: levbalashov@mail.ru.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

© Е. А. Дементьева, О. П. Гурина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Ключевой проблемой иммунологии остается понимание механизмов эффективной защиты организма от различных патогенов с одновременным подавлением иммунного ответа на аутоантигены. Патогенез неопластических патологических процессов включает в себя нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации. Противоопухолевый иммунный ответ – это комплекс событий, в который вовлечено множество различных типов клеток. Но, несмотря на способность иммунной системы распознавать и отвечать на различные опухоль-ассоциированные антигены, неопластический процесс преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует. Для раковых клеток характерна независимость от антипролиферативных сигналов, аутокринная стимуляция роста, нарушения в системе индукции апоптоза и контроля стабильности генома. В результате накопления генетических и эпигенетических изменений опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных по спектру и уровню экспрессии генов, вовлеченных в процесс трансформации, накоплению мутаций в ключевых генах-промоторах и супрессорах онкогенеза. Это создает возможность для их распознавания клетками иммунной системы. Изучение изменений в соотношении и функционировании различных звеньев иммунитета при развитии экспериментального неопластического процесса позволяет выявить механизмы взаимодействия в системе «злокачественная опухоль–иммунная система», оценить закономерности взаимодействия с другими органами и тканями, создать теоретические патогенетически обоснованные предпосылки для разработки противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: иммунный статус; субпопуляции лимфоцитов; неопластический процесс; перевиваемая опухоль.

IMMUNOLOGICAL CHANGES ACCOMPANYING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEOPLASTIC PROCESS

© E. A. Dementeva, O. P. Gurina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The key immunology problem remains the understanding of the mechanisms for the effective protection of the body against various pathogens with simultaneous suppression of the immune response to autoantigens. The pathogenesis of neoplastic pathological processes includes violations of the mechanisms of normal cell growth and cell proliferation. Antitumor immune response is a complex event, involving many different cell types. But despite the ability of the immune system to recognize and respond to a variety of tumor-associated antigens, the neoplastic process overcomes the protective forces of the organism, grows and spreads. For cancer cells characterized by independence from antiproliferative signals, autocrine stimulation of growth disturbances in the system, induction of apoptosis and control of genome stability. As a result of accumulation of genetic and epigenetic changes in tumor cells differ significantly from the normal range and the level of expression of genes involved in the transformation process, the accumulation of mutations in key genes promoters and suppressors of tumorigenesis. This creates the opportunity for recognition by cells of the immune system. The study of changes in value and operation of the various elements of the immune system in the development of experimental neoplastic process allows you to identify the mechanisms of interaction in the system «malignant tumor–immune system, to assess patterns of interaction with other organs and tissues, to create a theoretical pathogenetically reasonable premise for the development of anticancer therapy.

Key words: immune status; subpopulations of lymphocytes; the neoplastic process; transplantable tumor.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевой проблемой иммунологии остается понимание механизмов эффективной защиты организма от различных патогенов с одновременным подавлением иммунного ответа на аутоантигены [7, 10, 32]. Патогенез неопластических патологических

процессов включает в себя нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации. Для раковых клеток характерна независимость от антипролиферативных сигналов, аутокринная стимуляция роста, нарушения в системе индукции апоптоза и контроля стабильности генома.

В результате накопления генетических и эпигенетических изменений опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных по спектру и уровню экспрессии генов, вовлеченных в процесс трансформации, накоплению мутаций в ключевых генах-промоторах и супрессорах онкогенеза. Это создает возможность для их распознавания клетками иммунной системы [7, 14, 20, 32].

Немаловажное значение в опухолевом росте и прогрессии играют факторы микроокружения опухолевых клеток [17, 76]. Нарушенный тканевой гомеостаз способствует трансформации нормальных клоногенных стволовых клеток в злокачественную опухоль [7, 32, 36]. Экспериментальные данные позволяют определить факторы метаболического микроокружения клеток (в том числе, гипоксию), как пусковой момент формирования злокачественного фенотипа опухоли. Установлено, что гипоксия является необходимым условием возникновения, стабильности, прогрессии, диссеминации неоплазии [29, 62].

Противоопухолевый иммунный ответ — это комплекс событий, в который вовлечено множество различных типов клеток. Но, несмотря на способность иммунной системы распознавать и отвечать на различные опухоль-ассоциированные антигены, неопластический процесс преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует [7, 10, 32].

Согласно данным научной литературы развитие экспериментального онкологического процесса сопровождается изменениями со стороны как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА НА РАЗВИТИЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Моделирование злокачественных новообразований на лабораторных животных позволяет определить основные патофизиологические аспекты развития онкопатологии. Наиболее часто используемыми являются перевиваемые опухоли. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что перевиваемая неоплазия способствует не только локальным изменениям, но также обуславливает развитие каскада физиологических реакций, затрагивающих функционирование практически всех систем организма [58, 65, 76].

Участие иммунной системы в развитии неопластического процесса возможно доказать, моделируя состояние иммунодефицита у лабораторных животных путем проведения спленэктомии.

Спленэктомия приводит к выраженному угнетению гуморального и клеточного звеньев иммунной системы в следствие акцидентальной инволюции

тимуса [41]. У прооперированных крыс отмечают резкое снижение CD3+CD4+-лимфоцитов, дисбаланс между Т-хелперами 1 и 2 классов, снижение концентраций TNF, ИЛ-1, ИЛ-2, α -интерферона, изменения в гуморальном звене иммунитета [7, 24, 32, 69]. Последующие индукция или перевивание опухолевых линий позволяет оценить влияние иммунодефицита на развитие неоплазии. Так, было установлено, что приобретенный иммунодефицит у крыс-самцов с индуцированными опухолями желудочно-кишечного тракта способствует развитию синхронных неоплазий различного гистогенеза, с агрессивным морфологическим фенотипом опухолей и раннему появлению отдаленных метастазов [13]. Опухоли толстой кишки у крыс, индуцированные введением 1,2-диметилгидрозина, после удаления селезенки характеризовались гиперэкспрессией *mt p53*, ранним появлением отдаленных метастазов, а также появлением синхронных опухолей пищевода на фоне массивного вирусного поражения [19]. Для опухолей крыс с вторичным иммунодефицитом описана более высокая экспрессия маркеров ангиогенеза [24, 26].

На фоне спленэктомии у экспериментальных животных с индуцированной злокачественной опухолью толстой кишки описано угнетение тимопоэза. Удаление селезенки сопровождается активацией пучковой зоны надпочечников, что приводит к повышению в крови уровня глюкокортикоидов, которые угнетают продукцию клеток костным мозгом. Предшественники тимопоэза при этом в тимус не поступают, что сопровождается значительным угнетением клеточной пролиферации, уменьшением числа тимоцитов [18].

Описана двойственная роль тимуса при развитии онкопатологии: с одной стороны тимус продуцирует опухолеподдерживающие факторы, а с другой — является продуцентом противоопухолевых клеточных эффекторов иммунного надзора [15].

При росте опухоли в организме животных или человека происходит инволюция тимуса, обуславливающая проявление иммунодефицита [15, 16]. У мышей с перевиваемыми опухолями масса тимуса резко снижается в течение нескольких недель. У человека при сохранении массы железы наблюдается уменьшение площади островков лимфоидной ткани, а также их клеточности. Поздние этапы роста опухоли сопровождаются опустошением Т-зависимых зон отдаленных лимфоузлов параллельно с лимфопенией в крови. Предполагается, что инволюция тимуса может быть обусловлена действием глюкокортикоидных гормонов, цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-4, TGF- β , VEGF [16, 21].

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Главным событием в развитии иммунного ответа является презентация антигена. Происходит взаимодействие между Т-клеточным рецептором (TCR) и комплексом «молекула МНС-антиген опухолевой клетки». Молекулы МНС являются интегральными мембранными гликопротеидами и экспрессируются на поверхности клеток. Выделяют молекулы МНС I и II классов. Эти молекулы, нековалентно связанные в комплекс с антигенными пептидами, служат лигандами для Т-клеток. Т-клетки через экспрессированные на их поверхности TCR узнают комплексы «молекула МНС-антиген». МНС I класса выполняют функцию рецепторов для CD8+-лимфоцитов, а молекулы МНС II — для CD4+-лимфоцитов [3, 7, 32].

Антиген представляют CD4+-лимфоцитам антигенпрезентирующие клетки (АПК). К АПК относятся моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, клетки Лангерганса и дендритные клетки. Дендритные клетки происходят из стволовых костномозговых предшественников и в присутствии цитокинов созревают до зрелых форм. Они обладают способностью представлять антиген CD4+-лимфоцитам в комплексе с МНС II класса. В процессе индукции Т-клеточного иммунного ответа участвуют и другие поверхностные молекулы, представленные как на Т-лимфоцитах, так и на АПК или клетках-мишенях, выступающие при взаимодействии парами рецептор — лиганд.

Для стимуляции продукции ИЛ-2 и пролиферации непраймированных CD4+- и CD8+-лимфоцитов, клеток памяти не достаточно активации только TCR. Для инициации иммунного ответа необходима также экспрессия на Т-клетках антигена CD28, который взаимодействует с лигандом В7/BB1. Активация CD28 сопровождается индукцией рецепторно-лигандные пары: LFA-1–ICAM-1, -2, -3; CD2–LFA-3; CD5–CD72 [3, 7, 32].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК НА РАННЕМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ

На ранних стадиях развития онкопатологии опухоль и иммунная система решают противоположные задачи. Для защиты от опухоли организм повышает активность противоопухолевых защитных механизмов, которая проявляется в увеличении количества и функциональности различных субпопуляций лимфоцитов. Но одновременно с этим начавшая рост опухоль продуцирует факторы, стимулирующие пролиферацию клеток-супрессоров иммунной системы [11, 32].

В модуляции противоопухолевого иммунного надзора, особенно на раннем этапе развития неоплазии, важную роль играют Т-хелперы (CD3+CD4+-лимфоциты), NK-клетки, гамма/дельта ($\gamma\delta$) Т-лимфоциты, НКТ-популяция клеток, Т регуляторные (Treg) — лимфоциты, а также ряд цитокиновых молекул [11, 13, 20, 27, 49, 58]. Низкий уровень в крови CD16+, CD3+, CD4+ лимфоцитов считают одним из патофизиологических механизмов нарушения элиминации малигнизированных клеток из организма [8].

NK-лимфоциты способны распознавать и лизировать опухолевые клетки при первичном контакте без предварительной сенсibilизации, даже в отсутствие воспалительных сигналов [23, 31, 43]. Взаимодействие с неоплазией происходит за счет рецепторов, распознающих молекулы МНС I класса. Эти рецепторы формируются на NK-клетках при ассоциации молекул CD94 с молекулами CD159, относящихся к семейству NKG2 [38, 55]. NK-зависимый лизис опухолевых клеток приводит к выделению большого количества опухолевых белков, которые презентуют Т-хелперам на своей поверхности дендритные клетки [20]. Т-хелперы секретируют цитокины, оказывающие воздействие на цитотоксические Т-лимфоциты, антиген-презентирующие клетки и непосредственно на опухолевые клетки, а также поддерживают CD8+-клон клеток-памяти [49]. Повышение цитолитической, а также миграционной активности NK-клеток возможна под действием белка теплового шока Hsp70, локальное внутриопухолевое введение которого в экспериментальных исследованиях способствует задержке опухолевого роста [33]. Кроме того, NK-клетки, согласно данным, полученным на экспериментальных моделях, являются ранним источником γ -интерферона в месте развития неоплазии [28].

Многочисленный лизис клеток-мишеней натуральными киллерами осуществляется благодаря экспрессии на их поверхности α -цепей CD8. Соединение CD8 α цепей в гомодимер индуцирует быстрое повышение концентрации внутриклеточного кальция, что защищает клетки от апоптоза [34, 45]. Апоптоз NK-лимфоцитов инициируется при связывании CD8 с растворимой формой МНС I класса [70].

В ряде случаев высокий уровень NK-клеток в крови не коррелирует с его концентрацией в строме неоплазии, необходимой для противоопухолевого действия. Нарушение миграции лимфоцитов из кровеносных сосудов в ткань может быть обусловлено низкой экспрессией поверхностного маркера CD62L, являющегося L-селектином и отвечающего за роллинг и миграцию клеток [22].

Способность к активации противоопухолевого иммунного ответа была описана у минорной субпопуляции лимфоцитов — НКТ-клеток [13, 37].

Неоднозначное функционирование НКТ-лимфоцитов позволило предположить о наличии двух подмножеств этих клеток: 1 и 2 тип. В эксперименте установлено, что 1 и 2 типы НКТ-клеток обладают способностью к взаимной регуляции друг друга [64].

1 тип НКТ-лимфоцитов (или iNKТ-инвариантные НКТ-клетки) имеет инвариантный TCR. Эти клетки способны к продукции цитокинов в течение нескольких часов после начала иммунного ответа, являются источником раннего ИЛ-4 для инициации Th2 ответа. Кроме того, 1 тип НКТ-клеток секретирует γ -интерферон и ИЛ-13 [64]. На функциональную активность iNKТ-клеток оказывают влияние присутствие цитокинов, активация других субпопуляций лимфоцитов, характер их взаимодействия с клетками, презентующими комплекс CD1d/липид [37, 75, 77, 79]. В ряде исследований показано, что эти клетки проявляют противоопухолевую активность, стимулируя NK и CD8⁺-лимфоциты [37, 39, 53, 54]. У онкологических больных с различной нозологией отмечается низкий уровень НКТ-лимфоцитов 1 типа. Согласно данным, полученным на экспериментальных моделях опухолевого роста, презентация опухолевых антигенов с одновременной активацией iNKТ-клеток усиливает индукцию антиген-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также НК-клеток [13, 47, 72]. Исследования, проведенные на мышах, лишенных iNKТ, показывают их большую чувствительность к химически индуцированному канцерогенезу, по сравнению с интактными мышами. Адоптивный перенос мышам iNKТ-лимфоцитов восстанавливает защиту от роста саркомы [13, 41]. Различные экспериментальные модели позволили продемонстрировать также антиметастатическую активность iNKТ-клеток, зависящую от активации ими NK-лимфоцитов [13, 39, 69]. Исследования *in vitro* показали способность iNKТ-клеток к прямому цитотоксическому действию в отношении опухолевых клеток [13].

2 тип НКТ-лимфоцитов имеют иной TCR, не использующий инвариантную комбинацию. Эти лимфоциты отвечают на другие антигены, презентруемые посредством CD1d. Установлено, что НКТ-клетки 2 типа подавляют iNKТ-лимфоциты на фоне повышенных уровней ИЛ-13, TGF-бета, CD11b+Gr1⁺-миелоидных супрессорных клеток [13, 61, 74]. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что достоверное увеличение количества метастазов происходит при введении мышам сульфатида — стимулятора НКТ-клеток 2 типа [13].

Эксперименты на мышах, мутантных по β -TCR или δ -TCR, показали значительный вклад $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в противоопухолевый иммунный надзор. В отсутствие $\gamma\delta$ Т-клеток опухоли развивались в 3,7 раза чаще, по сравнению с нормальными мышами [58]. Описано значительное увеличение количества этих клеток у пациентов с лимфомой [28].

В ряде экспериментальных работ доказывается опухолестимулирующая роль эффекторов гуморального иммунитета. Показано, что В-лимфоциты ответственны за развитие воспаления в премалигнизированной коже, а их отсутствие приводит к значительному снижению частоты развивающихся карцином [35, 42].

