

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 12, №3*

2013





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2013, Т.12, №3**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Смоленская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.

ISSN 2225-6016

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) в 2010 г.

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленская государственная медицинская академия  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
e-mail: normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 14.11.2013 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16  
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

И.В. Отвагин,  
докт. мед. наук, профессор  
Ректор Смоленской государственной медицинской академии

## **Редакционная коллегия:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, доцент, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; В.А. Глотов, докт. мед. наук, профессор; С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доцент; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, доцент; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.П. Рачин, докт. мед. наук, профессор; С.В. Сехин, докт. мед. наук, доцент; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Л.В. Тихонова, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; Е.А. Федосов, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

## **Редакционный совет:**

А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Демидкин, докт. мед. наук, доцент (Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент (Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, профессор (Смоленск); Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, доцент (Минск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

## **Тех. редактор**

В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсева М.А. Влияние селенсодержащего металлокомплексного вещества  $\pi$ Q1983 на внешнее дыхание крыс в условиях острой гипоксии 5

Будина А.П., Соловьев А.С. Опухолевый супрессор ARF активирует селективную аутофагию митохондрий – митофагию 13

Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на систему протеолиза при стрессе 18

Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на про/антиоксидантную систему миокарда при стрессе 29

Петров В.С., Струк Ю.В., Николаев С.В., Петрова М.М. Возможность применения реанимационной системы AutoPulse (модель 100) у больных абдоминальным сепсисом 38

Лелянов А.Д., Листратенков К.В. Антибактериальный и ранозаживляющий эффект озона и интерактивных повязок в лазерхирургическом лечении вросшего ногтя 42

Аль Меселмани М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. Отсроченные патоморфологические изменения в семенниках крыс после однократного  $\gamma$ -облучения 47

### ОБЗОРЫ

Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридин 56

Трясунова М.А., Маслова Н.Н., Уласень Т.В. Патология кардиocereбральных взаимодействий и их проявления в психоэмоциональной сфере 67

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A. Action of selenium-containing metal-complex substance  $\pi$ Q1983 on external respiration of experimental rats in acute hypoxia 5

Budina A.P., Soloviev A.S. The ARF tumor suppressor activates selective degradation of mitochondria – mitophagy 13

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A. Effect of iodine-containing thyroid hormones on the system of proteolysis under stress 18

Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V. Effect of iodine-containing thyroid hormones on pro/antioxidant system of the myocardium in stress 29

Petrov V.S., Struk Yu.V., Nikolaev S.V., Petrova M.M. Possibility of use of resuscitation system AutoPulse (model 100) in patients with abdominal sepsis 38

Lelyanov A.D., Listratenkov K.V. Antibacterial and healing effect of ozone and interactive dressings in the surgical treatment of ingrown nail with application of laser technologies 42

Al Meselmany M.A., Evseyev A.V., Shabanov P.D. Delayed pathomorphological changes in testes of experimental rats after single  $\gamma$ -irradiation 47

### REVIEWS

Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine 56

Tryasunova M.A., Maslova N.N., Ulasen T.V. Pathology cardiocerebral interactions and their manifestations in the psychological sphere 67

**КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

- Ибатулин А.Г., Московая Л.П., Алимова И.Л., Моисеенкова С.Д. Редкое наблюдение врожденной опухоли мозга (астроцитомы) у новорожденного ребенка
- Пысина А.М., Маслова Н.Н., Сныткина Н.Н. Опыт использования копаксона у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (по данным наблюдательной программы DISCLER-1)

**BRIEF REPORTS**

- 79 Ibatulin A.G., Moskovaya L.P., Alimova I.L., Moiseenkova S.D. A rare case of congenital brain tumor (astrocytoma) in a newborn
- 83 Pysina A.M., Maslova N.N., Snytkina N.N. Experience in copaxone administration in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (according to an observation program DISCLER-1)

**УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС**

- Маслова Н.Н., Павлов В.А., Кислякова Е.А., Юрьева Н.В., Трясунова М.А., Сергеев В.В., Майорова Н.Г., Хамцова Е.И., Пысина А.М., Сныткина Н.Н. Небезнадежные проблемы учебно-методического сопровождения преподавания на клинической кафедре

**EDUCATION PROCESS**

- 87 Maslova N.N., Pavlov V.A., Kislyakova E.A., Yurieva N.V., Tryasunova M.A., Sergeev V.V., Maierova N.G., Khamtsova E.I., Pysina A.M., Snytkina N.N. Not hopeless problems of didactic process at a clinical department

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

- Костяков С.Е., Демяненко А.Н. Исторические предпосылки открытия инсулина

**HISTORY OF MEDICINE**

- 90 Costaykov S.E., Demyanenko A.N. Historical background of discovery of insulin

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.015+616-001.8

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО ВЕЩЕСТВА πQ1983 НА ВНЕШНЕЕ ДЫХАНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* Изучено влияние нового селенсодержащего металлокомплексного соединения πQ1983 на параметры внешнего дыхания крыс после введения вещества peros в дозе 100 мг/кг до и во время воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). В качестве вещества сравнения использовали антигипоксикант метаболического типа действия амтизол в той же дозе. Вещества вводили за 90 мин (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк непрерывно регистрировали дыхательные кривые – пневмобарограммы (ПБГ). Установлено, что вещество πQ1983 снижает у животных параметры лёгочной вентиляции. В соответствии с динамикой изменений ПБГ, крысы, защищённые веществом πQ1983, демонстрировали повышенную резистентность к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявлялось ослаблением ранних реакций со стороны системы дыхания на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта, повышением способности выдерживать низкие концентрации кислорода. Доказано, что вещество πQ1983 существенно превосходит вещество сравнения амтизол по антигипоксической активности и по влиянию на показатели внешнего дыхания.

*Ключевые слова:* крыса, острая гипоксия, гиперкапния, антигипоксиканты, внешнее дыхание, пневмобарограмма

**ACTION OF SELENIUM-CONTAINING METAL-COMPLEX SUBSTANCE πQ1983 ON EXTERNAL RESPIRATION IN EXPERIMENTAL RATS IN ACUTE HYPOXIA**

Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A.

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* Changes of external respiration parameters have been studied in experimental rats after oral introduction of new selenium-containing metal-complex substance πQ1983 in dose 100 mg/kg before and under action of acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc). A substance for comparison was metabolic antihypoxant amthizole administered in similar way and dosage. The substances were introduced 90 min before (incubation period) placement of animals into hypoxic chambers with 1.0 L free volume. During each experiment as well as during AH+Hc a respiration curve called pneumobarogramm (PBG) was recorded continually. It has been established that the substance πQ1983 decreases parameters of lungs ventilation in the rats. According to PBG dynamics, rats protected by the substance demonstrated a high resistance level to the aroused acute hypoxia with hypercapnia, that expressed by weakening of early reactions from respiratory system under hypercapnia action, twice longer life span of animals in hypoxic experiment, and by rising of possibility to withstand low oxygen concentration. It has been proved that the substance πQ1983 significantly surpass a substance for comparison amthizole in both antihypoxic activity and influence on external respiration parameters.

*Key words:* rat, acute hypoxia, hypercapnia, antihypoxants, external respiration, pneumobarogramm

**Введение**

Известно, что резистентность организма к недостатку кислорода во многом зависит от интенсивности внешнего дыхания [1, 8]. Психическое возбуждение, активация метаболических реакций неизбежно сопровождаются учащением дыхания, увеличением его глубины, что при условии ограничения кислородных ресурсов приводит к их быстрому истощению и формированию гипоксического статуса [10, 26]. В связи с этим, многие исследователи считают наиболее надёжным способом повышения устойчивости к кислородной недостаточности людей, по роду деятельности или в силу обстоятельств подвергающихся воздействию острой гипоксии,

использование различных видов гипоксических тренировок в сочетании с применением фармакологических средств, замедляющих скорость метаболизма [2, 13, 14, 28]. В наших предыдущих работах сообщалось о веществах металлокомплексной структуры, содержащих в составе лигандов селен, применение которых заметно сказывалось на параметрах электрической активности миокарда крыс [16, 17, 18, 19]. Главным фармакологическим эффектом наиболее активного из ряда изученных соединений вещества  $\pi Q1983$  выступал феномен брадикардии [6, 15]. В то же время, на фоне действия указанного вещества существенно изменялось внешнее дыхание – визуально отмечали снижение частоты и амплитуды экскурсий грудной клетки животных. Было высказано предположение, что такого рода перемены при помещении животных в условия замкнутого пространства (острая гипоксия с гиперкапнией) могли бы обеспечить экономию в потреблении  $O_2$  с повышением шансов на выживание организма, переживающего гипоксический эпизод.

Цель исследования – изучить влияние нового селенсодержащего металлокомплексного антигипоксического вещества  $\pi Q1983$  после введения  $per\ os$  на основные характеристики внешнего дыхания крыс до и во время воздействия остро нарастающей гипоксии.

## Методика

Опыты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar ( $n=27$ ) массой 180-200 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.).

Крыс делили на 3 группы по 9 особей: контрольная группа и две опытные. В дальнейшем животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне применения антигипоксических веществ. Состояние ОГ+Гк моделировали путём помещения крыс в гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. [11].

Перед началом опыта субстанции изученных веществ растворяли в 3 мл физиологического раствора NaCl для последующего введения  $per\ os$  через эластичный зонд. За 90 мин до ОГ+Гк (период инкубации) животным контрольной 1-й группы вводили 3 мл физиологического раствора, а крысам 2-й группы и 3-й групп вводили соответственно селенсодержащее металлокомплексное вещество  $\pi Q1983$  и антигипоксикант аминотиолового ряда амтизол (вещество сравнения) в дозе 100 мг/кг [12].

В ходе опыта, с помощью совмещённого с ПЭВМ гибридного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали дыхательные кривые – пневмобарограммы (ПБГ) [5]. ПБГ отражают динамику изменения давления воздуха в гипоксической камере в связи с фазами акта дыхания лабораторного животного. В качестве преобразователя механических колебаний в электрический сигнал использовали плетизмограф «TRIODYN» (Венгрия). Экранные образы ПБГ сохраняли в файловом формате. Параметры внешнего дыхания оценивали по частотным и амплитудным характеристикам ПБГ. Минутный объём дыхания (МОД) измеряли в условных единицах (у.е.), для чего усреднённую амплитуду дыхательных волн (мм) умножали на количество волн в мин.

Перед началом опыта, а также по его завершении в гипоксической камере определяли процентное содержание  $O_2$  с помощью электронного газоанализатора АНКАТ-7631М. Гибель крыс отмечали по факту полного исчезновения дыхательной активности.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет стандартных программ «Statistica for Windows 6.0».

## Результаты исследования

Результаты опытов показали, что средняя частота следования дыхательных волн у крыс 1-й группы (контроль) была  $182 \pm 11$ /мин (рис. 1-А), что согласуется с данными других литературных источников [27]. МОД для этой группы животных составил 31,6 у.е. (рис. 2).

Анализ ПБГ, полученных на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  (2-я группа), показал, что данное металлокомплексное соединение снижает параметры лёгочной вентиляции. Так, достоверные изменения частотных характеристик были зафиксированы уже спустя 15 мин после введения вещества – частота дыхательных волн на этот момент составила  $135 \pm 13$ /мин (рис. 1-Б), при этом МОД (рис. 2) уменьшался более чем в 2 раза (-55,1%). Следующие 15 мин наблюдения (30-я мин опыта) частота продолжала снижаться, но стабилизировалась на уровне 116-126/мин (рис. 1-В, Г, Д), оставаясь таковой вплоть до завершения 90-мин периода инкубации. Максимальное снижение частотных характеристик после применения вещества  $\pi Q1983$  составило 43,1% при МОД 31,9% от исходных значений.



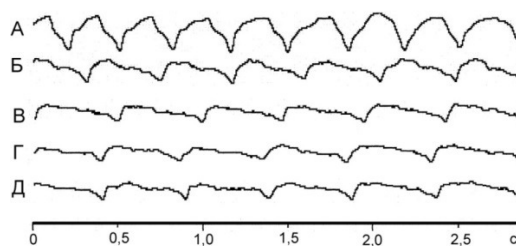


Рис. 1. Влияние вещества  $\pi Q1983$  (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крысы в период инкубации. А – исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б – ПБГ через 15 мин после введения; В – ПБГ через 30 мин после введения; Г – ПБГ через 60 мин после введения; Д – ПБГ через 90 мин после введения

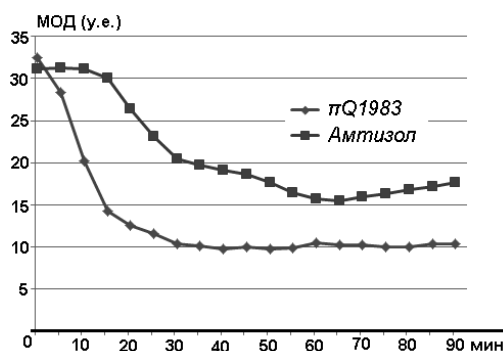


Рис. 2. Влияние вещества  $\pi Q1983$  и амтизола (доза для обоих – 100 мг/кг, внутрь) на минутный объём дыхания (МОД) крыс в период инкубации. МОД выражен в условных единицах (у.е.)

В группе крыс получивших амтизол (3-я группа) достоверные изменения со стороны внешнего дыхания были выявлены только через 25 мин после введения антигипоксанта (рис. 3). Частота дыхания на этот момент составила  $145 \pm 13$ /мин против  $178 \pm 12$ /мин в исходном состоянии (рис. 3-А, Б, В), т.е. уменьшалась на 18,5%. Величина МОД (рис. 2) также снижалась до 22,3 у.е. (-29,4%) при отсутствии изменений амплитуды дыхательных волн.

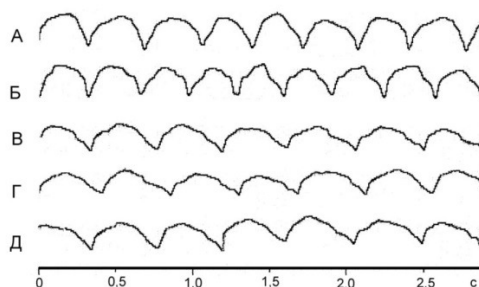


Рис. 3. Влияние амтизола (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крысы в период инкубации. А – исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б – ПБГ через 15 мин после введения; В – ПБГ через 30 мин после введения; Г – ПБГ через 60 мин после введения; Д – ПБГ через 90 мин после введения

На протяжении следующего интервала времени вплоть до завершения периода инкубации каких-либо существенных изменений частотных характеристик ПБГ не наблюдали (рис. 3-Г, Д), в то время как МОД продолжал снижаться (рис. 2). Максимальное уменьшение МОД отмечали через 63 мин после введения амтизола *re pos* (-50,4%). В целом, влияние амтизола на характеристики внешнего дыхания крыс при сопоставлении с аналогичным эффектом вещества  $\pi Q1983$  было расценено как мягкое.

Применение обоих изученных антигипоксических веществ оказывало заметное влияние на параметры внешнего дыхания крыс, помещённых в условия острой гипоксии. Типичная ПБГ одного из животных контрольной (1-й) группы при развитии ОГ+Гк отображена на рис. 4. Исходная частота колебаний кривой составила  $186 \pm 14$ /мин при МОД 33,2 у.е.

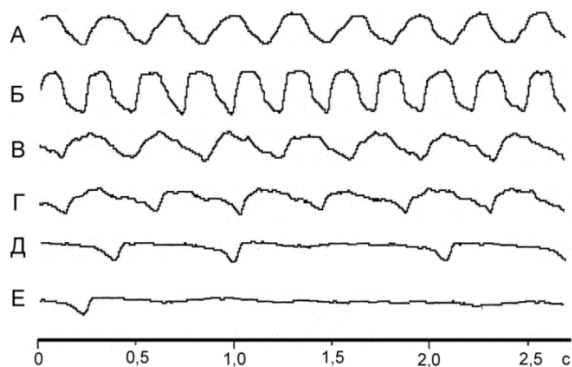


Рис. 4. Динамика изменения внешнего дыхания крысы (контрольная группа) в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б – ПБГ через 15 мин ОГ+Гк; В – ПБГ через 25 мин ОГ+Гк; Г – ПБГ через 30 мин ОГ+Гк; Д – ПБГ через 40 мин ОГ+Гк; Е – ПБГ через 44 мин ОГ+Гк (остановка дыхания)

Как видно из рис. 4, а также из графика, демонстрирующего динамику изменения МОД (рис. 5), по мере ухудшения состава газовой среды (снижение содержания  $O_2$ , увеличение содержания  $CO_2$ ) параметры внешнего дыхания у крыс данной группы фазно изменялись. На первых порах динамику процесса можно было условно расценивать как «положительную» – отмечали рост частоты следования дыхательных волн до  $224 \pm 13$ /мин (+25,8%), увеличение их глубины – МОД увеличивался на 42,7%. Наблюдавшаяся в опыте гипервентиляция, как правило, достигала своего пика к 13-й мин ОГ+Гк и прекращалась на 18-й.

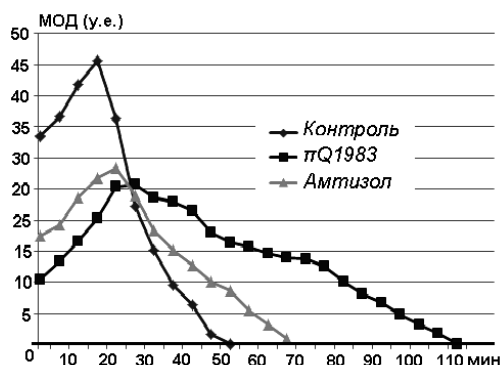


Рис. 5. Изменение минутного объёма дыхания (МОД) крыс контрольной группы, а также на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  и амтизола (доза для обоих – 100 мг/кг, внутрь). МОД выражен в условных единицах (у.е.)

Последующие изменения, обнаруженные по результатам анализа кривых, носили негативный характер. Так, спустя 25 мин с момента помещения животных в условия ОГ+Гк средняя частота дыхания крыс составляла уже  $136 \pm 9$ /мин. Глубина дыхания при этом возвращалась к начальному уровню, в то время как МОД уменьшался на 41,5% в сравнении со стартовым значением (рис. 4-В). Явные признаки дыхательной дисфункции отмечали через 35-40 мин после начала опыта. Дыхание периодически приобретало судорожный характер, амплитуда волн уменьшалась приблизительно в 2 раза по сравнению с исходным значением, частота дыхания составляла  $67 \pm 8$ /мин, МОД – 21,2% от начального уровня. В совокупности полученные данные позволяли расценивать состояние животных на этом этапе эксперимента как предтерминальное (рис. 4-Д). Агония у крыс контрольной группы, обычно, развивалась через 42-46 мин после их помещения в условия ОГ+Гк (рис. 4-Д). Содержание  $O_2$  в доступном для дыхания воздухе за время опыта снижалось с  $20,8 \pm 0,7\%$  до  $10,5 \pm 0,4\%$ .

Как было показано ранее, введение внутрь крысам вещества  $\pi Q1983$  в дозе 100 мг/кг (2-я группа) на момент завершения периода инкубации сопровождалось замедлением частоты дыхания с  $182 \pm 11$ /мин до  $122 \pm 14$ /мин. Такая частота ПБГ сохранялась вплоть до момента помещения животных в гипоксические камеры (рис. 6-А). Затем на протяжении первых 20-25 мин содержания крыс в условиях ОГ+Гк наблюдали постепенное учащение дыхания с одновременным

увеличением амплитуды дыхательных волн. Прирост частоты составлял порядка 28-35% (рис. 6-Б), в то время как МОД также достигал своего максимума – 25,9 у.е., что составило прирост в 2,5 раза от стартового значения (рис. 5).

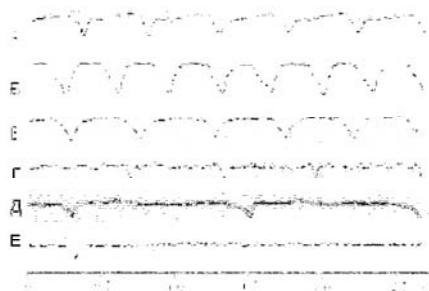


Рис. 6. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крыс при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – пневмобарограмма (ПБГ) через 5 мин после помещения животного в условия ОГ+Гк; Б – ПБГ через 20 мин ОГ+Гк; В – ПБГ через 70 мин ОГ+Гк; Г – ПБГ через 90 мин ОГ+Гк; Д – ПБГ через 100 мин ОГ+Гк (терминальное состояние); Е – ПБГ через 104 мин (остановка дыхания)

В последующем наблюдали обратную динамику изменения частотно-амплитудных характеристик ПБГ. К 70-й мин опыта их внешний вид и параметры мало отличались от исходных величин (рис. 6-В). На заключительных этапах эксперимента со стороны внешнего дыхания была отмечена негативная динамика. Как видно из рис. 6-Г, Д, Е, дыхание ослабевало, формировалось брадипноэ, амплитуда дыхательных волн снижалась. Эти изменения происходили в течение 34 мин при сохранении у подвергнутых испытанию животных дыхательных экскурсий на протяжении 104 мин, по истечении которых крысы гибли. Следует отметить, что конечная концентрация  $O_2$  в гипоксической камере составила  $6,4 \pm 0,3\%$  при исходной  $21,1 \pm 0,8\%$ .

У крыс, получавших в качестве протектора состояния ОГ+Гк антигипоксиксанта амтизол (3-я группа), по истечении периода инкубации частота дыхательных волн составляла  $145 \pm 13$ /мин, а МОД – 17,6 у.е. (рис. 5). После помещения животных в условия опыта феномен усиления вентиляции лёгких наблюдали обычно в интервале 5-30 мин. Частота следования волн ПБГ достигала своего максимума обычно через 15 мин ОГ+Гк и составляла  $167 \pm 13$ /мин (+15,2%) при увеличении МОД на 59,1% в сравнении со стартовыми величинами (рис. 5, 7-А, Б).

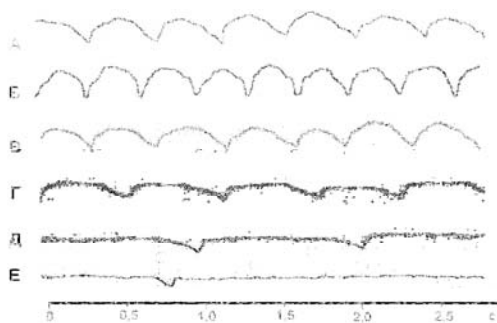


Рис. 7. Влияние амтизола (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крыс при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – пневмобарограмма (ПБГ) через 5 мин после помещения в условия ОГ+Гк; Б – ПБГ через 20 мин ОГ+Гк; В – ПБГ через 35 мин ОГ+Гк; Г – ПБГ через 50 мин ОГ+Гк; Д – ПБГ через 60 мин ОГ+Гк (терминальное дыхание); Е – ПБГ через 63 мин ОГ+Гк (остановка дыхания)

К 35-й мин частотно-амплитудные характеристики ПБГ возвращались к исходным значениям (рис. 7-В), но затем в течение последующих 25-30 мин наблюдали их сравнительно быструю деградацию – частота замедлялась, амплитуда снижалась (рис. 7-Г, Д). Терминальное дыхание и полную его остановку, как правило, фиксировали на 60-65-й минутах опыта. Содержание  $O_2$  в гипоксических камерах после гибели животных составило  $9,6 \pm 0,5\%$  при исходном значении  $21,1\% \pm 0,9$ , что достоверно не отличалось от показателя контрольной группы.

## Обсуждение результатов исследования

Так как основным звеном патогенеза острой гипоксии выступает фактор кислородного дефицита в тканях, развитие соответствующих адаптивных реакций направлено, в первую очередь, на увеличение оксигенации крови и поддержание скорости тканевого метаболизма на приемлемом уровне [7, 8]. Естественно, при различных формах острой гипоксии, также как и на разных этапах её формирования, удельный вес и общий «набор» механизмов компенсации существенно меняется. Тем не менее, в обязательном порядке в процесс саногенеза при остром недостатке  $O_2$  вовлекаются компенсаторные реакции со стороны системы дыхания [3].

Следует отметить, что реакции дыхательной системы на гипоксию являются наиболее ранними и яркими, заметно опережающими гемодинамические сдвиги. Как правило, первично перестройка захватывает процессы, регулирующие внешнее дыхание. Это выражается в увеличении альвеолярной вентиляции, прежде всего за счёт углубления и учащения дыхания, а также путём вовлечения в дыхательный акт резервных альвеол [20].

Такого рода ответные реакции формируются в результате рефлекторного раздражения хеморецепторов синокаротидной зоны и, в меньшей степени, вследствие непосредственного возбуждения хемочувствительных нейронов в составе дыхательного центра избытком  $CO_2$  в сочетании с недостатком  $O_2$ , а также в связи с рядом физико-химических изменений, возникающих в крови при гипоксии любой природы в ходе нарастания в тканях первичного метаболического ацидоза [24, 25]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение лёгочной вентиляции, показателя МОД всегда сопровождается возрастанием лёгочного кровотока, что, в свою очередь, существенно повышает диффузию  $O_2$  через аэрогемический барьер [23].

В типичных случаях острой экзогенной гипоксии, к каковым относится и острая гипоксия с гиперкапнией, выявляются несколько последовательных стадий изменения внешнего дыхания, а именно: 1) стадия активации, выражающаяся в увеличении частоты и глубины дыхания; 2) диспнотическая стадия, проявляющаяся нарушением ритма и неравномерностью дыхательных экскурсий; 3) агональное (терминальное) дыхание; 4) полное прекращение дыхания [4].

Представленные в работе результаты, продемонстрировали высокую чувствительность дыхательной системы крыс к быстрому снижению  $O_2$  в окружающей воздушной среде при одновременном увеличении содержания в ней  $CO_2$ . Формирующееся в организме животного состояние острой гипоксии с гиперкапнией является наиболее часто встречающимся среди прочих и наблюдается при различных экстремальных ситуациях, патологических процессах [7].

Быстрое истощение кислородных ресурсов при названной форме гипоксии, как бы это не звучало парадоксально, в значительной степени обусловлено высокой скоростью включения реакций компенсации, в том числе и со стороны системы дыхания. Известно, что вызываемое гиперкапнией тахипноэ приводит к активации процессов доставки к тканям дефицитного кислорода, и как результат, к быстрому истощению ограниченных запасов газа, что и является непосредственной причиной ранней гибели людей и животных, оказавшихся в герметично замкнутом пространстве [21, 26].

В связи с этим, реальные возможности увеличения шансов на выживание при аварийных и прочих ситуациях кроются в применении методов, способных в той или иной мере замедлить процесс потребления  $O_2$  клетками, либо снизить их кислородные запросы. Предположительно, использованный нами для решения поставленной задачи фармакологический подход обеспечил желаемый результат по второму варианту. В последние годы стал намечаться новый взгляд на роль антигипоксантов в процессах регуляции тканевого дыхания при формировании острого гипоксического состояния [7, 12, 22]. Прежние доводы, рассматривающие такого рода соединения с позиции «оптимизаторов» деятельности митохондриального компартмента, на сегодняшний день выглядят мало убедительно, особенно в отношении проблемы острой кислородной недостаточности [9].

Полученные данные наводят на мысль о возможности формирования на фоне действия соединений типа  $\pi Q1983$  особого состояния клетки, при котором происходит существенное снижение потребления митохондриями молекулярного  $O_2$ . Причём это снижение, по-видимому, обусловлено не столько возникновением некоего более «комфортного» для осуществления клеточного дыхания состояния, но, скорее, появлением в митохондриальном компартменте проблем по утилизации  $O_2$  на заключительной стадии окисления биологических субстратов.

Следует особо отметить, что выявленные в работе эффекты вещества  $\pi Q1983$  были получены при условии его введения *per os*, что является редкостью для веществ, используемых в коррекции острых гипоксических состояний. Протективный эффект изученного селенсодержащего металлокомплексного соединения был дополнительно подтверждён результатами газового

анализа, в соответствии с которыми на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  животные демонстрировали повышенный уровень резистентности к более низким концентрациям  $O_2$  в сравнении с крысами контрольной группы, а также с группой, получавшей в качестве гипоксопротектора эталонное вещество амтизол.

## Выводы

1. Селенсодержащее металлокомплексное соединение  $\pi Q1983$ , введенное крысам *per os* в дозе 100 мг/кг, снижает параметры лёгочной вентиляции (частота дыхания, минутный объём дыхания), что создаёт предпосылки для повышения устойчивости организма к острой гипоксии с гиперкапнией.
2. Результаты анализа пневмобарограмм показали, что защищённые веществом  $\pi Q1983$  крысы демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией. Это проявляется ослаблением ранних реакций со стороны системы дыхания на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта, повышением способности выдерживать более низкие концентрации кислорода в сравнении с животными, не получившими соответствующей фармакологической защиты.
3. Вещество  $\pi Q1983$  существенно превосходит вещество сравнения амтизол по антигипоксической активности после введения субстанций *per os* в равных дозах (100 мг/кг), а также по влиянию на изученные показатели внешнего дыхания крыс.