Многочисленные эксперименты доказывают также значительный вклад Трег лимфоцитов в развитие противоопухолевого иммунного ответа. Применение моноклональных антител против Трег лимфоцитов с последующей иммунизацией мышей позволило продемонстрировать, что толерантность иммунной системы к развивающейся неоплазии поддерживается именно за счет клона естественных Трег [14, 19, 27]. Однако клинические исследования показывают, что при большинстве злокачественных опухолей увеличение популяции Трег более характерно для распространенных форм заболевания [14, 62].

В экспериментах на мышах с различными типами опухолей показано, что ингибция популяции Трег благотворно влияет на активацию противоопухолевого иммунного ответа. Но при этом удаление Трег лимфоцитов на длительный срок сопровождается развитием аутоиммунных процессов и снижением количества активированных лимфоцитов, в том числе неспецифических противоопухолевых CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [10, 27, 62]. В отсутствие продукции Трег лимфоцитов мыши погибают в течение первых 3 недель жизни от тяжелых лимфопролиферативных нарушений [5, 6, 14].

Трег продуцируются тимусом как функционально зрелая популяция, сохраняющая стабильную функцию на периферии. Наиболее характерным диагностическим маркером Трег является ген FOXP3, который, связываясь с ДНК, действует как репрессор транскрипции и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [10, 27]. Трег-клетки способны к распознаванию аутоантигенов, опухоле-ассоциированных антигенов и аллогенных трансплантантных антигенов. Экспериментальные работы позволили подтвердить, что развитие и распространение Трег регулируется ИЛ-2, а функционирование Трег обусловлено влиянием TGF-бета [62]. Так отсутствие у мышей генов ИЛ-2 или ней-

трализация циркулирующего ИЛ-2 моноклональными антителами приводит к развитию летальных лимфопролиферативных изменений вследствие селективного снижения или полного отсутствия популяции Трег [14, 52].

Ограничивают пролиферацию неопластических клеток, а также неоангиогенез на начальных этапах опухолевого роста цитокины ИЛ-1 бета, ИЛ-6, TGF-бета [63].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК НА ЭТАПЕ ПРОГРЕССИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Развитие опухоли сопровождается принципиальными искажениями механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток [2]. Как правило, распознавание опухолевых клеток иммунной системой не приводит к их эффективной элиминации, вследствие индукции толерантности к опухоль-ассоциированным антигенам и существования собственных опухолевых механизмов снижения распознавания [3, 20].

Толерантность проявляется преимущественно на уровне Т-клеток и не затрагивает В-лимфоциты. Опухоль ускользает от иммунологического надзора вследствие отсутствия распознавания опухолевых клеток Т-лимфоцитами из-за неадекватной презентации антигенов, недостаточного расщепления или нарушенной внутриклеточной транспортировки антигенов, отсутствия экспрессии β -2-микроглобулина. Недостаточная экспрессия обеспечивающих адгезию Т-лимфоцитов к опухолевым клеткам лигандов (ICAM-1, LFA-1, B7) также приводит к опухолевой толерантности [57]. Слишком быстрое размножение опухолевых клеток может блокировать действие иммунной системы, направленное на их разрушение [2, 3, 25, 26].

Участие CD8⁺- или CD4⁺-лимфоцитов в эффекторной фазе противоопухолевого иммунного ответа отличается в экспериментах на различных опухолевых линиях [56, 59, 68, 78]. Описано формирование пула анергичных опухоль-специфичных CD8⁺- и CD4⁺-клеток, которое может быть связано с подавляющим действием популяции Трег лимфоцитов, которые оказывают супрессирующее антиген-неспецифическое действие на CD8⁺- и CD4⁺-клетки путем секреции иммуносупрессорных цитокинов [30, 51, 57].

Экспериментальные исследования показывают, что активация иммунной системы может приводить как к элиминации опухолевых клеток, так и к ускорению роста трансформированных клеток, снижению их иммуногенности, индуцировать канцерогенез вследствие создания благоприятной провоспалительной среды из-за локальной генерации

провоспалительных цитокинов и хемокинов [35, 48, 66]. Дисбаланс цитокинов в месте опухолевого роста приводит к хронизации воспаления и постоянной локальной продукции клетками иммунной системы факторов репарации тканей, которые способствуют прогрессивному росту опухоли, ее инвазии и метастазированию [42].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают увеличение в периферической крови, региональных лимфоузлах, а также инфильтрация ими стромы опухоли клона Трег при распространенной форме злокачественных опухолей легкого, поджелудочной, молочной желез, кишечника [22, 30, 33]. Опухолевая прогрессия сопровождается накоплением субпопуляции адаптивных Трег лимфоцитов, которые подавляют противоопухолевую активность иммунной системы [19].

Отдельную роль в противоопухолевом иммунном надзоре отводят интраэпителиальным лимфоцитам. В ряде экспериментальных работ описана способность интраэпителиальных лимфоцитов к подавлению трансформированных клеток [43, 57].

Лизис опухолевых клеток может осуществляться и фагоцитирующими клетками. Так, в эксперименте показано, что нейтрофилы способны лизировать неопластические клетки при условии длительной инкубации и высокого соотношения эффекторных клеток и клеток-мишеней [11]. Исследование функциональной активности фагоцитов в организме мышей с перевиваемыми опухолями отражает повышение относительного количества нейтрофилов на фоне снижения их спонтанной активности [14].

На этапе метастазирования опухоли важную роль в прогрессии патологического процесса играют матриксные металлопротеиназы, участвующие в преобразовании внеклеточного матрикса. Подавление функции макрофагов на модели с трансплантированной аденокарциномой легких Льюис вызвало антиметастатический эффект на стадии диссеминации неоплазии [19].

Характерным проявлением иммуносупрессии, ассоциированной с онкопатологией, является задержка созревания и дифференцировки дендритных клеток [9]. Дисфункция дендритных клеток является одним из механизмов индукции толерантности клеток иммунной системы к опухоль-ассоциированным антигенам. Экспериментальные исследования выявили, что причиной нарушения созревания дендритных клеток может являться изменение цитокинового микроокружения, связанного с ростом неоплазии. Так отмечается супрессия дифференцировки АПК в присутствии ИЛ-10 [8].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ РЕГРЕСС НЕОПЛАЗИИ

В проведенных исследованиях на различных линиях опухолевых клеток (фибросаркома, Ras-трансфицированные фибробласты, карцинома кишечника, плазмацитома) выявлено, что угнетение роста опухоли вследствие ее аваскуляризации происходит при инфильтрации стромы опухоли цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами под воздействием γ -интерферона [78].

CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты могут напрямую убивать опухолевые клетки различными путями: перфорин/гранзим-зависимый лизис, индукция апоптоза, антителоопосредованный киллинг, Fas ligand цитолитическому путям. Установлено, что для разрушения опухоли требуется именно прямое распознавание неопластических клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [49, 56, 59, 78]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном прогнозе развития онкологической патологии при инфильтрации стромы опухоли CD8⁺ Т-лимфоцитами [16, 30].

Неклассический CD4⁺ Т-клеточный клон с фенотипом CD3⁺CD4⁺ $\alpha\beta$ ⁺CD161⁺CD16⁺NKG2D⁺ был обнаружен при стимуляции периферических кровяных Т-клеток с дендритными клетками в присутствии α -интерферона у пациента с почечно-клеточной карциномой. Было установлено, что этот клон способен распознавать аутологичные и самые аллогенные линии почечной клеточной карциномы посредством высвобождения γ -интерферона, а также лизирует их, способен к высвобождению гранзима и перфорина. При этом опухолевое распознавание данным клоном клеток в отличие от классических Т-лимфоцитов не блокировалось антителами к молекулам HLA I и II классов, но значительно уменьшалось при воздействии антител к TCR $\alpha\beta$.

γ -интерферон — эффектор элиминации опухолевых клеток [49]. Многие экспериментальные работы отмечают способность γ -интерферона подавлять опухолевый ангиогенез [44, 46, 71, 73]. γ -интерферон подавляет пролиферацию эндотелиоцитов, потенцирует продукцию CXCL-хемокина IP-19, вызывающего ингибицию дифференцировки эндотелиальных клеток на стадии морфогенеза. Кроме того, описана его способность снижать avidность эндотелиоцитов, ингибировать синтез коллагена, активировать проапоптозные свойства TNF- α [1]. Также обнаружены прямое антипролиферативное и проапоптозное действие на опухолевые клетки γ -интерферона. Участие данного цитокина в противоопухолевом иммунном надзоре обусловлено активацией им NK-клеток, цитотоксических

Т-лимфоцитов и макрофагов. Он повышает экспрессию антигенов MHC I и II классов на поверхности опухолевых клеток [12]. В экспериментах на мышах показано, что только после подавления опухолевого неоангиогенеза γ -интерфероном возможно проявление цитотоксичности CD8⁺лимфоцитами в отношении малигнизированных клеток с последующим отторжением опухоли [12, 58].

α/β -интерфероны подавляют рост опухоли, вследствие ингибирования ангиогенеза. Они способствуют снижению миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток, угнетению синтеза матриксометаллопротеиназ, необходимых на первых этапах ангиогенеза [67]. α -интерферон способен к угнетению синтеза ИЛ-8, участвующего в неоангиогенезе [1]. Описана способность α -интерферона повышать цитотоксичность противоопухолевых химиопрепаратов [12].

ИЛ-12 и ИЛ-18 ингибируют неоангиогенез посредством стимуляции синтеза и секреции γ -интерферона [40, 60].

Экспериментальные исследования подтверждают торможение роста опухолей под влиянием ИЛ-25. Инъекция ИЛ-25 лабораторным животным сопровождается гиперэозинофилией в крови и строме опухоли [4, 36]. Влияние ИЛ-25 на злокачественную трансформацию может быть обусловлено его способностью снижать экспрессию Ras-онкогена, который контролирует жизнеспособность и пролиферацию клеток, в результате чего происходит дисрегуляция апоптоза и угнетение ангиогенеза в строме опухоли [50].

Изучение изменений в соотношении и функционировании различных звеньев иммунитета при развитии экспериментального неопластического процесса позволяет выявить механизмы взаимодействия в системе «злокачественная опухоль — иммунная система», оценить закономерности взаимодействия с другими органами и тканями, создать теоретические патогенетически обоснованные предпосылки для разработки противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003; 5 (5–6): 493–506.
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (1): 8–19.
3. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Практическая онкология. 2003; 4 (3): 127–130.

4. Бережная Н.М. Интерлейкин 25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака. Цитокины и воспаление. 2010; 9 (3): 3–14.
5. Васильев А.Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург; 2000.
6. Васильев А.Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург; 2000.
7. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. Санкт-Петербург, 2006.
8. Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Сравнительная оценка иммунного статуса при раке щитовидной железы и первично-множественном синхронном раке щитовидной и молочной желез. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013; 3 (2): 223.
9. Инжеваткин Е.В. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка. Красноярск: Красноярский Государственный Университет. 2004.
10. Кадагидзе З.Г. Новые подходы к регуляции противоопухолевого иммунитета. Маммология. 2007; 1: 10–12.
11. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Заботина Т.Н., Чертова А.И., Короткова О.В., Борунова А.А. Иммунофенотипический профиль лимфоцитов крови у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал. 2013; 2 (12): 38.
12. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Чертова А.И. Интерферон-гамма в онкологии. Фарматека. 2013; 17: 46–49.
13. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Славина Е.Г. НКТ-клетки и противоопухолевый иммунитет. Российский биотерапевтический журнал. 2001; 3 (10): 9–15.
14. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Славина Е.Г. Иммунорегуляторные CD25+CD4+Т-клетки. Российский биотерапевтический журнал. 2006; 2 (5): 13–20.
15. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте. Успехи современной биологии. 2004; 124 (6): 589–601.
16. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 321–324.
17. Лебединская О.В., Кабановская И.Н., Ахматова Н.К., Лебединская Е.А., Лазарева А.В., Киселевский М.В. Натуральные киллеры Т-клетки лейкоцитарных инфильтратов печени больных с опухолевым процессом и вирусным гепатитом. Медицинская иммунология. 2010; 12 (1–2): 29–40.
18. Москвичев Е.В. Иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе на фоне спленэктомии. Фундаментальные исследования. 2013; (3): 346–350.
19. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С. Экспериментальный канцерогенез в условиях приобретенного иммунодефицита. Морфологические ведомости. 2009; 3–4: 72–74.
20. Мушенкова Н.В. Возможности иммунного контроля опухолей. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2006; 2: 3–15.
21. Олейник Е.А., Васильев А.Г., Кравцова А.А. Определение уровня тестостерона у женщин-спортсменок. Морфология. 2008; 134 (5): 85.
22. Перфильева Ю.В., Абдолла Н., Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т., Баишева С.Х., Аубакирова А.Т., Беляев Н.Н., Закирьянова Г.К. Экспрессия маркеров адгезии CD62L, CD44, CXCR4 на НК-клетках при онкологических заболеваниях. Цитокины и воспаление. 2012; 11 (1): 86–90.
23. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях (обзор литературы). Москва: ЗАО БиоХимМак. 2006.
24. Стручко Г.Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей ЖКТ на фоне иммунной недостаточности. Вестник Чувашского университета. 2011; 3: 450–455.
25. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А., Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
26. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Корблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия р-388 у мышей линии $sd\text{f}_1$ как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического генеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (10): 500–502.
27. Фрейдли И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. Медицинская иммунология. 2005; 7 (4): 347–354.
28. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия. 2008.
29. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Малютина Н.Л. Влияние предварительной

- тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении. *Педиатр*. 2012; 3 (2): 37–39.
30. Хоробрых М.Н., Загоскина Т.П., Шардаков В.И и др. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим лимфолейкозом, получающих терапию алемтузумабом. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4–5): 447–452.
31. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 6: 25–31.
32. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. Учебное пособие. Санкт-Петербург, Фолиант. 2014; 664.
33. Шевцов М.А., Гужова И.В., Маргулис Б.А. Гипотеза противоопухолевого действия белка теплового шока Hsp70. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12 (1): 38–44.
34. Addison E.G., North J., Bakhsh I. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. *Immunology*. 2005; 116 (3): 354–361.
35. Albers A.E. Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer+ p53 peptid-specific T cells and regulatory T cells at tumor site. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005; 54: 1072–1081.
36. Benatar T., Cao M.Y., Lee Y. Virulizin induces production of IL-17E to enhance antitumor activity by recruitment of eosinophils to tumor. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008; 57 (12): 1757–1769.
37. Berzofsky J.A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity. *Curr. Mol. Med.* 2009; 9: 667–672.
38. Carretero M., Cantoni C., Belloin T. The CD94 and NKG2-A C-type lectins covalently assemble to form a natural killer cell inhibitory receptor for HLA class I molecules. *Eur. J. Immunol.* 1997; 27 (2): 563–567.
39. Coquet J.M., Kuparissoudis K., Pellici D.G. et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *Immunol.* 2007; 178: 2827–2834.
40. Couhglin C., Salhany K., Wysocka M. Interleukin-12 and interleukin-18 synergistically induce murine tumor regression which involves inhibition of angiogenesis. *Clin. Invest.* 1998; 101: 1441–1452.
41. Crowe N.Y., Smyth M.J., Godfrey D.I. A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 119–127.
42. De Visser K.E. De novo cancerogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell*. 2005; 7: 411–423.
43. Dunn G.P. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 722–729.
44. Dunn G.P. Immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21: 137–148.
45. Ginaldi L., Farahat N., Matutes E. Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis by flow cytometry. *Clin. Pathol.* 1996; 49 (7): 539–544.
46. Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood*. 2002; 100: 1728–1733.
47. Hermans I.F., Silk J.D., Gileadi U. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. *Immunol.* 2003; 171: 5140–5147.
48. Husein M.R. Tumor-infiltrating lymphocytes and melanoma tumorigenesis: an insight. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 18–21.
49. Janeway C. *Immunobiology. USA*: Garland Publishing. 2001.
50. Ji H., Moritz R.L., Kim Y.S. Analysis of Ras-induced oncogenic transformation of NIH-3T3 cells using differential-display 2-DE proteomics. *Electrophoresis*. 2007; 28 (12): 1997–2008.
51. Karre K. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*. 1986; 319: 675–678.
52. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. Inhibition of CD4+25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005; 105: 2862–2868.
53. Molling J.W., Moreno M., de Groot J. Chronically stimulated mouse invariant NKT cell lines have a preserved capacity to enhance protection against experimental tumor metastases. *Immunol. Lett.* 2008; 118: 36–43.
54. Moreno M., Molling J.W., von Mensdorff-Pouilly S. IFN-gamma-producing human invariant NKT cells promote tumor-associated antigen-specific cytotoxic T cell responses. *Immunol.* 2008; 181: 2446–2454.
55. Moretta A., Bottino C., Vitale M. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14: 619–648.
56. Mumberg D. CD4+ T cells eliminate MHC class II-negative cancer cells in vivo by indirect effects of IFN-gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999; 96: 8633–8638.
57. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Ann. Rev. Immunol.* 2003; 21: 807–839.
58. Qin Z. A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2003; 63: 4095–4100.
59. Qin Z. CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent

- on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 2000; 12: 677–686.
60. Renhai C., Farenbo J., Kurimoto M. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *Faseb.J.* 1999; 13: 2195–2202.
 61. Renukaradhya G.J., Khvan M.A., Vieira M. Type I NKT cells protect (and type II NKT cells suppress) the host's innate antitumor immune response to a B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 5637–5645.
 62. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunology*. 2005; 6: 345–352.
 63. Sargiannidou I., Zhou J., Tuszynski G. The role of thrombospondin-1 in tumor progression. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226 (8): 726–733.
 64. Seino K., Taniguchi M. Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 1623–1626.
 65. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (5): 1173–1176.
 66. Siegel C.T. Enhanced growth of primary tumors in cancer-prone mice after immunization against the mutant region of an inherited oncoprotein. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1945–1956.
 67. Slaton J., Perrotte P., Inoue K. Interferon- α -mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin. Canc. Res.* 1999; 5: 2726–2734.
 68. Smyth M.J. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int. Immunol.* 2001; 13: 459–463.
 69. Smyth M.J., Wallace M.E., Nutt S.L. et al. Sequential activation of NKT cells and NK cells provides effective innate immunotherapy of cancer. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1973–1985.
 70. Spaggiari G.M., Contini P., Arvigo M. HLA class I molecules induce natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8: evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor superfamily. *Blood*. 2002; 99 (5): 1706–1714.
 71. Street S.E. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*. 2001; 97: 192–197.
 72. Swan J., Crowe N.Y., Hayakawa Y. Regulation of antitumor immunity by CD1b-restricted NKT cells. *Immunol. Cell Biol.* 2004; 82: 323–331.
 73. Taniguchi T.A. Weak signal of strong responses: interferon α /beta revisited. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 378–386.
 74. Terabe M., Matsui S., Park J.M. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: Abrogation prevents tumor recurrence. *Exp. Med.* 2003; 198: 1741–1752.
 75. Van der Vliet H.J.J., Wang R., Yeu S.C. Circulating myeloid dendritic cells of advanced cancer patients result in reduced activation and a biased cytokine profile in invariant NKT cells. *Immunol.* 2008; 180: 7287–7293.
 76. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tynydyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1): 46–55.
 77. Webb T.J., Giuntoli R.L., Rogers O. Ascites specific inhibition of CD1d-mediated activation of NKT cells. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7652–7658.
 78. Winter H. Tumor regression after adoptive transfer of effector T cells is independent of perforin or Fas ligand (APO-1L/CD95L). *J. Immunol.* 1999; 163: 4462–4472.
 79. Zheng X., Zhang H., Yin L. Modulation of NKT cell development by B7-CD28 interaction: an expanding horizon for costimulation. *PLoS ONE*. 2008; 3 (7): e2703.

REFERENCES

1. Amchislavskiy E.I., Sokolov D.I., Starikova E.A., Freydlin I.S. Tsitokinovyy kontrol' protsessa angiogeneza [Cytokine control of the process of angiogenesis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2003; 5 (5–6): 493–506. (in Russian).
2. Antonov V.G., Kozlov V.K. Patogenez onkologicheskikh zabolevaniy: immunnye i biokhimicheskie fenomeny i mekhanizmy [The pathogenesis of cancer: immune and biochemical phenomena and mechanisms]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (1): 8–19. (in Russian).
3. Baryshnikov A.Yu. Vzaimootnoshenie opukholi i immunnoy sistemy organizma [The relationship of the tumor and the immune system]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2003; 4 (3): 127–130. (in Russian).
4. Berezhnaya N.M. Interleukin 25 (IL-17E): vinovnik allergii i protivnik raka [Interleukin 25 (IL-17E): the culprit of the Allergy and the enemy of cancer]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2010; 9 (3): 3–14. (in Russian).
5. Vasil'yev A.G. Regulyatornye efekty tkanespetsificheskikh antiyadernykh antitel v norme i patologii [Regulatory effects of tissue-specific antinuclear antibodies in norm and pathology]. *Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Sankt-Peterburg*; 2000. (in Russian).

6. Vasil'yev A.G. Regulyatornye efekty tkanespetsificheskikh antiyadernykh antitel v norme i patologii [Regulatory effects of tissue-specific antinuclear antibodies in norm and pathology]. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. I.I. Mechnikova. Sankt-Peterburg; 2000. (in Russian).
7. Vasil'yev A.G., Churilov L.P. Immunologiya i immunopatologiya [Immunology and immunopathology]. Rukovodstvo po immunologii i immunopatologii. Sankt-Peterburg, 2006. (in Russian).
8. Zyablov E.V., Selezneva T.D. Sravnitel'naya otsenka immunnogo statusa pri rake shchitovidnoy zhelezy i pervichno-mnozhestvennom sinkhronnom rake shchitovidnoy i molochnoy zhelez [Comparative evaluation of the immune status with thyroid cancer and multiple primary synchronous cancer of thyroid and dairy glands]. Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy. 2013; 3 (2): 223. (in Russian).
9. Inzhevatin E.V. Praktikum po eksperimental'noy onkologii na primere astsitnoy kartsinomy Erlikha [Workshop on experimental Oncology at the example of ascitic Ehrlich carcinoma]. Metod. razrabotka. Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy Gosudarstvennyy Universitet. 2004. (in Russian).
10. Kadagidze Z.G. Nove podkhody k regulyatsii protivopukhlevogo immuniteta [New approaches to the regulation of antitumor immunity]. Mammologiya. 2007; 1: 10–12. (in Russian).
11. Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Zabolina T.N., Chertkova A.I., Korotkova O.V., Borunova A.A. Immunofenotipicheskiy profil' limfotsitov krovi u onkologicheskikh bol'nykh [Immunophenotypic profile of blood lymphocytes in cancer patients]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2013; 2 (12): 38. (in Russian).
12. Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Chertkova A.I. Interferon-gamma v onkologii [Interferon-gamma in Oncology]. Farmateka. 2013; 17: 46–49. (in Russian).
13. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. NKT-kletki i protivopukhlevyy immunitet [NKT-cells and antitumor immunity]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2001; 3 (10): 9–15. (in Russian).
14. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. Immunoregulyatornye CD25+CD4+T-kletki [Immunoregulatory CD25+CD4+T-cells]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2006; 2 (5): 13–20. (in Russian).
15. Kiseleva E.P. Mekhanizmy involyutsii timusa pri opukhlevom roste [Mechanisms of immunosenescence in tumor growth]. Uspekhi sovremennoy biologii. 2004; 124 (6): 589–601. (in Russian).
16. Kostrova O.Yu. Aktsidental'naya involyutsiya timusa krysa na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoy kishki, vyzvannoy vvedeniem kantserogena v razlichnoy dozirovke [Accidental thymus involution of the thymus of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon, caused by the introduction of the carcinogen in various dosage]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 3: 321–324. (in Russian).
17. Lebedinskaya O.V., Kabanovskaya I.N., Akhmatova N.K., Lebedinskaya E.A., Lazareva A.V., Kiselevskiy M.V. Natural'nye killery T-kletki lykotsitarnykh infil'tratov pecheni bol'nykh s opukhlevym protsessom i virusnym gepatitom [Natural killer T-cells leukocitary infiltrates of patients with liver cancer and viral hepatitis]. Meditsinskaya immunologiya. 2010; 12 (1–2): 29–40. (in Russian).
18. Moskvichev E.V. Immunogistokhimicheskaya kharakteristikamusapri eksperimental'nom kantserogeneze na fone splenektomii [Immunohistochemical characterization of the thymus in experimental carcinogenesis in the background splenectomy]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; (3): 346–350. (in Russian).
19. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Stomenskaya I.S. Eksperimental'nyy kantserogenez v usloviyakh priobretennogo immunodefitsita [Experimental carcinogenesis in conditions of acquired immune deficiency]. Morfologicheskie vedomosti. 2009; 3–4: 72–74. (in Russian).
20. Mushenkova N.V. Vozmozhnosti immunnogo kontrolya opukhley [The possibility of immune control of tumors]. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2006; 2: 3–15. (in Russian).
21. Oleynik E.A., Vasil'yev A.G., Kravtsova A.A. Opredele nie urovnya testosterona u zhenshchin-sportsmenok [Determining the level of testosterone in female athletes]. Morfologiya. 2008; 134 (5): 85. (in Russian).
22. Perfil'yeva Yu.V., Abdolla N., Kustova E.A., Urzalieva N.T., Baisheva S.Kh., Aubakirova A.T., Belyaev N.N., Zakir'yanova G.K. Ekspressiya markerov adgezii CD62L, CD44, CXCR4 na NK-kletkakh pri onkologicheskikh zabolevaniyakh [The expression of adhesion markers CD62L, CD44, CXCR4 in NK-cells in cancer]. Tsitokiny i vospalenie. 2012; 11 (1): 86–90. (in Russian).
23. Pichugina L.V. Izmenenie fenotipa limfotsitov pri nekotorykh patologiyakh (obzor literatury) [The change in the phenotype of lymphocytes in some pathologies (literature review)]. Moskva: ZAO BioKhim-Mak. 2006. (in Russian).
24. Struchko G.Yu. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika opukhley ZhKT na fone immunnoy nedostatochnosti [Morphological and immunohistochemical characteristics of the tumors of the digestive tract on the background of immune deficiency]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2011; 3: 450–455. (in Russian).
25. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva E.A., Bespalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ya.G.

- Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitii eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative characteristics of disorders of the plasma component of the hemostatic system in rats during the development of experimental tumors of different histological type]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2011; 1: 148–153. (in Russian).
26. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya r-388 u myshey linii cdf1 kak test-sistema opukhol'assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii [Leukemia p-388 in mice of the cdf1 as the test system, the tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulable]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158 (10): 500–502. (in Russian).
 27. Freydlin I.S. Regulyatornye T-kletki: proiskhozhdenie i funktsii [Regulatory T cells: origin and function]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2005; 7 (4): 347–354. (in Russian).
 28. Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. Klinicheskoy primeneniye [Issues of modern flow cytometry. Clinical application]. Chelyabinsk: Chelyabinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. 2008. (in Russian).
 29. Khaytsev N.V., Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kravtsova A.A., Malyutina N.L. Vliyanie predvaritel'noy trenirovki k gipoksii na uroven' napryazheniya kisloroda v opukholi pri ioniziruyushchem obluchenii [The influence of pre-training to hypoxia at the level of oxygen tension in the tumor with ionizing radiation]. *Pediatr*. 2012; 3 (2): 37–39. (in Russian).
 30. Khorobrykh M.N., Zagoskina T.P., Shardakov V.I. i dr. Immunnyy i tsitokinovyy status u bol'nykh khronicheskim limfoleykozom, poluchayushchikh terapiyu alemtuzumabom [Immune and cytokine status in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with alemtuzumab]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 12 (4–5): 447–452. (in Russian).
 31. Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Kozlov I.G. CD-markery v praktike kliniko-diagnosticheskikh laboratoriy [CD markers in the practice of clinical diagnostic laboratories]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 6: 25–31. (in Russian).
 32. Churilov L.P., Vasil'yev A.G. Patofiziologiya immunnoy sistemy [Pathophysiology of the immune system]. *Uchebnoe posobie*. Sankt-Peterburg, Foliant. 2014; 664. (in Russian).
 33. Shevtsov M.A., Guzhova I.V., Margulis B.A. Gipoteza protivopukholevogo deystviya belka teplovogo shoka Hsp70. Tsitokiny i vospalenie [Hypothesis antitumor activity of heat shock protein Hsp70. Cytokines and inflammation]. 2013; 12 (1): 38–44.
 34. Addison E.G., North J., Bakhsh I. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. *Immunology*. 2005; 116 (3): 354–361.
 35. Albers A.E. Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer+ p53 peptid-specific T cells and regulatory T cells at tumor site. *Cancer Immunol. Immunother*. 2005; 54: 1072–1081.
 36. Benatar T., Cao M.Y., Lee Y. Virulizin induces production of IL-17E to enhance antitumor activity by recruitment of eosinophils to tumor. *Cancer Immunol. Immunother*. 2008; 57 (12): 1757–1769.
 37. Berzofsky J.A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity. *Curr. Mol. Med*. 2009; 9: 667–672.
 38. Carretero M., Cantoni C., Belloin T. The CD94 and NKG2-A C-type lectins covalently assemble to form a natural killer cell inhibitory receptor for HLA class I molecules. *Eur. J. Immunol*. 1997; 27 (2): 563–567.
 39. Coquet J.M., Kuparissoudis K., Pellici D.G. et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *Immunol*. 2007; 178: 2827–2834.
 40. Couhglin C., Salhany K., Wysocka M. Interleukin-12 and interleukin-18 synergistically induce murine tumor regression which involves inhibition of angiogenesis. *Clin. Invest*. 1998; 101: 1441–1452.
 41. Crowe N.Y., Smyth M.J., Godfrey D.I. A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Exp. Med*. 2002; 196: 119–127.
 42. De Visser K.E. De novo cancerogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell*. 2005; 7: 411–423.
 43. Dunn G.P. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat. Immunol*. 2005; 6: 722–729.
 44. Dunn G.P. Immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21: 137–148.
 45. Ginaldi L., Farahat N., Matutes E. Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis by flow cytometry. *Clin. Pathol*. 1996; 49 (7): 539–544.
 46. Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood*. 2002; 100: 1728–1733.
 47. Hermans I.F., Silk J.D., Gileadi U. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. *Immunol*. 2003; 171: 5140–5147.
 48. Husein M.R. Tumor-infiltrating lymphocytes and melanoma tumorigenesis: an insight. *Br. J. Dermatol*. 2005; 153: 18–21.