## Литература

1. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2006. – 208 с.
2. Безкишкий Э.Н., Емушинцев П.А., Грошилин С.М. Расширение функциональных возможностей организма водолазов путем комбинированного применения ГБО и гипоксической тренировки // *Мат. V Всерос. конф. с Междунар. уч. «Медико-физиологические проблемы экологии человека».* – Ульяновск, 2011. – С. 111-113.
3. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. – Самара: ООО «Офорт», 2005. – 215 с.
4. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ.ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб: ООО «Элби-СПБ», 2000, 384 с.
5. Евсеев А.В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией // *Современные информационные технологии в медицине и экологии – ИТМЭ-2003.* Тр. Всерос. науч. конф. 20-21 нояб. 2003 г., г. Смоленск. – М.: Физматлит, 2003. – С. 11-14.
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Евсеева М.А., Яснецов С.А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // *Вестн. Смол.мед. академии.* – Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. – №3. – С. 12-16.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
8. Кривощёков С.Г., Величко И.Л., Диверт Г.М. и др. Системные реакции и центральные механизмы регуляции дыхания при адаптации к гипоксии // *Тез.докл. XVII съезда физиологов России.* – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 235-236.
9. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы // *Terramedica.* – 2012. – №4. – С. 49-57.
10. Лесиовская Е.Е. Метапрот при экстремальных воздействиях. – СПб.: Полет, 2010. – С. 10-11.
11. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
12. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (ч. 1) // *ФАРМиндекс-Практик.* – Вып.6. – 2004. – С. 30-39.
13. Рябов Г.А. Этапы развития и некоторые проблемы современной интенсивной терапии гипоксических состояний // *Вестн. РАМН.* – 1999. – №10. – С. 9-13.

14. Сороко С.И., Бурых Э.А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // Физиол. человека. – 2004. – Т.30, №2. – С. 58-66.
15. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение №2472503.
16. Сосин Д.В., Евсеев А.В. Острая токсичность селенсодержащих металлокомплексных соединений – эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Смоленск: Изд. СГМА, 2012. – №4. – С. 40-45.
17. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Смоленск: Изд. СГМА, 2012. – №2. – С. 19-26.
18. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Метаболическая коррекция острых гипоксических состояний металлокомплексными соединениями // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Смоленск: Изд. СГМА, 2011. – №4. – С. 24-31.
19. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А., Ковалева Л.А. Влияние селенсодержащих металлокомплексных соединений с антигипоксической активностью на ректальную температуру мышц после парентерального и энтерального введения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Смоленск: Изд. СГМА, 2012. – №3. – С. 38-42.
20. Тараканов И.А., Сафонов В.А. Нейрогуморальные механизмы некоторых патологических форм дыхания центрального генеза // Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей, посв. 110-летию со дня рожд. М.В. Сергиевского. – Самара: Волга-Бизнес, 2008. – С. 72-77.
21. Цыганова Т.Н., Емушинцев П.А., Грошилини С.М. Повышение анаэробной производительности спортсменов путем применения тренировок к гипоксии-гиперкапнии // Мат. IX межвузовской конф. с Междунар. уч. «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 108-109.
22. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи совр. естествознания. – 2006. – №8. – С. 18-25.
23. Шошенко К.А. Критическое напряжение кислорода в клетках и тканях и капиллярный кровоток // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 257-267.
24. Alheid G.F., McCrimmon D.R. The chemical neuroanatomy of breathing // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2008. – V.16. – P. 3-11.
25. Dean J.B., Kinkade E.A., Putnam R.W. Cell-cell coupling in CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>-excited neurons in brainstem slices // Respir. Physiol. – 2001. – V.129. – P. 83-100.
26. Feldman J.L., Mitchell G.S., Nattie E.E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity // Annu. Rev. Neurosci. – 2003. – V.26. – P. 239-266.
27. Hilaire G., Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system // Physiol. Rev. – 1999. – V.79, N2. – P. 325-360.
28. Lant B., Storey K. An overview stress response and hypometabolic strategies and contrasting signals with the mammalian system // Internat. J. Biol. Sci. – 2010. – N6. – P. 9-50.

### Информация об авторах

*Сосин Денис Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

*Правдивцев Виталий Андреевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

*Евсеева Марина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 616-006.04

## ОПУХОЛЕВЫЙ СУПРЕССОР ARF АКТИВИРУЕТ СЕЛЕКТИВНУЮ АУТОФАГИЮ МИТОХОНДРИЙ – МИТОФАГИЮ

© Будина А.П.<sup>1,2</sup>, Соловьев А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Институт Вистар, США, 19104, Филадельфия, ул. Спрус, 3601

**Резюме:** Неуклонный рост частоты онкологических заболеваний диктует необходимость изучения молекулярных механизмов канцерогенеза и принципов работы опухолевых супрессоров. В данном исследовании была изучена роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной дегградации митохондрий (митофагии). В экспериментах на клетках остеосаркомы человека было показано, что повышение экспрессии ARF приводит к деполяризации мембран митохондрий и активации аутофагии, при которой поврежденные митохондрии целенаправленно доставляются в аутофагосомы и элиминируются в процессе митофагии.

**Ключевые слова:** аутофагия, митохондрии, митофагия, опухолевый супрессор, ARF

## ARF TUMOR SUPPRESSOR ACTIVATES SELECTIVE DEGRADATION OF MITOCHONDRIA – MITOPHAGY

Budina A.P.<sup>1,2</sup>, Soloviev A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>The Wistar Institute, USA, 19104, Philadelphia, Spruce St., 3601

**Summary:** Increased rate of cancer cases contributes to the necessity to study molecular mechanisms of malignant transformation as well as molecular basis of tumor suppression by tumor suppressor genes. In this paper the role of ARF tumor suppressor in activating selective degradation of mitochondria (mitophagy) is discussed. With a osteosarcoma cell line, it was demonstrated that ARF overexpression leads to mitochondrial membrane depolarization and autophagy activation, in which damaged mitochondria are selectively delivered to autophagosomes for degradation by the process called mitophagy.

**Key words:** autophagy, mitochondria, mitophagy, tumor suppressor, ARF

## Введение

Опухолевый супрессор ARF (от английского Alternative Reading Frame) кодируется Ink4a/ARF локусом, который находится на 9 хромосоме и подвергается мутациям в 40% опухолей человека [1-10]. Уровень ARF (белок p14 у человека и p19 у мышей) в нормальных клетках очень низок. Однако в ответ на активацию онкогенов, таких как *ras*, *myc*, E2F1, E1a, v-Abl и других, экспрессия ARF значительно увеличивается. Активированный ARF стабилизирует опухолевый супрессор p53, что приводит к остановке клеточного цикла и запрограммированной гибели клетки. В то же время ARF может действовать как опухолевый супрессор независимо от присутствия p53 в клетке и повышение его экспрессии в опухолевых клетках приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу даже при отсутствии в них опухолевого супрессора p53 [13]. Данные наблюдения привели к активному поиску механизмов с помощью которых ARF подавляет канцерогенез. Было показано, что ARF взаимодействует в ядре с нуклеофосмином (B23), что сопровождается ингибированием синтеза и транспорта рРНК в цитоплазму, уменьшением количества зрелых рибосом и приводит к нарушению роста опухолевых клеток [3, 7]. Также было показано, что ARF регулирует транскрипцию онкогенов *Myc*, E2F1 и DP1 путем непосредственного взаимодействия с ними. Данная функция ARF не зависит от статуса p53 в клетке [4].

Было установлено, что ARF локализуется в митохондриях и индуцирует неселективную аутофагию [2, 9]. В последние десятилетия благодаря усовершенствованию технологических приемов было доказано существование селективной аутофагии [11, 14], в том числе селективной дегградации митохондрий (митофагии) [6]. Оказалось, что митофагия играет важное значение в жизни клеток как в нормальных условиях, так и при патологии [8, 12]. Однако молекулярные

механизмы активации митофагии до конца не выяснены. В то же время изучение механизмов защиты клетки от дисфункции митохондрий позволит найти более эффективные пути борьбы с онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями.

Целью исследования являлось изучение роли транскрипционного фактора ARF в процессе селективной деградации митохондрий.

## Методика

Объектом исследования служили клетки остеосаркомы человека (U2OS) с внедренным в них вектором ARF. Экспрессия ARF в данной клеточной линии контролируется присутствием в среде доксициклина. Культивирование клеток в присутствии 100 нг/мл доксициклина приводит к увеличению продукции ARF до уровня, сравнимого с количеством ARF в некоторых опухолях. Локализация транскрипционного фактора ARF в митохондриях подтверждалась выделением митохондриальной фракции (Mitochondria Isolation Kit for Cultured Cells, PIERCE, США) и последующим анализом ее методом Вестерн блоттинга с использованием антител к ARF (Abcam, США), GRP75 и PCNA (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, США). Мембранный потенциал митохондрий измерялся флуориметрическим анализом с использованием Guava Mitochondrial Depolarization Kit (Millipore, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Способность ARF индуцировать аутофагию/митофагию изучалась после повышения экспрессии ARF следующими методами: 1) методом иммуноблоттинга с использованием антител к белкам p62/SQSTM1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, США), LC3 (Novus Biologicals, США), актин (Sigma, США), p53 (Calbiochem, США) и белкам митохондрий BAK NT (Upstate, США) и NIX (Sigma, США); 2) методом иммуноцитофлуоресцентного анализа с использованием плазмиды, содержащей маркер аутофагии белок LC3, меченный зелёной флуоресцентной меткой и маркера митохондрий MitoTracker Red CMXRos (Invitrogen, США); 3) методом иммуноцитофлуоресцентного анализа массы митохондрий с использованием клеток остеосаркомы, содержащих митохондриальный маркер DsRed (Clontech, США), с последующей оценкой количества митохондрий с помощью программы ImageJ.

Ошибки измерений анализировали путем расчета стандартного отклонения по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}}$$

где  $\sigma$  – стандартное отклонение,  $x_i$  –  $i$ -й элемент выборки,  $m$  – среднее арифметическое значение выборки,  $n$  – объем выборки. В каждом случае проводили не менее 3 измерений. Высота полосы ошибки измерения на представленных графиках равняется одному стандартному отклонению.

## Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что увеличение экспрессии ARF в клетках остеосаркомы сопровождалось деградацией белка p62 (входит в состав аутофагосомы и деградирует в процессе аутофагии) и накоплением расщепленной формы белка LC3, что свидетельствует об активации ARF опосредованной аутофагии. Наблюдалось также повышение экспрессии p53 в результате индукции ARF, что соответствует хорошо изученной роли ARF по стабилизации опухолевого супрессора p53 (рис. 1-А). Для доказательства митохондриальной локализации белка ARF была выделена митохондриальная фракция из клеток остеосаркомы до и после индукции ARF. Вестерн блоттинг анализ показал, что часть белка ARF действительно локализуется в митохондриях (рис. 1-Б). Отсутствие в этой фракции цитоплазматического/ядерного белка PCNA и присутствие митохондриального белка GRP75 служили контролем чистоты митохондрий в данном эксперименте.

Учитывая, что митохондриальный трансмембранный потенциал ( $\Delta\psi_m$ ) тесно связан с функциональным состоянием митохондрий в клетке, мы измерили  $\Delta\psi_m$  в U2OS-ARF клетках с отсутствием, либо повышенным уровнем опухолевого супрессора ARF. Кроме того, в качестве положительного контроля к данному эксперименту было проанализировано изменение  $\Delta\psi_m$  в клетках остеосаркомы инкубированных с протонофором CCCP (carbonyl cyanide *m*-chlorophenyl



hydrazone), способным разобщать окислительное фосфорилирование путём повышения протонной проводимости через бислоиные участки мембраны. Флуориметрический анализ выявил, что повышение экспрессии ARF в клетке приводит к деполяризации митохондрий до уровня, сравнимого с CCCP.

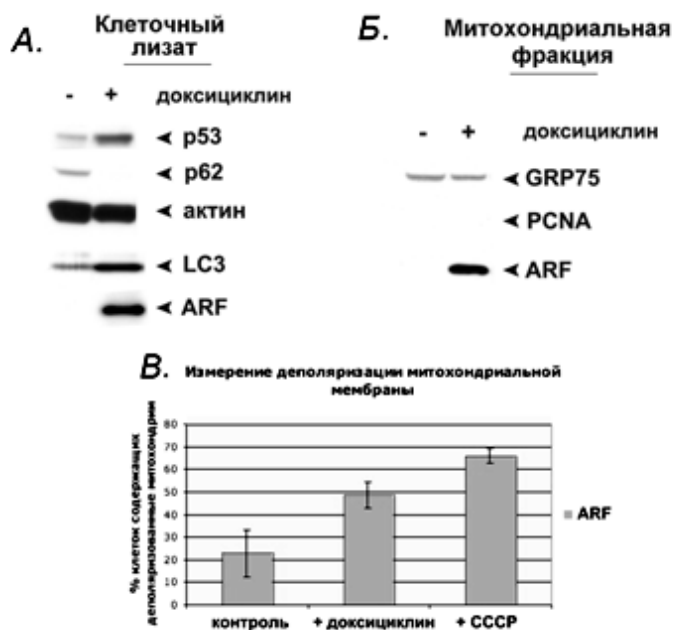


Рис. 1. Активация опухолевого супрессора ARF индуцирует неселективную аутофагию и деполяризацию мембран митохондрий: А – Вестерн блоттинг анализ клеточного лизата, полученного до и после активации ARF в U2OS-ARF клетках, достигнутой инкубацией их с доксициклином в течение 48 часов; Б – вестерн блоттинг анализ содержания ARF в митохондриальной фракции клеток остеосаркомы после повышения экспрессии белка доксициклином; В – количественный анализ клеток содержащих деполяризованные митохондрии в клетках U2OS-ARF с повышенной экспрессией ARF или после их инкубации с ионофором CCCP (в % по сравнению с контролем)

Известно, что изменение мембранного потенциала митохондрий является ключевым звеном в запуске митохондриального пути каспазного каскада во время апоптоза. В то же время было показано, что ARF не активирует митохондриальный путь активации апоптоза [1]. Учитывая эти данные можно предположить, что опухолевый супрессор ARF активирует селективную аутофагию митохондрий, с помощью которой клетка элиминирует поврежденные митохондрии.

Для проверки данного предположения был использован метод изучения митофагии - исследование локализации аутофагосом с митохондриями с помощью конфокальной микроскопии. Активация деградации митохондрий сопровождается образованием аутофагосом, в которые доставляются поврежденные митохондрии. Таким образом, при использовании различных флуоресцентных меток для аутофагосом (например зеленой метки) и для митохондрий (например красной метки) можно наблюдать наложение спектров при активации митофагии. Следуя данной методике, мы трансфецировали клетки остеосаркомы U2OS-ARF двумя векторами: 1) вектором pDsRed-Mito, содержащим красный флуоресцентный белок DsRed слитый с сигналом локализации в митохондриях от эукариотической формы цитохром *c*-оксидазы; 2) вектором GFP-LC3, содержащим белок аутофагосом LC3, меченный зеленой меткой GFP. Внедрение вектора pDsRed-Mito в клетки привело к флуоресцентному окрашиванию 100% митохондрий. Внедрение GFP-LC3 вектора необходимо для регистрации аутофагосом, так как при активации аутофагии белок LC3 накапливается на аутофагосомах, что приводит к накоплению GFP в цитоплазматических вакуолях-аутофагосомах. Была проведена конфокальная микроскопия полученной клеточной культуры после инкубации клеток с доксициклином (для повышения экспрессии ARF) по сравнению с контролем. Результаты микроскопии показали, что в клетках с повышенным содержанием ARF маркер митохондрий Mito-DsRed локализован в тех же субклеточных компартментах, что и зеленый белок аутофагосом GFP-LC3 (рис. 2-А, наложение спектров указано стрелками). Эти данные говорят об активации деградации митохондрий при экспрессии ARF.

Для исследования влияния активности ARF – опосредованной аутофагии на количество митохондрий проводилось культивирование клеток остеосаркомы с мечеными красным флуорохромом митохондриями в присутствии доксициклина в течении 48 часов. Изменение флуоресценции оценивали методом конфокальной микроскопии. Было найдено, что количество клеток, содержащих митохондрии было значительно меньше после индукции ARF по сравнению с контролем. Количественный анализ площади митохондрий показал, что в результате экспрессии ARF площадь клеток содержащих митохондрии уменьшилась в 5 раз (рис. 2-В). Митохондрии, не подвергшиеся деградации, формировали взаимосвязанную тубулярную сеть (рис. 2-Б, указано стрелкой). Можно предположить, что изменение морфологии митохондрий защищает их от митофагии так как, по-видимому, размер тубулярных органелл превышает размер аутофагосом.

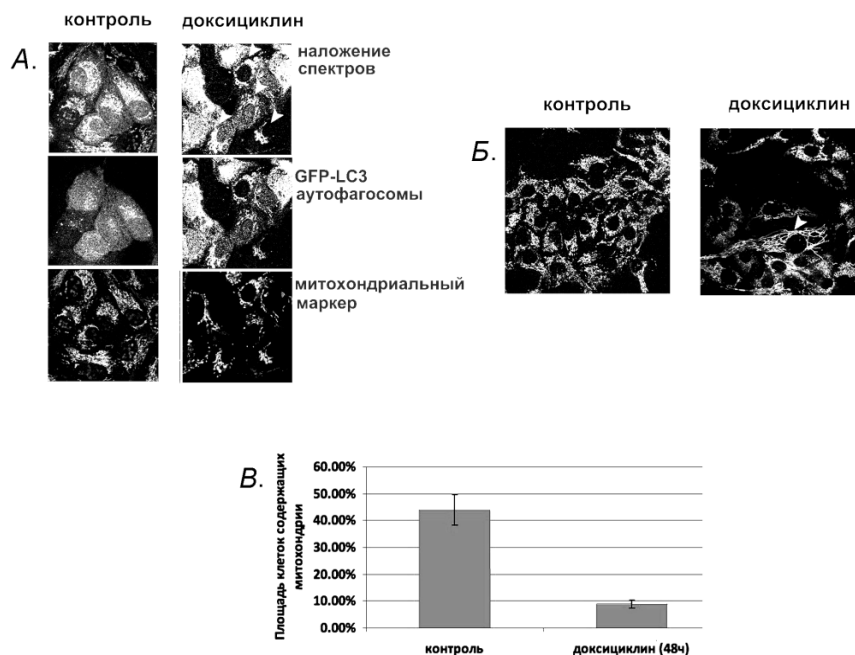


Рис 2. Опухолевый супрессор ARF активирует селективную деградацию митохондрий: А и Б – иммуноцитофлуоресцентный анализ клеточной линии U2OS-ARF до и после активации ARF, достигнутой инкубацией клеток с доксициклином в течение 48 часов; В – таблица отражает количественный анализ площади клеток, содержащих меченные флуорохромом митохондрии в эксперименте

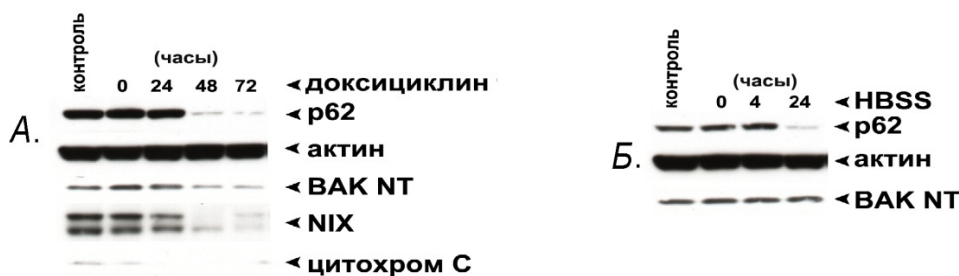


Рис. 3. ARF активирует деградацию белков митохондрий клеток остеосаркомы (U2OS-ARF): А – Вестерн блоттинг анализ уровня митохондриальных белков BAK NT, NIX, цитохром с а также маркера аутофагии p62 до и после инкубации клеток остеосаркомы с доксициклином; Б – Количественный анализ белка митохондрий BAK NT и маркера аутофагии p62 в U2OS-ARF клетках до и после индукции метаболического стресса буфером HBSS

Если ARF действительно активирует митофагию, то экспрессия ARF должна сопровождаться уменьшением уровня митохондриальных белков в клетке. Вестерн блоттинг анализ подтвердил, что активация ARF-опосредованной аутофагии в клетках остеосаркомы человека приводит к деградации белков митохондрий, таких как NIX, BAK NT и цитохром с (рис. 3-А). Полученные результаты свидетельствуют о селективном характере ARF-индуцированной аутофагии.

Активация аутофагии в U2OS-ARF клетках подвергшихся голоданию, достигнутому инкубацией клеток с HBSS буфером, носила неселективный характер. При этом активация аутофагии не сопровождалась изменением уровня митохондриального белка BAK NT (рис. 3-Б).

## Заключение

Полученные данные доказывают роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной деградации митохондрий. Увеличение экспрессии ARF сопровождается деполяризацией мембран митохондрий с последующей активацией аутофагии, при которой поврежденные митохондрии целенаправленно доставляются в аутофагосомы и элиминируются в процессе митофагии. В этом процессе, по-видимому, важную роль играет митохондриальная локализация опухолевого супрессора ARF.

## Литература

1. Пимкина Ю.С. Роль опухолевого супрессора ARF в канцерогенезе и молекулярных механизмах активации аутофагии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 23 с.
2. Abida W.M., Gu W. p53-Dependent and p53-independent activation of autophagy by ARF // *Cancer Res.* – 2008. – V.68. – P. 352–357.
3. Brady S.N. ARF impedes NPM/B23 shuttling in an Mdm2-sensitive tumor suppressor pathway // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – V.24. – P. 9327–9338.
4. Datta A. Myc-ARF (alternate reading frame) interaction inhibits the functions of Myc // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V.279. – P. 36698-36707.
5. De Duve C.R. Wattiaux Functions of lysosomes // *Ann. Rev. Physiol.* – 1966. – V.28. – P. 435-492.
6. Elmore S.P. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes // *FASEB J.* – 2001. – V. 15. – P. 2286-2287.
7. Yu Y. Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export // *Mol. Cell. Biol.* – 2006. – V.26. – P. 3798-3809.
8. Kitada T. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Nature.* – 1998. – V.392. – P. 605-608.
9. Pimkina J. ARF induces autophagy by virtue of interaction with Bcl-xl // *J. Biol. Chem.* – 2009. – V.284. – P. 2803-2810.
10. Quelle D.E. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest // *Cell.* – 1995. – V.83. – P. 993-1000.
11. Tuttle D.L., Lewin A.S., Dunn W.A. Selective autophagy of peroxisomes in methylotrophic yeasts // *Eur. J. Cell. Biol.* – 1993. – V.60. – P. 283-290.
12. Valente E.M. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1 // *Science.* – 2004. – V.304. – P. 1158-1160.
13. Weber J.D. p53-Independent functions of the p19 (ARF) tumor suppressor // *Genes. Dev.* – 2000. – V.14. – P. 2358-2365.
14. Zheng Y.T. The adaptor protein p62/SQSTM1 targets invading bacteria to the autophagy pathwa // *J. Immunol.* – 2009. – V.183. – P. 5909-5916.

## Информация об авторах

*Будина Анна Павловна* – соискатель кафедры медицинской биологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, стажер-исследователь онкологического центра Фокс Чэйз (Fox Chase), Филадельфия, США. E-mail: annbudina@gmail.com

*Соловьев Александр Семенович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: aleksandr\_solovev\_1946@mail.ru

УДК [616.441:612.018:577.152.34]:612.017.2

## ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СИСТЕМУ ПРОТЕОЛИЗА ПРИ СТРЕССЕ

© Городецкая И.В., Гусакова Е.А.

*Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 210015, Витебск, пр-т Фрунзе 27*

*Резюме:* Экспериментальный гипотиреоз (25 мг/кг мерказолила 20 дней) определяет более выраженную, чем у эутиреоидных крыс, стимуляцию трипсиноподобной активности (ТпА) в печени и, особенно, в крови в стадию тревоги стресс-реакции, обусловленную падением активности  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ); в стадию резистентности – препятствует нормализации их активности; в стадию истощения – способствует наиболее значительной активации протеолиза вследствие глубокого угнетения активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ. Введение L-тироксина (1,5-3,0 мкг/кг 28 дней) ограничивает увеличение ТпА в стадии тревоги и истощения, в стадию устойчивости – предупреждает его, устраняя депрессию антипротеиназной активности.

*Ключевые слова:* йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, трипсиноподобная активность,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин

## EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON THE SYSTEM OF PROTEOLYSIS IN STRESS

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A.

*Vitebsk State Medical University, Belarus, 210015, Vitebsk, Frunze Avenue, 27*

*Summary:* Experimental hypothyroidism (25 mg/kg merkazolil 20 days) becomes more pronounced, than in euthyroid rats, stimulation of the trypsin-like activity (TLA) in the liver, and particularly in the blood at the alarm stage of stress reaction, due to decrease of the activity of  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT) and  $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ -MG); at the stage of resistance it prevents the normalization of their activity; at the stage of exhaustion it promotes the most significant activation of proteolysis due to profound inhibition of the  $\alpha_1$ -AT and  $\alpha_2$ -MG activity. Administration of L-thyroxine (1.5-3.0  $\mu$ g/kg 28 days) limits the increase of TLA at the alarm- and exhaustion stages, in the stage of resistance prevents it, eliminating the depression of antiproteinase activity.

*Key words:* iodine-containing thyroid hormones, stress, trypsin-like activity,  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_2$ -macroglobulin

## Введение

Установлено, что активация протеолитических процессов при стрессе имеет негативные последствия для судьбы клетки [2]. Вместе с тем, доказана важная роль йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в антистресс-системе организма, реализующаяся в результате их взаимодействия с клеточным геномом, что приводит к стимуляции локальных стресс-лимитирующих систем – белков теплового шока и антиоксидантных ферментов [8]. Однако воздействие ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы при стрессе, дисбаланс в функционировании которой имеет важное значение в генезе стрессорных повреждений [23], до сих пор не исследовалось.

Цель исследования – установить значение ЙТГ в изменениях активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов, вызванных стрессом.

## Методика

Опыты поставлены на 221 половозрелых белых беспородных белых крысах-самцах массой 220-250 г в осенне-зимний период. Животные были разделены на 13 групп: 1 – интактные; 2 – контроль (введение 1% крахмального клейстера); 3, 4, 5 – крысы, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» [1] в течение 1 часа и взятые в эксперимент через 1, 48 часов после стресса и после стресса по 1 часу в течение 10 дней; 6 – животные, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутривенно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 дней); 7, 8, 9 – получавшие

мерказолил крысы, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 – животные, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5-3,0 мкг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 дней); 11, 12, 13 – получавшие L-тироксин крысы, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Животных забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ в крови – общих трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ), их свободных фракций ( $T_{3св}$  и  $T_{4св}$ ) – определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА- $T_3$ -СТ, РИА- $T_4$ -СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT<sub>3</sub>, RIA FT<sub>4</sub> (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Для характеристики интенсивности стресс-реакции исследовали: 1) относительную массу органов-маркеров стресса (надпочечников (ОМН), селезенки (ОМС), тимуса (ОМТ)), рассчитываемую как отношение абсолютной массы органов к массе тела; 2) состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), изучаемое визуально в отраженном свете под малым увеличением по тяжести поражения (ТП) (1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы), частоте поражения (ЧП) (отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах), множественности поражения (МП) (числу повреждений у каждой крысы), индексу поражения (ИП) (сумме тяжести, частоты и множественности поражения) [3]. Состояние системы протеолиза оценивали по трипсиноподобной активности (ТпА) [15] и активности основных ингибиторов протеиназ –  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) [12]. Содержание белка в печени определяли по Лоури [21]. Индекс протеолиза (ИПр), отражающий напряженность или «управляемость» протеолитических процессов, рассчитывали по отношению ТпА к суммарной ингибиторной емкости (сумме активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ). Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионной программы «Статистика 6.0». Количественные результаты представляли в виде Ме (LQ; UQ) (Ме – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)). Данные по ТП СОЖ, являющиеся качественными порядковыми признаками, представляли в виде относительных частот (процента крыс, имевших данную тяжесть изменений); по МП СОЖ – в виде количества язв и процента животных, имевших указанное количество язв. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

У интактных животных концентрация  $T_3$  в крови составила 1,651 (1,574; 1,689) нмоль/л,  $T_4$  – 67,097 (62,367; 73,592) нмоль/л,  $T_{3св}$  – 3,717 (3,582; 4,145) пмоль/л,  $T_{4св}$  – 13,869 (13,099; 14,815) пмоль/л. ОМН была равна 0,18 (0,15; 0,23) мг/г, ОМС – 4,12 (3,91; 4,42) мг/г, ОМТ – 2,12 (1,94; 2,17) мг/г. ТпА в печени составила 51,163 (48,894-55,106) нмоль/ч·мг белка, в крови – 33,693 (21,526-35,565) нмоль/с·л; активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в печени – 5,125 (5,047-5,570) мкмоль/с·мг белка и 33,108 (32,061-35,020) пмоль/с·мг белка. ТпА в крови была равна 5,432 (5,138-5,621) мкмоль/с·л и 0,407 (0,312-0,622) мкмоль/с·л. ИПр в печени – 9,89 (9,44-10,37) усл. ед., в крови он был значительно меньшим – 5,63 (3,95-6,52) усл. ед.

Через 1 час после СПК были обнаружены соматические и вегетативные изменения, соответствующие стадии тревоги стресс-реакции – возрастание ОМН на 47% ( $p < 0,05$ ), снижение ОМС на 23% ( $p < 0,01$ ), ОМТ – на 22% ( $p < 0,01$ ) (рис. 1); повреждение СОЖ у 70% животных с ТП 1 балл у 40% крыс, 2 балла – у 20%, 3 балла – у 10% ( $p < 0,01$ ); МП – 1 поражение у 40% животных, 2 – у 30% ( $p < 0,01$ ); ИП – 2,8 (рис. 2).

В этот период сывороточная концентрация ЙТГ увеличивалась ( $T_3$  – на 26% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 28% ( $p < 0,01$ ),  $T_{3св}$  – на 64% ( $p < 0,01$ ),  $T_{4св}$  – на 54% ( $p < 0,01$ ) (рис. 3) и происходило повышение ТпА в печени на 23% (табл. 1) и, в несколько большей степени, в крови на 33% (табл. 2). В ответ на активацию протеолиза в печени возрастала активность  $\alpha_1$ -АТ на 24%. Однако активность  $\alpha_2$ -МГ в ней, напротив, снижалась на 13%. Сывороточная же активность  $\alpha_2$ -МГ увеличивалась на 28%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в крови не отличалась от контроля. В результате ИПр в печени был таким же, как в контроле, а в крови возрастал в 1,33 раза.

Через 48 часов после СПК изученные нами вегетативные и соматические параметры (кроме повреждения СОЖ), а также уровни ЙТГ в крови возвращались к исходным значениям, что позволило нам отнести этот период к стадии резистентности стресс-реакции. ТпА в печени также начинала возвращаться к исходной величине, но все же незначительно превышала ее на 8%.

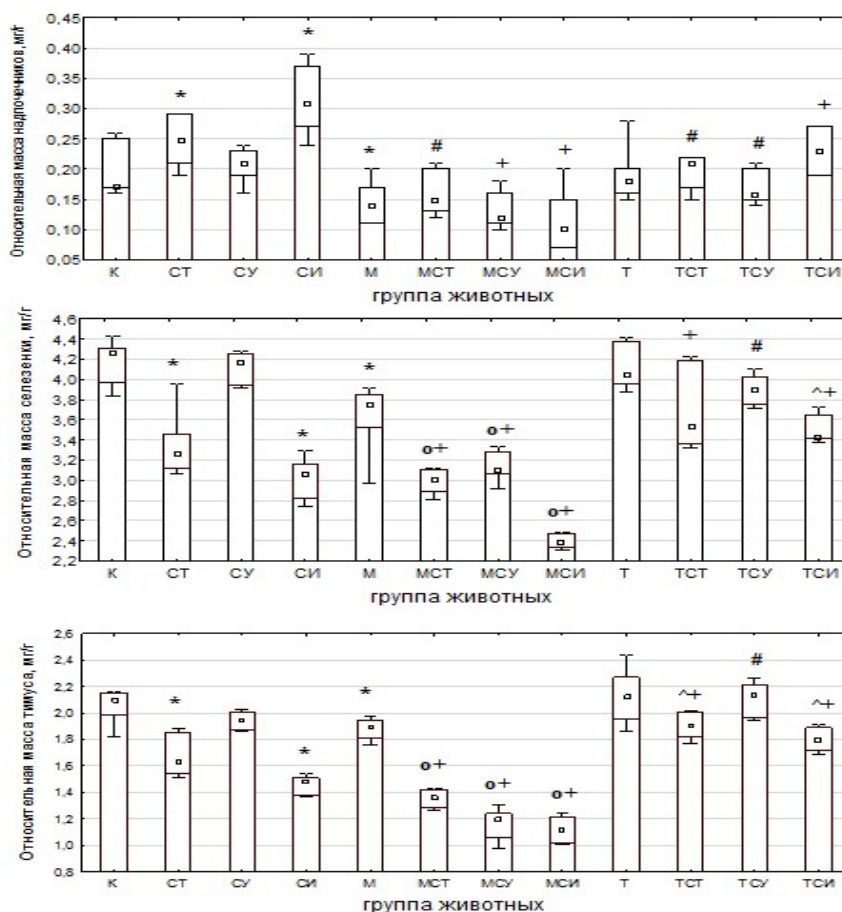


Рис. 1. Влияние изменения тиреоидного статуса на относительную массу надпочечников, селезенки и тимуса при стрессе.

Примечания: 1. Здесь и на рис. 2 и 3: 1)  $p < 0,05$  по отношению: \* – к контролю; # – к соответствующей стадии стресса без препаратов; + – к контролю и соответствующей стадии стресса без препаратов; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших тироксин; 2) обозначения групп животных: К – контроль; СТ – стадия тревоги; СУ – стадия устойчивости; СИ – стадия истощения; М – мерказолил; МСТ – мерказолил и стадия тревоги; МСУ – мерказолил и стадия устойчивости; МСИ – мерказолил и стадия истощения; Т – тироксин; ТСТ – тироксин и стадия тревоги; ТСУ – тироксин и стадия устойчивости; ТСИ – тироксин и стадия истощения.

2. Здесь и на рис. 3: данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где □ – медиана; □ – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; T, ⊥ – минимальное и максимальные значения

В крови же ТпА полностью возвращалась к ее величине в контроле. Изменение активности изученных протеиназных ингибиторов в печени сохраняло свое направление, однако становилось менее выраженным. Активность  $\alpha_1$ -АТ превышала ее значение в контроле на 12%,  $\alpha_2$ -МГ – была меньше его на 8%. Активность  $\alpha_2$ -МГ в крови начинала возвращаться к исходной величине, однако по-прежнему была выше ее на 16%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в крови, как и в стадию тревоги, не отличалась от ее значения в контрольной группе животных. Вследствие указанных изменений значение ИПр и в крови, и в печени было таким же, как в контроле.

СПК по 1 часу в течение 10 дней вызывало наибольшие изменения изученных показателей внутренних органов: рост ОМН на 82% ( $p < 0,01$ ), снижение ОМС на 28% ( $p < 0,01$ ), ОМТ – на 30% ( $p < 0,01$ ); поражение СОЖ у 100% животных с ТП 1 балл у 20% крыс, 2 – у 50%, 3 – у 30% ( $p < 0,001$ ); МП – 1 поражение у 50% крыс, 2 – у 20% и от 3 до 5 – у 30% ( $p < 0,001$ ); ИП – 5,2, а также гибель 20% крыс, что было оценено нами как стадия истощения стресс-реакции.

Сывороточные уровни ИТГ снижались: Т<sub>3</sub> – на 20% ( $p < 0,01$ ), Т<sub>4</sub> – на 24% ( $p < 0,01$ ), Т<sub>3</sub> св – на 27% ( $p < 0,01$ ), Т<sub>4</sub> св – на 35% ( $p < 0,01$ ). Активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов изменялась наиболее существенно. ТпА в печени повышалась на 38%, в крови в еще большей степени – на 52%. Однако, несмотря на это, активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ падала: в печени – на 39 и 23%, в крови – на 29 и 35%. ИПр в печени в отличие от стадии тревоги повышался – в 2,25 раза, а в крови, как и в указанную стадию увеличивался, но более значительно – в 2,19 раза.

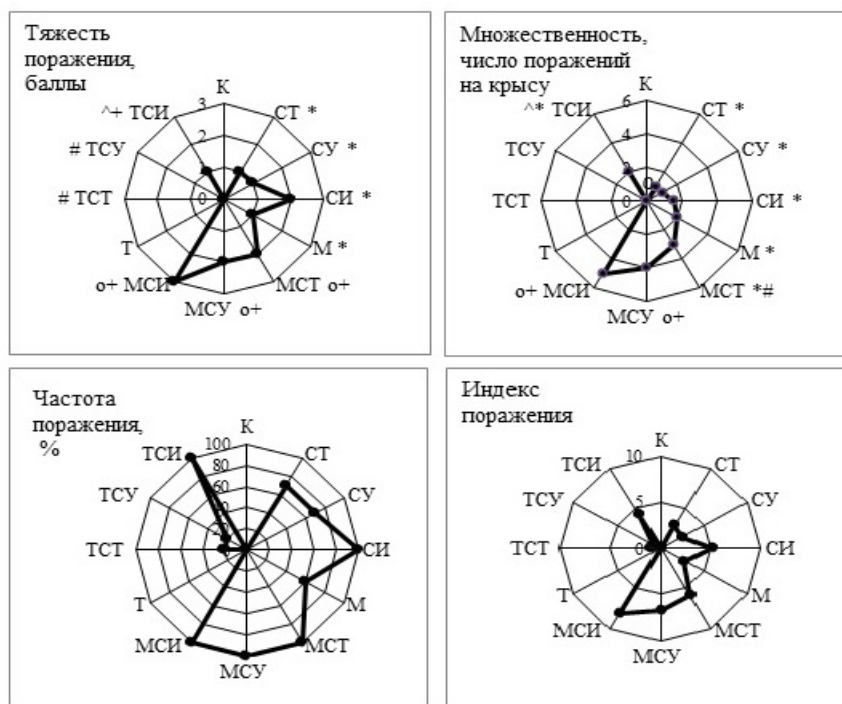


Рис. 2. Влияние изменения тиреоидного статуса на поражение слизистой оболочки желудка, вызванное стрессом

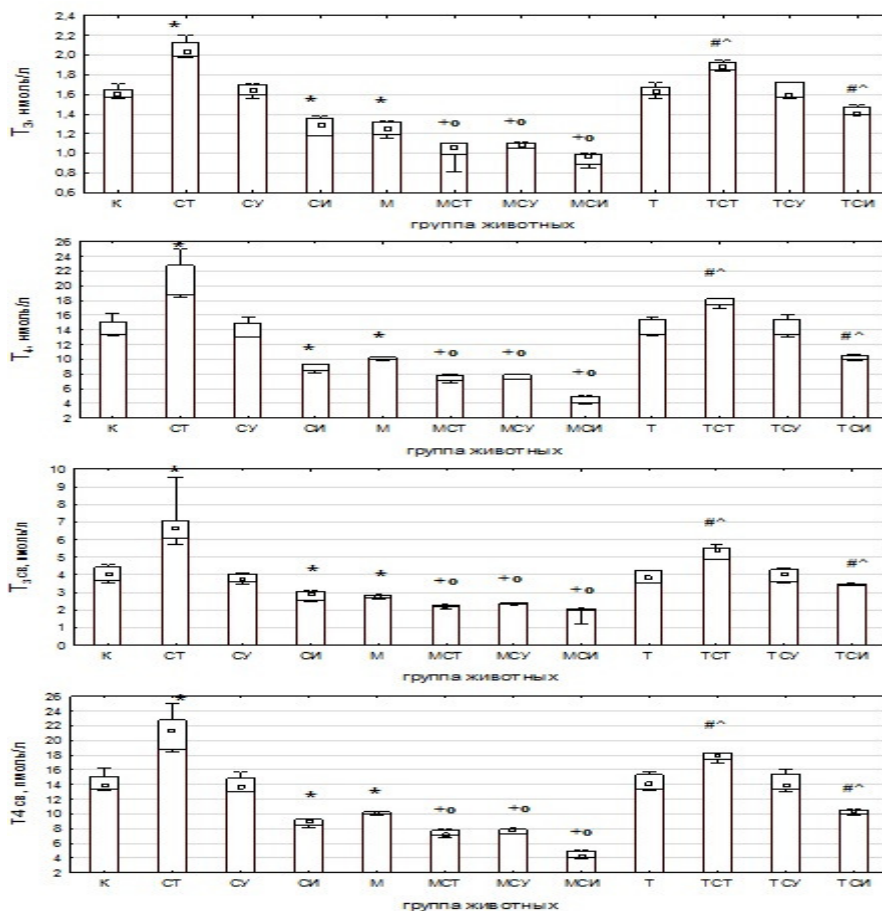


Рис. 3. Уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови при стрессе без и после введения мерказолила или малых доз L-тироксина



У животных, получавших мерказолил, на фоне падения концентрации ЙТГ в крови:  $T_3$  – на 22% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  – на 18% ( $p<0,01$ ),  $T_3$  св – на 31% ( $p<0,01$ ),  $T_4$  св – на 27% ( $p<0,01$ ) ОМН уменьшалась на 18% ( $p<0,05$ ), ОМС – на 12% ( $p<0,01$ ), ОМТ – на 10% ( $p<0,05$ ). У 60% крыс развивалось повреждение СОЖ с ТП 1 балл ( $p<0,05$ ); МП – 2 поражения у 30% животных, 3 – у 20%, 4 – у 10% ( $p<0,05$ ); ИП – 2,8. Активность всех исследованных показателей системы протеиназы-ингибиторы снижалась: ТПА в печени на 12%, в крови на 24%;  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в печени на 13 и 11%, в крови на 12 и 17%. Однако ИПР как в крови, так и в печени был таким же, как у контрольных животных.

Таблица 1. Влияние изменения тиреоидного статуса на трипсиноподобную активность, активность ингибиторов протеиназ в печени при стрессе

Группа животных	Трипсиноподобная активность, нмоль/ч·мг белка	Активность $\alpha_1$ -антитрипсина, мкмоль/с·мг белка	Активность $\alpha_2$ -макроглобулина, пмоль/с·мг белка	Индекс протеолиза, усл. ед
1. Контроль (n=7)	50,071 (48,048; 52,645)	5,216 (5,094; 5,425)	32,730 (32,163; 33,518)	9,63 (9,04; 10,23)
2. Стадия тревоги (n=7)	61,577 (56,127; 64,046)	6,463 (5,971; 6,587)	28,552 (27,861; 29,310)	9,42 (9,08; 10,69)
1-2	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
3. Стадия устойчивости (n=7)	54,061 (52,064; 57,364)	5,843 (5,635; 5,943)	30,140 (29,532; 30,526)	9,59 (8,80; 9,76)
1-3	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
2-3	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
4. Стадия истощения (n=7)	68,966 (65,076; 74,066)	3,160 (2,963; 3,852)	25,302 (23,667; 26,426)	21,64 (17,90; 23,44)
1-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
2-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
3-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
5. Мерказолил (n=7)	44,309 (39,032; 48,200)	4,546 (4,412; 4,915)	29,174 (28,616; 30,443)	9,82 (8,38; 10,14)
1-5	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	64,337 (62,95; 69,183)	3,166 (3,049; 3,762)	23,716 (22,361; 27,110)	19,88 (17,87; 21,14)
5-6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
1-6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
2-6	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	60,186 (58,387; 63,023)	3,435 (3,264; 3,908)	24,399 (21,938; 26,692)	17,70 (15,66; 18,32)
5-7	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
1-7	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
3-7	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	78,321 (73,910; 79,128)	1,919 (1,832; 2,037)	19,118 (17,401; 21,418)	40,81 (38,89; 42,11)
5-8	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
1-8	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
4-8	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
9. Тироксин (n=7)	51,442 (49,073; 55,018)	5,432 (5,314; 5,521)	33,117 (32,645; 34,017)	9,32 (8,95; 10,35)
1-9	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
10. Тироксин + стадия тревоги (n=7)	55,293 (52,174; 57,069)	5,834 (5,732; 6,112)	34,919 (34,634; 35,137)	9,52 (9,08; 9,64)
9-10	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$	$p>0,05$
1-10	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
2-10	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p>0,05$
11. Тироксин + стадия устойчивости (n=7)	50,306 (49,130; 52,938)	5,584 (5,217; 5,669)	33,617 (32,654; 34,014)	9,42 (8,61; 9,86)
9-11	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
1-11	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
3-11	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p>0,05$
12. Тироксин + стадия истощения (n=7)	60,825 (56,982; 63,688)	4,121 (4,054; 4,354)	28,527 (27,930; 29,435)	14,75 (13,52; 15,30)
9-12	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
1-12	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
4-12	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1) результаты представлены в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)); 2) p – обозначение достоверности различий



Таблица 2. Влияние изменения тиреоидного статуса на изменения трипсиноподобной активности, активности ингибиторов протеиназ в крови, вызванные стрессом

Группа животных	Трипсиноподобная активность, нмоль/с·л	Активность $\alpha_1$ -антитрипсина, мкмоль/с·л	Активность $\alpha_2$ -макроглобулина, мкмоль/с·л	Индекс протеолиза, усл. ед
1. Контроль (n=7)	31,353 (23,398; 35,565)	5,507 (5,294; 5,573)	0,486 (0,424; 0,528)	5,17 (4,02; 6,19)
2. Стадия тревоги (n=7)	41,648 (38,373; 43,988)	5,381 (5,135; 5,588)	0,624 (0,618; 0,701)	6,88 (6,51; 7,33)
1-2	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	30,885 (27,610; 32,289)	5,360 (5,192; 5,540)	0,564 (0,549; 0,614)	5,01 (4,52; 5,38)
1-3	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05
2-3	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	47,732 (44,924; 54,751)	3,894 (3,699; 4,071)	0,318 (0,261; 0,324)	11,32 (10,69; 13,85)
1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
2-4	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	23,866 (19,186; 26,206)	4,851 (4,347; 4,982)	0,401 (0,335; 0,454)	4,59 (3,63; 5,47)
1-5	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	44,456 (43,052; 51,008)	3,870 (3,639; 3,996)	0,313 (0,192; 0,332)	11,21 (10,52; 11,84)
5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01
1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
2-6	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	41,180 (39,309-43,988)	3,651 (3,450-3,978)	0,298 (0,239-0,334)	10,06 (9,50-11,69)
5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01
1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	58,027 (54,283; 61,303)	2,233 (1,706; 2,650)	0,158 (0,126; 0,206)	24,36 (22,66; 30,23)
5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4-8	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
9. Тироксин (n=7)	27,142 (24,802; 33,225)	5,420 (5,369; 5,522)	0,464 (0,395; 0,465)	4,75 (4,25; 5,50)
1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10. Тироксин + стадия тревоги (n=7)	36,501 (35,565; 36,969)	6,095 (5,966; 6,281)	0,552 (0,504; 0,586)	5,47 (5,28; 5,64)
9-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
1-10	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05
2-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
11. Тироксин + стадия устойчивости (n=7)	29,949 (25,738; 31,821)	5,783 (5,750; 5,849)	0,529 (0,520; 0,532)	4,70 (4,10; 5,03)
9-11	p>0,05	p<0,01	p<0,01	p>0,05
1-11	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05
3-11	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05
12. Тироксин + стадия истощения (n=7)	40,245 (37,437; 42,584)	4,395 (3,957; 4,548)	0,381 (0,365; 0,404)	8,25 (8,09; 9,03)
9-12	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01
1-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4-12	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01

Через 1 час после СПК в отличие от стресса у эутиреоидных крыс сывороточное содержание ЙТГ не увеличивалось, а падало, вследствие чего становилось меньшим по сравнению с таковым после стресса на фоне эутиреоза:  $T_3$  – на 60% (p<0,01),  $T_4$  – на 57% (p<0,01),  $T_3$  св – на 109% (p<0,01),  $T_4$  св – на 102% (p<0,01). ОМН не повышалась, как это имело место при стрессе у эутиреоидных животных, а ОМС и ОМТ уменьшались. В результате они были ниже, чем в соответствующую стадию стресса у эутиреоидных крыс: ОМН на 59% (p<0,01), ОМС – на 9% (p<0,01), ОМТ – на

13% ( $p < 0,05$ ). ТП (1 балл – у 20% животных, 2 – у 50%, 3 – у 30%,  $p < 0,01$ ) и МП (1 поражение у 40% крыс, 3 – у 20%, 4 – у 20%, 5 – у 20%,  $p < 0,01$ ) СОЖ, напротив, были более выраженными ( $p < 0,05$ ), как и ЧП – на 30%, и ИП – в 2,1 раза. В эту стадию происходило более значительное, чем после стресса у эутиреоидных животных, повышение ТпА в печени и, особенно, в крови: по отношению к группе «Мерказолил» данные показатели возрастали на 40 на 66%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в печени в отличие от стресса у крыс, не получавших мерказолил, в такой же период исследования не увеличивалась, а падала – на 26%. Активность  $\alpha_2$ -МГ в печени хотя и снижалась, как у животных, перенесших СПК без мерказолила, но несколько более выражено – на 17%. Кроме того, в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс наблюдалось уменьшение активности обоих протеиназных ингибиторов в крови:  $\alpha_1$ -АТ – на 18%,  $\alpha_2$ -МГ – на 19%. Вследствие этого ИПр в печени увеличивался, чего не наблюдалось в этот период стресс-реакции у животных, не получавших мерказолил, в 2,02 раза, а в крови также возрастал, но более существенно по сравнению с ними в 2,44 раза. По отношению к ее значению в контроле ТпА в печени была выше на 28%, в крови на 42%. Активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ, напротив, была ниже и в печени на 39 и 28%, и в крови на 30 и 36%. ИПр превышал контроль в 2,06 раза в печени и в 2,16 раза в крови. По сравнению с ее величиной в стадию тревоги у эутиреоидных крыс ТпА была несколько выше: в печени на 5%, в крови на 9%. Активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ, напротив, была существенно меньше: в печени на 63 и 15%, в крови на 28 и 64%. ИПр был больше: в печени в 2,11 раза, в крови в 1,63 раза.

Через 48 часов после СПК уровни ЙТГ в крови не возвращались к исходным значениям, поэтому данная стадия стресса развивалась на фоне более низкой по сравнению с крысами, не получавшими мерказолил, концентрации ЙТГ:  $T_3$  – на 34% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 33% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св – на 35% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 43% ( $p < 0,01$ ). ОМН оставалась такой же, как в группе «Мерказолил» ( $p > 0,05$ ), ОМС и ОМТ уменьшались. Поэтому по сравнению с их величинами в стадию резистентности у эутиреоидных животных они были меньшими: ОМН – на 53% ( $p < 0,05$ ), ОМС – на 8% ( $p < 0,01$ ), ОМТ – на 35% ( $p < 0,01$ ). Повреждение СОЖ было более существенным: ТП – 1 или 2 балла у 30% крыс, 3 – у 40% ( $p < 0,05$ ); МП – по 1 или 4 повреждению у 30%, по 5 или 6 – у 20% животных ( $p < 0,01$ ); ЧП была выше в 1,4 раза; ИП – в 2,7 раза. ТпА в печени оставалась значительно увеличенной – на 32% (по отношению к группе «Мерказолил»). ТпА в крови в отличие от животных, подвергнутых стрессу без мерказолила, не возвращалась к исходному значению, а сохранялась повышенной – на 55%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в печени в отличие от стадии устойчивости у эутиреоидных крыс, перенесших СПК, не повышалась, а снижалась на 21%, а активность  $\alpha_2$ -МГ уменьшалась более существенно на 14%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в крови в отличие от эутиреоидных животных в данную стадию стресс-реакции снижалась на 22%, а  $\alpha_2$ -МГ не возрастала, как у них, а также падала на 22%. В результате ИПр увеличивался в 1,80 раза в печени и в 2,19 раза в крови, чего не наблюдалось после стресса у эутиреоидных крыс. По сравнению с контролем ТпА была больше: на 20% в печени и на 31% в крови. Активность ингибиторов  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ, наоборот, была меньше: в печени на 34 и 25%, в крови на 34 и 39%. ИПр превышал контроль как в печени в 1,84 раза, так и в крови в 1,95 раза. По отношению к ее величине в стадию устойчивости у эутиреоидных животных ТпА была больше на 12% в печени и на 32% в крови. Активность ингибиторов была, напротив, ниже – и в печени, и в крови:  $\alpha_1$ -АТ на 46 и 31%,  $\alpha_2$ -МГ на 17 и 55%. ИПр в печени был выше в 1,85 раза, в крови в 2,01 раза.

Стадия истощения стресс-реакции у животных, получавших тиреостатик, сопровождалась наиболее глубоким угнетением тиреоидной функции: по сравнению со стрессом у эутиреоидных крыс сывороточная концентрация  $T_3$  была ниже на 20% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  – на 27% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св – на 23% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св – на 43% ( $p < 0,01$ ). По отношению к их значениям в указанной группе животных относительная масса стресс-сенситивных органов также была меньшей: ОМН – на 123% ( $p < 0,01$ ), ОМС – на 16% ( $p < 0,01$ ), ОМТ – на 17% ( $p < 0,01$ ), а ТП (2 балла у 20% и 3 – у 80% крыс,  $p < 0,001$ ) и МП (1, 4 или 6 поражений у 20% животных, 5 – у 30%, 7 – у 10%,  $p < 0,05$ ) СОЖ были большими ( $p < 0,05$ ), как и ИП в 1,6 раза. Гибель животных была в 2 раза выше ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, в указанный период развивалось наиболее существенное изменение всех изученных показателей системы протеолиза. По отношению к группе «Мерказолил» ТпА в печени возрастала на 68%, в крови – на 109%; активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в печени падала на 50 и 30%, в крови на 47 и 50%. ИПр возрастал в печени в 4,16 раза и, особенно значительно, в крови – в 5,31 раза. По сравнению с ее значением в контроле ТпА как в печени, так и в крови, была выше – на 56 и на 85%, тогда как активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ ниже на 63 и 41% в печени и на 59 и 67% в крови. ИПр в печени был больше, чем в контроле, в 4,24 раза, в крови в 4,71 раза. По отношению к эутиреоидным животным, перенесшим СПК и находящимся в такой же стадии стресс-реакции, все изменения в системе протеолиза были значительно более выраженными.

Введение малых, близких к физиологическим, доз L-тироксина не влияло на уровни ЙТГ в крови, относительную массу стресс-сенситивных органов и состояние СОЖ и не изменяло ТпА, активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ ни в печени, ни в крови, вследствие чего ИПр не отличался от контроля.

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, сывороточное содержание ЙТГ возрастало в меньшей степени, чем в стадию тревоги у не получавших его: Т<sub>3</sub> – на 9% (p<0,01), Т<sub>4</sub> – на 12% (p<0,01), Т<sub>3</sub> св – на 29% (p<0,01), Т<sub>4</sub> – на 25% (p<0,01) меньше. Возрастания ОМН и снижения ОМС не наблюдалось (p>0,05 по отношению к группе «Тироксин»), а ОМТ незначительно падала. Поэтому по сравнению с их величиной у животных, не получавших L-тироксин, в аналогичную стадию стресс-реакции ОМН была ниже – на 23% (p<0,05), а ОМС и ОМТ выше – на 5% (p<0,05) и 13% (p<0,05). ТП СОЖ была меньшей (1 балл у 20% крыс, p<0,05), как и ЧП – в 3,5 раза, и ИП – в 3,1 раза. Увеличение ТпА в печени и крови было значительно менее выражено, чем после стресса у крыс без L-тироксина: по сравнению с группой «Тироксин» ТпА в печени повышалась только на 7%, а в крови несколько больше на 29%. В ответ на стимуляцию протеолиза происходило увеличение активности обоих ингибиторов протеиназ и в крови, и в печени. Повышение активности  $\alpha_1$ -АТ в печени и  $\alpha_2$ -МГ в крови имело место и у животных, перенесших стресс без L-тироксина, однако у получавших его оно было выражено в несколько меньшей степени – на 8% и 19%. Активность  $\alpha_2$ -МГ в печени не снижалась, как после стресса у крыс, без L-тироксина, а, напротив, повышалась на 6%. Сывороточная активность  $\alpha_1$ -АТ в отличие от таковой при стрессе у крыс, не получавших L-тироксин, у которых она не изменялась, увеличивалась на 13%. В результате ИПр как в печени, так и в крови не отличался от его значения в группе «Тироксин». По отношению к ее величине в контроле ТпА была незначительно выше: в печени на 10%, в крови на 16%. Активность ингибиторов  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ также превышала ее величину в контроле: в печени на 12 и 7%, в крови на 11 и 14%. ИПр и в печени, и в крови не отличался от контроля. По сравнению с ТпА у крыс, которые не получали L-тироксин, в аналогичную стадию стресс-реакции ее значение в печени и крови было меньше на 13 и 17%. Активность  $\alpha_1$ -АТ в печени и  $\alpha_2$ -МГ в крови также была ниже на 12 и 14%, а  $\alpha_2$ -МГ в печени и  $\alpha_1$ -АТ крови, напротив, выше – на 20 и 13%. ИПр в печени был таким же, а в крови меньшим в 1,23 раза.

Через 48 часов после СПК уровни ЙТГ в крови не отличались от их значений в группах «Тироксин», «Контроль», «Стресс» (p>0,05). По сравнению со стадией резистентности у крыс, не получавших L-тироксин, ОМН была ниже – на 30% (p<0,05), а ОМС и ОМТ выше – на 5% (p<0,05) и 10% (p<0,05). Повреждение СОЖ характеризовалось меньшими ТП (1 балл у 20% животных, p<0,05), ЧП – в 3,5 раза и ИП – в 3,1 раза. В стадию устойчивости у крыс, получавших L-тироксин, не наблюдалось повышения ТпА в печени (по отношению к группе «Тироксин»), имевшего место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина, а ТпА в крови, как и у них, не изменялась. В отличие от крыс, не получавших L-тироксин, активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в печени также не изменялась. Сывороточная активность  $\alpha_1$ -АТ в отличие от таковой при стрессе без препарата незначительно увеличивалась на 7%. Активность  $\alpha_2$ -МГ в крови повышалась, как и в указанной группе животных, но в несколько меньшей степени – на 14%. ИПр как в крови, так и в печени не отличался от его значения в группе «Тироксин». По сравнению с контролем ТпА и активность исследованных ингибиторов протеиназ в печени, а также ТпА в крови были такими же, а активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ в крови незначительно большей на 5 и 9%. ИПр не отличался от контроля ни в крови, ни в печени. По отношению к ее величине у крыс без L-тироксина в аналогичный период исследования ТпА в печени была ниже на 8%, в крови – такой же. Активность  $\alpha_1$ -АТ в печени и  $\alpha_2$ -МГ в крови была меньше на 5 и 7%,  $\alpha_2$ -МГ в печени и  $\alpha_1$ -АТ в крови, напротив, незначительно выше на 11 и 6%. В результате ИПр как в крови, так и в печени был таким же.