49. Janeway C. Immunobiology. USA: Garland Publishing. 2001.
50. Ji H., Moritz R.L., Kim Y.S. Analysis of Ras-induced oncogenic transformation of NIH-3T3 cells using differential-display 2-DE proteomics. *Electrophoresis*. 2007; 28 (12): 1997–2008.
51. Karre K. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*. 1986; 319: 675–678.
52. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. Inhibition of CD4+25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005; 105: 2862–2868.
53. Molling J.W., Moreno M., de Groot J. Chronically stimulated mouse invariant NKT cell lines have a preserved capacity to enhance protection against experimental tumor metastases. *Immunol. Lett.* 2008; 118: 36–43.
54. Moreno M., Molling J.W., von Mensdorff-Pouilly S. IFN-gamma-producing human invariant NKT cells promote tumor-associated antigen-specific cytotoxic T cell responses. *Immunol.* 2008; 181: 2446–2454.
55. Moretta A., Bottino C., Vitale M. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14: 619–648.
56. Mumberg D. CD4+ T cells eliminate MHC class II-negative cancer cells in vivo by indirect effects of IFN-gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999; 96: 8633–8638.
57. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Ann. Rev. Immunol.* 2003; 21: 807–839.
58. Qin Z. A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2003; 63: 4095–4100.
59. Qin Z. CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 2000; 12: 677–686.
60. Renhai C., Farenbo J., Kurimoto M. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *Faseb.J.* 1999; 13: 2195–2202.
61. Renukaradhya G.J., Khvan M.A., Vieira M. Type I NKT cells protect (and type II NKT cells suppress) the host's innate antitumor immune response to a B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 5637–5645.
62. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunology*. 2005; 6: 345–352.
63. Sargiannidou I., Zhou J., Tuszynski G. The role of thrombospondin-1 in tumor progression. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226 (8): 726–733.
64. Seino K., Taniguchi M. Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 1623–1626.
65. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (5): 1173–1176.
66. Siegel C.T. Enhanced growth of primary tumors in cancer-prone mice after immunization against the mutant region of an inherited oncoprotein. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1945–1956.
67. Slaton J., Perrotte P., Inoue K. Interferon-a-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin. Canc. Res.* 1999; 5: 2726–2734.
68. Smyth M.J. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int. Immunol.* 2001; 13: 459–463.
69. Smyth M.J., Wallace M.E., Nutt S.L. et al. Sequential activation of NKT cells and NK cells provides effective innate immunotherapy of cancer. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1973–1985.
70. Spaggiari G.M., Contini P., Arvigo M. HLA class I molecules induce natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8: evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor superfamily. *Blood*. 2002; 99 (5): 1706–1714.
71. Street S.E. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*. 2001; 97: 192–197.
72. Swan J., Crowe N.Y., Hayakawa Y. Regulation of antitumor immunity by CD1b-restricted NKT cells. *Immunol. Cell Biol.* 2004; 82: 323–331.
73. Taniguchi T.A. Weak signal of strong responses: interferon alfa/beta revisited. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 378–386.
74. Terabe M., Matsui S., Park J.M. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: Abrogation prevents tumor recurrence. *Exp. Med.* 2003; 198: 1741–1752.
75. Van der Vliet H.J.J., Wang R., Yeu S.C. Circulating myeloid dendritic cells of advanced cancer patients result in reduced activation and a biased cytokine profile in invariant NKT cells. *Immunol.* 2008; 180: 7287–7293.
76. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tynydyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1): 46–55.

77. Webb T.J., Giuntoli R.L., Rogers O. Ascites specific inhibition of CD1d-mediated activation of NKT cells. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7652–7658.
78. Winter H. Tumor regression after adoptive transfer of effector T cells is independent of perforin or Fas ligand (APO-1L/CD95L). *J. Immunol.* 1999; 163: 4462–4472.
79. Zheng X., Zhang H., Yin L. Modulation of NKT cell development by B7-CD28 interaction: an expanding horizon for costimulation. *PLoS ONE.* 2008; 3 (7): e2703.

◆ Информация об авторах

Дементьева Елена Александровна – младший научный сотрудник, научно-исследовательский центр. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Dementeva Elena Aleksandrovna – Junior researcher, Research center. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Гурина Ольга Петровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский центр. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Gurina Olga Petrovna – MD, PhD, Senior researcher. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.



К ПРОБЛЕМЕ ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ (НА ПРИМЕРЕ СЕТЕВОГО ПРОЕКТА)

© Е. Р. Зинкевич

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В статье рассматривается проблема организации самостоятельной работы студентов. С общепедагогической точки зрения, самостоятельная учебная работа – это такой вид учебной деятельности, при котором предполагается определенный уровень самостоятельности обучающегося во всех ее структурных компонентах – от постановки цели до контроля, самоконтроля и коррекции, осуществляющего постепенный переход от выполнения простейших видов работы к более сложным, имеющим поисковый характер. С точки зрения автора, самостоятельная учебная работа обучающихся – это средство развития их познавательных интересов и способностей, формирования специальных умений для непрерывного самообразования. В статье описываются условия организации самостоятельной учебной работы студентов, такие как: владение обучающимися приемами организации и рефлексии собственной учебно-познавательной деятельности. Наличие необходимой учебно-методической и специальной литературы; научно-методическое и информационно-методическое обеспечение и поддержка этого вида учебной деятельности и др. Организация самостоятельной работы студентов возможна на основе проектного обучения. Проектное обучение предполагает построение процесса усвоения знаний в логике комплексного подхода к учебно-познавательной деятельности обучающихся, которая должна иметь для них личностный смысл. Одним из способов организации самостоятельной работы студентов автор рассматривает сетевой учебный проект. В связи с чем, описываются функции сетевого учебного проекта, условия его организации и дидактические требования, предъявляемые к нему. Предлагается вариант организации самостоятельной работы студентов в рамках сетевого учебного проекта на примере учебной дисциплины «Педагогическая психология».

Ключевые слова: самостоятельная работа студентов; проектное обучение; сетевой учебный проект.

TO THE PROBLEM OF THE ORGANIZATION OF INDEPENDENT STUDY OF STUDENTS IN MEDICAL SCHOOL (ON THE EXAMPLE OF THE NETWORK PROJECT)

© E. R. Zinkevich

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. In article the problem of the organization of independent work of students is considered. From the basic pedagogical point of view, independent study is such type of educational activity at which a certain level of independence of a student in all its structural components is supposed – from statement of the purpose to the control, the self-control and correction which carries out gradual transition from performance of the elementary types of work to more difficult ones, having exploratory nature. From the point of view of the author, independent study of students is a development tool of their cognitive interests and abilities, formations of special abilities for continuous self-education. In the article such conditions of the organization of independent study of students are described: mastery of the methods of organization and reflection of own educational cognitive activity; existence of necessary educational and methodical and special literature; scientific-methodical and information-methodical support of this type of educational activity, etc. The organization of independent work of students is possible on the basis of design training. Design training assumes creation of a process of assimilation of knowledge in the logic of an integrated approach to educational cognitive activity of students which has to make for them personal sense. The author considers the network educational project as one of the ways of the organization of independent work of students. In this connection, functions of the network educational project, conditions of its organization and the didactic requirements imposed to its organization are described. The option of the organization of independent work of students within the network educational project is offered on the example of the educational discipline “Pedagogical psychology”.

Key words: independent work of students; project training; network educational project.

Обращение к проблеме организации самостоятельной работы студентов медицинского вуза продиктовано концепцией современного профессионального образования, в соответствии с которой этому виду учебно-познавательной деятельности должна отводиться значительная часть времени в образовательном процессе.

С общепедагогической точки зрения, самостоятельная учебная работа — это такой вид учебной деятельности, при котором предполагается определенный уровень самостоятельности обучающегося во всех ее структурных компонентах — от постановки цели до контроля, самоконтроля и коррекции, осуществляющего постепенный переход от выполнения простейших видов работы к более сложным, носящим поисковый характер.

С нашей точки зрения, самостоятельная учебная работа обучающихся — это средство формирования их познавательных интересов и способностей, формирование специальных умений для непрерывного самообразования.

Студент выполняет самостоятельную учебную работу как лично значимую деятельность, которая организуется им для приобретения недостающих или новых знаний. Но самостоятельная работа действительно становится самостоятельной, когда обучающийся свободен в выборе темы, объекта изучения, определении своих временных затрат для ее выполнения и т. д.

Преподавателю необходимо помнить, что самостоятельная работа обучающегося — это всегда результат дидактически и методически грамотно организованной учебной работы на аудиторном занятии, которая обеспечивает развитие учебной мотивации для дальнейшего самостоятельного расширения и углубления знаний в свободное от учебных занятий время. Благодаря аудиторной работе студенты научаются выполнять комплекс действий, среди которых: определение цели своей деятельности; принятие учебной задачи; выражение к ней личностного отношения; распределение и упорядочивание своих учебных действий во времени; самоанализ и самоконтроль их выполнения.

Конечно, самостоятельной учебной работе необходимо обучать студентов уже с первого курса. Процесс такого обучения предполагает развитие познавательных интересов студентов, формирование у них приемов самопроектирования и планирования учебно-познавательной деятельности. Преподаватель должен владеть убеждающим воздействием на обучающихся в связи с необходимостью и возможностью организации ими самостоятельной работы.

В конце прошлого века А. К. Маркова [4] описала приемы организации самостоятельной работы

обучающихся, эти приемы остаются актуальными и сегодня. К таким приемам ученый относит:

- «приемы смысловой переработки текста, укрупнение учебного материала, выделение в нем исходных идей, принципов, законов, осознание обобщенных способов решения задач, самостоятельное построение системы задач определенного типа;
- приемы культуры чтения (например, так называемого «динамического чтения» крупными синтагмами) и культуры слушания, приемы краткой и наиболее рациональной записи (выписки, планы, тезис, конспект, аннотация, реферат, рецензия, общие приемы работы с книгой);
- общие приемы запоминания (структурирование учебного материала, использование особых приемов мнемотехники с опорой на образную и слуховую память);
- приемы сосредоточения внимания, опирающиеся на использование школьниками разных видов самоконтроля, поэтапную проверку своей работы, выделение «единиц» проверки, порядка проверки и т. д.;
- общие приемы поиска дополнительной информации (работа с библиографическими материалами, справочниками, каталогами, словарями, энциклопедиями) и ее хранения в домашней библиотеке;
- приемы подготовки к экзаменам, зачётам, семинарам, лабораторным работам;
- приемы рациональной организации времени, учета и затрат времени, разумного чередования труда и отдыха, трудных устных и письменных заданий, общие правила гигиены труда (режим, прогулки, порядок на рабочем месте, его освещение и др.)».

Как правило, самостоятельную учебную работу рассматривают специфическим видом учебной деятельности обучающихся, которая может успешно протекать только на фоне «информационного голода». Но «информационный голод» может возникнуть, если студенты имеют потребность в знании, в освоении нового, неизвестного. Закономерно, что преподаватель должен осуществлять специальную работу, обеспечивающую предпосылки образования такой познавательной потребности, как следствие, сущность самостоятельной работы заключается в постановке новых познавательных задач.

Преподавателю необходимо ценностно относиться к самостоятельной учебной работе обучающихся, рассматривать ее в качестве целенаправленного, напряженного учебного труда, требующего проявления активности и волевых усилий как одного студента, так и всей группы.

Самостоятельная учебная работа — это всегда активные формы индивидуальной и коллективной деятельности обучающихся, являющиеся средством организации их самообразования и воспитания самостоятельности, что, в свою очередь, обеспечивает получение нового знания, систематизацию и углубление имеющихся знаний, формирование профессиональных умений.

Продуктивность самостоятельной учебной работы студентов, безусловно, зависит от целого ряда условий, среди них:

- владение обучающимися приемами организации и рефлексии собственной учебно-познавательной деятельности;
- наличие необходимой учебно-методической и специальной литературы;
- научно-методическое и информационно-методическое обеспечение и поддержка этого вида учебной деятельности;
- педагогическая поддержка и оценка качественно выполненной самостоятельной работы;
- обеспечение необходимой техникой обучающихся;
- изменение и дополнение традиционных форм аудиторных занятий;
- комплексное планирование самостоятельной работы обучающихся в вузе.

Примером организации и проведения самостоятельной учебной работы студентов в медицинском вузе может являться сетевой проект, который относится к виду проектного обучения. Проектное обучение предполагает построение процесса усвоения знаний в логике комплексного подхода к учебно-познавательной деятельности, которая должна иметь личностный смысл для студента. Наличие личностного смысла обеспечивает сбалансированность индивидуального становления, формирование проектного сознания, возможность вариативного развития компетенций студентов [1].

В настоящее время проектное обучение — это обязательная часть профессионального образования. Его продуктами могут быть как учебные, так и технические проекты. К проектному обучению относятся и сетевые учебные проекты.

Сетевой учебный проект обладает рядом функций, среди которых: направляющая функция, определяющая сферу интересов учебной деятельности; прогнозирующая функция, выстраивающая направление реализации замысла и иллюстрирующая конкретные действия; координирующая функция, указывающая логику деятельности, ее этапы и порядок; контролирующая функция, фиксирующая достижение цели и решение поставленных задач [3].

Как в европейской, так и в российской практике сетевой проект — это любой проект, организованный в рамках того или иного сетевого сообщества посредством социального партнерства или с помощью компьютерных технологий, где способом связи является Интернет.

Для сетевой проектной деятельности характерен демократичный характер общения, координированность и соподчиненность совместных действий ее участников, внутренняя ответственность, взаимный интерес и поддержка.

Существует ряд дидактических требований, которые предъявляются к сетевому учебному проекту:

- обеспечение активной самостоятельной работы на основе использования возможностей современных информационных технологий;
- реализация широких возможностей обмена информацией в различной форме в режиме реального времени;
- соответствие тематики проектной деятельности содержанию учебной программы и задачам образовательного процесса [5].

Этапы проектной деятельности поддерживаются соответствующими условиями, среди которых:

- формирование образовательного пространства для сетевого взаимодействия (образовательный портал, веб-сайт и т. д.);
- доступ к работе над проектом в реальном и виртуальном пространстве;
- педагогическая и психологическая поддержка, сопровождение участников сетевого взаимодействия, стимулирование их учебной мотивации, оказание помощи в формировании технической и коммуникативной компетенции [2].

В рамках этой статьи мы остановимся на отдельных особенностях проектной деятельности студентов факультета клинической психологии в контексте организации их самостоятельной работы над сетевым учебным проектом на примере учебной дисциплины «Педагогическая психология».

Дисциплина «Педагогическая психология» относится к циклу гуманитарных дисциплин Федерального образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению «Клиническая психология» и изучается студентами третьего курса во втором семестре.

В результате изучения этой дисциплины студенты должны освоить систему знаний теоретического и прикладного характера в области теории и практики педагогической психологии с учетом особенностей их будущей профессиональной деятельности.

Реализация одной из задач педагогической психологии как учебной дисциплины — учить использовать в профессиональной деятельности совре-

менные подходы к проектированию и реализации образовательного процесса в различных образовательных системах — повлекла за собой необходимость обращения к созданию сетевого проекта, посвященного проблеме учения субъектов образовательного процесса.

Рассмотрим методические аспекты учебного сетевого проектирования по теме «Теории учения и их сравнительная роль в условиях современного образования».