Стадия истощения у животных, получавших L-тироксин, сопровождалась менее существенным, чем после стресса у крыс, не получавших его, снижением сывороточного содержания ЙТГ: Т<sub>3</sub> – на 8% (p<0,01), Т<sub>4</sub> – на 5% (p<0,01), Т<sub>3</sub> св – на 12% (p<0,01), Т<sub>4</sub> св – на 9% (p<0,01) меньше. По отношению к группе «Тироксин» ОМН не изменялась (p>0,05), а ОМС и ОМТ незначительно снижались. По сравнению с их величиной у животных, не получавших L-тироксин, в такую же стадию эксперимента ОМН была меньше на 47% (p<0,05), ОМС – выше на 12% (p<0,01), как и ОМТ, на 15% (p<0,01). Повреждение СОЖ имело меньшие ТП (1 балл у 80% крыс и 2 балла у 20%, p<0,05) и ИП в 1,2 раза. Вместе с тем, стадия истощения сопровождалась и менее выраженными изменениями всех изученных показателей системы протеолиза по сравнению с животными, не получавшими L-тироксин. ТпА в печени и крови (по отношению к группе «Тироксин») увеличивалась только на 18 и 41%, активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ снижалась на 25 и 14% в печени и на 18 и 17% в крови. ИПр в печени возрастал лишь в 1,58 раза, в крови в 1,74 раза. По сравнению с ее величиной в контроле ТпА и в печени, и в крови была незначительно больше на 21 и 28%. Активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ, напротив, несколько ниже на 21 и 13% в печени и на 20 и 22% в

крови. ИПр в печени превышал контроль в 1,53 раза, в крови в 1,60 раза. По отношению к их значениям после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, ТпА в печени и крови была меньше на 17 и 24%, а активность  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ больше: в печени на 18 и 10%, в крови на 11 и 13%. В результате ИПр был ниже и в печени, и в крови в 1,47 и 1,37 раза.

## Обсуждение результатов

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение уровня ЙТГ в организме влияет на функционирование системы протеиназы/ингибиторы при стрессе: экспериментальный гипотиреоз препятствует установлению динамического равновесия между активностью протеиназ и их эндогенных ингибиторов, тогда как малые дозы L-тироксина обеспечивают нормализацию регуляторных взаимоотношений в указанной системе. Возможными механизмами обнаруженной зависимости являются: во-первых, влияние ЙТГ на процессы перекисного окисления липидов [17], продукты которого вызывают повреждение целостности мембран [5], в том числе лизосомальных, и высвобождение протеиназ, нарушение структуры белков [22] и увеличение поступления  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки [11], что активирует протеолитические ферменты; во-вторых, влияние ЙТГ на структуру и функцию печени, поскольку установлено, что при тиреопатиях нарушаются ее гистоструктура (появляются дистрофические и некротические повреждения, торможение пролиферации и дифференцировки гепатоцитов, изменение кровенаполнения синусоидных капилляров, воспалительная инфильтрация паренхимы, разрушение митохондрий и лизосом, а также увеличение количества активированных клеток Купфера [6, 7]) и функциональное состояние (в частности, страдают детоксикационная [4], белок- [10] и липидсинтезирующая [13] функции); в третьих, влияние ЙТГ на активность холино- [16] и адренореактивных структур [20], участвующих в вегетативной нервной регуляции активности протеолитических ферментов, в том числе при стрессе [9, 19]. Реализация указанных механизмов может быть связана с фундаментальным действием ЙТГ на геном, приводящим к стимуляции синтеза высокоспецифических клеточных белков [8]. Необходимо учитывать и неспецифическое действие ЙТГ, их влияние на проницаемость клеточных мембран [14] и активность энергетических процессов в митохондриях [18], от которых также зависят уровень и активность протеолитических ферментов [23].

## Выводы

1. Стадия тревоги стресс-реакции характеризуется сложной реакцией организма на уровне регуляции системы протеиназы-ингибиторы – стимуляцией протеолиза в печени и, особенно, в крови, в ответ на которую в последней повышается активность  $\alpha_2$ -МГ, а в печени изменяется активность обоих протеиназных ингибиторов, однако разнонаправленно. Увеличение активности  $\alpha_1$ -АТ и уменьшение таковой  $\alpha_2$ -МГ в печени в указанный период времени может свидетельствовать о том, что выброс  $\alpha_2$ -МГ из печени в кровь является более быстрым (в течение 1 часа) процессом, тогда как выброс  $\alpha_1$ -АТ – более отложенным во времени. Это объясняет обнаруженное нами повышение активности только  $\alpha_2$ -МГ в крови в указанный период. Следующая стадия стресс-реакции – стадия резистентности приводит к нормализации протеолитической активности в крови и к ограничению ее возрастания в печени, как и изменения активности  $\alpha_2$ -МГ в крови и обоих ингибиторов протеиназ в печени. В стадию истощения стресс-реакции, как и в стадию тревоги, ТпА увеличивается и в печени, и в крови, однако намного более значительно. При этом не только не происходит компенсаторно-обусловленного роста активности протеиназных ингибиторов, а, напротив, наблюдается ее снижение: в печени уменьшается преимущественно активность  $\alpha_1$ -АТ, а в крови – активность  $\alpha_2$ -МГ. Возможно это отражает различный вклад указанных ингибиторов в регуляцию системы протеолиза в этих условиях.
2. Экспериментальный гипотиреоз *per se* вызывает уменьшение протео- и антипротеиназной активности. В стадию тревоги он определяет более выраженную стимуляцию протеолиза в печени и крови, обусловленную падением активности ингибиторов протеиназ. Это смещает динамическое равновесие в системе протеолиза в сторону протеолитических ферментов, что приводит к существенному увеличению ИПр. Через 48 часов после СПК экспериментальный гипотиреоз препятствует ограничению изменений активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, имевшему место в стадию резистентности у эутиреоидных животных, вследствие чего ТпА в печени и крови остается повышенной, а активность ингибиторов протеиназ снижается. В стадию истощения стресс-реакции гипотиреоз способствует появлению

наиболее существенных изменений регуляторных взаимоотношений в системе протеолитических ферментов/их ингибиторы, что проявляется в избыточной активации протеолиза вследствие глубокого угнетения активности ингибиторных систем.

3. Введение L-тироксина в малых дозах само по себе не вызывает изменений изученных нами показателей системы протеолиза. В стадию тревоги стресс-реакции L-тироксин лимитирует увеличение ТпА в печени и крови в результате стимуляции активности ингибиторов протеолитических ферментов. Меньшее возрастание активности  $\alpha_1$ -АТ в печени и  $\alpha_2$ -МГ в крови по сравнению с животными, не получавшими L-тироксин, возможно связано с меньшей активацией протеолиза в этих условиях. В стадию устойчивости стресс-реакции L-тироксин предупреждает стимуляцию ТпА и падение активности  $\alpha_2$ -МГ в печени и наряду с этим обеспечивает возрастание активности  $\alpha_1$ -АТ в крови. В стадию истощения L-тироксин минимизирует активацию протеолиза в печени и крови, за счет устранения депрессии антипротеиназной активности.

## Литература

1. Бондаренко С.Н., Бондаренко Н.А., Манухина Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюл. эксперим. биол. медицины. – 1999. – Т.128, №8. – С. 157-160.
2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. – 199 с.
3. Виноградов В.А., Полонский В.М. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс // Патол. физиол. эксперим. терапия. – 1983. – №1. – С. 3-7.
4. Висмонт А.Ф., Лобанок Л.М. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксикозной лихорадке // Воен. медицина. – 2011. – №1. – С. 105-109.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. – 252 с.
6. Ибрагимов В.Р., Козлов В.Н., Касьянова Ю.В. и др. Влияние тиреостатических препаратов на гистоструктуру печени у крыс в эксперименте // Праці ТДАТУ. – 2010. – Т.2, №12. – С. 141-146.
7. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе // Сибирский мед. журнал. – 2010. – Т.93, №2. – С. 42-44.
8. Малышев И.Ю., Голубева Л.Ю., Божко А.П., Городецкая И.В. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – №1. – С. 62-67.
9. Мардас Д.К., Никандров В.Н. Роль М-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе // Функциональные системы организма в норме и при патологии / Под ред. В.С. Улащика. – Минск: РИВШ, 2000. – С. 147.
10. Рендаков Н.Л. Изменение активности протеолитических ферментов лизосом при действии мерказолила и тирокина у песцов // Вестн. молод. ученых. Серия: науки о жизни. – 2004. – №1. – С. 61-67.
11. Сазонтова Т.Г., Мацкевич А.А. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц // Пат. физиол. эксперим. терапия. – 2000. – №2. – С. 3-6.
12. Хватов В.Б., Белова Т.А. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации. – М., 1981. – 345 с.
13. Ajayi A.F., Akhigbe R.E. Implication of altered thyroid state on liver function // Thyroid Res. Pract. – 2012. – N9. – С. 84-87.
14. Capasso G., De Tommaso G., Pica A. et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions // Miner Electrolyte Metab. – 1999. – V.25, N1-2. – P. 56-64.
15. Erlanger B.F., Kokowsky N., Cohen M. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin // Arch. Biochem. Biophys. – 1961. – V.95, N2. – P. 271-278.
16. Fuhrmann G., Kempf E., Ebel A. Effects of hormone therapy on the central cholinergic neurotransmission of the Snell dwarf mouse // J. Neurosci. Res. – 1986. – V.16, N3. – P. 527-539.
17. Gredilla R., López Torres M., Portero-Otín M. et al. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – V.221, N1-2. – P. 41-48.
18. Harper M.E., Seifert E.L. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics // Thyroid. – 2008. – V.18, N2. – P. 145-56.

19. Jaffré F., Friedman A., Hu Z. et al. Beta-adrenergic receptor stimulation transactivates protease-activated receptor 1 via MMP-13 in cardiac cells // *Circulation*. – 2012. – V.125, N24. – P. 2993-3003.
20. Kim B., Carvalho-Bianco S.D., Larsen P.R. Thyroid hormone and adrenergic signaling in the heart // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – V.48, N1. – P. 171-175.
21. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – V.193, N1. – P. 265-275.
22. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C. et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – V.153, N1. – P. 6-20.
23. Neil D., Rawlings N.D., Salvesen G. *Handbook of proteolytic enzymes*. – Academic Press: Oxford, 2013. – 1666 p.

### **Информация об авторах**

*Городецкая Ирина Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель декана лечебного факультета Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru.

*Гусакова Елена Анатольевна* – ассистент кафедры общей и физколлоидной химии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru.

УДК 612.43:755.115

## ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ПРО/АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ МИОКАРДА ПРИ СТРЕССЕ

© Евдокимова О.В., Городецкая И.В.

*Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 210602, Витебск, пр-т. Фрунзе, 27*

**Резюме:** Экспериментальный гипотиреоз (внутрижелудочное введение крысам мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) стимулирует, тогда как введение малых доз L-тироксина (внутрижелудочно 1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 дней) ограничивает интенсификацию перекисного окисления липидов в миокарде при воздействии стрессоров различной природы (физического, химического, эмоционального) за счет влияния на активность ферментативного (супероксиддисмутазы и каталазы) и неферментативного (восстановленный глутатион, витамины А, Е и С) компонентов антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, антиоксидантная система

## EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON PRO/ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE MYOCARDIUM IN STRESS

Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V.

*Vitebsk State Medical University, Belarus, 210602, Vitebsk, Frunze Pr., 27*

**Summary:** Experimental hypothyroidism (intra gastric administration of merkazolil at a dose of 25 mg/kg during 20 days) stimulates, whereas administration of small doses of L-thyroxine (intragastrically 1.5-3.0 µg/kg during 28 days) limits intensification of lipid peroxidation in the myocardium during influence of stressors of different nature (physical, chemical and emotional) due to their effect on enzymatic activity (superoxide dismutase and catalase) and non-enzymatic (reduced glutathione, vitamins A, E and C) components of the antioxidant system.

**Key words:** iodine-containing thyroid hormones, stress, antioxidant system

### Введение

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет существенную роль в патогенезе заболеваний человека стрессорной этиологии. С другой стороны, показано, что малые дозы йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) ограничивают интенсификацию ПОЛ в миокарде при стрессе за счет повышения активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) и каталазы (КАТ) (КФ 1.11.1.6) [1]. Однако воздействие ЙТГ на неферментативное звено антиоксидантной системы в этих условиях не изучено.

Цель исследования – установить влияние ЙТГ на изменения содержания продуктов ПОЛ в миокарде, состояния ферментативного (активность СОД и КАТ) и неферментативного (уровень восстановленного глутатиона (GSH), витаминов А, Е и С) компонентов антиоксидантной системы, вызванные действием стрессоров различной природы.

### Методика

Работа выполнена на 130 беспородных крысах-самцах массой 200 – 250 г. Физический стресс воспроизводили путем помещения крыс в холодовую камеру (t 4-5°C) на 30 минут, химический – введением этанола (однократно внутрижелудочно 25% раствор в дозе 3,5 г/кг массы тела), эмоциональный – с помощью «свободного плавания животных в клетке» (СПК) [2]. Мерказолил вводили в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней, L-тироксин – в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере. Крысы контрольной группы, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер таким же образом. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), общих трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>), их свободных фракций (Т<sub>3</sub>св и Т<sub>4</sub>св) в крови исследовали радиоиммунологическим методом, используя наборы реактивов ИРМА-ТТГ-СТ, РИА-Т<sub>3</sub>-СТ, РИА-Т<sub>4</sub>-СТ (Институт

биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Состояние ПОЛ в миокарде оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) [3], малонового диальдегида (МДА) [4], а также по скорости ПОЛ [4]. Содержание белка в сердце изучали по Lowry [5], общих липидов – сульфифосфованилиновой реакцией. Активность СОД в миокарде определяли по Fried [6], КАТ – по Баху [7], концентрацию GSH – модифицированным методом Sedlak и Lindsay [8]. Уровень витаминов А, Е и С в крови исследовали флюорометрическим методом. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием непараметрического критерия U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

У интактных животных сывороточный уровень  $T_3$  составил 1,509 (1,483; 1,605) нмоль/л,  $T_4$  54,210 (52,997; 57,598) нмоль/л,  $T_3$ св 3,796 (3,664; 3,932) пмоль/л,  $T_4$  св 15,201 (13,130; 17,749) пмоль/л, ТТГ 0,072 (0,068; 0,075) мМЕ/л. Концентрация ДК в сердце была равна 11,94 (10,73; 13,03) нмоль/мг липидов, МДА – 0,075 (0,063; 0,086) нмоль/мг белка, скорость ПОЛ – 34,50 (31,72; 35,73) нмоль МДА/г·час, активность СОД – 67,23 (64,85; 71,77) усл. ед./г, КАТ – 11,83 (10,79; 12,21) ммоль  $H_2O_2$ /г·мин, содержание GSH в миокарде – 40,38 (38,76; 42,26) ммоль/г белка, уровень витамина А в крови – 0,270 (0,230; 0,340) мкг/мл, витамина Е – 2,158 (1,903; 2,413) мкг/мл, витамина С – 32, 655 (30,050; 34,190) мкг/мл. Введение крахмального клейстера не оказало влияния на эти показатели.

Холодовая экспозиция закономерно сопровождалась стимуляцией тиреоидной функции, в результате чего концентрация ЙТГ в крови животных повышалась (табл.):  $T_3$  – на 17%,  $T_4$  – на 16%,  $T_3$  св – на 20%,  $T_4$  св – на 32%. В ответ на это сывороточное содержание ТТГ падало – на 60%. Два других примененных нами стрессора – введение алкоголя и СПК, напротив, приводили к угнетению тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы. После введения алкоголя уровень  $T_3$  в крови уменьшался на 14%,  $T_4$  – на 10%,  $T_3$ св – на 18%,  $T_4$  св – на 20%. После СПК сывороточная концентрация ЙТГ снижалась более существенно:  $T_3$  – на 29%,  $T_4$  – на 25%,  $T_3$ св – на 30%,  $T_4$  св – на 27%. В ответ на падение содержания ЙТГ в крови развивалось регуляторно-обусловленное увеличение уровня ТТГ: после введения алкоголя – на 101%, после СПК, вызывающего более выраженное падение сывороточной концентрации ЙТГ, в большей степени – на 113%.

Все примененные нами стрессоры вызывали активацию ПОЛ в миокарде (рис. 1). К наименьшей стимуляции этого процесса приводил холодовой стресс, после которого содержание ДК и МДА повышалось на 13% ( $p < 0,01$ ) и 16% ( $p < 0,05$ ).

После введения алкоголя уровень указанных продуктов ПОЛ увеличивался на 24% ( $p < 0,01$ ) и 20% ( $p < 0,01$ ). После СПК он возрастал наиболее существенно – на 32% ( $p < 0,01$ ) и 37% ( $p < 0,01$ ). Изменения содержания продуктов ПОЛ в сердце были связаны с увеличением скорости этого процесса: на 20% ( $p < 0,01$ ) после холодной экспозиции, на 29% ( $p < 0,01$ ) после введения алкоголя, на 42% ( $p < 0,01$ ) после СПК. В ответ на стимуляцию ПОЛ активность СОД и КАТ в сердце возрастала (рис. 2): на 17% ( $p < 0,01$ ), и 13% ( $p < 0,05$ ) после холодового воздействия, на 10% ( $p < 0,05$ ) и 15% ( $p < 0,05$ ) после введения алкоголя, на 12% ( $p < 0,01$ ) и 18% ( $p < 0,01$ ) после СПК. В то же время уровень GSH в миокарде снижался: после холодной экспозиции – на 11% ( $p < 0,01$ ), после введения алкоголя – на 31% ( $p < 0,01$ ), после СПК – на 23% ( $p < 0,01$ ).

Содержание изученных витаминов в крови также падало (рис. 3): витамина Е после введения алкоголя и СПК – на 43% ( $p < 0,001$ ) и 38% ( $p < 0,05$ ), витаминов А и С после СПК – на 41% ( $p < 0,01$ ) и 7% ( $p < 0,001$ ).

Введение мерказолила привело к падению сывороточного уровня ЙТГ:  $T_3$  – на 31%,  $T_4$  – на 25%,  $T_3$ св – на 33%,  $T_4$  св – на 30% и компенсаторному возрастанию концентрации ТТГ в крови – на 116%. Вместе с тем, экспериментальный гипотиреоз вызвал уменьшение интенсивности ПОЛ в миокарде: содержания ДК на 20% ( $p < 0,05$ ), МДА – на 22% ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения были обусловлены падением скорости ПОЛ – на 25% ( $p < 0,01$ ).

У гиотиреоидных животных уменьшалась и антиоксидантная активность, как ферментативная: СОД – на 23% ( $p < 0,01$ ), КАТ – на 15% ( $p < 0,05$ ), так и неферментативная: уровень GSH в сердце на 10% ( $p < 0,01$ ), сывороточная концентрация витамина А на 42% ( $p < 0,01$ ), Е – на 36% ( $p < 0,05$ ), С – на 7% ( $p < 0,01$ ).



Таблица. Изменение концентрации ЙТГ и ТТГ в крови при стрессе у животных с интактным и измененным тиреотропным статусом

Группа животных	Концентрация общего трийодтиронина, нмоль/л	Концентрация общего тироксина, нмоль/л	Концентрация свободных фракций трийодтиронина, пмоль/л	Концентрация свободных фракций тироксина, пмоль/л	Концентрация тиреотропного гормона, мМЕ/л
1. Контроль (n=6)	1,612 (1,559; 1,633)	54,906 (54,341; 56,594)	4,066 (3,717; 4,083)	15,241 (14,810; 16,159)	0,085 (0,067; 0,100)
2. Холод (n=6)	1,882 (1,868; 1,897)	63,638 (62,897; 64,317)	4,873 (4,586; 5,417)	20,100 (18,500; 21,796)	0,034 (0,026; 0,040)
p 1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3. Алкоголь (n=6)	1,385 (1,368; 1,391)	49,340 (48,821; 49,545)	3,323 (3,309; 3,374)	12,175 (12,069; 12,461)	0,171 (0,160; 0,173)
p 1-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4. Свободное плавание в клетке (n=6)	1,138 (1,133; 1,143)	41,259 (41,067; 41,550)	2,834 (2,346; 3,245)	11,099 (11,071; 11,418)	0,181 (0,172; 0,185)
p 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p>0,05
5. Мерказолил (n=6)	1,118 (1,113; 1,131)	40,929 (39,373; 41,889)	2,732 (2,623; 2,922)	10,608 (10,349; 10,761)	0,184 (0,176; 0,196)
p 1-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
6. Мерказолил и холод (n=6)	1,078 (1,058; 1,089)	39,104 (39,002; 40,290)	2,480 (2,447; 2,520)	10,533 (10,422; 10,575)	0,048 (0,034; 0,091)
p 5-6	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
7. Мерказолил и алкоголь (n=6)	1,010 (0,993; 1,037)	36,629 (36,523; 37,710)	2,390 (2,358; 2,401)	10,054 (9,819; 10,096)	0,067 (0,017; 0,111)
p 5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
p 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил и свободное плавание в клетке (n=6)	0,912 (0,846; 0,983)	35,691 (35,236; 36,081)	2,272 (2,245; 2,304)	9,502 (9,431; 9,858)	0,110 (0,080; 0,132)
p 5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05
p 4-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
9. Тироксин (n=6)	1,538 (1,502; 1,606)	55,433 (54,452; 57,171)	3,839 (3,747; 3,872)	15,377 (14,836; 15,695)	0,075 (0,073; 0,097)
p 1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10. Тироксин и холод (n=6)	1,751 (1,716; 1,799)	58,003 (55,946; 61,632)	4,265 (4,218; 4,332)	16,535 (14,088; 18,140)	0,051 (0,048; 0,054)
p 9-10	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01
p 1-10	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01
p 2-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01
11. Тироксин и алкоголь (n=6)	1,487 (1,464; 1,570)	54,518 (52,970; 59,622)	3,594 (3,581; 3,691)	13,814 (13,549; 14,815)	0,111 (0,080; 0,113)
p 9-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 1-11	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01	p>0,05
p 3-11	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,01
12. Тироксин и свободное плавание в клетке (n=6)	1,401 (1,389; 1,419)	50,751 (50,553; 50,974)	3,475 (3,436; 3,514)	13,206 (13,087; 13,377)	0,121 (0,110; 0,139)
p 9-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

В отличие от холодной экспозиции у эутиреоидных крыс это воздействие у животных, получавших мерказолил, не вызвало повышения уровня  $T_4$  и  $T_4$ св в крови (по отношению к группе «Мерказолил»), а привело к уменьшению только сывороточного содержания  $T_3$  и  $T_3$  св: по отношению к группе «Мерказолил» уровень  $T_3$  в крови снижался на 2%,  $T_3$  св – на 6%.

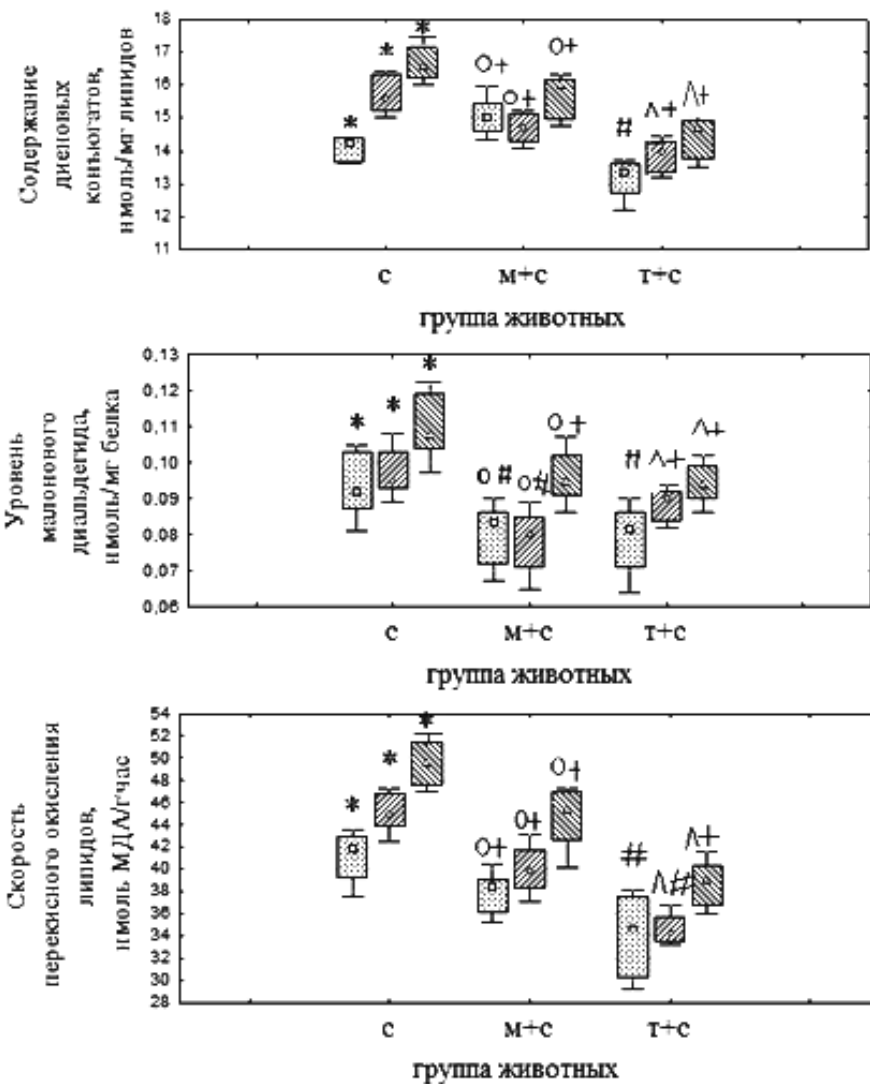


Рис. 1. Влияние введения мерказолила или L-тироксина на изменения уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и скорости перекисного окисления липидов в миокарде, вызванные стрессом.

Примечание: здесь и на рис. 2: 1. □, ◇, Δ – медианы; □ – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; I – минимальное и максимальное значения показателя.

2.  $p < 0,05$  по отношению: \* – к контролю; # – к соответствующему стрессу; ° – к контролю и соответствующему стрессу; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших тироксин.

3. Группы животных (в каждой по 6 особей): С – «Стресс»; М+С – «Мерказолил+стресс»; Т+С – «Тироксин+стресс»;

4. Вид стрессора: □ – холод; ▨ – алкоголь; ▩ – СПК

В ответ на это концентрация ТТГ в крови не увеличивалась, как у эутиреоидных крыс, перенесших воздействие холода, а уменьшалась – на 160%. Введение алкоголя и СПК вызывали снижение сывороточного содержания ИТГ, как это имело место при таких же воздействиях у эутиреоидных крыс: после введения алкоголя гипотиреоидным животным концентрация  $T_3$  в крови по сравнению с группой «Мерказолил» падала на 6%,  $T_4$  и  $T_3$ св – на 8%,  $T_4$  св – на 4%; после СПК сывороточное содержание  $T_3$  уменьшалось на 12%,  $T_4$  – на 10%,  $T_3$  св – на 11%,  $T_4$  св – на 8%. Однако уровень ТТГ в крови не возрастал, а снижался – на 137% после введения алкоголя и на 87% после СПК (по отношению к группе «Мерказолил»). Поэтому по сравнению с аналогичными показателями при

стрессе у эутиреоидных животных у крыс, получавших мерказолил, сывороточный уровень  $T_3$  был ниже на 50, 23 и 14%,  $T_4$  – на 45, 23 и 10%,  $T_3$ св – на 59, 23 и 14%,  $T_4$  св – на 63, 14 и 11% после холодной экспозиции, введения алкоголя и СПК, соответственно. Концентрация ТТГ в крови после воздействия холодом была такой же, а после введения алкоголя и СПК – меньшей на 122% и 84%.