В самом начале работы был проведен мониторинг образовательных интересов и предпочтений обучающихся в рамках обозначенной проблемы. По результатам мониторинга был сформирован тематический перечень возможных исследований самостоятельной работы студентов, определено количество ее участников. Такими темами стали:

- «Теория поэтапного формирования умственных действий»;
- «Теория развивающего обучения»;
- «Воспитывающее обучение и обучающее воспитание»;
- «Экспериментальная система Л. В. Занкова».

Эта тематика вошла в содержание общего сетевого проекта.

Было создано 4 рабочие группы в составе 5–7 человек. Каждая группа получила задание с описанием требований к подготовке сетевого учебного проекта.

Например, обязательным компонентом проекта являлась введение, в котором обосновывалась актуальность темы, ее роль для развития современного образовательного процесса; предлагался исторический обзор темы; характеризовалось современное состояние вопроса в России и в Европе; определялись возможные перспективы дальнейшего развития темы; демонстрировалось личное отношение участников творческой группы к изучаемому вопросу.

Студентам предлагалось исследовать обозначенную проблему с точки зрения различных психологических школ и педагогических концепций, существовавших в России в разные периоды времени.

В течение месяца студенты осуществляли коллективную подготовку локального сетевого проекта по выбранной теме, получая консультации преподавателя в режиме on-line.

В конце месяца преподаватель проверял содержание сетевого проекта и давал разрешение студентам представить его на сайте факультета клинической психологии, где в свободном доступе с проектом могли ознакомиться все желающие.

После серии предварительных вебинаров проводилось итоговое занятие в форме on-line конференции.

По завершению работы преподаватель обобщал результаты учебно-познавательной самостоятельной исследовательской деятельности студентов и предлагал оценить ее всем участникам, используя критерии, заявленные в технологической карте балльно-рейтинговой системы оценки успеваемости студентов.

Завершалась работа над сетевым учебным проектом рефлексией его участников. Для чего использовалось анкетирование. Ниже приводится его содержание:

1. Чему Вы научились в процессе выполнения задач сетевого учебного проекта?
2. Что Вы узнали о себе и коллегах, работая над проектом?
3. Что препятствовало выполнению Вашей работы?
4. Какие технические проблемы возникали при работе над сетевым учебным проектом?
5. Что особенно привлекало Вас в совместной проектной деятельности?
6. Хотели бы продолжить участие в коллективной проектной деятельности и почему? [2].

Подводя итоги, следует отметить, что сетевое учебное проектирование поддерживает формирование, как общекультурных компетенций, так и профессиональных компетенций студентов. Они овладевают способностью и готовностью осуществлять библиографическую и информационно-поисковую работу, научаются использовать ее данные для решения профессиональных задач, оформления научных статей, отчетов (ОК-12). У студентов развивается способность и готовность к профессиональному использованию современных информационных технологий и возможностей сети Интернет (ОК-13).

Наряду с этим сетевые учебные проекты поддерживают становление профессиональных компетенций в области научно-исследовательской деятельности студентов. У них развивается способность и готовность к активной межличностной коммуникации и информационно-аналитической деятельности в профессиональной области, к активному включению в сеть профессионального сообщества, к постоянному информационному наблюдению за предметной областью, анализу динамики ее развития, к поддержанию активных контактов с коллегами, к обмену результатами научной и информационно-аналитической деятельности (ПК-1). Развивается способность и готовность к организации и проведению учебных занятий в различных формах (ПК-18); способность и готовность к организации самостоятельной работы, консультированию и стимулированию научной активности субъектов образовательного процесса, к проведению научных дискуссий и конференций (ПК-19).

Таким образом, организация самостоятельной учебной работы студентов на основе сетевых учебных проектов убедительно доказывает, что они могут являться активными способами развития учебной и профессиональной мотивации, способствовать формированию как общекультурных, так и профессиональных компетенций, наконец, воспитывать ценностное отношение к своему профессиональному сообществу и будущей профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громыко Ю.В. Проектное сознание. М., 1997; 560.
2. Заварзина Н.Ю., Кульбах О.С., Зинкевич Е.Р. Сетевой проект как способ организации самостоятельной работы студентов при изучении дисциплины «Физиология сенсорных систем и высшей нервной деятельности». Педагогическое образование в России. 2013; 5: 37–41.
3. Заир-Бек Е.С. Основы педагогического проектирования: учеб. пособие. СПб. 1995; 234.
4. Маркова А.К., Матис Т.А., Орлов А.Б. Формирование мотивации учения. М. 1990; 154.

5. Проектирование в образовании: проблемы, поиски, решения: сб. науч. тр. М. 1994; 103.

REFERENCES

1. Gromyko Yu.V. Proektnoe soznanie [Design consciousness]. M. 1997; 560. (in Russian).
2. Zavarzina N.Yu., Kul'bakh O.S., Zinkevich E.R. Setevoy proekt kak sposob organizatsii samostoyatel'noy raboty studentov pri izuchenii distsipliny «Fiziologiya sensorykh sistem i vysshey nervnoy deyatel'nosti» [The network project as a way of the organization of independent work of students when studying discipline «Physiology of the touch systems and higher nervous activity】.//Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii. 2013; 5: 37–41. (in Russian).
3. Zair-Bek E.S. Osnovy pedagogicheskogo proektirovaniya [The bases of the pedagogical design]: ucheb. posobie. SPb. 1995; 234 (in Russian).
4. Markova A.K., Matis T.A., Orlov A.B. Formirovanie motivatsii ucheniya [Formation of motivation of training]. M. 1990. 154. (in Russian).
5. Proektirovanie v obrazovanii: problemy, poiski, resheniya [Design in education: problems, searches, decisions]: sb. nauch. tr. M. 1994; 103. (in Russian).

◆ Информация об авторе

Зинкевич Елена Романовна — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин факультета клинической психологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lenazinkevich@mail.ru.

Zinkevich Elena Romanovna — PhD., Associate Professor, Dept. General and Applied Psychology with Biomedical Disciplines Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lenazinkevich@mail.ru.



ВКЛАД Н. П. КРАВКОВА В РАЗВИТИЕ ОБЩЕЙ, ВОЗРАСТНОЙ, ЭВОЛЮЦИОННОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© П. Д. Шабанов

ФГКВОО ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Резюме. В работе описывается жизненный путь и научные достижения основоположника отечественной фармакологии Николая Павловича Кравкова (1865–1924), руководителя кафедры фармакологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Н. П. Кравков выполнил значимые исследования в области фармакологии газового обмена, лекарственной токсикологии, возрастной и сравнительной фармакологии, клинической фармакологии (открытие внутривенного и комбинированного наркоза). Вершиной достижений Н. П. Кравкова стал цикл исследований на изолированных органах (ухо, сердце, легкие, селезенка, поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечник, матка теплокровных, голова и жабры щуки, пальцы, сердце, селезенка человека). В этих исследованиях было доказано ритмическое колебание тонуса сосудов, сформулирована теория фазового действия лекарственных веществ на ткани, представления о пределах чувствительности живой протоплазмы, возможностях оживления мумифицированных тканей. Перу Н. П. Кравкова принадлежит 47 научных трудов, часть из них, безусловно, выдающаяся. Более 200 работ опубликовано его учениками, из них несколько десятков диссертаций. Учебник Н. П. Кравкова «Основы фармакологии» выдержал 14 изданий. Н. П. Кравков создал большую научную школу своих последователей (С. В. Аничков, М. И. Граменицкий, Г. Л. Шкавера, М. Н. Николаев, А. И. Кузнецов, Б. С. Сентюрин, В. В. Закусов, В. А. Вальдман). Комиссия по присуждению премии им. В. И. Ленина за научные труды, в состав которой входили виднейшие ученые нашей страны О. Ю. Шмидт (председатель), А. Н. Бах, П. П. Лазарев, С. Г. Навашин и М. Н. Покровский, постановила присудить премию им. В. И. Ленина на 1926 год Н. П. Кравкову за научные труды.

Ключевые слова: Н. П. Кравков; фармакология; изолированные органы; фазовое действие лекарств; внутривенный наркоз.

CONTRIBUTION OF N. P. KRAVKOV TO DEVELOPMENT OF THE GENERAL, AGED, EVOLUTIONARY AND CLINICAL PHARMACOLOGY (IN MEMORIAM TO 150 YEARS FROM THE BIRTH)

© P. D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. In the paper, the life and scientific achievements of Nikolai Pavlovich Kravkov (1865–1924), a founder of the Russian pharmacology, head of the Department of Pharmacology, Military Medical Academy, St. Petersburg, were described. N. P. Kravkov carried out significant investigations in pharmacology of gas metabolism, drug toxicology, aged and evolutionary pharmacology, clinical pharmacology (discovery of intravenous and combined narcosis). The main achievement of N. P. Kravkov became the cycle of investigations on isolated organs (ear, heart, lung, spleen, pancreatic gland, thyroid gland, adrenal gland, uterus of the mammals, head and gills of pike, human fingers, heart and spleen). In these investigations, the rhythmic oscillation of the vascular tonus was proved, the theory of phasic action of pharmacological drugs on tissues, presentations on sensitiveness limits of living protoplasm, possibilities of animation of mummified tissues were postulated. N. P. Kravkov created a large scientific school (S. V. Anichkov, M. I. Gramenitskii, G. L. Shkavera, M. N. Nikolaev, A. I. Kuznetsov, B. S. Sentyurin, V. V. Zakusov, V. A. Valdman). For 25 years (1899–1924) N. P. Kravkov headed the Department of Pharmacology of Military Medical Academy. Commission for awarding the prize V. I. Lenin for scientific work which included the most prominent scientists of our country (O. J. Schmidt was Chairman), A. N. Bach, P. P. Lazarev, S. G. Navashin and M. N. Pokrovsky decided to award the prize to N. P. Kravkov for proceedings in 1926 year.

Key words: N. P. Kravkov; pharmacology; isolated organs; phasic action of drugs; intravenous narcosis.

В каждой стране и в каждой области научных знаний есть свои выдающиеся ученые. Среди отечественных фармакологов Николай Павлович Кравков (1865–1924) занимает особое место и считается основоположником отечественной фармакологии, точнее многих ее отраслей, таких как клиническая фармакология, возрастная фармакология, эволюционная фармакология и т.д. Всю свою жизнь проработав в Военно-медицинской академии, Н. П. Кравков творчески развил достижения своих предшественников по кафедре (А. П. Нелюбин, О. В. Забелин, И. П. Павлов), ярким явлением вошел в современную фармакологию, как мы ее воспринимаем сегодня, и сформировал блестящую научную школу своих последователей (С. В. Аничков, М. И. Граменицкий, Г. Л. Шкавера, М. Н. Николаев, А. И. Кузнецов, Б. С. Сентюрин, В. В. Закусов). Н. П. Кравков прожил сравнительно недолгую, но крайне насыщенную событиями жизнь, затрагивающую период последней четверти XIX и первую четверть XX столетия, со всеми перипетиями исторических событий этого времени. Однако ученый пронес через все трудности свои оригинальные научные направления, большинство из которых не утратило своего научного значения до настоящего времени [2].

Н. П. Кравков в течение 25 лет (1899–1924) возглавлял кафедру фармакологии Военно-медицинской академии. Выдающийся ученый, член-корреспондент Российской Академии наук, академик Военно-медицинской академии, первый лауреат Ленинской премии профессор Н. П. Кравков по праву считается основоположником современного этапа развития отечественной фармакологии и создателем большой научной школы (рис. 1) [11].

Н. П. Кравков родился в Рязани 24 февраля 1865 г. в семье отставного унтер-офицера Павла Алексеевича Кравкова (1826–1910), шестым ребенком в семье [10]. По окончании гимназии в 1884 г. Н. П. Кравков поступил на естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета. Этот год стал переломным в деятельности университета. Студентом 2-го курса Н. П. Кравков стал работать в знаменитой физиологической лаборатории И. М. Сеченова. Имя этого ученого гремело по всей стране. Его «Рефлексы головного мозга» (1866) многих подвигли стать исследователями в области естественных наук [1]. Не было исключением и Н. П. Кравков, который познакомился с этой книгой еще в гимназические годы. Не исключено, что этот факт стал одной из причин его поступления в Санкт-Петербургский университет. И. М. Сеченов заведовал кафедрой



Рис. 1. Кравков Николай Петрович. 1904 год

физиологии университета в 1876–1888 гг. Основным направлением научной работы кафедры в этот период была физиология нервной системы (студенты учились по учебнику И. М. Сеченова «Физиология нервной системы») и физико-химические закономерности распределения газов в крови. Однако Н. П. Кравков с одобрения И. М. Сеченова стал заниматься ферментологией и физиологией беспозвоночных животных, где добился определенных успехов. Его первые научные статьи «К вопросу о ферментах» и «Общий способ получения неорганических ферментов в чистых водных настоях» вышли в «Журнале физико-химического общества» в 1887 г. [5]. В этом же году Н. П. Кравков окончил университет со степенью кандидата естественных наук. Учитывая его значительные научные успехи, после окончания университета (1888) он был откомандирован за счет Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей на Севастопольскую биологическую станцию, где начал самостоятельную научную работу, посвященную изучению пищеварения у беспозвоночных животных. Севастопольскую биологическую станцию в тот период возглавляла Софья Михайловна Переяславцева (1849–1903), получившая образование в университетах Харькова и Цюриха, ученица И. М. Сеченова. Суть исследований Н. П. Кравкова состояла в доказательстве

типа пищеварения у высших позвоночных — пептического (кислотного, с помощью пепсина) или триптического (щелочного, с помощью трипси-на и аналогичных ферментов). С привлечением тонких физико-химических методов молодой Н. П. Кравков убедительно доказывает, что у беспозвоночных существует лишь триптический тип пищеварения, а пептическое пищеварение имеет место лишь у позвоночных животных. По приезду в Санкт-Петербург Н. П. Кравков сделал отчетный доклад на Санкт-Петербургском обществе естествоиспытателей и опубликовал в журнале общества статью «О пищеварении у высших беспозвоночных животных» (1889) [2].

В августе 1888 года Н. П. Кравков получил известие о зачислении его на 2-й подготовительный курс Императорской Военно-медицинской академии, подписанный ее начальником профессором А. М. Быковым (1820–1897). Н. П. Кравков поступил в Академию как казенный степендиат, что подразумевало обучение без оплаты, прохождение военно-медицинской службы в течение обучения и после получения звания лекаря в общей сложности в течение 10 лет. Стипендия выплачивалась слушателям только с 3-го курса, когда они переходили на обучение по специальным кафедрам. Весь 2-й курс Н. П. Кравков активно изучает общемедицинские предметы, среди которых предпочтение отдает анатомии (зав. — проф. В. Грубер) и физиологии (зав. — проф. И. Р. Тарханов), а с 3-го курса — общей патологии (зав. — проф. В. В. Пашутин). Интерес Н. П. Кравкова сосредоточен на изучении медицинской химии углеводов и механизма амилоидного превращения. В. В. Пашутин заметил молодого студента Н. П. Кравкова, ценил его целеустремленность, талант исследователя, преданность науке. В лаборатории общей и экспериментальной патологии Н. П. Кравков изучал распределение гликогена в грибах, источники сахара в организме при диабете, влияние на организм диабетической комы. Итогом этих работ стали публикации «К вопросу о распространении углеводов в животном организме, «К вопросу о гликогене грибов (Zur Frage vom Glykogen der Pilze)», «Об источниках сахара в теле при сахарном мочеизнурении» [1]. В 1892 г. Н. П. Кравков сдал все экзамены по учебным курсам, и ему было разрешено испытание на звание лекаря. Осенью 1892 г., уплатив положенный взнос в 20 рублей, Н. П. Кравков успешно прошел испытания, получив большинство отметок «весьма удовлетворительно» (соответствовало высшей оценке) и звание «лекаря с отличием» (16.01.1893 г.); его имя было занесено на мраморную доску в конференц-зале академии.