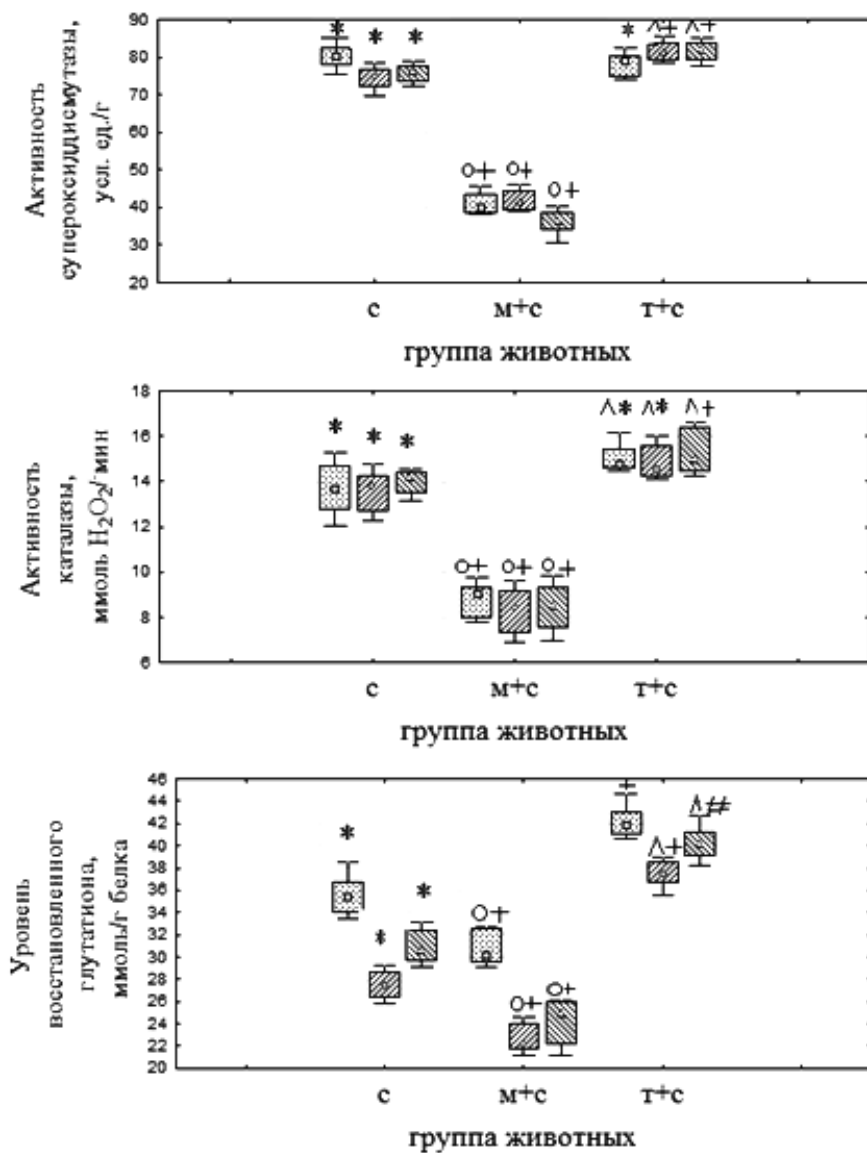


Рис. 2. Влияние введения мерказолила или L-тироксина на изменения активности супероксиддисмутазы, каталазы и уровня восстановленного глутатиона в сердце в условиях стресса

Более низкий сывороточный уровень  $T_3$  коррелировал с более выраженной активацией ПОЛ в миокарде. По отношению к группе «Мерказолил» после холодной экспозиции концентрация ДК, МДА и скорость ПОЛ в сердце возрастали на 39% ( $p < 0,01$ ), 28% ( $p < 0,01$ ) и 35% ( $p < 0,01$ ), после введения алкоголя – на 37% ( $p < 0,01$ ), 23% ( $p < 0,05$ ) и 39% ( $p < 0,01$ ), после СПК – на 47% ( $p < 0,01$ ), 42% ( $p < 0,01$ ) и 55% ( $p < 0,01$ ). Превышение накопления содержания ДК в миокарде над таковым МДА указывает на преобладание деструктивных процессов в клеточных мембранах. Большая интенсификация ПОЛ была обусловлена тем, что активность СОД и КАТ в сердце у стрессированных гипотиреоидных крыс в отличие от стрессированных эутиреоидных падала: после экспозиции холодом – на 18% ( $p < 0,01$ ) и 10% ( $p < 0,05$ ), после введения алкоголя – на 16%

( $p < 0,01$ ) и 15% ( $p < 0,05$ ), после СПК – на 24% ( $p < 0,01$ ) и 14% ( $p < 0,05$ ) (по отношению к группе «Мерказолил»). Концентрация GSH в миокарде, как и у них, снижалась, однако более существенно. По сравнению с ее значением в группе «Мерказолил» после холодового воздействия она уменьшалась на 14% ( $p < 0,01$ ), после СПК – на 27% ( $p < 0,01$ ), после введения алкоголя – на 34% ( $p < 0,01$ ). В отличие от эутиреоидных животных после всех примененных воздействий у гипотиреоидных сывороточный уровень витаминов А, Е и С падал: после экспозиции холодом на 19% ( $p < 0,001$ ), 14% ( $p < 0,05$ ) и 8% ( $p < 0,001$ ); после ХС на 19% ( $p < 0,001$ ), 28% ( $p < 0,001$ ) и 22% ( $p < 0,001$ ); после СПК на 35% ( $p < 0,001$ ), 39% ( $p < 0,001$ ) и 31% ( $p < 0,001$ ).



Рис. 3. Изменение сывороточного содержания витаминов А, Е и С при стрессе у животных с интактным и измененным тиреоидным статусом.

Примечание:

1.  $p < 0,05$  по отношению: \* – к контролю; # – к стрессу; + – к контролю и стрессу; ○ – к группе животных, получавших мерказолил;

2. Группы животных (в каждой по 10 особей): К – «Контроль»; ХОЛ – «Холод»; АЛК – «Алкоголь»; СПК – «Свободное плавание в клетке»; М – «Мерказолил»; М + ХОЛ – «Мерказолил + холод»; М + АЛК – «Мерказолил + алкоголь»; М + СПК – «Мерказолил + свободное плавание в клетке»; Т – «Тироксин»; Т + ХОЛ – «Тироксин + холод»; Т + АЛК – «Тироксин + алкоголь»; Т + СПК – «Т + свободное плавание в клетке»

Введение L-тироксина *per se* не вызвало изменения сывороточного содержания ЙТГ, ТТГ, витаминов-антиоксидантов, а также содержания продуктов ПОЛ в сердце ( $p > 0,05$ ), но при этом незначительно снизило скорость ПОЛ – на 14% ( $p < 0,05$ ) и увеличило антиоксидантный потенциал миокарда: активность СОД на 9% ( $p < 0,05$ ), КАТ – на 12% ( $p < 0,05$ ), уровень GSH – на 10% ( $p < 0,01$ ).

Воздействие холода на крыс, получавших L-тироксин, в отличие от такого же стресса у не получавших приводило к увеличению концентрации в крови только  $T_3$  и  $T_3$ св: по отношению к группе «Тироксин» она повышалась на 14 и 11%. Сывороточный уровень ТТГ уменьшался – на 28% (по отношению к группе «Тироксин»). Введение алкоголя животным, получавшим L-тироксин, вообще не вызвало изменения концентрации ТТГ и ЙТГ в крови. СПК у крыс, получавших L-тироксин, хотя и сопровождалось снижением сывороточного содержания ЙТГ, наблюдавшемся при таком же воздействии у животных, не получавших L-тироксин, однако менее выраженным: по сравнению с группой «Тироксин» концентрация  $T_3$  в крови снижалась на 8%,  $T_4$  и  $T_3$  св – на 9%,  $T_4$  св – на 14%. В ответ на это сывороточное содержание ТТГ повышалось – на 54%.

По сравнению со стрессированными без L-тироксина крысами у животных, перенесших стресс после его введения, уровень ЙТГ в крови после воздействия холодом был меньшим:  $T_3$  – на 8%,  $T_4$  – на 10%,  $T_3$ св – на 15%,  $T_4$  св – на 24%, а после введения алкоголя и СПК, напротив, большим:  $T_3$  – на 6 и 16%,  $T_4$  – на 9 и 17%,  $T_3$ св – на 6 и 15%,  $T_4$  св – на 11 и 14%. Сывороточная концентрация ТТГ после холодовой экспозиции была большей – на 20%, а после введения алкоголя и СПК, напротив, меньшей – на 70 и 71%.

После холодового воздействия у животных, получавших L-тироксин, концентрация продуктов и скорость ПОЛ, как и активность СОД, уровень GSH в сердце и содержание изученных витаминов в крови не изменялись ( $p > 0,05$  по отношению к группе «Тироксин»), а активность КАТ в миокарде несколько возрастала – на 11% ( $p < 0,01$ ). После введения алкоголя и СПК развивалась значительно меньшая по сравнению с таковой при стрессе у животных, не получавших L-тироксин, активация ПОЛ в миокарде: по отношению к группе «Тироксин» концентрация ДК увеличивалась на 10% ( $p < 0,01$ ) и 16% ( $p < 0,01$ ), МДА – на 17% ( $p < 0,05$ ) и 22% ( $p < 0,01$ ), скорость ПОЛ – на 12% ( $p < 0,01$ ) и 26% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Причинами такого эффекта L-тироксина могут служить: 1) повышение активности антиоксидантных ферментов: СОД – на 10% ( $p < 0,01$ ) и 11% ( $p < 0,01$ ), КАТ – на 9% ( $p < 0,01$ ) и 13% ( $p < 0,01$ ); 2) ограничение падения уровня GSH в миокарде: до 16% ( $p < 0,01$ ) и 9% ( $p < 0,01$ ); 3) предупреждение снижения сывороточного содержания всех исследованных витаминов.

## Обсуждение результатов

Обнаруженная нами стимуляция активности супероксиддисмутазы и каталазы под влиянием ЙТГ при стрессе может быть связана с активацией их синтеза *de novo* за счет геномного действия йодтиронинов, а также с их непрямым действием – на корегуляторы других транскрипционных факторов [9], в результате чего в клетках изменяется содержание веществ, ответственных за стабилизацию синтезированных ферментов или участвующих в регуляции их активности. Высокий уровень активности СОД и КАТ у животных, стрессированных на фоне L-тироксина, и, напротив, его снижение при стрессе у гипотиреоидных крыс также могут быть связаны и с различием интенсивности ПОЛ в миокарде в этих условиях, поскольку от нее зависит концентрация свободных радикалов, которые, как известно, сами по себе инактивируют антиоксидантные ферменты. Возрастание содержания GSH в миокарде крыс, получавших L-тироксин, и, напротив, его снижение при гипотиреозе могут быть связаны со стимулирующим влиянием ЙТГ на концентрацию или активность факторов, участвующих в его синтезе. Известно, что этот процесс протекает в две АТФ-зависимые стадии: на первой – синтезируется гамма-глутамилцистеин из L-глутамата и цистеина при участии фермента гамма-глутамилцистеин синтетазы (КФ 6.3.2.2); на второй – остаток глицина присоединяется к С-концевой группе гамма-глутамилцистеина ферментом глутатион синтетазой. Вместе с тем, отмечено, что ЙТГ значительно увеличивают потребление глутамата клетками, а также повышают уровень м-РНК его транспортеров [10]. Кроме того, ЙТГ увеличивают активность гамма-глутамилцистеин синтетазы [11], а также повышают содержание АТФ в клетках (путем стимуляции митохондриогенеза и активации митохондриального окислительного фосфорилирования) [12] и магния– кофактора, в присутствии которого происходит взаимодействие глутамата с АТФ на первой стадии синтеза восстановленного глутатиона.

Усугубление падения сывороточного уровня исследованных витаминов при стрессе мерказолилом может быть связано с вызываемыми гипотиреозом: 1) снижением содержания глюкозы в крови [13] в связи с тем, что она является субстратом для синтеза витамина С в печени; 2) нарушением конвертации клеточного ретинол-связывающего белка [14]; 3) дефицитом цинка [15], который ухудшает абсорбцию, транспорт и метаболизм витамина А, т.к. цинк необходим для синтеза транспортного белка, а также является кофактором превращения ретинола в ретиналь [16]. Кроме того, установлено влияние цинка и на абсорбцию витамина Е [17]. Обратное влияние ЙТГ на указанные процессы [15, 18] определяет предупреждение уменьшения концентрации витаминов-антиоксидантов в крови у животных, получавших малые дозы L-тироксина.

## Заключение

Таким образом, все примененные нами стрессоры вызывают изменение тиреоидной функции, направленность и выраженность которого зависят от природы стрессового фактора: физический стрессор стимулирует, тогда как химический и, особенно, эмоциональный ее угнетают, что проявляется существующим изменением содержания ЙТГ в крови, преимущественно, их свободных фракций.

В ответ на сдвиги сывороточных уровней ЙТГ происходит адекватное изменение концентрации ТТГ в крови: снижение при холодном и возрастание при химическом и эмоциональном стрессе, что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в гипотиреоидной системе.

Вместе с тем, изученные нами стрессы вызывают активацию ПОЛ в миокарде: наименее выраженную холодной стресс, наиболее существенную – СПК. Это приводит к компенсаторному росту активности СОД (максимально после физического стресса) и КАТ (максимально после эмоционального) в сердце. При этом концентрация неферментативных антиоксидантов – GSH в сердце (максимально после введения алкоголя) и витаминов А, Е и С в крови (максимально после СПК) – падает.

Экспериментальный гипотиреоз предупреждает возрастание уровней  $T_4$  и  $T_4$ св в крови животных при экспозиции холодом, а при химическом и эмоциональном стрессе способствует более значительному падению сывороточного содержания ЙТГ. Отсутствие повышения концентрации ТТГ в крови у стрессированных гипотиреоидных крыс в ответ на падение уровня ЙТГ в крови указывает на возникновение дисбаланса регуляции в системе гипофиз-щитовидная железа.

Кроме того, экспериментальный гипотиреоз сам по себе вызывает уменьшение интенсивности ПОЛ в миокарде и снижение ферментативного и неферментативного компонентов его

антиоксидантного потенциала. В условиях воздействия всех изученных стрессоров он обуславливает более выраженную активацию ПОЛ, что связано с подавлением активности СОД и КАТ и более глубоким падением уровня GSH в сердце и концентрации витаминов А, Е и С в крови.

Введение малых доз L-тироксина, само по себе не изменяющее тиреоидную функцию, способствует меньшей ее мобилизации в условиях холодного стресса, на что указывает повышение в крови уровня только  $T_3$  и  $T_3$  св. В условиях химического стресса L-тироксин определяет сохранение тиреоидного гомеостаза; в условиях эмоционального – минимизирует его нарушения, о чем свидетельствует менее значительное падение сывороточной концентрации ИТГ в крови по сравнению с аналогичным воздействием у животных, перенесших стресс без L-тироксина. Изменение содержания ТТГ при стрессе у крыс, получавших L-тироксин, имеет компенсаторный характер: падает при повышении сывороточной концентрации  $T_3$  и  $T_3$  св в условиях холодного стресса и, напротив, увеличивается при ее снижении в условиях СПК. Это свидетельствует о сохранении нормального функционирования «короткой» петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно тиреоидной системе.

Вместе с тем, малые дозы L-тироксина, не влияя на содержание продуктов ПОЛ в сердце и содержание витаминов А, Е и С в крови, несколько снижают скорость ПОЛ и повышают активность антиоксидантных ферментов и концентрацию GSH в миокарде. В условиях холодного стресса L-тироксин предупреждает активацию ПОЛ, после введения алкоголя и СПК – ограничивает ее за счет обеспечения больших по сравнению с таковыми при стрессе у животных, не получавших L-тироксин, активности СОД (после введения алкоголя и СПК) и КАТ (после СПК), уровня GSH в сердце и сывороточного содержания исследованных витаминов (после всех воздействий).

## Литература

1. Божко А.П., Городецкая И.В., Солодков А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов // Бюл. эксперим. биол. – 1990. – Т.109, №6. – С. 539-541.
2. Манухина Е.Б., Бондаренко Н.А., Бондаренко О.Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюл. эксперим. биол. – 1999. – Т.129, №8. – С. 157-160.
3. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63-64.
4. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
5. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – V.193, N1. – P. 265-275.
6. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochimie. – 1975. – V.57, N5. – P. 657-660.
7. Балаховский С.Д., Балаховский И.С. Методы химического анализа крови. – М.: Медгиз, 1953. – С. 593-594.
8. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. – 1968. – N25. – P. 192-205.
9. Graham R.W., Bassett Duncan J.H., Harvey C.B. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions // Mol. Cell. Endocrinol. – 2003. – V.213, N1. – P. 1-11.
10. Mendes de-Aguiar C.B., Alchini R., Decker H. et al. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity // J. Neurosci. Res. – 2008. – V.86, N14. – P. 3117-3125.
11. Dasgupta A., Das S., Sarkar P.K. Thyroid hormone promotes glutathione synthesis in astrocytes by up regulation of glutamate cystein ligase through differential stimulation of its catalytic and modulator subunit mRNAs // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – V.42, N5. – P. 617-626.
12. Harper M.E., Seifert E.L. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetic // Thyroid. – 2008. – V.18, N2. – P. 145-156.
13. Клименко А.И. Нейро-эндокринные влияния на энергетический обмен и латерализацию головного мозга при патологии щитовидной железы // Асимметрия. – 2011. – №3. – С. 28-32.
14. Wrutniak-Cabello C. Thyroid hormone action in mitochondria // J. Mol. Endocrinol. – 2001. – V.26, N1. – P. 67-77.
15. Авцын А.П., Жаваронков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

16. Parul C., Keith P.W. Interactions between zinc and vitamin A // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – N68. – P. 435-441.
17. Kim E.S. Noh S.K., Koo S.I. Marginal zinc deficiency lowers the lymphatic absorption of alpha-tocopherol in rats // J. Nutr. – 1998. – V.128, N2. – P. 265-270.
18. Weinstein S.P., Watts J., Haber R.S. Thyroid hormone increases muscle/fat glucose transporter gene expression in rat skeletal muscle // Endocrinol. – 1991. – V.129, N1. – P. 455-464.

### **Информация об авторах**

*Евдокимова Ольга Владимировна* – аспирант кафедры нормальной физиологии Витебского государственного медицинского университета. E-mail: olgavladim87@mail.ru

*Городецкая Ирина Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель декана лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru

УДК 616.12-089.82:616.12-008.315-08+616-036.882-08:614.211

## **ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАНИМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ AutoPulse (МОДЕЛЬ 100) У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ**

**© Петров В.С.<sup>1</sup>, Струк Ю.В.<sup>2</sup>, Николаев С.В.<sup>1</sup>, Петрова М.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

*Резюме:* В статье обсуждаются вопросы проведения сердечно-легочной реанимации у больных абдоминальным сепсисом. Изучена возможность применения реанимационной системы AutoPulse (модель 100) при проведении сердечно-легочной реанимации. Использование реанимационной системы AutoPuls позволяет обеспечить качественный, безопасный и эффективный непрямой массаж сердца.

*Ключевые слова:* абдоминальный сепсис, внезапная остановка сердца, сердечно-легочная реанимация, непрямой массаж сердца, реанимационная система AutoPulse (модель 100)

## **POSSIBILITY OF RESUSCITATION SYSTEM AutoPulse (MODEL 100) IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS**

**Petrov V.S.<sup>1</sup>, Struk Yu.V.<sup>2</sup>, Nikolaev S.V.<sup>1</sup>, Petrova M.M.<sup>1</sup>**

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Russia, 394036, Studencheskaya St., 10*

*Summary:* In article cardiopulmonary resuscitation activities are discussed. Beneficial application of resuscitation system AutoPulse (model 100) has been studied during cardiopulmonary resuscitation. Use of resuscitation system AutoPulse allows providing high-quality, safe and effective chest compressions.

*Key words:* abdominal sepsis sudden cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, chest compressions, resuscitation system AutoPulse (model 100)

### **Введение**

Проблема сепсиса, возникнув в XX в., не теряет своей актуальности и в наши дни. Это обусловлено продолжающимся неуклонным ростом частоты новых случаев сепсиса и высокой летальностью больных, несмотря на использование в интенсивной терапии этих пациентов высоких технологий и значительный прогресс в производстве современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Высокая летальность больных абдоминальным сепсисом (АС) обусловлена формированием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), наиболее частым и ранним проявлением которого является острое повреждение легких (ОПЛ) [3, 4, 5]. Синдром ОПЛ как следствие абдоминального сепсиса характеризуется значительными нарушениями оксигенации крови в легких и является ведущей причиной высокой летальности больных [1, 2, 6].

На рубеже XX-XXI вв. стала очевидна необходимость улучшения результатов СЛР больных с остановкой сердца. Несмотря на широкое внедрение современных методов реанимации в конце XX века не было получено ожидаемого существенного увеличения выживаемости пациентов. Было отмечено, что из-за смены приоритетов тактики оживления, время непрямого массажа сердца от общего времени проведения сердечно-легочной реанимации уменьшилось с 83% до 30-55%. Из-за этого на рубеже веков был сформирован новый взгляд на многие опубликованные ранее экспериментальные и клинические исследования. Следствием этого явился пересмотр в 2000 и 2005 гг. существующих протоколов сердечно-легочной реанимации [7-9].

В настоящее время известны различные подходы к проведению непрямого массажа сердца, многочисленные альтернативные и вспомогательные варианты пособий (такие как увеличение компрессий грудной клетки до 200 в мин или вспомогательные компрессии в область эпигастрия), большинство экспертов считают необходимым проведение своевременного и качественного непрямого массажа сердца. Своевременный и качественный непрямой массаж сердца является основой оказания реанимационных мероприятий. Современные рекомендации допускают



исполнение алгоритма Hands-Only (СЛР без вентиляции легких) необученным персоналом. Проведение искусственной вентиляции легких бесспорно необходимо в случае первичной остановки дыхания (например, при утоплении или аспирации) или при проведении сердечно-легочной реанимации обученным персоналом. Необученному реаниматору проще выполнять сердечно-легочную реанимацию без вентиляции легких. При этом существенных отличий в выживаемости после остановки сердца, связанной с нарушениями функции сердца, практически не наблюдается [10, 11].

Необходимо отметить, что в рекомендациях по СЛР, как в европейских, так и в американских, постоянно подчеркивается необходимость качественного выполнения непрямого массажа сердца [10, 11]. На современном этапе это означает, что компрессия грудной клетки должна производиться с надлежащей частотой и глубиной сдавления грудной клетки с полным ее расправлением после компрессии.

Необходимость поддерживать высокий темп компрессий грудной клетки, глубину компрессий, длительность выполняемого пособия даже при идеальной технике исполнения ведут к быстрому истощению сил человека, оказывающего это реанимационное пособие. Ряд исследований доказывают, что эффективность ручного непрямого массажа сердца может резко уменьшаться (часто всего через 1 мин) вследствие эффекта усталости проводящего СЛР [12, 13]. Вследствие этого неизбежно снижается качество проводимых реанимационных мероприятий и, соответственно, снижается вероятность благоприятного исхода. Рекомендуемая смена ролей в бригаде реаниматологов, чередование лиц, участвующих в проведении СЛР, лишь отчасти решает эту проблему.

В настоящее время на рынке медицинского оборудования предложен ряд механических приспособлений для проведения СЛР. Одной из таких систем является автоматическое устройство для сердечно-легочной реанимации реанимационная система AutoPulse (модель 100) производства компании ZOLL (США). AutoPulse – это автоматическое устройство с питанием от аккумуляторной батареи для проведения непрямого массажа сердца за счет непрерывной компрессии грудной клетки у пациентов с остановкой сердца.

Однако, вопросы, касающиеся эффективности, безопасности применения устройства и возможности использования на этапе оказания специализированной медицинской помощи в стационаре остаются до конца неизученными.

Целью исследования явилось изучение возможности практического применения реанимационной системы AutoPulse при проведении реанимационных мероприятий у пациентов с абдоминальным сепсисом при остановке кровообращения.

## Методика

В наше исследование был включен 18 пациентов, находившихся на лечении в реанимационном отделении Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска. Все больные были разделены на 2 группы. Основная группа включала 13 пациентов, контрольная – 15. Механизмом остановки сердца в обеих группах явилась асистолия. Основную группу составили больные абдоминальным сепсисом. В основной группе было 9 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, общим фибринозно-гнойным перитонитом и флегмоной забрюшинного пространства, а также 4 пациента с острым гангренозным холециститом и общим желчным перитонитом. В контрольной группе было 13 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, общим фибринозно-гнойным перитонитом и флегмоной забрюшинного пространства, а также 2 пациента с острым гангренозным аппендицитом и общим желчным перитонитом. Средний возраст пациентов основной группы составил  $54,7 \pm 7,3$  лет, контрольной –  $54,3 \pm 6,8$  лет. Комплекс реанимационных мероприятий включал проведение ИВЛ аппаратами NewPort E-360 и DraegerEvita 4 в режиме (S) CMV с параметрами нормовентиляции, проведение закрытого массажа сердца и фармакотерапию согласно алгоритму лечения асистолии. В основной группе закрытый массаж сердца проводили с помощью реанимационной системы AutoPulse в режиме непрерывного массажа. В контрольной группе реанимационная для проведения непрямого массажа сердца система AutoPulse не применялась. Восстановление кровообращения обеспечивали традиционным способом закрытого массажа сердца.

Эффективность проводимого массажа оценивали на основании клинических симптомов и дополнительных методов. Оценку клинической эффективности проводили на основании цвета кожных покровов, диаметра зрачка, определения пульсации на лучевой артерии синхронно с компрессиями грудной клетки. Из дополнительных методов использовали мониторингирование

системного артериального давления (АД), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ), напряжения кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) и пикового давления в дыхательных путях ( $P_{peak}$ ). Измерение АД и  $SpO_2$  осуществляли устройством Phillips Intelli Vue MP 5 в непрерывном режиме. Определение  $PaO_2$  осуществляли газоанализатором Roche Omni C. Указанные показатели изучались на 2, 5 и 10 мин после начала сердечно-легочной реанимации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием t-критерия Student-Fisher в пакете «Microsoft Office».

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что при проведении закрытого массажа сердца реанимационной системой AutoPulse наблюдались клинические признаки эффективности непрямого массажа сердца. Об этом свидетельствовали нормализация цвета кожных покровов, проведение пульсовой волны на лучевую артерию, уменьшение диаметра зрачка. Значения показателей артериального давления, пикового давления в дыхательных путях, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и напряжения кислорода в основной и контрольной группах представлены в таблице.

При этом в основной группе восстановление самостоятельной деятельности сердца у 4 пациентов произошло на 11-й мин, у 4 – на 10-й, у 3 – на 13-й мин от начала СЛР. У двух пациентов восстановить самостоятельную деятельность сердца не удалось. В контрольной группе восстановление деятельности сердца наблюдалось только у 8 пациентов: у 3 пациентов произошло на 14-й мин, у 2 – на 10-й, у 2 – на 15-й мин, у 1 – на 12-й мин от начала СЛР. У остальных (7) пациентов контрольной группы восстановить самостоятельную деятельность сердца не удалось.

При анализе показателей гемодинамики установлено, что применение реанимационной системы AutoPulse позволяет обеспечить более высокие уровни систолического и диастолического артериального давления. Это, по-видимому, можно объяснить стабильной частотой и глубиной компрессий, а также большей поверхностью компрессий грудной клетки, что, по-видимому, позволяет обеспечить значительное увеличение сердечного выброса.

Таблица. Динамика показателей гемодинамики, газообмена в легких и пикового давления в дыхательных путях на этапах исследования в опытной и контрольной группах

Показатель	Этапы исследования	M±m	
		Опытная группа	Контрольная группа
АДсис, мм.рт. ст.	I	82,8±2,15	61,75±1,34 *
	II	84,8±1,83	61,19±1,37 *
	III	85,2±1,79	62,0±1,27 *
АДдиаст, мм.рт. ст.	I	38,6±2,55	28,19±1,69 *
	II	36,8±2,35	30,94±1,45 *
	III	37,0±2,08	31±1,27 *
$P_{peak}$ , см. вод.ст.	I	28,6±1,13	27,8±1,19
	II	28,4±1,32	30,38±1,38
	III	29,2±1,39	28,69±1,49
$SpO_2$ , %	I	88,2±0,11	80,63±0,44 *
	II	89,8±0,26	82,19±0,29 *
	III	91,2±0,11	82,56±0,49 *
$PaO_2$ , мм.рт. ст.	I	78,2±0,89	68,1±1,23 *
	II	82,0±1,12	66,6±0,54 *
	III	80,6±0,94	67,9±1,39 *

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ )

Результаты проведенного исследования показали, что применение вышеуказанного оборудования, не приводит к значимому повышению пикового давления в дыхательных путях пациентов при одновременном применении реанимационной системы AutoPulse в режиме непрерывного массажа и проведении искусственной вентиляции легких. Следует заметить, что ни у одного из пациентов не зарегистрировано осложнений искусственной вентиляции легких. Об эффективности совместного применения реанимационной системы AutoPulse, и аппаратной искусственной вентиляции легких свидетельствовали также более высокие показатели оксигенации крови в легких в основной группе по сравнению с контрольной группой.

## Выводы

1. Применение реанимационной системы AutoPulse (модель 100) производства фирмы «ZOLL», США в режиме непрерывного массажа сердца позволяет обеспечить качественный, безопасный и эффективный непрямой массаж сердца.
2. На фоне сочетанного проведения аппаратной ИВЛ отмечается более высокий уровень оксигенации крови в легких по сравнению с непрямым массажем сердца, проводимым руками реаниматолога, что позволяет улучшить качество проводимой сердечно-легочной реанимации и подтверждается большей частотой случаев восстановления самостоятельной деятельности сердца.

## Литература

1. Васильков В.Г., Сафронов А.И., Купцова М.Ф., и др. Интенсивная терапия разлитого гнойного перитонита в современных условиях. // Вестн. интенс. терапии. – 2005. – №5. – С. 130-133.
2. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Магомедов Р.М. Септический шок: нарушения гемодинамики и транспорта кислорода // Мат. 9 выездной сессии МНОАР, Голицино, 28 марта 2008 г. – С. 37.
3. Джаррар А. Возможности эфферентной детоксикации в коррекции синдрома полиорганной недостаточности у хирургических больных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2004. – 25 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб, 2006. – 295 с.
5. Руднов В.А., Винницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века // Анестезиол. реаниматология. – 2000. – №3. – С. 64-69.
6. Ярошецкий А.И., Магомедов Р.М., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Респираторные нарушения у больных с тяжелым сепсисом // Мат. Всерос. конгресса анестезиологов-реаниматологов с междунар. уч., посв. 100-летию акад. РАМН В.А. Неговского, Москва, 18-20 марта 2009 г. – С. 34.
7. Chamberlain D., Handley A., Colquhoun C. Time of change // Resuscit. – 2003. – V.58, N3. – P. 237-249.
8. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2005 // Resuscit. – 2005. – V.67, – N.1. – P. 7-86.
9. Wik L. Rediscovering the importance of chest compressions to improve the outcome from cardiac arrest // Resuscit. – 2003. – V.58, N3. – P. 267-271.
10. Nolana J.P., Soarb J., Zidemanc D.A., et al. On behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 // Resuscit. – 2010. – V.81. – P. 1219-276.
11. Field J.M., Hazinski M.F., Sayre M.R. et al. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science Part 1: Executive Summary // Circulation – 2010. – N.122. – P. 640-656.
12. Ochoa F.J., Ramalle-Gymara E., Lisa V., Saralegui I. The effect of rescuer fatigue on the quality of chest compressions // Resuscit. – 1998. – N.37. – P. 149-52.
13. Hightower D., Thomas S., Stone C., et al. Decay in quality of closed-chest compressions over time // Ann. Emerg. Med. – 1995. – N.26. – P. 300-303.

## Информация об авторах

*Петров Владимир Сергеевич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: petrov-oar@yandex.ru

*Струк Юрий Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: u\_struk@mail.ru

*Петрова Маргарита Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: petrova-sgma@yandex.ru

*Николаев Сергей Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: serg-aro@yandex.ru

УДК 616.596-007.44+612.014.464

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ ОЗОНА И ИНТЕРАКТИВНЫХ ПОВЯЗОК В ЛАЗЕРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВРОСШЕГО НОГТЯ**

© **Лелянов А.Д.<sup>1</sup>, Листратенков К.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Центр лазерной хирургии, Россия, 125614, Москва, Осенний бульвар, д. 12, корп. 3

*Резюме:* У 31 пациента с вросшим ногтем после иссечения ногтевой пластинки лазерным лучом в лечении послеоперационной раны использовали озон и интерактивные повязки. Проведен сравнительный анализ лечебного действия разработанной технологии и традиционного метода лечения (32 пациента) с применением 5% раствора перманганата калия.

*Ключевые слова:* вросший ноготь, лазерохирургия, инфекция, озон, интерактивные повязки, инфекция, бактериология

## **ANTIBACTERIAL AND HEALING EFFECT OF OZONE AND INTERACTIVE DRESSINGS IN SURGICAL TREATMENT OF INGROWN NAIL WITH APPLICATION OF LASER TECHNOLOGIES**

**Lelyanov A.D.<sup>1</sup>, Listratenkov K.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Centre of laser surgery, Russia, 125614, Moscow, Osenniy Bul., 12, build. 3

*Summary:* Ozone therapy and interactive dressings have been applied in 31 patients with ingrown nail after excision of the nail plate with laser in the treatment of postoperative wounds. Comparative analysis of the therapeutic action of the proposed technology and traditional method of treatment (32 patients) with the use of a 5% solution of potassium permanganate has been performed.

*Key words:* ingrown nails, infection, ozone, interactive dressings, infection, bacteriology

### **Введение**

Применение лазерного луча в лечении вросшего ногтя доказано и клинически обосновано в разных исследованиях [1, 8]. Авторами утверждается, что луч углекислотного лазера в значительной степени снижает микробную обсемененность, изменяет патогенность микрофлоры в сторону ее уменьшения, то есть оказывает стерилизующее действие [10]. Однако в литературе нет единого мнения о влиянии лазерного излучения на микрофлору [9]. Так, нередко бактерицидный эффект лазерного луча носит нестойкий, временный характер. Уже со 2-х суток после лазерной некрэктомии отмечается значительное увеличение микробной контаминации ран, которое обычно к 3-4 суткам достигает максимума (до  $10^5$ - $10^6$  микробных тел в 1 г тканей). При этом возрастает риск реинфицирования и нагноения, частота которого наблюдается у 20-37% пациентов [11]. Существенных качественных и количественных изменений в культурах микроорганизмов при воздействии лазерного луча не выявлено [3, 4].

Поскольку лазерохирургическая обработка вросшего ногтя не обеспечивает удаления всей раневой микрофлоры, в последнее время все большее признание получают физико-химические методы лечения гнойных ран, в том числе схемы с использованием лечебных форм озона. Применение озоновых технологий в лечении послеоперационной раны основано на сообщениях в литературе об универсальном бактерицидном и ранозаживляющем действии озона, используемого в различных формах с определенной концентрацией: озono-кислородной газовой смеси, озонированных растворах и озонированном масле [5, 6]. Механизм антибактериального действия озона заключается в избирательном разрушении клеточной мембраны бактерий одноатомным кислородом. Кроме того, молекула озона обладает значительно меньшими размерами по сравнению с молекулой любого известного антисептического препарата, а значит, обладает лучшей проникающей способностью, что является большим преимуществом при воздействии на микроорганизмы, нередко образующих биопленку в области ложа вросшего ногтя. Установлено, что при применении в комплексном лечении гнойных ран озон оказывает не только высокую антибактериальную эффективность, но и отчетливо улучшает процесс заживления ран после оперативных вмешательств [2]. В свою очередь, ранозаживляющий эффект озона обусловлен его

способностью оказывать антигипоксическое и антиоксидантное действие, что способствует улучшению репаративных процессов в ране [5, 6]. Вместе с тем, в клинических исследованиях установлено, что процесс очищения и заживления ран заметно улучшается при применении озона в сочетании с интерактивными повязками [7].

Цель исследования – оценить антибактериальный и ранозаживляющий эффект озона и интерактивных повязок в лечении ран при лазерохирургии вросшего ногтя.

## Методика

В период 2011-2013 гг. были обследованы и пролечены 63 пациента в возрасте от 18 до 79 лет, оперированных по поводу вросшего ногтя в Центре лазерной хирургии (Москва). Возрастной состав пациентов и их принадлежность к полу представлены в табл. 1.

Таблица 1. Возрастные группы пациентов и принадлежность к полу

Контингент возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
18-39 лет*	20	32	24	38	44	70
40-49 лет	6	10	5	8	11	18
50-59 лет	1	2	4	6	5	7
Старше 60 лет	1	2	2	3	3	5
Итого	28		35		63	

\* Примечание: пациенты до 18 лет в медицинском центре не обслуживаются

У всех больных использовали единую методику лазерохирургического лечения вросшего ногтя. Под проводниковой анестезией по Оберсту-Лукашевичу с использованием 2-4 мл 2% раствора лидокаина лучом углекислого лазера (CO<sub>2</sub>-лазер) иссекали сегмент (до 3 мм) вросшей ногтевой пластинки с её основанием (рис. 1).

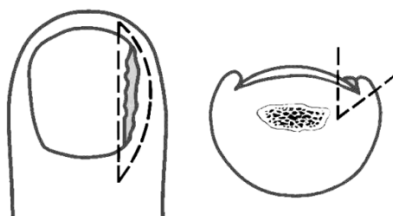


Рис. 1 Объем удаляемых тканей при лазерохирургическом лечении вросшего ногтя

Затем расфокусированным лучом лазера иссекали патологические грануляции и обрабатывали воспалительно измененные ткани ногтевого ложа. Глубина обработки раны лазерным лучом достигала надкостницы ногтевой фаланги.

В зависимости от способа лечения послеоперационной раны больные были поделены на две группы. В основной группе (31 больной) после лазерохирургической обработки рану лечили по разработанной нами методике, используя лечебные формы озона и интерактивные повязки.

Сразу после операции, также как и в последующие 3-5 суток (т.е. в 1-ю фазу раневого процесса), рану промывали озонированным физиологическим раствором, с концентрацией озона 6-8 мг О<sub>3</sub>/л. Затем рану в специальном полиэтиленовом сапожке обрабатывали озоно-кислородной газовой смесью, содержащей 30-40 мг О<sub>3</sub>/л (рис. 2). Озоновую обработку завершали наложением сорбирующей альгинатной повязки «Urgosorb».

Во 2-й фазе раневого процесса (фаза регенерации и пролиферации) рану промывали озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 4-6 мг/л и в течение 2-3-х суток накладывали липидо-коллоидную повязку с Ag – «Urgotul S Ag».

В 3-й фазе раневого процесса (фаза эпителизации и ремоделирования) на рану накладывали повязку с озоновым маслом фирмы «Медозон». Повязки в 1-й фазе меняли ежедневно, а во 2-й и 3-й фазах через день.

Во второй группе (32 пациента) послеоперационную рану обрабатывали 5% раствором перманганата калия. Заживление происходило под струпом.

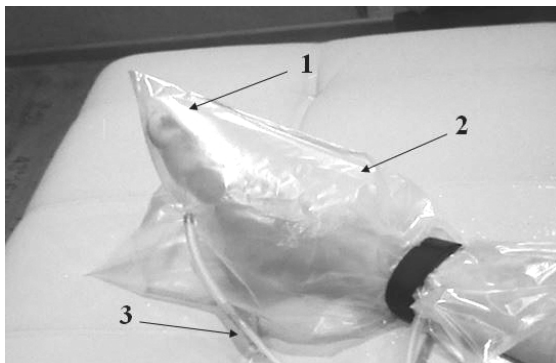


Рис. 2. Обработка послеоперационной раны озоно-кислородной смесью в специальном полиэтиленовом сапожке. 1 – локализация послеоперационной раны; 2 – полиэтиленовый сапожок; 3 – магистраль для подачи озоно-кислородной газовой смеси

При сравнении результатов лечения в группах больных использовали данные клинического наблюдения (боль, повышение температуры тела), динамику местных изменений состояния раны и сроки заживления. Вместе с этим проводили бактериологический мониторинг степени инфицированности ран, гистоморфологическое исследование тканей околоногтевого валика и цитологическую оценку течения раневого процесса.

Материалом для бактериологического исследования явились биоптаты околоногтевого валика и раневое отделяемое. Забор раневого материала осуществляли с помощью ватного тампона, а также использовали биоптаты из стенок ран, что позволяло не только выделить возможные патогены, но и проводить количественную оценку микробной обсемененности. Степень бактериальной контаминации оценивали по числу колоний образующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в одном грамме ткани или в 1 мл раневого отделяемого выраженному в lg КОЕ/г или мл. Бактериологическое исследование выполняли сразу после обработки CO<sub>2</sub>-лазером по общепринятой методике и на 3, 5, 7 и 10 сутки после операции. Для транспортировки взятых проб использовали коммерческие транспортные системы, обеспечивающие жизнеспособность и стабильность количественного состава бактерий в образце в течение 24-48 часов. Микробиологическое исследование выполнялось в многопрофильной лаборатории «БИОН», г. Москва. Идентификацию исследуемых культур проводили на основании морфо-тинкториальных, культуральных и биохимических свойств. При этом мы учитывали, что само по себе обнаружение в ране бактерий не может служить подтверждением наличия раневой инфекции. Наиболее важным критерием инфекционного процесса в ране является клиническая картина. Выделение микроорганизма (или ассоциации) на фоне отека, гиперемии и болевой реакции в ране свидетельствовали в пользу его биологической значимости.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведен бактериологический анализ 378 образцов раневого отделяемого перед лазерохирургической обработкой вросшего ногтя и в различные сроки послеоперационного периода. При этом выделена и идентифицирована 81 культура микроорганизмов 18 различных видов. Видовой состав микроорганизмов в процентном соотношении представлен в табл. 2.

Изначально микрофлора была представлена преимущественно грамположительными микроорганизмами, наиболее часто выделялись штаммы *S. aureus* – 55,6%. В 32% наблюдений микрофлора выделена в виде ассоциаций из двух и трех микроорганизмов.

После иссечения CO<sub>2</sub>-лазером вросшей ногтевой пластинки и патологических грануляций в области ногтевого ложа у 11 (17,5%) пациентов в раневом отделяемом и биоптатах раны выявляли рост микроорганизмов, в основном *S. aureus*, микробное число которого составляло 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> КОЕ/в 1 г ткани.

Во второй (контрольной) группе больных при повторных посевах отделяемого и биоптатов послеоперационной раны на 3-7 сутки, микрофлора выделена у 19 больных. При этом микроорганизмы были представлены преимущественно одной и той же культурой с нарастающим титром, достигающим изначальной степени обсемененности к 9-10 суткам в 6 наблюдениях. Положительные результаты посева у пациентов этой группы были обусловлены персистенцией *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Эти результаты свидетельствовали о реинфекции, что определяло длительное заживление послеоперационных ран (до 18-21 сут.).

Таблица 2. Видовой состав микроорганизмов, выделенных до лечения у пациентов с вросшим ногтем

№	Вид микроорганизма	Абсолютное число	%
1	<i>Staphyl. aureus</i>	45	55,6
2	<i>Staphyl. haemolyticus</i>	5	6,2
3	<i>Staphyl. simulans</i>	4	5,0
4	<i>Staphyl. epidermidis</i>	6	7,4
5	<i>Pseudomonas putida</i>	2	2,5
6	<i>Staphyl. carnosus</i>	2	2,5
7	<i>Enterococcus faecium</i>	3	3,7
8	<i>E. coli</i>	2	2,5
9	<i>Staphyl. intermedius</i>	2	2,5
10	<i>Stenotrophomeus</i>	1	1,2
11	<i>Rizobius radiate</i>	1	1,2
12	<i>Pasteurella canis</i>	1	1,2
13	<i>Corinebact</i>	1	1,2
14	<i>Staphyl. agalactiae</i>	4	4,9
15	<i>Aspergilla</i>	1	1,2
16	<i>Actinobac. lwofii</i>	1	1,2
Всего:		81	100

В основной группе больных микрофлора из биоптатов тканей не выявлялась (рис. 3). Вместе с этим отмечали клинически положительное влияние разработанного метода лечения: быстрее купировались боли в послеоперационной ране и устранился отек околоногтевого валика.

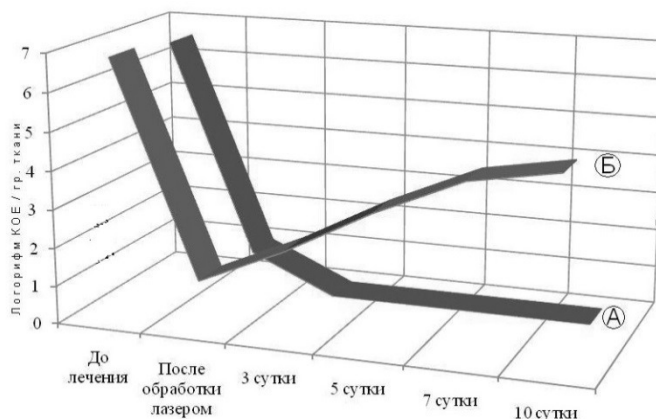


Рис. 3. Динамика бактериальной контаминации раны в процессе лечения.  
А – основная группа; Б – контрольная группа

В короткие сроки (на 3-4-е сутки после операции) отмечали очищение раны от некротических масс, и раневой процесс переходил во 2-ю фазу, о чем свидетельствовало появление жизнеспособных грануляций и краевой эпителизации. При этом менялся характер цитограмм раневых мазков-отпечатков. Как правило, дегенеративно-воспалительная картина трансформировалась на воспалительно-регенераторный тип, о чем свидетельствовало увеличение в мазках-отпечатках количества лимфоцитов, макрофагов и появление фибробластов. В контрольной группе переход раневого процесса во 2-ю фазу происходил на 2-3 дня позже, на что указывал анализ данных цитологического исследования. Так, дегенеративно-воспалительный тип цитограмм сохранялся на 5–7-е сутки после операции у 26 (81%) пациентов.

У больных основной группы купирование болевого синдрома отмечено уже на 2-3 сутки, вместо 6-8 суток у больных контрольной группы. Средние сроки гранулирования раны с активной краевой эпителизацией составили  $6,1 \pm 0,9$  суток ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе данный показатель был больше и составил  $10,4 \pm 1,3$  суток ( $p < 0,05$ ). Продолжительность заживления ран в основной группе пациентов составляла на 4-6 суток меньше, чем в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют, что основным возбудителем гнойно-воспалительного процесса в области околоногтевого валика при вросшем ногте является *S. aureus*. Обработка послеоперационной раны CO<sub>2</sub>-лазером не обеспечивает деконтаминацию раны, что является причиной персистенции микроорганизмов, повышения риска реинфицирования и увеличения сроков заживления.

Применение разработанной технологии лечения с использованием лечебных форм озона и интерактивных повязок позволяет значительно повысить лечебный эффект CO<sub>2</sub>-лазера и способствует активизации процессов заживления послеоперационной раны.

## Выводы

1. Основным инфекционным возбудителем гнойного воспаления при вросшем ногте является *S. aureus*.
2. После лазерохирургической обработки вросшего ногтя в 17,7% наблюдений из раны высеваются микроорганизмы.
3. Разработанная технология применения лечебных форм озона и интерактивных повязок ускоряет течение всех фаз раневого процесса и способствует сокращению на 5-7 суток сроков заживления послеоперационных ран.
4. Полученные клинико-лабораторные результаты позволяют рекомендовать разработанный метод в лечении ран при лазерохирургии вросшего ногтя.

## Литература

1. Боспаев Б.И., Турушев А.А., Памурзин Л.Г., Жармагамбетов С.Ж. Эффективность лечения гнойных заболеваний мягких тканей лазерным лучом // Здравоохранение Казахстана. – 1996. – №5. – С. 59.
2. Булынин В.И., Ермакова А.И., Глухов А.А., Мошуров И.П. Лечение ран с использованием потока озонированного раствора под высоким давлением // Хирургия. – 1998. – №8. – С. 23-24.
3. Войтенко Н.К., Лобанов В.В., Довганев Ю.С. Лазеры в комплексном лечении гнойных ран и трофических язв // Здравоохранение Белоруссии. – 1985. – №11. – С. 60-62.
4. Войтенко Н.К., Зильберг В.М., Лобанов В.В., Довгалеи Ю.С. Действие лазерного излучения на микрофлору ран // Вестн. хирургии. – 1981. – №4. – С. 76-79.
5. Квицинская Н.А., Зайцев А.Б., Лебедев М.Ю. Клинико-лабораторные показатели течения раневого процесса на фоне местной озонотерапии // Казанский мед. журнал. – 2007. – №4. – С. 223.
6. Лебянов А.Д., Жинко Ю.Н., Логоватовский О.В. Результаты использования физико-химических методов и интерактивных повязок в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы // Актуальные вопросы неотложной и восстановительной хирургии. – Красноярск, 2011. – С. 208-210.
7. Лебянов А.Д., Логоватовский О.В., Жинко Ю.Н., Лейднер Е.К., Соколовский С.А. Использование физико-химических методов и интерактивных повязок в лечении тяжелых гнойных заболеваний мягких тканей // Ozonoterapia. – 2009. – V.3, N1. – P. 208-211.
8. Малков И.С., Коробков В.Н. Лечение вросшего ногтя // Казанский мед. журнал. – 2002. – №4. – С. 303-304.
9. Николаева Е.А. Сравнительный анализ хирургического лечения рецидивных и осложненных форм вросшего ногтя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – В. Новгород, 2005. – 19 с.
10. Седов Ю.А., Гвинашвили Г.Г. Влияние CO<sub>2</sub>-лазера на микробную флору гнойных ран // Мат. науч.-практ. конф. врачей России, 2006 г. – Тверь, 2006. – С. 106-107.
11. Шулуто А.М., Огманов Э.Г. Возможности средств термической энергии при лечении хирургических инфекций мягких тканей // Анн. хирургии. – 2008. – №1. – С.14-17.

## Информация об авторах

Лебянов Аркадий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Листратенков Кирилл Викторович – хирург Центра лазерной хирургии «АМГ-Эстетлик», Москва. E-mail: hypoxia@yandex.ru



УДК [576,311,347:612.617,6:614,876] 0,29,9

## ОТСРОЧЕННЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО $\gamma$ -ОБЛУЧЕНИЯ

© Аль Меселмани М.А.<sup>1</sup>, Евсеев А.В.<sup>2</sup>, Шабанов П.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

<sup>2</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

**Резюме:** В опытах на крысах изучена морфология семенников крыс в разные сроки (3, 10, 90-е сутки) после общего однократного  $\gamma$ -облучения (0,5 и 1,0 Гр). Выявлены элементы деструкции канальцевого аппарата семенников (3-10-е сутки после облучения) и признаки последующего восстановления их структуры (90-е сутки). Сделан вывод, что признаки восстановления структуры и функции семенников выявляются после однократного  $\gamma$ -облучения лишь через 3 мес. При этом исчезают признаки отека стромы семенников, происходит частичное восстановление поврежденного радиацией сперматогенного эпителия.

**Ключевые слова:** семенники,  $\gamma$ -облучение, семенные канальцы, сперматогенный эпителий, крысы

## DELAYED PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN TESTES OF EXPERIMENTAL RATS FOLLOWING SINGLE $\gamma$ -IRRADIATION

Al Meselmany M.A.<sup>1</sup>, Evseyev A.V.<sup>2</sup>, Shabanov P.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5

<sup>2</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

**Summary:** Morphology of spermatocytes has been studied in the rat testes in different periods (days 3, 10, 90) following a single external  $\gamma$ -irradiation (doses 0.5 and 1.0 Gy). Investigations revealed elements of destruction in tubule apparatus of the testis (in 3-10 days after irradiation) and the signs of the following recovery of their structure (Day 90). It can be concluded that the signs of structure and function recovery of the rat testes were registered only in 3 months after a single external  $\gamma$ -irradiation. The signs of testis stromal oedema disappeared, and radiation damaged spermatogenic epithelium partially recovered.

**Key words:** testes,  $\gamma$ -radiation, seminal ducts, spermatogenic epithelium, rats

## Введение

Общеизвестно, что гонады обладают высокой чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения. Половые железы, наряду с костным мозгом, отнесены к 1-й группе критических органов облучения. Наиболее чувствительными к радиации клетками семенников являются сперматогонии, в то время как наиболее устойчивыми – сперматозоиды [11, 13]. После облучения в умеренных дозах способность мужчин к воспроизведению потомства снижается не сразу, так как сперматозоиды остаются сравнительно подвижными. Если же повреждены все сперматогонии, то вскоре наступает полная стерильность. Установлено, что облучение в дозе 0,1 Гр через 1 год приводит к достоверному снижению количества сперматозоидов. Важно отметить, что не все клетки семенников одинаково чувствительны к облучению. Особо чувствительными, как установлено, являются клетки Сертоли и Лейдига [17, 22]. Острое и хроническое облучение приводит к постепенному снижению массы семенников, уменьшению веса придатков, семенных пузырьков, простаты и количества спермы [1, 13]. Возникает дисбаланс в соотношении сперматогенных и половых клеток, изменение в них содержания ДНК, снижение числа зрелых половых клеток в придатках семенников, дискоординация биоэнергетического метаболизма в исследуемых тканях [12]. Выявленные нарушения показателей репродуктивной системы у крыс-самцов в отдаленные сроки после внешнего хронического облучения в дозе 1,0 Гр указывают на серьезность риска радиационного воздействия во время полового созревания [1, 4, 6]. Кроме того, показано, что облучение семенников мышей, крыс, обезьян и мужчин одинаково сокращает дифференцировку сперматогоний. Доказано, что самым выраженным и опасным эффектом радиации на семенники является элиминация дифференцировки сперматогоний, сопровождаемая сокращением сроков развития сперматогенных клеток [19].

Некоторые авторы рассматривают семенники и процесс сперматогенеза как универсальную биологическую тест-систему, позволяющую оценивать воздействие различных видов облучения. В ходе этих опытов отмечено, что показателем выраженности радиационного поражения организма могут служить изменения морфофункционального состояния репродуктивной системы [1, 4]. Структура семенников млекопитающих характеризуется присутствием двух функциональных компонентов – семенных канальцев и межтубулярной ткани. Интерстициальная ткань включает свободную соединительную ткань, расположенную между канальцами. Небольшие скопления клеток Лейдига замечены в строме. Изнутри на стенке слое семенных канальцев – клетки Сертоли, которые продвигают зародышевые клетки в просвет канальца, а также выполнять транспортную, трофическую, регуляторную функция для созревающих клеток сперматогенного ряда. Сперматогонии, являющиеся наиболее удаленными сперматогенными клетками, располагаются в эпителиосперматогенном слое семенных канальцев, являясь наименее дифференцированными из сперматогенных клеток. Эти клетки почти непрерывно находятся в состоянии митоза [10].

Количественный анализ состояния сперматогенеза крыс через 6,5 мес. после внешнего их облучения в дозе 1 Гр свидетельствовал о снижении индекса сперматогенеза и числа половых клеток. Авторы оценивали состояние сперматогенеза семенников на гистопрепаратах по ряду количественных морфологических критериев – по числу извитых семенных канальцев, не содержащих половых клеток [19].

Данные литературы показали, что эффекты внешнего облучения на морфологию ткани семенников изучены в недостаточной мере. Тем не менее, результаты морфометрического анализа семенников позволили оценить изменения, происходящие в семеноносном эпителии зрелых животных в ответ на воздействие радиации. Было установлено, что эти изменения, как правило, обратимы, а также, что низкодозовое облучение не вызывает грубых повреждений клеток с сохранением их способности к восстановлению [21]. Причём установлено, что степень повреждения эпителиальных клеток зависит не только от дозы воздействия, но также и от возраста животных [10].

Таким образом, анализ данных литературы говорит о том, что к настоящему моменту нежелательные эффекты внешнего радиационного воздействия на организм в целом и семенники в частности изучены в достаточной мере. Однако морфологические изменения ткани семенников при малых и средних дозах облучения не достаточно изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических изменений семенников беспородных белых крыс после однократного  $\gamma$ -облучения.

## Методика

Экспериментальное исследование проводили на 60 беспородных половозрелых белых крысах-самцах, исходной массой 200-220 г. При этом соблюдались все требования нормативных актов, принятых в международной практике лабораторного животноводства [Хельсинкская Декларация по гуманному обращению с животными (1975 г., пересмотр. в 1993 г.), Директивы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986 г.)]. Экспериментальных животных делили на 7 групп. Контрольная группа (К, n=8) и подопытные группы. Животных опытных групп облучали однократно с помощью установки «ИГУР-1». Доза облучения составляла 0,5 и 1,0 Гр (мощность 0,92 Гр/мин). В соответствии со сроками забоя (декапитация) крыс делили на 6 групп. В 1-ю группу вошли животные декапитированные через 3 суток послеоблучения в дозе 0,5 Гр (0,5/3, n=10). Во 2-ю группу – через 10 суток после облучения в дозе 0,5 Гр (0,5/10, n=8). В 3-ю группу – через 90 суток после облучения в дозе 0,5 Гр (0,5/90, n=8). В 4-ю группу – через 3 суток после облучения в дозе 1 Гр (1,0/3, n=10). В 5-ю группу – через 10 суток после облучения в дозе 1 Гр (1,0/10, n=8). В 6-ю группу – через 90 суток после облучения в дозе 1 Гр (1,0/90, n=8).

В параллельных морфологических исследованиях семенники облученных животных фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали парафином. Далее готовили гистологические срезы толщиной 6-7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, с помощью световой микроскопии проведены морфометрические исследования ткани семенников. В срезах подсчитывали количество извитых семенных канальцев, определяли типы канальцев. Количественную оценку состояния сперматогенеза проводили в 100 поперечно срезанных извитых канальцах семенников крыс. Извитые семенные канальцы по степени деструкции сперматогенного эпителия подразделяли на 5 типов [3, 7]. К I типу были отнесены извитые канальцы с нормальным строением, содержащие клетки разной степени дифференцировки,

располагавшиеся концентрически в соответствии со стадиями развития. Ко II типу – каналцы с признаками лёгких нарушений структуры сперматогенного эпителия. К III типу – каналцы, имеющие выраженные повреждения сперматогенного эпителия. К IV типу извитых каналцев были отнесены опустошённые каналцы. V тип – каналцы с незавершённым сперматогенезом, но без признаков дегенерации половых клеток [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica for Windows 5.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали (табл. 1), что с момента облучения крыс в дозах 0,5 и 1,0 Гр в семенниках уже через 3-е суток (группы 0,5/3 и 1,0/3) и 10 суток (группы 0,5/10 и 1,0/10) количество извитых каналцев в поле зрения существенно снижалось по сравнению с контролем (К).

Таблица 1. Содержание семенных каналцев с различной степенью нарушения сперматогенеза в семенниках крыс на 3-и, 10-е и 90-е сутки после однократного облучения крыс в дозах 0,5 и 1,0 Гр

№ группы	Количество каналцев в п/з (ув. 10×10)	Количество каналцев I типа (%)	Количество каналцев II типа (%)	Количество каналцев III типа (%)	Количество каналцев IV типа (%)	Количество каналцев V типа (%)
К	40,5±0,6	77,0±2,9	20,5±1,0	1,9±0,4	0,6±1,1	0
0,5/3	28,3±0,8*	0	2,8±0,1*	95,8±1,6*	1,5±0,1	0
0,5/10	28,7±0,3*	2,0±0,6*	6,8±0,9*	86,3±2,3*	5,0±0,5	0
0,5/90	40,1±0,6	25,5±0,9*	49,3±2,6*	14,3±1,7*	9,0±0,2*	2,0±0,1
1,0/3	20,5±0,3	0	2,3±0,1*	93,8±1,5*	3,8±0,5	0
1,0/10	20,3±0,6*	1,6±0,4*	3,3±0,4*	82,3±3,9*	12,7±1,3*	0
1,0/90	40,5±0,5	38,3±1,9	40,8±1,9	12,3±0,6	9,0±0,3	1,8±0,2

Следует отметить, что по истечении выбранного для исследования периода, т.е. через 90 суток после облучения крыс в дозах 0,5 и 1,0 Гр (группы 0,5/90 и 1,0/90) количество семенных каналцев в поле зрения достоверно не отличалось от исходного значения – в контроле 40,5±0,6 (рис. 1-А, Б).