После окончания Военно-медицинской академии Н. П. Кравков получил назначение в 72-й пехотный Тульский полк на должность младшего врача. Он должен был прослужить еще около 6 лет. В это время был объявлен конкурс на институтского врача (аспиранта) при кафедре общей и экспериментальной патологии, которую возглавлял П. М. Альбицкий. На конкурс Н. П. Кравков представил работу «О физиологической роли белых шариков в нормальной и патологической жизни организма» [7]. Академическая конференция под руководством В. В. Пашутина, который благоволил к Н. П. Кравкову, приняла решение оставить его «при академии для усовершенствования на три года на казенный счет с прикомандированием к клиническому военному госпиталю на действительную службу по Военно-медицинской академии». Все экзамены Н. П. Кравков сдал в срок, получил докторское свидетельство (аналог нынешних кандидатских экзаменов, но более пространный) и приступил к выполнению докторской диссертации. Его выбор остановился на изучении природы формирования амилоида (сальная болезнь Рокитанского), который из-за окрашивания йодом в синий цвет рассматривался как аналог крахмала (от греч. *amylon* — крахмал). Однако уже тогда считали, что амилоид не является крахмальным веществом, а относится к белкам. Этим и занялся молодой Н. П. Кравков. В ноябре 1894 г. Н. П. Кравков представил к защите и блестяще защитил докторскую диссертацию на тему «Об амилоиде, экспериментально вызываемом у животных» [1]. Цензорами (оппонентами) по диссертации выступили патолог профессор П. М. Альбицкий, патологоанатом профессор К. Н. Виноградов и терапевт приват-доцент А. П. Фавицкий, которые высоко оценили научный труд диссертанта, отметив его приоритет в разработке экспериментальной модели амилоидоза. После защиты докторской диссертации Н. П. Кравков продолжал служить на базе клинического военного госпиталя, а фактически работая на кафедре общей и экспериментальной патологии. В этом же году (1895) заведующий кафедрой общей и экспериментальной патологии профессор П. М. Альбицкий (1853–1922), приемник В. В. Пашутина по кафедре, выдвинул его кандидатом на двухгодичную заграничную командировку для усовершенствования по специальности. За границей с марта 1896 года он остановился в Берлине и посетил Королевскую больницу Charité, где работал выдающийся патолог Рудольф Вирхов (1821–1902), слушал лекции по органической химии у Э. Фишера (1852–1919), будущего лауреата Нобелев-

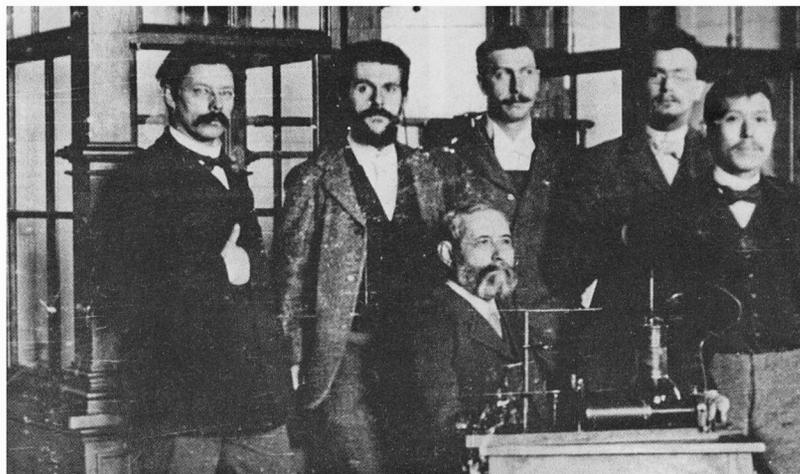


Рис. 2. Н.П. Кравков в лаборатории Шмидеберга. 1986 год

ской премии, работал в лаборатории физической химии, которой руководил профессор А. Салковский, по результатам работы опубликовал в «Über Kohlenhydratgruppe im Eiweissmolecule», посвященную изучению углеводных групп в белковых молекулах [5]. Далее Н.П. Кравков направился в Страсбург (Франция), где оставался большую часть своей заграничной поездки. Там он слушал лекции по фармакологии и работал у профессора Освальда Шмидеберга (1938–1921), патологическую анатомию и гистологию изучал у профессора Фридриха Реклингхаузена (1833–1910), слушал лекции по физиологии профессора Фридриха Гольца (1934–1902); занимался микроскопической анатомией у профессора А. Вексельбаума (Вена); работал в Пастеровском институте (Париж) по ферментологии и биологии низших организмов; в муниципальной лаборатории Парижа изучал анализ пищевых веществ. Посетил главнейшие университеты Германии, Австрии, Франции, Италии и Швейцарии [6].

Более года Н.П. Кравков работал на кафедре фармакологии Страсбургского университета, возглавляемой профессором О. Шмидебергом (рис. 2).

Вероятно, именно здесь он и определился со своей будущей профессией, выбрав из многих общетеоретических медицинских дисциплин именно фармакологию. В лаборатории профессора О. Шмидеберга Н.П. Кравков продолжил разрабатывать интересовавшие его проблемы ферментологии и амилоидного перерождения. Результаты своих исследований Н.П. Кравков опубликовал в статьях «De la dégénérescence amyloïde et des altérations cirrotiques expérimentalement provoquées chez les animaux» и «Beiträge zur Chemie der Amyloidartung» [1]. Одна из его ра-

бот была доложена профессором О. Шмидебергом на XII международном медицинском конгрессе в Москве в августе 1897 года. Получив широкое образование и основательную подготовку в различных медицинских, биологических и гуманитарных науках, по возвращению из заграничной командировки Н.П. Кравков в 1898 г. представил 15 работ на соискание ученого звания приват-доцента по кафедре общей и экспериментальной патологии. Ему 33 года. Он пытается определиться с выбором будущей профессии. В 1899 г. объявляется конкурс на вакантное место заведующего кафедрой фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах. Н.П. Кравков подает рапорт на участие в конкурсе. В июне 1899 года Н.П. Кравков был утвержден экстраординарным профессором кафедры фармакологии с учением о минеральных водах. Должность экстраординарного профессора в тогдашней иерархии Военно-медицинской академии была первой ступенью профессоры. Так начинается стремительный взлет Н.П. Кравкова как фармаколога. Ему 34 года. Скоро о Н.П. Кравкове заговорят как о ярком и оригинальном исследователе-фармакологе. Через 5 лет в свет выйдет знаменитый учебник Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» (1904–1905) [7]. В 1904 г. Н.П. Кравков будет утвержден в звании ординарного профессора. В том же году он будет избран почетным членом Итальянской физико-химической академии (Палермо) и удостоен за научные работы медали первого класса. В 1914 г. 30 профессоров Военно-медицинской академии внесут предложение о присвоении Н.П. Кравкову звания академика, рассмотрев 36 его трудов и 73 работы его учеников. Он будет утвержден в этом почетном звании подавляющим большинством голосов. В 1920 году Н.П. Кравкова изберут членом-корреспондентом



Рис. 3. Сеченов И. М.

Санкт-Петербургской академии наук. Во главе кафедры фармакологии Н. П. Кравков будет находиться в течение 25 лет — вплоть до своей преждевременной кончины. В 1923 г. он будет приглашен также организовать и возглавить отдел фармакологии в Институте экспериментальной медицины; в апреле 1924 г. отдел уже начнет функционировать, но вскоре потеряет своего руководителя. Н. П. Кравков умрет 24 апреля 1924 г. от тромбоза мозговых сосудов. Деятельность Н. П. Кравкова совпала с периодом окончательного превращения отечественной фармакологии в самостоятельную биологическую и медицинскую науку и учебную дисциплину. Он стал крупнейшим представителем российской фармакологии, придавшим ей экспериментально-патологическое (экспериментально-терапевтическое) направление, в основе которого лежит изучение эффектов фармакологических средств не на здоровых животных, а на животных, у которых моделируется какое-либо заболевание. Своим широким биологическим и физиологическим образованием Н. П. Кравков больше всего обязан И. М. Сеченову, хотя в его лаборатории проработал всего один год. Этот год совпал с периодом расцвета научной деятельности великого физиолога. Благодаря И. М. Сеченову русская физиология заняла в то время одно из ведущих мест в мировой биологической науке. Увлечению Н. П. Кравкова идеями И. М. Сеченова

особенно содействовала работа его учителя «Рефлексы головного мозга» [11]. Став фармакологом, Н. П. Кравков никогда не отрывался от биологии и физиологии. Под влиянием И. М. Сеченова (рис. 3) Н. П. Кравков избрал в дальнейшем для научной работы лабораторию В. В. Пашутина, ученика И. М. Сеченова, в которой были выполнены его первые исследования в области патологии, главным образом по углеводному обмену и химии углеводов. Этими вопросами он продолжал заниматься и изучая реакцию организма на фармакологические средства в условиях моделируемой патологии.

Научная деятельность Н. П. Кравкова была чрезвычайно многообразна. Пользуясь богатой эрудицией и навыками в органической и физиологической химии, биологии, физике, физиологии, общей и экспериментальной патологии и патологической анатомии, он широко и глубоко охватывал все интересующие его вопросы. Ведущим направлением научной деятельности школы Н. П. Кравкова было изучение реакции сосудов и различных органов на эндо- и экзогенные факторы в нормальных и патологических условиях [3]. В содержание этой проблемы, которой Н. П. Кравков занимался на протяжении 20 лет, вошли вопросы действия ядов и лекарственных средств растительного и животного происхождения, синтетических препаратов, биогенных продуктов, рентгеновских лучей, микроконцентраций тяжелых металлов, бактериальных токсинов и микробов. На основе глубокого изучения данных вопросов у Н. П. Кравкова сформировались оригинальные взгляды о влиянии фармакологических средств и ядов на биологические процессы [4]. Огромная научная ценность идей и работ Н. П. Кравкова обусловлена, в первую очередь, широким использованием и усовершенствованием метода изолированных органов. Хотя этот метод зародился не в его лаборатории, простота, которую придал ему Н. П. Кравков, сыграла решающую роль в ценности и точности полученных результатов. С. В. Аничков в своей книге «На рубеже двух эпох» [1] писал: «Кравков был страстным охотником. Охота была для него любимым видом отдыха. Но и на охоте он не переставал думать о главной страсти своей жизни — о своей научной работе. Как-то зимой, рассказывал он, подстрелив зайца и рассматривая его уши, он задался вопросом, как этот орган, не защищенный ни шерстью, ни подкожным жиром, выдерживает сильные морозы. Очевидно, думал Кравков, эта резистентность к холоду объясняется обильной артериальной сетью и свойством сосудов уха сохранять сократительную способность, несмотря

на сравнительно низкую температуру. Это дало мысль Кравкову применить ухо кролика для опытов с перфузией и для изучения действия на сосуды фармакологических веществ. Объект оказался очень благодарным, и, как известно, метод изолированного уха для фармакологии сосудов получил всеобщее признание и применение». Благодаря широкому внедрению данного метода в фармакологию, школа Н. П. Кравкова получила большую популярность, как владеющая им в совершенстве. Некоторым усложнением метода явилось использование «пережимания» нервных элементов изолированного органа, что позволило проследить влияние раздражения нервов на просвет сосудов и объем селезенки, на сосуды и секрецию надпочечника. Метод изолированных органов был применен для изучения различных сосудистых реакций и чувствительных сосудистых зон. Включение органа в сердечно-легочный аппарат Старлинга было применено для изолированного надпочечника и дало возможность определить локализацию действия никотина. Изучая сосудистую реакцию коронарных сосудов изолированного сердца Н. П. Кравков установил, что адреналин — типичный сосудосуживатель — расширяет их просвет. Изолированное сердце лягушки позволило изучить действие на его сосуды многочисленных химических соединений. Так было обнаружено расширение коронарных сосудов под влиянием камфоры и близких к ней соединений, установлена большая активность и ядовитость неорганических соединений мышьяка в сравнении с органическими, исследовано физиологическое действие солей тяжелых металлов и показана его зависимость от свойств металлических ионов. Многочисленные опыты на изолированном сердце дали возможность определить токсичность различных анестетиков, характер их действия в малых дозах. Очень важным явилось выявление тонизирующего влияния на миокард сердечных гликозидов. Изучая реакцию сердечной мышцы и ее автономной нервной системы на различные соединения, Н. П. Кравков пришел к мысли об исследовании физиологии и фармакологии коронарных сосудов сердца вне зависимости от его сокращений, маскирующих изменения их просвета. Он предложил с этой целью метод перфузии солевого раствора через коронарные сосуды изолированного остановленного сердца теплокровных животных. Сердце останавливали введением большой дозы сердечного гликозида (строфант). Метод изолированных органов позволил выяснить влияние нервного раздражения на функцию и просвет сосудов. Особенно наглядно это было показано на

изолированной селезенке. Было установлено спазматическое действие на сосуды данного органа хинина и адреналина, применявшееся для провокационного лечения хронических латентных форм малярии. Результатом изучения реакции сосудов изолированных органов явилось также открытие ритмических колебаний их тонуса. Н. П. Кравков и его сотрудники показали, что сосуды (артериолы по преимуществу) обладают независимыми от центральной нервной системы колебаниями тонуса, способствующими кровотоку в мелких артериях, усиливающимся под влиянием адреналина и исчезающим при воспалении «О самостоятельных сокращениях сосудов» [11]. Это явление наблюдал в своих опытах как сам Николай Павлович, так и его сотрудники. Самостоятельные периодические сокращения сосудов были выявлены на изолированном остановленном строфантинном сердце, на изолированной голове, изолированных легких, жабрах рыб. Наиболее отчетливо они выступали при перфузии изолированного уха кролика и пальца человека. Одновременно с Н. П. Кравковым на этот феномен обратил внимание терапевт М. В. Яновский и придал ему столь большое значение, что даже выдвинул теорию о существовании «периферического сердца» (главным образом венозного).