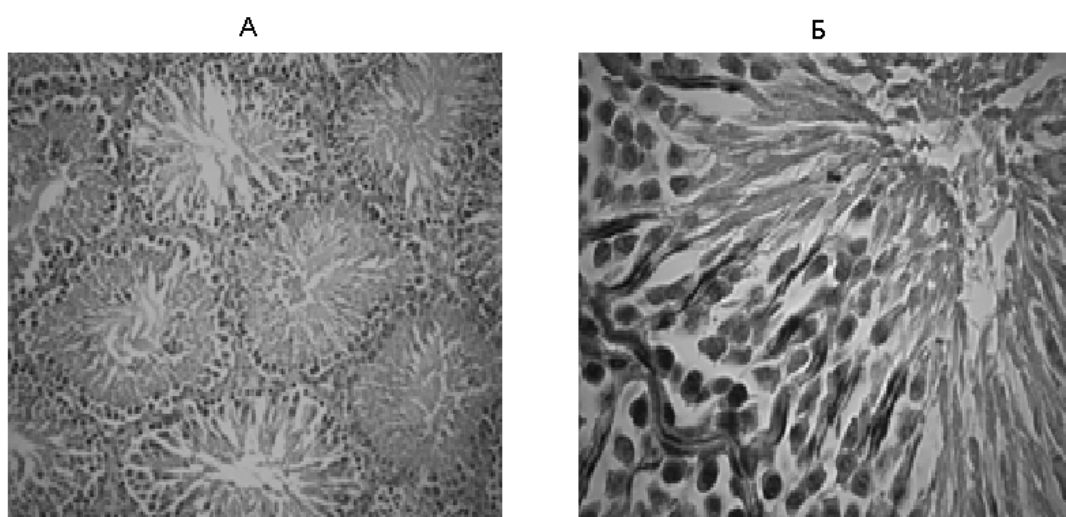


Рис. 1. Срез ткани семенников крыс контрольной группы: А – ув. 15×10; Б – ув. 15×40

Снижение количества семенных каналцев у животных, относящихся к группам 0,5/3 и 0,5/10, было обусловлено, преимущественно, развитием отёка межканалцевой стромы семенников, в результате чего в изученных срезах многие каналцы оказались разъединёнными и размещались группами. Снабжающие их кровеносные сосуды при этом выглядели расширенными и полнокровными. Изредка каналцы располагались отдельно друг от друга.

Было установлено, что изменения состояния сперматогенного эпителия канальцев семенников крыс выявлялись уже по прошествии 3-х суток после облучения в дозах 0,5 и 1,0 Гр. Из табл. I видно, что в семенниках животных групп 0,5/3 и 1,0/3 обнаруживались извитые канальцы II, III и IV типов и практически отсутствовали извитые канальцы с нормальным строением (I тип). Однако наибольший процент канальцев в указанных группах был представлен канальцами III типа с выраженными повреждениями сперматогенного эпителия. Они составляли  $95,8 \pm 1,6\%$  у животных группы 0,5/3 и  $93,8 \pm 1,5\%$  у животных группы 1,0/3 по сравнению с  $1,9 \pm 0,4\%$  в контроле (табл. 1).

Морфологически в канальцах III типа присутствовали дегенеративные изменения со стороны большего количества сперматид и сперматоцитов. В этих клетках нередко отмечали множественную вакуализацию цитоплазмы. Отдельные клетки содержали гиперхромное ядро. При этом большинство половых клеток находилось в состоянии лизиса (рис. 2).

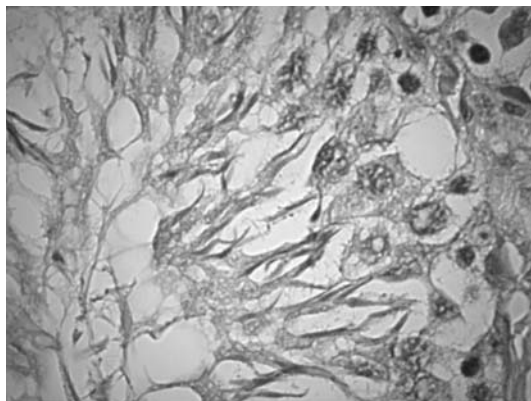


Рис. 2. Сперматогенный эпителий канальца III типа с признаками дегенерации половых клеток (ув. 15×40)

Границы между клетками сперматогенного эпителия в канальцах III типа часто теряли свою чёткость. Многие клетки утрачивают связь с sustentocитами – поддерживающими клетками, в связи с чем наблюдалось их выпадение в просвет канальцев, где в последующем происходил лизис их ядерного аппарата. Следует отметить, что последнее вполне могло быть связано с непосредственным влиянием радиации на структуру межклеточных контактов сперматогенного эпителия [1, 3, 8, 9]. На месте погибших таким образом сперматоцитов в эпителии канальцев нередко возникали полости округлой формы.

В ряде случаев наблюдали заполнение просветов извитых канальцев III типа клеточным детритом, состоящим из погибших клеток сперматогенного эпителия – сперматозоидов, сперматогоний и сперматоцитов. В некоторых канальцах отмечали появление «семенных шаров» – крупных структур с множественными, часто пикнотичными ядрами или их фрагментами с интенсивно окрашенной цитоплазмой (рис. 3). «Семенные шары», как известно, образуются за счёт слияния сперматид в сперматогенном эпителии и в ходе последующего отторжения их в просвет канальцев [5].

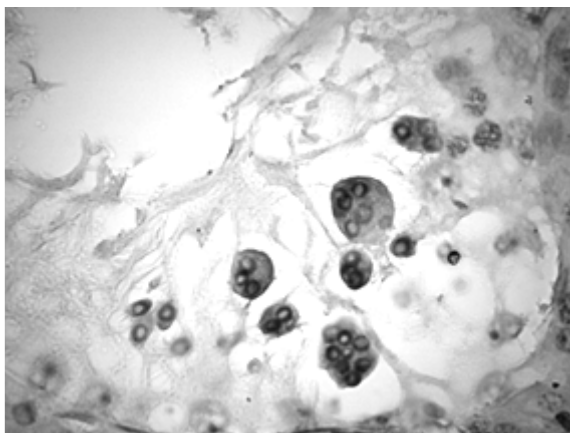


Рис. 3. «Семенные шары» в стенке семенного канальца III типа (ув. 15×40)

Несмотря на высокую устойчивость к радиации эпителиальных клеток сперматогенного эпителия в сравнении с мужскими половыми клетками [13, 14, 16], в некоторых канальцах III типа наблюдали изменения структуры sustentоцитов. Многие из sustentоцитов теряли часть своей цитоплазмы, которая отторгалась в просвет канальцев вместе с дегенеративно изменившимися сперматоцитами, сперматидами и сперматозоидами. Часть клеток сперматогенного эпителия оставалась прикрытой цитоплазмой поддерживающих клеток, что, как известно, крайне важно для реализации их барьерной функции [17]. Процентное содержание канальцев II типа после облучения животных в дозах 0,5 и 1 Гр по завершении 3-х суток опыта было существенно ниже показателей контрольной группы ( $20,5 \pm 1,0\%$ ). Так, в семенниках группы 0,5/3 их процент составил всего  $2,8 \pm 0,1$ , а у животных группы 01,0/3 –  $2,3 \pm 0,1\%$ .

Как отмечалось ранее, ко II-му типу были отнесены канальцы с лёгкими нарушениями сперматогенеза, которые проявлялись деструктивными изменениями в отдельных клетках. Отмеченные деструктивные изменения в указанных канальцах характеризовались, прежде всего, изменениями структуры ядерного аппарата мужских половых клеток (кариорексис, кариопикноз, кариолизис). Спустя 10 суток с момента воздействия на животных проникающей радиации в обеих использованных дозах облучения (группы 0,5/10 и 1,0/10) в срезах семенников крыс обнаруживали канальцы 4-х типов – I, II, III и IV (рис. 4). Однако канальцы с нормальным строением (I тип) и с признаками лёгкого нарушения сперматогенеза (II тип) на этом этапе эксперимента встречались заметно реже, чем в группе контроля.

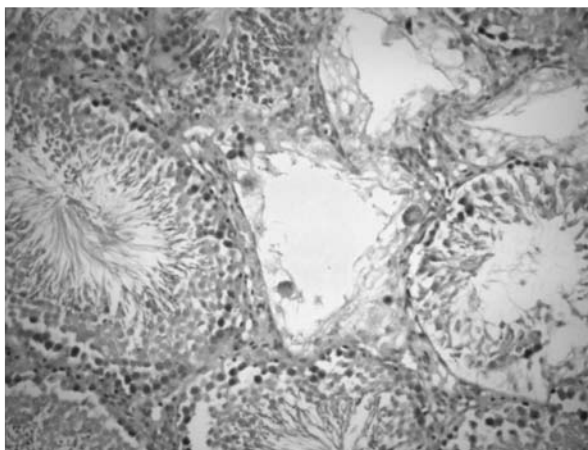


Рис. 4. Срез ткани семенников через 10 суток после облучения.  
На срезе обнаруживаются семенные канальцы I, II, III и IV типов (ув.  $15 \times 10$ )

Так, у животных группы 0,5/10 канальцы I типа составляли всего  $2,0 \pm 0,6\%$  против  $77,0 \pm 2,9\%$  в контроле, а канальцы II типа –  $6,8 \pm 0,9\%$  против  $20,5 \pm 1,0\%$ . У животных группы 1/10 соответственно канальцы I типа составляли  $1,6 \pm 0,4\%$ , а канальцы II типа –  $3,3 \pm 0,4\%$ .

Следует отметить, что к концу 10-х суток в срезах семенников преобладали, значительно превышая показатели контроля, канальцы III типа. В частности, для животных группы 0,5/10 процент этих канальцев составил  $86,3 \pm 2,3$ , а для животных группы 1,0/10 –  $82,3 \pm 3,9\%$ . Данные показатели, как видно из табл. 1, демонстрировали тенденцию к уменьшению доли канальцев III типа с конца 3-х по 10-е сутки эксперимента.

В ходе этой части исследования было установлено, что по истечении 10-ти суток с момента однократного  $\gamma$ -облучения крыс в дозах 0,5 и 1 Гр процент канальцев IV типа в срезах семенников существенно возрастал по сравнению с контролем. Например, для животных группы 0,5/10 он составил  $5,0 \pm 0,5\%$ , а для животных группы 1,0/10 –  $12,7 \pm 1,3\%$  против  $0,6 \pm 0,1\%$  в контроле.

К IV типу извитых канальцев были отнесены опустошённые извитые семенные канальцы, диаметр которых был в нескольких раз меньше диаметра канальцев других типов (рис. 5). Пристеночно во многих канальцах данного типа сохранялась часть sustentоцитов и небольшое количество сперматогоний. Причём поддерживающие клетки были лишены большей части своей цитоплазмы и уплощены.

В соответствии с полученными данными морфологического исследования, можно предположить, что отсутствие канальцев I типа в семенниках животных групп 0,5/3 и 1,0/3 свидетельствует о

формировании серьезных деструктивных изменений структуры сперматогенного эпителия к концу 3-х суток с момента облучения животных, как в дозе 0,5 Гр, так и в дозе 1 Гр. Тем не менее, появление в семенниках крыс, относящихся к опытным группам 0,5/10 и 1,0/10, по сравнению с группами 0,5/3 и 1,0/3, канальцев с нормальным строением (I тип), увеличение процентного содержания канальцев II типа, наряду со снижением процента канальцев III типа, свидетельствовало о тенденции к улучшению состояния сперматогенного эпителия к 10 суткам эксперимента.

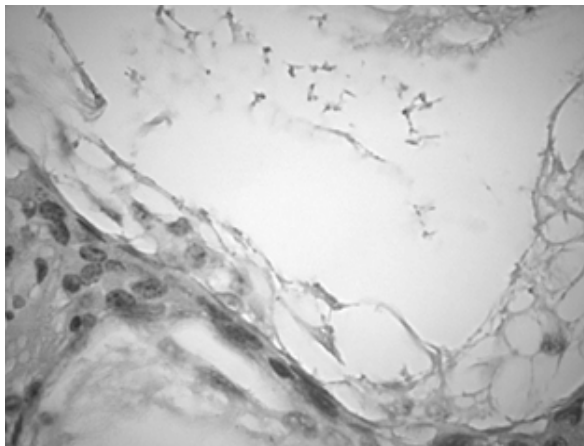


Рис. 5. Опустошённый семенной каналец IV типа (ув. 15×40)

Спустя 90 суток с момента облучения животных в дозах 0,5 и 1 Гр (группы 0,5/90 и 1,0/90) морфологическая картина резко менялась. И хотя в срезах семенников крыс можно было обнаружить канальцы всех типов, канальцы I и II типов составляли абсолютное большинство. Однако в отличие от показателя контроля, в семенниках животных группы 0,5/90 достоверно преобладали канальцы типа II. Они составляли  $49,3 \pm 2,6\%$ . Канальцы же I типа у животных данной группы составляли всего  $25,5 \pm 0,9\%$  по сравнению с контрольными  $77,0 \pm 2,9\%$ .

В свою очередь у крыс, облучённых в дозе 1 Гр, спустя 90 суток (группа 1,0/90) в семенниках также наблюдали восстановление процентного содержания канальцев с нормальным строением. Не смотря на то, что процент канальцев I типа в указанной группе на этом этапе эксперимента всё ещё не достигал уровня контроля и был примерно вдвое ниже этой величины, но в сравнении с показателями, полученными во всех остальных группах животных, он был наиболее высоким, составляя  $38,3 \pm 1,9\%$ . Также было отмечено, что для животных группы 1,0/90 процент канальцев II типа ( $40,8 \pm 1,9$ ) был практически равен таковому для канальцев типа I.

Обращал на себя внимание тот факт, что через 90 суток после облучения животных в семенниках крыс значительно снижался процент канальцев III типа, который достоверно не отличался для крыс обеих групп. Следует отметить, что спустя 3 и 10 суток после облучения животных в указанных дозах, в их семенниках канальцы III типа составляли абсолютное большинство.

Известно, что появление канальцев V типа (канальцы с незавершенным сперматогенезом, но без признаков дегенерации половых клеток) также является подтверждением начала восстановительных процессов в семенниках. В наших опытах у животных опытных групп 0,5/3; 1,0/3; 0,5/10 и 1,0/10 канальцы данного типа отсутствовали (табл. 1). Через 90 суток с момента облучения (группы 0,5/90 и 1,0/90) канальцы V типа в семенниках составляли уже соответственно  $2,0 \pm 0,1$  и  $1,8 \pm 0,2\%$  (рис. 6).

Согласно результатам выполненного исследования,  $\gamma$ -облучение крыс в дозах 0,5 и 1,0 Гр, приводит к снижению количества семенных канальцев в семенниках уже через трое суток (группы 0,5/3 и 1,0/3) с момента облучения. Эффект облучения зависит от дозы. Следует отметить, что снижение количества семенных канальцев было обусловлено в этих опытах, преимущественно, развитием отёка межканальцевой стромы семенников.

Также было установлено, что в семенниках указанных групп животных имелись в наличие канальцы II, III и IV типов и практически отсутствовали канальцы с нормальным строением, т.е. типа I. Наибольший процент канальцев был представлен канальцами III типа, в которых отмечали многочисленные повреждения сперматогенного эпителия. Причём многие сперматоциты теряли связь с sustentоцитами, из-за чего наблюдалось их выпадение в просвет канальцев с последующим лизисом ядерного аппарата. Такие нарушения, согласно мнению некоторых

авторов, могли быть вызваны непосредственным влиянием облучения на структуру межклеточных контактов [1, 3, 8]. Несмотря на высокую устойчивость к радиации эпителиальных клеток сперматогенного эпителия по сравнению с мужскими половыми клетками [13, 14], в некоторых канальцах наблюдали изменения структуры sustentоцитов. Также в канальцах III типа отмечали появление «семенных шаров» – крупных структур с множественными ядрами. «Семенные шары», как известно, образуются за счёт слияния сперматид в сперматогенном эпителии с последующим их отторжением в просвет канальцев [5]. Морфологически в канальцах III типа присутствовали дегенеративные изменения со стороны большего количества сперматид и сперматоцитов. В этих клетках, как правило, отмечали выраженную вакуолизацию цитоплазмы. При этом большинство половых клеток находилось в состоянии лизиса.

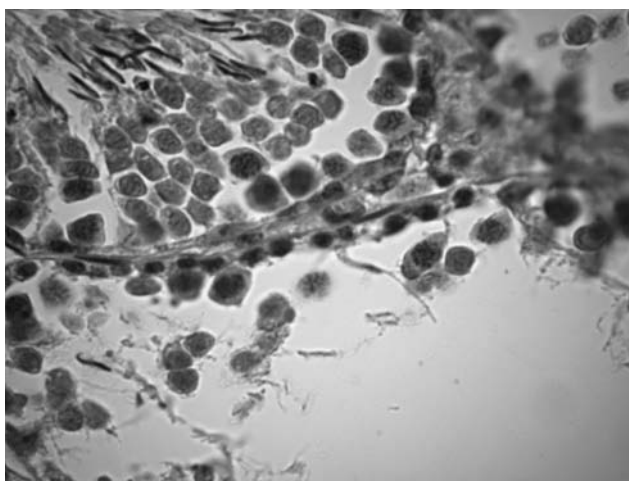


Рис. 6. Стенка семенного канальца V типа с незавершённым сперматогенезом без признаков дегенерации половых клеток (ув. 15×40)

Ко II-му типу были отнесены канальцы с лёгкими нарушениями сперматогенеза, проявлявшимися деструктивными изменениями в отдельных клетках.

Спустя 10 суток с момента облучения у животных, относящихся к группам 0,5/10 и 1,0/10, (т.е., получивших дозы 0,5 и 1,0 соответственно) в срезах семенников крыс обнаруживали канальцы 4-х типов – I, II, III и IV. Однако канальцы I типа (нормальные) и II типа (с лёгкими нарушениями) встречались значительно реже, чем в группе контроля. Следует отметить, что на этом этапе эксперимента в образцах ткани семенников всё ещё преобладали канальцы III типа. В частности, для животных группы 0,5/10. Тем не менее, тенденция, демонстрирующая уменьшение доли канальцев III типа к 10-м суткам эксперимента по сравнению с 3-ми сутками, становилась отчётливой.

К IV типу извитых канальцев были отнесены опустошённые семенные канальцы, диаметр которых был в нескольких раз меньше диаметра канальцев прочих типов. Как было установлено, по истечении 10-и суток с момента однократного  $\gamma$ -облучения крыс в дозах 0,5 и 1 Гр процент канальцев IV типа в срезах семенников по сравнению с контролем начинал увеличиваться.

Анализ полученных в ходе морфологической части работы данных позволил высказать предположение об активации в семенниках с 10-х по 90-е сутки после однократного общего  $\gamma$ -облучения комплекса компенсаторно-приспособительных процессов и восстановительных реакций. Тем не менее, следует отметить, что у животных опытных групп 0,5/90 и 1,0/90 восстановление сперматогенного эпителия канальцев семенников не достигало контрольных показателей.

Данные литературы и собственные результаты изучения эффектов ионизирующего излучения на морфологию тестикул позволили сделать заключение, что все стадии сперматогенеза являются чувствительными к малым дозам радиации. Так, под воздействием ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр уже через 12 часов после облучения отмечали аномально низкое число сперматогоний [21]. В последнее время было обнаружено, что разрушение мужских половых клеток в связи с воздействием низкодозового облучения обусловлено активацией апоптоза. Повышение апоптоза, например, отмечали среди сперматогоний типа B и сперматоцитов [2, 18]. Исследования других авторов [9, 14, 18] позволили обнаружить снижение количества семенных канальцев, содержания сперматогоний типа A и B, относящихся к категории высокочувствительных к радиации клеток, в

то время как сперматоциты, сперматиды, и сперматозоиды, как было установлено, обладают высокой радиорезистентностью [15, 21, 22]. Однако, по мнению ряда авторов, самыми радиочувствительными среди сперматогоний являются недифференцированные сперматогонии, также именуемые стволовыми клетками [16, 20, 22]. Доказано, что после воздействия  $\gamma$ -излучения в дозах порядка 0,9-3,0 Гр дифференциация сперматогоний полностью прекращается. Истощение сперматогоний в последующем закономерно отражается в снижении продукции сперматозоидов [9, 16, 20].

## Выводы

1. В семенниках крыс, подвергнутых воздействию однократного  $\gamma$ -излучения, проявлялись изменения микроструктуры гонад. Наиболее отчетливые патоморфологические изменения в семенниках крыс наблюдаются через 3-10 суток от момента облучения.
2. Сперматогенный эпителий извитых семенных канальцев крыс является высокочувствительной тканью к однократному ионизирующему облучению животных в дозах 0,5 и 1,0 Гр, что проявляется в выраженных морфологических нарушениях его структуры уже спустя 3-ое суток после облучения.
3. Компенсаторно-приспособительные реакции и процессы восстановления структур семенников крыс происходят по истечении 10 суток после облучения животных.
4. Спустя 90 суток после однократного общего облучения крыс в семенниках выявляются признаки восстановления их структуры и функции. Исчезают признаки отека стромы семенников, происходит частичное восстановление повреждённого радиацией сперматогенного эпителия.

## Литература

1. Верещако Г.Г. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы крыс-самцов после хронического низкоинтенсивного облучения в дозе 1,0 Гр // Радиация, биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №2. – С. 136-140.
2. Иванова Л.А. Возрастная зависимость адаптивных реакций репродуктивных органов мышевидных грызунов в условиях воздействия ионизирующего излучения различной интенсивности // «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии» 2-я науч. Междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рожд. проф. М.Г. Колпакова, Новосибирск, Академгородок, 15-17 окт. 2002 г., тез.докл. – Новосибирск, 2002. – С. 147.
3. Конопля Е.Ф., Федосенко О.Л. Отдаленные эффекты внешнего облучения репродуктивной системы половозрелых крыс-самцов // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 18. – С. 117-119.
4. Конопля Е.Ф., Верещако Г.Г., Ходосовская А.М. Закономерности радиационного поражения репродуктивной системы самцов при хроническом облучении // Радиация и Чернобыль, ближайшие и отдаленные последствия / Ин-т радиобиологии Нац. акад. наук Беларуси, ООН по вопр. образования, науки и культуры. Под общ.ред. Е.Ф. Конопля. – Гомель, 2007. – С. 105-110.
5. Котовский Е.Ф., Котовский Е.Ф., Шатманов С.Т. К вопросу о влиянии витамина А на семенники // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 1985. – Т.99, №5. – С. 626-628.
6. Попов Е.Г., Куц Ф.И., Белоусов О.Л. Влияние радиологической обстановки и экспериментального гипертиреозного состояния на показатели рецепции андрогенов в семенниках и предстательной железе крыс // Радиация, биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №1. – С. 86-91.
7. Семенов Н.В. Патоморфологическая картина семенников мышей при введении некоторых противоопухолевых антибиотиков и ее сравнительная оценка // Антибиотики. – 1984. – Т.29, №9. – С. 666-671.
8. Троян Э.И. Воздействие инкорпорированных радионуклидов на становление морфофункциональных свойств семенников потомства белых крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2000. – 20 с.
9. Botelho Cabral M.G, Hayashi H., Miraglia S.M. Histomorphometry of sexually immature albino rat testis after X-ray irradiation // Interciencia. – 1997. – V.22, N2. – P. 71-80.
10. Burger H.D. The testis / ed. H.G. Burger, D.M. deKretser. – New York, 1981. – P. 171-194.
11. Dirk G. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey // Biol. Reprod. – 2002. – V.66, N2. – P. 486-494.
12. Dobrzyńska M.M, Słowikowska M.G, Mikulska U. The change in reproductive ability of male mice exposed to vinblastine and X-rays // Roczn. Panst. Zakl. Higieny. – 2004. – V.55, N2. – P. 147-157.



13. Esfahani A.F. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with <sup>131</sup>I // Hellenic J. Nuclear Med. – 2004. – V.7, N1. – P. 52-55.
14. Gehlot P., Soyal D., Goyal P.K. Alteration sin oxidative stress in testes of Swiss albino mice by Aloe Vera leaf extract after gamma-irradiation // Pharmacology on-line. – 2007. – N1. – P. 359-370.
15. Kanatsu-Shinohara M. Functional assessment of self-renewal activity of male germ line stem cells following cytotoxic damage and serial transplantation // Biol. Reprod. – 2003. – V.68, N5. – P. 1801-1807.
16. Kangasniemi M., Huhtaniemi I., Meistrich M. Failure of spermatogenesis to recover despite the presence of a spermatogonia in the irradiated LBNF1 rat // Biol. Reprod. – 1996. – V.54, N6. – P. 1200-1208.
17. Lambrot R. High radiosensitivity of germ cells in human male fetus // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2007. – V.92, N7. – P. 2632-2639.
18. Liu Z. Remarkably high activities of testicular cytochrome c in destroying reactive oxygen species and in triggering apoptosis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2006. – V.103, N24. – P. 8965-8970.
19. Meistrich M.L. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation // J. Andrology. – 2000. – V.21, N3. – P. 464-469.
20. Meistrich M.L., Wilson G., Ye W.S. et al. Relations among hormonal treatments suppression of spermatogenesis and testicular protection from chemotherapy induced damaged // Endocrinol. – 1996. – V.137, N9. – P. 3823-3831.
21. Monesi V. Relation between X-ray sensitivity and stages of the cell cycle in spermatogonia of the mouse // Radiation Res. – 1962. – V.17, N6. – P. 809-838.
22. Wanga B. Effects of prenatal irradiation with accelerated heavy-ion beams on postnatal development in rats: III. Testicular development and breeding activity // Advances in Space Res. – 2007. – V.40, N4. – P. 550-562.

### **Информация об авторах**

*Аль Меселмани Моханад Али* – соискатель кафедры химии УО «Витебская Ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» (респ. Беларусь). E-mail: drmohanad@hotmail.com

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведующий отделом нейрофармакологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН им. С.В. Аничкова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 615. 015: 616-001.8

### **ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИПИРИДИНА**

© **Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В.**

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

**Резюме:** В обзоре представлены материалы экспериментального и клинического изучения лекарственных веществ, относящихся к производным гидроксипиридина. Дается подробная характеристика их антиоксидантных и антигипоксантных свойств. Основное внимание уделено фармакодинамике и клиническому применению лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), этилметилгидроксипиридина малат (этоксидол) и метилэтилпиридинол (эмоксипин).

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина, метилэтилпиридинол (эмоксипин), этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), этилметилгидроксипиридина малат (этоксидол)

### **PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL APPLICATIONS OF PREPARATIONS BASED ON HYDROXYPYRIDINE**

**Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V.**

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

**Summary:** This review presents the data on experimental and clinical studies of medicinal substances which are hydroxypyridine derivatives. The paper contains a detailed description of their antioxidant and antihypoxant properties. Particular attention is paid to pharmacodynamics and clinical application of ethyl methyl hydroxypyridine succinate (mexidol), ethyl methyl hydroxypyridine malate (etoxidol) and methyl ethyl pyridinol (emoxipine).

**Key words:** derivatives of 3-oxypyridine, methyl ethyl pyridinol (emoxipine), ethyl methyl hydroxypyridine succinate (mexidol), ethyl methyl hydroxypyridine malate (etoxidol)

## **Введение**

В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что нарушение систем регуляции свободно-радикальных процессов в организме может приводить к развитию различных патологических состояний (лучевое поражение, злокачественный рост, гипоксия, ишемия, атеросклероз, стресс и другие). В связи с этим актуальное значение приобретает проблема фармакологической коррекции процессов свободно-радикального окисления (СРО) с помощью экзогенных препаратов, оказывающих антиоксидантное и антигипоксантное действие [1, 8, 38, 48, 49, 53].

Пристальное внимание фармакологов и клиницистов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих процессы окисления и перооксидации, привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина. Производные 3-оксипиридина (3-ОП) относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства. Они являются структурными аналогами соединений группы витамина В<sub>6</sub> (пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин), играющих важную роль в жизнедеятельности организма. Синтез и анализ физико-химических свойств ряда оригинальных производных 3-ОП осуществлен Л.Д. Смирновым, К.М. Дюмаевым, В.И. Кузьминым, а их фармакологическое изучение проведено в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии РАМН под руководством профессора Т.А. Ворониной [14, 21].

По результатам разносторонних экспериментальных исследований на основе 3-ОП разработаны лекарственные препараты метилэтилпиридинол (эмоксипин, эмоксибел), этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексикор, мексиприм, мексидант, медомекси, мексифин, мексипридол, метостабил, нейрокс, церекард), этилметилгидроксипиридина малат

(этоксидол), которые успешно прошли клинические испытания и внедрены в медицинскую практику. Их синтез осуществлен на основе производных гидроксипиридина и эстрогенов путем придания структуре витамина В<sub>6</sub> (пиридоксол) антиоксидантных свойств за счет экранирования алкильными группами фенольного гидроксила [11, 42]. Препараты мексидол, этоксидол и эмоксипин широко применяются в медицинской практике. Спектр фармакологических эффектов препаратов определяется их механизмом действия [5, 14, 64].