Н. П. Кравков считал, что периодические колебания зависят от изменения артериального тонуса, поскольку они более постоянно и ярко проявлялись на изолированном ухе кролика, у которого была отрезана верхушка, то есть удалена сеть капилляров и мелких вен. Указанные колебания просвета не исчезали и в том случае, если изолированное ухо подвергалось повторному исследованию на протяжении нескольких дней и хранилось в интервалах между исследованиями при низкой температуре. Они проявлялись более резко в том случае, если опыт на ухе велся в условиях температуры тела, а не при комнатной температуре. Фармакологические агенты по-разному влияли на самостоятельные сокращения сосудов — одни усиливали, а другие тормозили. Усиление сокращений наблюдали, как правило, когда вводили сосудосуживающие агенты и, наоборот, ослабление сокращений, когда сосуды перфузировали с добавлением сосудорасширяющих средств. Максимальное действие на спонтанное сокращение сосудов оказывал адреналин, вследствие этого допускалась симпатическая природа данного явления. Любопытные данные были получены при добавлении к перфузату сердечных гликозидов, которые способствовали периодическому сокращению сосудов. С этим Н. П. Кравков свя-

зывал положительный терапевтический эффект сердечных гликозидов в отношении уменьшения отеков и нормализации гемодинамики. Более того, он считал, что гликозиды оказывают как бы массажный эффект на артериальные сосуды, способствуя кровообращению и ликвидации застойных явлений в органах. При этом Н. П. Кравков допускал необходимость достаточного содержания адреналина в циркулирующей крови для обеспечения указанного эффекта сердечных гликозидов. Важнейшим направлением научной деятельности Н. П. Кравкова и его школы было изучение функции эндокринных желез в изолированном виде (динамика секреции, характеристика действующих начал, фармакология секреции и т. д.). Проведенные эндокринологические исследования явились блестящим вкладом в медицину и способствовали расцвету эндокринологии в России. Наибольший успех в серии выполненных эндокринологических работ был достигнут при изучении надпочечника и поджелудочной железы. В надпочечниковой жидкости было обнаружено наличие двух веществ: адреналиноподобного и мускариноподобного. Было показано, что первое продуцируется в мозговом слое надпочечника, а второе — в корковом его веществе. Большое значение имеют работы школы Н. П. Кравкова по исследованию реакции надпочечника на яды и фармакологические средства. Особенно плодотворными оказались наблюдения, установившие очень высокую чувствительность хромоафинной ткани надпочечника к никотину и другим действующим на ганглии веществам. Удача с изоляцией надпочечника побудила Н. П. Кравкова использовать этот метод при изучении других эндокринных органов: поджелудочной и щитовидной желез, семенников, яичников. Появилась возможность исследовать взаимодействие желез внутренней секреции. Важное физиологическое и фармакологическое открытие было сделано Н. П. Кравковым благодаря разработке способа изоляции поджелудочной железы и изучения свойств ее инкрета. В перфузате было обнаружено вещество, понижавшее уровень глюкозы в крови, а в больших дозах вызывавшее весь симптомокомплекс гипогликемической комы; в связи с этими свойствами оно получило у Н. П. Кравкова название панкреотоксина. Следует подчеркнуть, что данная работа выполнялась в то время, когда опыты Ф. Бантинга и Ч. Беста еще не были широко известны, и полученные результаты в основном оказались аналогичными тем, которые опубликовали знаменитые первооткрыватели эффектов инсулина. Крупный специалист в эндокринологии профессор В. А. Оппель дал вы-

сочайшую оценку работ Н. П. Кравкова. Он писал в 1924 году: «Н. П. Кравков шел в эндокринологию своим самостоятельным путем... Техника его исследований была поистине блестящей. Выводы из его исследований в высшей степени интересны и сразу должны были быть сопоставлены как с данными, ранее добытыми экспериментальной эндокринологией, так и с данными клиники... Работы лаборатории проф. Н. П. Кравкова по эндокринологии имеют огромное значение, как теоретическое, так и чисто практическое...». Велико значение исследований Н. П. Кравкова в разработке проблемы неингаляционного внутривенного наркоза. Он изучал влияние нелетучих наркотизирующих агентов на изолированное сердце, ухо кролика и другие органы. Особое внимание его привлекли малотоксичные соединения типа уретана. По его предложению уретан был впервые испытан как наркотизирующее средство в клинике выдающегося хирурга лейб-медика профессора С. П. Федорова (1869–1936), однако вскоре пришлось отказаться от этого препарата ввиду его недостаточной наркотизирующей активности. Эта неудача не остановила Н. П. Кравкова, и он вскоре предложил той же клинике испытать сочетанное действие барбитурата гедонала с хлороформом. Гедонал давали больным внутрь в снотворной дозе до операции и благодаря этому создавался базис, на котором хлороформ мог применяться как обычно ингаляционно, но в меньшей, а, следовательно, более безопасной дозе. Это был первый в России базисный наркоз. Однако желаемого результата и здесь не всегда удавалось добиться, поскольку эффект гедонала при приеме внутрь значительно варьировал. Тогда Н. П. Кравков предложил вводить только один гедонал и притом внутривенно. 7 декабря 1909 г. внутривенный гедоналовый наркоз был впервые применен в клинике при ампутации голени. Оперировал профессор Сергей Петрович Федоров, проводил наркоз доктор Александр Порфирьевич Еремич (1876–1920). Операция прошла успешно. Через месяц Н. П. Кравков опубликовал статью «О внутривенном гедоналовом наркозе» [11]. Этот способ получил одобрительную оценку со стороны русских (С. П. Федоров, А. П. Еремич, В. А. Оппель) и английских хирургов (Е. Пейдж и др.). Таким образом, Н. П. Кравков, с одной стороны, содействовал распространению комбинированного наркоза, а с другой — положил начало новому (неингаляционному, внутривенному) способу наркотизирования. В настоящее время внутривенный наркоз широко распространен во всем мире, хотя используются более современные препараты. Н. П. Кравков является одним из осно-

вателей эволюционной и сравнительной фармакологии не только в России, но и в мировой науке. Эволюционный метод служил ему не только для констатации различий фармакологических эффектов у отдельных видов животных, стоящих на различных ступенях эволюционного развития, а также человека, но и для раскрытия механизма таких эффектов. Н. П. Кравков обнаружил различное действие адреналина на коронарные сосуды человека в зависимости от возраста. При исследовании фармакологического действия йохимбина он использовал лягушек, кроликов, голубей, собак и человека и подчеркнул, что реакция организма на этот алкалоид зависит от его эволюционного развития. В «Основах фармакологии» Н. П. Кравков уделил достаточное место значению видов животных для понимания действия биологически активных веществ на организм и подчеркнул отличие их реакций от реакций человека [7].

В лаборатории Н. П. Кравкова впервые в нашей стране начала разрабатываться проблема зависимости действия биологически активных веществ от их химического строения. Наиболее подробно изучался закон Ричардсона об увеличении силы наркотизирующего эффекта (в пределах гомологических рядов) от увеличения числа атомов углерода. С помощью метода изолированных органов было доказано, что сила наркотизирующего действия и токсичность в гомологическом ряду спиртов жирного ряда возрастают с увеличением числа углеродных атомов в структуре. В других работах была установлена зависимость силы действия на сердце галоидопроизводных алифатического ряда от числа галоидных атомов и их характера. Тормозящее же влияние снотворных жирного ряда на газообмен возрастает с появлением в их структуре галоидов. Проведенные опыты выявили и многие другие закономерности. В «Основах фармакологии» Н. П. Кравков писал: «Дальнейшая разработка этого вопроса имеет огромное научное и практическое значение, так как со временем даст возможность предвидеть на основании химического строения вещества его действие на организм». Н. П. Кравков одним из первых в России начал изучать действие ядов животного происхождения. В частности, он показал, что яд секрета кожных желез жаб оказывает сходное с дигитоксином действие на сердце и обладает местноанестезирующими свойствами [8]. Н. П. Кравкову принадлежит большая заслуга в области изучения комбинированного действия лекарственных средств или ядов. Одним из важных достижений его лаборатории было обнаружение потенцирующего действия сочетаний веществ, влияющих на организм

однонаправленно. Это было показано на примерах судорожных ядов, антипиретиков, анестетиков и соединений с другими эффекторами. Удалось установить, что действие малой дозы одного вещества может быть во много раз усилено при присоединении к нему неактивной дозы другого, родственного по эффекту. Интересным оказался также феномен антагонизма — ослабления эффекта одного вещества другим, менее активным, но сходным по физиологическому действию. Н. П. Кравкова можно считать провозвестником отечественной промышленной токсикологии. Его работа по изучению действия на организм кавказских бензинов была первой в этой области «О действии кавказских бензинов на животный организм» [11]. Не меньшее значение имеют работы Н. П. Кравкова и его учеников по медикаментозной токсикологии. Уже в первом издании «Основ фармакологии» (1904–1905) он приводит материалы по острым и хроническим отравлениям различными лекарственными веществами [1]. По мере выхода в свет новых изданий Н. П. Кравков увеличивал количество этих материалов и расширял раздел терапии отравлений. Н. П. Кравкову принадлежит мировой приоритет в изучении действия фармакологических средств на газообмен. Из крупных проблем общебиологического значения, которые привлекли его внимание в последние годы жизни, надо упомянуть о биологическом действии рентгеновских лучей. Это были первые исследования в России, и они послужили стимулом к широкой постановке проблемы, которая впоследствии охватила изучение биологических эффектов и других видов лучистой энергии. Данный раздел исследований Н. П. Кравков поручил своему ассистенту В. В. Закусову (старшему), который слыл блестящим методистом, и, несомненно, справился с данной задачей. Результаты работы были опубликованы в 1924 году [7].

Внимательное и тщательное изучение реакции изолированных органов на химические вещества и их анализ привели Н. П. Кравкова к созданию теории их фазового действия на ткани. В работе 1915 г [8]. Н. П. Кравков пишет: «При многочисленных исследованиях, произведенных в заведомой мной лаборатории над изолированным сердцем теплокровных животных, мне, как и работавшим у меня товарищам, невольно бросилось в глаза то обстоятельство, что яды, оказав при их пропускании через сердце определенное действие, при выходе из него нередко оказывают своеобразное, неожиданное действие». Н. П. Кравков отнес к фазовым ядам алкоголь, эфир, хлоралгидрат, хлороформ, стрихнин, морфин, камфору, никотин,

мускарин, ареколин, пилокарпин, кофеин. В дальнейшем этот список был расширен. По мнению А. И. Кузнецова (1948), теория фазового действия ядов была сходна с теорией Штрауба о потенциальных ядах, которую он основывал на разности «потенциалов», или концентраций ядов внутри и вне тканей, исследуя их действие на изолированном сердце лягушки [11].

Важное теоретическое и практическое значение имеют полученные Н. П. Кравковым данные о снижении чувствительности клеток к яду (фармакологическому агенту) под влиянием предварительного воздействия другого яда (агента) или большой дозы того же яда (агента). Он назвал это иммунитетом к ядам, в частности алкалоидам, с которыми он работал. Иммунитет подобного рода может развиваться в отношении тех доз ядов, к которым может привыкнуть целый организм (например, морфину, никотину, алкоголю). Яды этого сорта в фазу выхода из тканей нередко проявляют токсическое действие, которое Н. П. Кравков сравнивал с абстиненцией (воздержанием) у человека, привыкшего к яду и лишенного его на известное время. Позднее эти данные были подтверждены зарубежными авторами, а сам феномен получил название десенситизации [2]. Важно подчеркнуть, что Н. П. Кравков не поддерживал гомеопатических принципов увеличения действия лекарственного вещества по мере его разведения, о чем четко заявлял в «Основах фармакологии». Он отстаивал материальность действия микродоз (максимальных разведений, им использованных) и критиковал гомеопатические принципы динамизации и их энергетическую сущность. Более того, он считал, что применение гомеопатических доз препаратов внутрь не имеет ничего общего с действием микродоз веществ на сосудистую стенку в опытах с изолированными органами (перфузией), поскольку реакция последних даже на микродозы веществ может быть посмертно изменена. Н. П. Кравков стал основателем экспериментально-патологического (экспериментально-терапевтического) направления в отечественной фармакологии. В своей знаменитой книге «Основы фармакологии» (первое издание вышло в 1904–1905 гг.) он писал: «... идеалом фармакологического эксперимента является изучение действия лекарств на организм животных, у которых можно было бы вызвать целый симптомокомплекс той или другой болезни, наблюдаемой на человеке» [11]. В его лаборатории изучалось действие жаропонижающих средств на животных, у которых была вызвана лихорадка введением бульонной культуры золотистого стафилококка. Метод изолированного пальца челове-

ка был предложен Н. П. Кравковым, и первая удача повлекла за собой исследования сосудистой реакции пальцев от трупов людей, умерших от той или иной инфекции, или имевших другие заболевания (С. В. Аничков, докторская диссертация, 1922 г.) [1]. Высокая чувствительность сосудов изолированных органов (ухо кролика, пальцы человека) проявлялась длительное время и восстанавливалась даже после мумификации объекта. В лаборатории Н. П. Кравкова высушивали ухо кролика или пальцы человека в эксикаторе над хлористым кальцием (мумифицировали) и хранили их в таком состоянии в течение нескольких месяцев. После размачивания в солевом растворе сосуды уха или пальцев реагировали на перфузируемые яды, хотя эта реакция была существенно ослаблена в сравнении с обычной (нормальной). Это было условно названо «оживлением» мертвых тканей. Максимальная реакция сосудов этих объектов регистрировали при мумификации в течение 10–14 дней. Аналогичные опыты по «оживлению» были выполнены и с сердцами умерших людей. Степень восстановления работы изолированного сердца в этом случае зависела от физиологических свойств мышц (автоматизм, проводимость, раздражимость, сократимость). После помещения подобного сердца в перфузионный аппарат синусный узел начинал свою работу, сокращения последовательно распространялись на ушки предсердий, предсердия и желудочки («Данные и перспективы по оживлению тканей умерших», Сб. научн. тр. в честь 50-летия научно-врачебной деятельности А. А. Нечаева, л., т. 1, 1922) [2]. Таким образом, Н. П. Кравков был новатором в фармакологии, создателем в ней новых оригинальных направлений, имеющих огромное общебиологическое и практическое медицинское значение. Эти направления оставили настолько глубокий след в науке, что не утратили своей ценности и ныне. Н. П. Кравков был блестящим педагогом (рис. 4).

Его лекции носили строго научный характер, отличались доступностью и простотой изложения предмета. Он с любовью относился к своим преподавательским обязанностям, тщательно готовился к каждой лекции, и, как свидетельствуют его ученики, даже на 25-м году профессорской волновался перед лекцией едва ли не меньше, чем в первый год. Академик АМН СССР С. В. Аничков вспоминал впоследствии: «Лекции Кравкова были богато оснащены демонстрацией опытов. Профессор требовал, чтобы перед каждой лекцией (а их было две в неделю) проводилась репетиция предстоявших демонстраций. На кафедре имелась специальная тетрадь, где ассистент подроб-



Рис. 4. Н. П. Кравков. 1917 год

но описывал методику демонстрируемых опытов и полученные результаты. Тетрадь хранилась у ассистента, ведущего лекционные опыты, и он не имел права давать ее кому-либо для ознакомления». По свидетельству профессора А. И. Кузнецова, «экзамены по фармакологии Кравков принимал без всякой торжественности..., старался выяснить не только знания, но и общее развитие экзаменуемых. Своеобразие экзамена заключалось лишь в том, что вначале Николай Павлович убеждался в усвоении врачебной рецептуры... Лишь после удовлетворительного написания слушателем одного-двух рецептов он приступал к проверке знания фармакологии». В представлении профессоров Военно-медицинской академии на присвоение Н. П. Кравкову почетного звания академика (1914) было сказано: «Рассмотренный ряд научных исследований представляет собой настолько обширный и разносторонний материал и имеет такое выдающееся значение для развития экспериментальной биологии и медицинской науки, что в настоящее время является еще затруднительным справедливо оценить всю важность деятельности экспериментальной школы, созданной проф. Н. П. Кравковым [5]. Здесь талантливость замысла, путей исследования, сложность и трудность научных проблем всюду счастливо сочетаются с огромной трудоспособностью и настойчивостью учителя и учеников и с удивительным

искусством в применении самых точных и усовершенствованных методов исследования. Особенно обращает на себя внимание то обстоятельство, что все различные работы далеко выходят за пределы узких, специальных и случайных исследований, а подходят к разрешению научных вопросов с широкой биологической точки зрения. Вот почему проф. Кравковым и его учениками блестяще разрешены столь многие важные научные вопросы». Велико научное наследие Н. П. Кравкова. Его перу принадлежит 47 капитальных работ, а ученики и сотрудники выполнили около 200 исследований. По мнению А. И. Кузнецова (1948), «Н. П. Кравкову в отечественной фармакологии принадлежит такая же роль, как и И. П. Павлову в физиологии» [9]. Н. П. Кравков создал крупную научную школу фармакологов, из которой вышли крупнейшие специалисты-фармакологи академики АМН СССР С. В. Аничков и В. В. Закусов, член-корреспондент АМН СССР М. П. Николаев, руководившие кафедрами, научно-исследовательскими учреждениями и отделами. Самостоятельные кафедры заняли и другие ученики (М. И. Граменицкий, В. И. Березин, Г. Л. Шкавера, Б. С. Сентюрин, А. И. Кузнецов) [8]. Н. П. Кравков сумел передать своим ученикам качества, которые характеризовали его школу: собственный стиль работы, последовательное соблюдение определенного метода исследования в разработке различных вопросов, исключительную тщательность в исследовании, высокий уровень преподавания дисциплины. Он был талантливым педагогом. Его блестящий учебник «Основы фармакологии» выдержал 14 изданий и служил главным руководящим изданием по фармакологии для медиков и биологов многих поколений. В нашей стране учреждены премия и медаль имени Н. П. Кравкова, присуждаемые за большой вклад в развитие фармакологии. Медаль с портретом Н. П. Кравкова и подписью «Н. П. Кравков — основоположник отечественной фармакологии» изображена на обложке журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Фармакология и токсикология), основного отечественного издания по фармакологии. Периодически проводятся Кравковские научные чтения и лекции, с которыми выступают ведущие фармакологи страны. В значительной степени Николай Петрович был педантом в работе, четко поддерживал строгий распорядок дня, который с годами не менялся, даже в период Гражданской войны 1918–1921 гг. Февральскую и Октябрьскую революции 1917 г. не принял, перестал посещать заседания конференции Академии, но интересовался выборами и часто делегировал свой избирательный

голос тому или иному кандидату. На службу ходил каждый день, не меняя своих профессиональных привычек. Травматолог профессор Г.И. Турнер, который вел записи на заседаниях конференции (Ученого совета) Военно-медицинской академии в те годы, писал: «Заседание 13 мая 1917 г. Сообщают об особых комитетах студентов по квартирам. Студенты решают дело явочным порядком. Конференция немного начинает проявлять недоумения. Кравков багровый. Говорит главным образом о желании уйти из Академии... Заседание 18 мая 1918 г. Кравков отсутствует методически, ибо полагает, что все конференции надо разогнать... 23 июля 1920 г. Суббота. Профессора сильно похудели. Физиолог Павлов вовсе не ходит в заседание. Тот послал письмо в Совнарком с просьбой отпустить его на все 4 стороны, но это не было разрешено. Кравков продолжает принципиально не ходить в заседания. Оптимизм его, однако, падает. Тонков в отпуску. «Младшие преподаватели тщательно караулят свою власть» (Цит. по: Российская Военно-медицинская академия (1798–1998 [9]. Охотничью страсть с Н. П. Кравковым разделял любимый служитель кафедры фармакологии — Куприян Алексеевич Мачульский (1872–1942), который помогал Н. П. Кравкову ставить опыты с изолированными органами, обеспечивал его и лабораторию животными для этих исследований. Н. П. Кравков держал для охоты двух собак. К. А. Мачульский проработал на кафедре с 1902 по 1942 год, одним из немногих в Военно-медицинской академии стал Героем Труда (1935). В Настоящее время в музее Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова имеется экспозиция, посвященная Н. П. Кравкову, которая была открыта к 100-летию Николая Павловича, имеется музей и в доме, где он родился в Рязани, а также экспозиция на кафедре фармакологии Рязанского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. К 100-летию Н. П. Кравкова была открыта мемориальная доска на здании Естественно-исторического института в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, в этот юбилейный год была проведена конференция, посвященная его памяти. Но, главное, не только память в юбилейный год. В течение многих лет на могилу Н. П. Кравкова приходят сотрудники кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, его ученики и последователи. Память о нем живет в сердцах этих людей, а памятная доска на здании Естественно-исторического института на Пироговской набережной Санкт-Петербурга напоминает о славном прошлом одного из блестящих сыновей России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Николай Павлович Кравков — явление в науке конца XIX — начале XX века выдающееся. Выросший в разночинской среде, он получил хорошее и всестороннее общебиологическое (Санкт-Петербургский университет) и медицинское (Военно-медицинская академия) образование. Его отличала широкая научная эрудиция и профессиональная подготовка. В России и европейских университетах он изучал фармакологию, патологическую анатомию и гистологию, биологическую химию, прослушал курс органической химии и физики, работал в пастеровском институте по ферментологии. Результатом стало его избрание в 1899 г. в возрасте 34 лет экстраординарным профессором кафедры фармакологии Военно-медицинской академии. Кафедру Н. П. Кравков возглавлял в течение 25 лет, за которые создал новые оригинальные направления в экспериментальной и клинической фармакологии и большую научную школу. Научная деятельность Н. П. Кравкова получила заслуженную оценку и признание. Почти полвека (первая половина XX века) будущие врачи учились по его «Основам фармакологии», до сих пор хирурги оперируют под внутривенным барбитуровым наркозом, им предложенным, а фармакологи с придыханием перечитывают его труды, не утратившие своего значения и в наше время. Вершиной признания стало присуждение Н. П. Кравкову в 1926 г. (посмертно) Ленинской премии в области науки.

Комиссия по присуждению премии им. В. И. Ленина за научные труды, в состав которой входили виднейшие ученые нашей страны О. Ю. Шмидт (председатель), А. Н. Бах, П. П. Лазарев, С. Г. Навашин и М. Н. Покровский, постановила присудить премию им. В. И. Ленина на 1926 год Н. П. Кравкову за научные труды.

1. «Данные и перспективы по оживлению тканей умерших».
2. «О функциональных изменениях сосудов системы животных и человека при различных патологических состояниях».
3. «О пределах чувствительности живой протоплазмы».
4. «Основы фармакологии (в новом издании)» (Московское отделение архива АН СССР, ф.350, оп. 1, № 17, л. 46) [1].

Перу Н. П. Кравкова принадлежит 47 научных трудов, часть из них, безусловно, выдающаяся. Более 200 работ опубликовано его учениками, из них несколько десятков диссертаций. Учебник Н. П. Кравкова «Основы фармакологии» вы-

держал 14 изданий, последнее вышло в 1936 г. (редактор — проф. В. В. Савич) [7]. И. П. Павлов в предисловии к посмертному изданию 1924 г. писал: «Настоящая книга, конечно, не нуждается ни в какой посторонней рекомендации. Автор ее — выдающийся естествоиспытатель, привлекая к себе чрезвычайное внимание, в особенности своими последними, к величайшему сожалению, преждевременной смертью оборванными работами» [11]. После смерти Н. П. Кравкова В. В. Савич возглавил недавно организованный Н. П. Кравковым в Институте экспериментальной медицины отдел фармакологии.

Заключая данную работу, еще раз хочется подчеркнуть, что Н. П. Кравков вошел в историю русской науки как крупнейший фармаколог, оставивший большое научное наследие, положительные стороны которого должны быть использованы, развиты и по достоинству оценены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С. В. Н. П. Кравков, 1917 г. На рубеже двух эпох. Л.: Лениздат, 1981.
2. Арбузов С. Я. Николай Павлович Кравков. Значение работ для развития отечественной фармакологии (к 100-летию со дня рождения). Л.: ВМОЛА им. С. М. Кирова, 1965.
3. Вальдман А. В. Академик Н. П. Кравков и ангиология. Врач. Дело. 1965; 4: 3–6.
4. Вальдман А. В. Николай Павлович Кравков (1865–1924) и его учение о функции сосудов. Физиол. Журн. СССР. 1965; 51 (7): 897–899.
5. Кузнецов А. И. Н. П. Кравков. М.: Медгиз, 1948.
6. Кравков Н. П. Экстраординарный профессор Военно-медицинской академии Н. П. Кравков в лаборатории Освальда Шмидеберга в Страсбурге, 1896.
7. Николаев М. П. Академик Н. П. Кравков и его школа. Фармакол. и токсикол. 1939; 2 (5): 5–20.
8. Овчинникова А. К. Н. П. Кравков. М.: 1969.
9. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998)/Под ред. Ю. Л. Шевченко и В. С. Новикова. СПб.: ВМедА, 1998.
10. Узбекова Д. Г. Кравковы: два поколения ученых из Рязани. М.: Вече, 2014.
11. Шабанов П. Д. Первая в России кафедра фармакологии. Краткая история и научные достижения кафедры фармакологии Военно-медицинской академии. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки). СПб.: Элби-СПб, 2007.

REFERENCES

1. Anichkov S. V. N. P. Kravkov, 1917 g. Na rubelje dvukh epoch. L.: Lenizdat, 1981. (in Russia).
2. Arbuzov S. Ya. Nikolai Pavlovich Kravkov. Znachenie rabot dlya razvitiya otechestvennoi farmacologii (k 100-letiyu so dnya rojdeniya). L.: VMOLA im. S. M. Kirova, 1965. (in Russia).
3. Kravkov N. P. Ekstrajrdinarnyi professor Voenno-meditsinskoj akademii N. P. Kravkov v laboratorii Osval'da Shmideberga v Strasburge, 1896 g. (in Russia).
4. Kuznetsov A. I. N. P. Kravkov. M.: Medgiz, 1948. (in Russia).
5. Nikolaev M. P. Akademik N. P. Kravkov i ego shkola. Farmakol. i Toksikol. 1939; 2 (5): 5–20. (in Russia).
6. Ovchinnikova A. K. N. P. Kravkov. M.: 1969. (in Russia).
7. Rossiiskaya Voenno-meditsinskaya akademiya (1798–1998). Pod red. Yu. L. Shevchenko i V. S. Novikova. SPb.: VMedA, 1998. (in Russia).
8. Shabanov P. D. Pervaya v Rossii kafedra farmakologii. Kratkaya istoriya i nauchnye dostijeniya kafedry farmakologii Voenno-meditsinskoj akademii. Farmakologiya v Sankt-Peterburge (istoricheskie ocherki). SPb.: Elbi-SPb, 2007. (in Russia).
9. Uzbekova D. G. Kravkovy: dva pokoleniya uchenykh iz Ryazani. M.: Vechе, 2014. (in Russia).
10. Valdman A. V. Akademik N. P. Kravkov i angiologiya. Vrach. Delo. 1965; 4: 3–6. (in Russia).
11. Valdman A. V. Nikolai Pavlovich Kravkov (1865–1924) i ego uchenie o funktsii sosudov. Fiziol. Jurnal SSSR. 1965; 51 (7): 897–899. (in Russia).

◆ Информация об авторах

Шабанов Пётр Дмитриевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;

- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление,

издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

- 8) при перепечатке статьи или её части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

- 9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ**Статья должна иметь
(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения.

2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, степень, должность, подразделение, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков\$ 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Педиатр» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке ещё отсутствуют подходящие обозначения для недавно вве-

денных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author, CC. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская

тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в спе-

циальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapuyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B.S., Temkin Ya.S., Likhachev A.G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian)

Radzinskiy V.E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian)

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapuyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G.A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennyye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.;1989:107–11. (in Russian)

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapuyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A.P., Sovchi M.G., Ivanova P.S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian)

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A.I., Levashov M.M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian)

Salov I.A., Marinushkin D.N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric

tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian)

Авторефераты

Petrov S.M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiyavnormeipriperifericheskikhporazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian)

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объём рукописей.

Объём рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объём рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — со-

кращённый заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчёте на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1. Текст на иллюстрациях должен быть четким. Если нет качественного цифрового изображения, фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге и присланы в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.

Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru. Сайт журнала: <http://pediatr.gpm.ru>.

КВИТАНЦИЯ СБЕРБАНКА ДЛЯ ОПЛАТЫ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПЕДИАТР»

| | | |
|-----------|--|----------|
| Извещение | ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л» | |
| | Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России» | |
| | г. Санкт-Петербург | |
| | Р/с 40702810855240160863 | |
| | К/с 30101810500000000653 | |
| | БИК 044030653 КПП 780601001 | |
| | Платательщик | |
| | Адрес с индексом и телефоном | |
| | Назначение платежа | Сумма |
| | Кассир | Ф. И. О. |
| | Подпись платателя | |
| Квитанция | ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л» | |
| | Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России» | |
| | г. Санкт-Петербург | |
| | Р/с 40702810855240160863 | |
| | К/с 30101810500000000653 | |
| | БИК 044030653 КПП 780601001 | |
| | Платательщик | |
| | Адрес с индексом и телефоном | |
| | Назначение платежа | Сумма |
| | Кассир | Ф. И. О. |
| | Подпись платателя | |

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ КВИТАНЦИИ

1. В графе **Адрес с индексом и телефоном** указываются *Почтовый индекс, адрес по которому Вы хотите получить издания и контактный телефон.*
2. В графе **Ф.И.О.** указываются *Ваша фамилия, имя и отчество.*
3. В графе **Подпись платателя** — *Ваша подпись.*
4. В графе **Назначение платежа** дописать период подписки
5. В графе **Сумма** указать стоимость подписки (стоимость полугодовой подписки, 2 номера — 350 рублей)

После оплаты, пожалуйста, сообщите о ней в редакцию.

ЕСЛИ У ВАС ВОЗНИКЛИ КАКИЕ-ЛИБО ВОПРОСЫ, МЫ БУДЕМ РАДЫ ОТВЕТИТЬ НА НИХ

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автово, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»

Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
У ДЕТЕЙ:
пособие для врачей**

СПб.: Изд-во Н-Л, 2014. 976 с.

Твердый переплет, 138 рисунков, 389 таблиц

ISBN 978-5-94869-164-0

В пособии изложены современные принципы интенсивной терапии критических состояний у детей, которые могут использоваться в стационарах любого уровня, независимо от степени оснащенности. Издание предназначено для педиатров, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, клинических интернов и ординаторов.

Розничная цена в издательстве 800 р.

Оглавление

- Глава 1. Анатомо-физиологические особенности детского возраста
- Глава 2. Обследование ребенка в критическом состоянии
- Глава 4. Управление сердечным выбросом при критических состояниях у детей
- Глава 3. Сердечно-легочная реанимация
- Глава 5. Респираторная поддержка
- Глава 6. Антимикробная и иммуномодулирующая терапия
- Глава 7. Нутритивная поддержка при критических состояниях
- Глава 8. Анальгезия и седация
- Глава 9. Интенсивная терапия церебральной недостаточности
- Глава 10. Интенсивная терапия дыхательной недостаточности
- Глава 11. Интенсивная терапия недостаточности кровообращения
- Глава 12. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности
- Глава 13. Интенсивная терапия метаболических нарушений
- Глава 14. Интенсивная терапия нарушений гемостаза
- Глава 15. Интенсивная терапия отравлений у детей
- Глава 16. Интенсивная терапия ожоговой травмы
- Глава 17. Интенсивная терапия сепсиса
- Глава 18. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний
- Глава 19. Интенсивная терапия критических состояний неонатального периода
- Глава 20. Врачебные манипуляции в педиатрическом ОРИТ
- Приложения

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»