### Фармакодинамика

Производные 3-ОП обладают широким спектром биологического действия. Эксперименты по оценке антирадикальной активности показали, что в ряду производных 3-ОП увеличение констант скоростей ингибирования наблюдается при введении в цикл алкильных заместителей, обладающих электронодонорными свойствами [42]. Сравнительная оценка антиоксидантной активности некоторых производных 3-ОП на модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) показала, что эти соединения в дозе 10 мг/кг через 24 часа после ЧМТ полностью восстанавливают показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и проявляют высокую антиокислительную активность в гомогенате ткани мозга [31]. Среди производных 3-ОП выявлены соединения с выраженной антигипоксической активностью [50]. Алкилзамещенные 3-ОП оказались эффективными мембранопротекторами, арилзамещенные и аминотетильные производные 3-ОП проявляли меньшую эффективность [21].

На моделях физической работоспособности в обычных и осложненных условиях было изучено 69 новых производных пиридина и 3-оксипиридина, имеющих неодинаковые радикалы в различных положениях пиридинового кольца: метилбензилзамещенные производные 3-ОП, фенилэтилзамещенные, изотиурониевые замещенные 3-ОП, адамантильные производные пиридина, аминотетильные 3-ОП, другие производные пиридина и 3-оксипиридина. Результаты опытов показали, что в обычных условиях актопротекторная активность проявляется у соединений, в структуре которых присутствует метоксифенильный, диметоксифенильный и фенилэтильный радикалы. Максимальный эффект оказывало соединение, в структуре которого присутствуют диметоксифенильный, метильный и диметиламинотетильный радикалы (физическая работоспособность повышалась на 38-110% в сравнении с контролем) [61, 63].

Производные 3-ОП способны оказывать влияние на активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липооксигеназой, изменять соотношение простагландин/тромбоксан А<sub>2</sub> и тормозить образование лейкотриенов (ЛТ В<sub>4</sub>). Они ингибируют свободнорадикальные процессы в микросомах печени. Связываясь с цитохромом Р-450, они образуют комплексы, способные снижать активность микросомальных реакций, которые имеют преимущественное значение в метаболизме полициклических ароматических углеводородов, и тем самым, уменьшать уровень эндотоксикоза на уровне отдельного органа и организма в целом [21, 50].

Установлено, что мексидол активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы (СОД) и других антиоксидантных ферментов. Он ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность [11, 19]. Мексидол сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-ОП) с антигипоксической активностью сукцината [81]. Антиоксидант эмоксипин, входящий в состав мексидола, обладает слабой антигипоксической активностью, но он облегчает транспорт сукцината через мембраны. Сукцинатоксидазное звено - это ФАД-зависимое звено цикла Кребса [57]. Механизм антигипоксического действия мексидола связан с его специфическим влиянием на энергетический обмен [38]. Антиоксидантная и антигипоксическая активность мексидола способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и, тем самым, повышает эффективность его действия. Мексидол по своей антиоксидантной активности превосходит как эмоксипин, так и проксипин [26, 50, 64, 82]. Мексидол оказывает выраженное гиполлипидемическое действие: снижает уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышает уровень липопротеинов высокой плотности [9, 11, 14].

Этоксидол обладает антиишемическими свойствами, улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения, обнаруживает гиполлипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови. Препарат улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе [5, 6].

Эмоксипин снижает интенсивность ПОЛ в легких, крови, суставах, предотвращает снижение концентрации общих липидов, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина, активирует естественную антиоксидантную систему организма, ингибирует образование глюкокортикоидрецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором [50].

Лекарственные препараты на основе гидроксипиридина оказывают мембранопротекторное, антигипоксическое, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие, повышают устойчивость организма к стрессу. Они ингибируют перекисное окисление липидов, повышают активность супероксидоксидазы, повышают соотношение липид-белок, уменьшают вязкость мембран. Модулируют активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [36, 37].

Всесторонние исследования биологических свойств производных 3-ОП позволили установить, что данные вещества могут выступать в качестве потенциальных защитных агентов при действии на организм различных повреждающих факторов и проявляют высокую эффективность в качестве радио-, фото-, гепато- и геропротекторов и в этой связи могут быть использованы в качестве универсальных средств антиоксидантной фармакотерапии [3, 21, 25, 64].

## Применение

Лекарственные препараты этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол и его аналоги), этилметилгидроксипиридина малат (этоксидол) и метилэтилпиридинол (эмоксипин) нашли эффективное применение в различных областях клинической медицины: неврологии, психиатрии, кардиологии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии и др. Препараты могут быть использованы как с целью быстрого достижения терапевтического эффекта, так и с целью снижения частоты побочных реакций и сокращения сроков пребывания в стационаре [1, 64].

**Неврология и психиатрия.** Использование производных гидроксипиридина в неврологии и психиатрии обусловлено оригинальным спектром нейротропного действия препаратов на нейрональном уровне (анксиолитические, противосудорожные, антистрессорные, церебропротекторные, противопаркинсонические, антиамнестические и противоалкогольные свойства) [14, 36, 64]. Так, для мексидола показано, что он улучшает мозговое кровообращение, ингибирует агрегацию тромбоцитов, повышает антитромбогенный потенциал крови, снижает общий уровень холестерина, оказывает кардиопротекторное и антиатеросклеротическое действие [14, 40]. Мексидол, этоксидол и эмоксипин успешно применяют для лечения неврологических, неврозоподобных состояний (мексидол ускоряет регресс неврологических симптомов и боли), а также для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании [12, 55, 82]. Препараты эффективны при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [57]. Показано как профилактическое, так и лечебное действие препаратов при данных заболеваниях [64]. Так, курсовое применение мексидола у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза в дозе 300-400 мг/сутки парентерально оказывало выраженное положительное влияние, меньшая доза 200 мг/сутки оказалась недостаточной (дозозависимый эффект препарата) [71, 72].

Исследовано влияние мексидола на реологические свойства крови у больных цереброваскулярными заболеваниями. Препарат проявляет модулирующий эффект в отношении антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки при нарушениях в системе гемореологии. Данное свойство мексидола позволяет устранить негативное действие кавинтона, стугерона, сермиона, используемых для лечения инсультов [64, 71]. При изучении мексидола у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения выявлен максимальный клинический эффект при его применении в первые часы от момента развития нарушения мозгового кровообращения (инсульта). Мексидол способствует восстановлению нарушенного после ишемии потребления кислорода и глюкозы мозгом, снижает в крови уровень молочной кислоты и соотношение лактат/пируват [58].

Эмоксипин тоже благоприятно влияет на мозговой кровоток. Терапевтическое введение его в дозе 20 мг/кг купировало постишемические цереброваскулярные расстройства. Это может быть связано

с влиянием эмоксипина на показатели гемостаза. Он тормозит свертывание крови, что объясняется его способностью усиливать активность гепарина, задерживать образование тромбина и фибрина. Эмоксипин оказывает антиглюкокортикоидное действие, увеличивает выброс серотонина [59].

Анксиолитический и антистрессорный эффекты производных 3-ОП проявляются в условиях различных моделей конфликтных, экстремальных ситуаций в дозах 25-100 мг/кг и по глубине действия сходны с эффектом диазепама, и их можно отнести к группе дневных транквилизаторов. Анксиолитический эффект мексидола не сопровождается седативным, миорелаксантным действием, нарушением памяти в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако он может потенцировать действие бензодиазепинов. Установлено, что в реализации угнетающего влияния мексидола на корковые нейроны в более чем 50% случаев участвует ГАМК-бензодиазепин-рецепторный комплекс. Производные 3-ОП предотвращают стрессорные повреждения желудка, стрессорную ферментемию, оказывая стресспротекторное действие [21, 52].

У мексидола выявлены ноотропные свойства, которые, по-видимому, связаны с его мембранопротекторным действием. Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и памяти и оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями. В механизме антиамнестического действия мексидола имеют место его антиоксидантные свойства, причем это действие мексидола проявлялось более отчетливо в условиях патологии позднего возраста [11, 12, 21].

В ходе исследования противосудорожного действия мексидола было выявлено, что препарат в дозах 50, 100 и 300 мг/кг обладал отчетливой способностью увеличивать латентное время наступления судорог (в 1,5-2,2 раза) по сравнению с контролем. Мексидол предупреждает тонический компонент судорог и гибель животных, но не способен оказывать влияния на клонический компонент судорожного припадка. Мексидол имеет сходную противосудорожную активность с фенитоином и меньшую, чем бензодиазепины и фенобарбитал, но превосходит по активности триметадон [21]. Возможность применения мексидола для предупреждения приступов эпилепсии доказана в клиническом исследовании [41, 55], в ходе которого успешно применяли мексидол в лечении больных посттравматической эпилепсией. Авторами было показано, что в/в введение мексидола в течение 10-15 дней в суточной дозе 0,1 г вызывало снижение в плазме крови больных провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до уровня здоровых, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на иммунологическую реактивность. Некоторые авторы предлагают комбинированное применение мексидола и депакина, отмечая при этом потенцирование эффекта антиконвульсанта [68].

Мексидол применяли в комплексном лечении больных шизофренией и при паркинсонизме [54]. Показано, что применение мексидола внутрь при экспериментальном паркинсоническом синдроме ослабляет активацию ПОЛ, снижает проявление олигокинезии и ригидности. Применение мексидола в комбинации с L-ДОФА, пролонгирующего его антипаркинсонический эффект, позволило снизить терапевтическую дозу последнего в 5 раз. Мексидол в дозе 100 мг/кг, обладая антиоксидантными свойствами, защищает nigrostriатные дофаминергические нейроны от повреждения и гибели при паркинсонизме [66], причем применение мексидола эффективнее для лечения паркинсонизма, протекающего в мягкой форме и в начальных стадиях заболевания. Мексидол обладает способностью потенцировать действие противопаркинсонических и анксиолитических веществ, уменьшает их побочные эффекты [14].

Мексидол в дозе 200-300 мг успешно применялся в комплексном лечении тяжелых неврологических заболеваний совместно с нейротрансплантацией фетальных клеток головного мозга человека для улучшения приживаемости в мозг реципиента [79]. Совместное применение мексидола 50 мг/кг и киоторфина 0,05 мг/кг (пептида, выделенного из мозга зимоспящих животных) способствует улучшению постреанимационного восстановления функций ЦНС [47]. При этом наблюдается взаимное потенцирование нейропротекторной и антистрессорной активности препаратов.

**Кардиология и кардиохирургия.** Ряд научных работ подтверждают кардиопротекторные свойства производных 3-ОП [23, 40, 45]. Мексидол предлагается использовать в комплексной терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Отмечено, что мексидол ускоряет стабилизацию стенокардии, улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, уменьшает содержание в крови липопротеидов, повышает антиангинальную эффективность нитратов, но не влияет на эффективность антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов [18, 44]. Выявлена высокая антиишемическая активность у этоксида (структурный аналог мексидола), благодаря чему препарат ограничивает зону некроза при инфаркте миокарда [5].

Для изучения влияния мексидола, как антиишемического препарата, на эффективность комплексной терапии стабильной и нестабильной стенокардии, было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование [45]. Двухнедельная комплексная терапия больных нестабильной стенокардией с включением капсулированной формы мексидола и ампулированного раствора способствовала ускорению стабилизации стенокардии, сокращению периодов нестабильной стенокардии, снижению частоты эпизодов нарушения ритма, улучшению клинического течения болезни. Для лечения больных стабильной стенокардией была выбрана длительная (6 мес) терапия пролонгированными нитратами и двухнедельный прием мексидола в капсулах (0,3г в сутки). Мексидол повышал антиангинальную эффективность нитратов: при их неизменной дозе наблюдалось увеличение пороговой мощности, сокращение частоты периодов ишемии. Терапия мексидолом способствует улучшению внутрисердечной гемодинамики уже через 1 месяц лечения и позволяет повысить физическую толерантность больных ИБС [45]. Для лечения больных ИБС с мультифокальным атеросклерозом предложено дополнительно к коронаролитической терапии добавлять 5% раствор мексидола 4 мл внутривенно в сочетании с лазеротерапией в течение 10 дней. Такая тактика приводила к уменьшению частоты и продолжительности периодов ишемии миокарда, уменьшению частоты аритмических осложнений, уменьшению потребности больных в приеме нитропрепаратов [17]. Рекомендуется назначать эмоксипин и мексидол больным пожилого и старческого возраста при сочетании ИБС с различными проявлениями деменции (сосудистого или другого генеза) [50].

В литературе приводятся клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о потенцировании производными 3-ОП противоаритмической активности ряда антиаритмиков. Исследованы некоторые аспекты механизма противоаритмического действия препаратов. Так, мексидол предупреждает опосредованное ишемией высвобождение норадреналина из симпатических терминалей, чем уменьшает повреждающее адренергическое воздействие на кардиомиоциты. Механизм противоаритмического действия эмоксипина опосредован уменьшением энергодефицита и степени метаболического ацидоза. Препарат на 15-20% повышает эффективность 10-дневного традиционного нейрометаболического лечения экстрасистолии, непароксизмальной тахикардии и положительно влияет на параметры гемодинамики [7, 29]. Отмечено, что мексидол и эмоксипин уменьшают выраженность некоторых побочных эффектов верапамила, нибентана и амиодарона и в связи с этим они могут быть рекомендованы как компоненты противоаритмической терапии в сочетании с классическими антиаритмиками для увеличения их эффективности и снижения побочных эффектов [28]. Мексидол повышал эффективность и безопасность лечения аритмий в детском возрасте (дети от 3 до 6 лет). Комплексная терапия нарушений ритма у детей антиаритмиками в половинных дозах и мексидолом (10 мг/кг/сут в/в 10 дней) была на 15% эффективнее, чем при монотерапии полными дозами противоаритмических средств (финоптин). При этом частота развития побочных эффектов уменьшилась на 30%. Использование повторных курсов мексидола (1 раз в 2-3 месяца) повышает эффективность лечения нарушений ритма и проводимости у детей на 20% [2].

Показана перспективность применения мексидола в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью [15], а также в кардиохирургической практике для противоишемической защиты миокарда и головного мозга после операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца. Эмоксипин (50 мг/кг) и мексидол (50 мг/кг), оказывают кардиопротекторное действие при острой ишемии головного мозга, сопоставимое с эффектом пропранолола (0,1 мг/кг). Однако преимуществом препаратов антиоксидантного типа действия, по сравнению с пропранололом, является отсутствие у них отрицательного хронотропного эффекта [69].

**Эндокринология.** При сахарном диабете и в развитии его осложнений одним из важных патогенетических механизмов является окислительный стресс, проявляющийся в ускорении процессов ПОЛ и снижении активности антиоксидантной системы. Это послужило предпосылкой к изучению эффективности антиоксидантов при этой патологии. В серии опытов по инкубации крови с мексидолом (0,005 мг/мл и 0,025 мг/мл) и эмоксипином (0,0125 мг/мл) зафиксировано достоверное снижение уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом средней степени на 17% и 36% в группах мексидола соответственно, отмечено снижение содержания малонового диальдегида по сравнению с контролем на фоне резкого роста каталазной активности. Степень выраженности корригирующего эффекта мексидола у больных с тяжелым сахарным диабетом была выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что мексидол эффективно модифицирует функциональную активность эритроцитов, повышая их способность к утилизации глюкозы и достоверно корригирует процессы липопероксидации. Эмоксипин по эффективности значительно уступал мексидолу [10].

Установлено, что мексидол повышает чувствительность тканей к действию инсулина путем стимулирования прямого окисления глюкозы в пентозофосфатном шунте, снижая тем самым

глюкозотоксичность в отношении к транспортерам глюкозы, инсулиновым рецепторам и ферментам. Применение мексидола и эмоксипина при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете на фоне гиперхолестеринемии способствовало нивелированию нарушений липидного обмена. Наиболее эффективно восстанавливал уровень триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов эмоксипин. Мексидол оказывал более выраженный корригирующий эффект в отношении холестерина липопротеинов высокой плотности, превосходя эффект  $\alpha$ -токоферола [27, 40].

При остром панкреатите мексидол уменьшает расстройства обмена липидов в поджелудочной железе, что свидетельствует о мембранопротекторной способности препарата при этой патологии [9]. В экспериментах на крысах показано, что интрадуктальное введение мексидола существенно снижает летальность при остром панкреатите, при внутрибрюшинном введении препарата летальность крыс возрастает [24]. Выявлена достаточно высокая детоксикационная активность этоксидаола при панкреатогенном эндотоксикозе [6, 8].

**Акушерство и гинекология.** Мексидол повышает резистентность организма к воздействию экстремальных факторов и кислородзависимым патологическим состояниям. Поэтому его применяют при гипоксических состояниях в акушерстве. При хронической гипоксии плода выявлены умеренные защитные свойства мексидола при длительном введении. Применение препарата у новорожденных с 5-7 дня жизни (0,1- 0,2 мл/кг массы внутривенно капельно на 10% растворе глюкозы) не выявило каких-либо побочных реакций. У детей, получавших мексидол, повышался уровень глюкозо-6-фосфодиэстеразы [35, 73].

В гинекологии мексидол применяли при лапароскопических операциях, после операции кесарева сечения. Доказано, что местное интраоперационное введение мексидола нормализует ПОЛ, снижает частоту возникновения и рецидива образования послеоперационных спаек за счет уменьшения воспалительных реакций и улучшения репарации тканей. Разработан метод эндохирургического лечения бесплодия с применением мексидола [4].

**Гастроэнтерология.** Активация СРО в покровно-эпителиальных тканях может стать одним из факторов, угнетающих резистентность слизистой оболочки гастроуденальной зоны [30, 48]. С целью профилактики язвенного действия нестероидных противовоспалительных средств мексидол вводили внутримышечно или внутривенно в дозе 25 мг/кг. Это приводило к уменьшению количества и общей площади язвенных поражений, снижению общей площади глубоких язв и перфорации язв. При сформированной индометациновой язве мексидол достоверно снижал количество и площадь глубоких дефектов в 3 раза и 4,5 раза соответственно [80]. В медицинской практике возникло новое направление в лечении эрозивно-язвенных поражений гастроуденальной зоны природными и синтетическими антиоксидантами, биологическая эффективность которых определяется наличием в первую очередь гидроксид- или ароматических группировок, что обуславливает их участие в регуляции ПОЛ. Имеются сообщения о применении электрофореза с эмоксипином в комплексном лечении больных язвенной болезнью, что является экономически выгодным способом репарации язвенных дефектов [60]. Учитывая сложность и многофакторность патогенеза язвенной болезни, обосновывается включение антиоксидантов в комплексную терапию, как при обострении, так и в качестве противорецидивной терапии [43, 52]. Данные литературы свидетельствуют о благотворном действии мексидола и эмоксипина на кишечник при перитоните за счет восстановления микроциркуляции. Восстановление морфофункционального состояния кишечника сопровождается снижением активности фосфолипазы  $A_2$  и торможением ПОЛ [19].

Гепатопротекторные свойства мексидола и эмоксипина изучены в ряде экспериментальных работ [67, 70]. Производные 3-оксипиридина обладают выраженным защитным эффектом при токсическом поражении печени, эффективно предотвращают угнетение ферментной функции, снижают тяжесть деструктивных изменений паренхимы, активируют дезинтоксикационную функцию печени. При токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, гепатопротекторный эффект отмечен после введения мексидола в дозе 10 мг/кг. [51]. Установлена возможность коррекции мексидолом гепатотоксичности, индуцируемой туберкулоstaticами (побочное действие противотуберкулезных препаратов). При этом гепатопротекторная активность мексидола в дозе 25 мг/кг при подкожном введении через день сопоставима с активностью гептрала (S-аденозил-L-метионин), а в дозе 50 мг/кг препарат по всем показателям оказался эффективнее гептрала [25].

Мексидол оказывает протективное действие при повреждениях печени в условиях острого иммобилизационного стресса у крыс (нормализует содержание билирубина, дезинтоксикационную функцию печени), улучшает состояние печени в условиях гипоксии и эндотоксемии, при ишемическом поражении гепатоцитов [20, 26]. Препарат можно использовать в качестве неспецифической терапии при прогрессировании патологического процесса в печени. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом показало,

что гепатопротекторное действие препарата выражено сильнее, чем семакса (в эксперименте) и эссенциале (в клинике), особенно на ранних стадиях заболевания [66]. Однако неконтролируемое профилактическое и лечебное применение мексидола может привести как к прогрессированию атеросклероза, так и к жировой дистрофии печени [34].

**Хирургия и травматология.** Для местного лечения гнойных ран использовали перевязочные материалы с иммобилизованным мексидолом [22]. Системное введение мексидола в дозах 5 мг/кг и 25 мг/кг применяли для коррекции активности ПОЛ при ожогах, в комплексной терапии больных с ингаляционной травмой [16, 78]. Выявлено, что мексидол и комплексированные ионы меди эффективно ингибируют ПОЛ мембран липосом, обладают выраженной антимикробной активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов. Парентеральное применение мексидола и местное использование биологически активных раневых покрытий (мексидол с трипсином и ионами меди) ограничивают расширение вторичного некроза, способствуют очищению огнестрельных ран [46]. Поликомпонентность действия, отсутствие побочных эффектов определяют мексидол, как один из наиболее перспективных антиоксидантов для применения в госпиталях при различных травмах, шоке, болевом синдроме, острой интоксикации и гнойно-воспалительных процессах [13, 14].

**Офтальмология.** Эмоксипин обладает выраженным ретинопротективным действием. Препарат используют при лечении ряда офтальмологических заболеваний [50, 82]. Это субконъюнктивальные и внутриглазные кровоизлияния, ангиоретинопатии различной этиологии, включая диабетическую, для защиты и лечения роговицы и сетчатки при воздействии света высокой интенсивности, при экспериментальной глаукоме [21, 50].

**Стоматология.** Способность мексидола влиять на течение хронического генерализованного пародонтита используется в стоматологической практике. При хроническом пародонтите аппликация 1% водного раствора на десны, а так же ультрафонофорез 1% раствора мексидола способствует прекращению кровоточивости десен после лечебных мероприятий, улучшению общего самочувствия [74, 75]. За счет своего транквилизирующего эффекта возможно использование мексидола для премедикации стоматологических больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Препарат в виде 5% раствора 2 мл внутримышечно за 10 минут до начала лечения устраняет чувство тревоги, страха, напряжения [33].

**Другие области медицины.** Введение эмоксипина и мексидола в дозе 5 мг/кг в/м в течение 10 дней позволяет ограничить степень выраженности нарушений функционального состояния почек после моделирования сочетанной индометациново-гентамициновой нефропатии [77].

Среди биологических свойств производных 3-оксипиридина выделяют противоопухолевую активность и геропротекторные свойства. Предполагается, что в основе геропротекторного действия препаратов лежит их способность уменьшать скорость возрастного расходования природных антиоксидантов. Применение эмоксипина, начиная с 8-месячного возраста животных, приводило к замедлению старения в 1,8 раза, что может служить обоснованием для клинического применения препарата у лиц с наследственными заболеваниями, для которых характерны симптомы преждевременного старения и высокая частота злокачественных заболеваний. Мексидол оказывает выраженное миелопротекторное действие при применении противоопухолевых средств, установлен дозозависимый характер цитопротекторного действия мексидола при введении циклофосфана и доксорубина. Мексидол уменьшает выраженность и частоту развития побочных эффектов проводимого химиотерапевтического лечения противоопухолевыми средствами у больных раком молочной железы, снижая частоту и выраженность лейкопении и нейтропении [21, 65].

Производные 3-оксипиридина представляют перспективный класс радиопротекторов, которые обеспечивают защиту от облучения на клеточном и организменном уровне. Мексидол усиливает регенераторную способность костного мозга, ускоряя процессы восстановления клеточного состава периферической крови при воздействии ионизирующего облучения [21, 76].

Таким образом, разработанные на основе 3-оксипиридина лекарственные препараты метилэтилпиридинол (эмоксипин), этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), этилметилгидроксипиридина малат (этоксидол) обладают уникальными фармакологическими свойствами, обусловленными, прежде всего, их выраженной антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Препараты имеют широкий спектр фармакологических эффектов, достаточно большую широту терапевтического действия, малотоксичны и заслуженно нашли эффективное применение в клинической практике в различных областях медицины.



Вместе с тем, необходимо с большой осторожностью применять лекарственные вещества, механизм действия которых основан на антиоксидантных свойствах, поскольку известно, что антиоксиданты способны становиться прооксидантами в зависимости от условий реакций. На фоне генетической гетерогенности антиоксидантных систем такие препараты у одних больных могут вызывать ожидаемый защитный эффект, в то время как у других – прооксидантное действие [62].

## Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – СПб., 2001. – 400 с.
2. Балыкова Л.А. Влияние мексидола на эффективность традиционной терапии синдрома слабости синусового узла у подростков // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – №5. – С. 25-27.
3. Батищев С.А. Фармакологическая коррекция острого гнойного пиелонефрита у больных мочекаменной болезнью с метаболическим X-синдромом в послеоперационном периоде: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. – Смоленск, 2003. – 22 с.
4. Бейлин В.С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
5. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П. и др. Антиишемическая активность нового отечественногоантиоксиданта – производного 3-гидроксипиридина этоксида // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 2011. – №11. – С. 514-517.
6. Быханова О.Н. Медикаментозная детоксикация этоксида и ремаксолом при панкреатогенном эндотоксикозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2013. – 22 с.
7. Верещагина В.С. Исследование некоторых аспектов механизма противоритмического действия димефосфона и мексидола: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
8. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Быханова О.Н. и др. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе на основе антиоксидантной терапии // Клин. фармакол. и терапия. – 2013. – №1. – С. 51-54.
9. Власов А.П., Трофимов В.А., Березин В.А. и соавт. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – №1. – С. 40-45.
10. Волкова Н.А. Влияние некоторых антиоксидантов на функциональную активность эритроцитов больных сахарным диабетом // Сбор. тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С.102.
11. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биолог. наркология. – 2001. – №1. – С. 2-12.
12. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии // Мат. научн.-практич. конф. по неврологии. – М., 2000. – С. 18.
13. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях // Человек и лекарство: Тез. докл. 7 Росс. нац. конгр. – М., 2000. – С. 483.
14. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола // Тр. нац. научн.-практ. конф. с междуна. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 191-193.
15. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и соавт. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. – №3-4. – С. 56-59.
16. Голиков П.П., Матвеев С.Б., Логинов Л.П. и соавт. Применение антиоксиданта мексидола в коррекции процессов ПОЛ у больных с ингаляционной травмой // Тр. нац. научно-практ. конф. с междуна. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 209-210.
17. Горайнова И.И., Ойноктинова О.Ш., Дронова Т.Е.и соавт. Использование мексидола и гелий-неонового лазерного излучения в комплексном лечении больных ИБС с мультифокальным атеросклерозом // Тр. нац. научно-практ. конф. с междуна. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 114-116.
18. Горячева Т.В. Исследование противоритмической активности препарата мексикор в эксперименте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2003. – 16 с.
19. Гусев В.А. Влияние мексидола на морфофункциональное состояние тканей кишечника при перитоните: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2000. – 22 с.
20. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – №3. – С. 56-58.
21. Дюмаев К.М., Воронина Т.А.,Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М., 1995. – 272 с.

22. Жинко Ю.Н. Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М., 1999. – 19 с.
23. Зорькина А.В. Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия некоторых отечественных антиоксидантов в условиях миокардиодистрофии. // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 118-119.
24. Иванов И.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Эксперим. клин. фармакол. – 2000. – Т.63, №1. – С. 41-44.
25. Катикова О.Ю., Смирнов Л.Д. Коррекция мексидолом гепатотоксичности, индуцируемой туберкулоstaticами у крыс // Тр. нац. научн.-практ. конф. с междунар. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 148-150.
26. Кечемайкин В.Н. Эффективность внутрипортальных инфузий эмоксипина в комплексе с озонированным физиологическим раствором при лечении комбинированной травмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2002. – 20 с.
27. Кокорева Е.В., Инчина В.И., Цыганова Е.Ю. и соавт. Влияние мексидола и димефосфона на углеводный обмен и состояние перекисного окисления липидов у крыс с аллоксановым диабетом // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 181-182.
28. Котляров А.А., Куркина Н.В., Смирнова Л.Э. и соавт. Исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические эффекты нибентана // Эксперим. клин. фармакология. – 2002. – №2. – С. 27-30.
29. Корнилова Т.И. Экспериментально-клиническое исследование противоаритмической активности эмоксипина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2002. – 22 с.
30. Крюкова Н.О., Новиков В.Е. Гастропротекторные свойства антигипоксантов. – Смоленск: Из-во «Смол. гор. типография», 2013. – 112 с.
31. Кулагин К.Н., Новиков В.Е., Смирнов Л.Д. Сравнительная оценка антиоксидантной активности некоторых производных 3-ОП на модели черепно-мозговой травмы. // Сб. тез. 2-го съезда Росс. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 285.
32. Кучеряну В.Г. Мексидол усиливает противопаркинсоническое действие L-Дофа на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма // Эксперим. клин. фармакол. – 2001. – Т.64, №1. – С. 22-25.
33. Ларенцова Л.И., Воронина Т.А., Максимовский Ю.М. и соавт. Антиоксидант мексидол для премедикации стоматологических больных с патологией сердечно-сосудистой системы // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 228-230.
34. Лебкова Н.П. Влияние мексидола на ультраструктуру гепатоцитов в норме и при экспериментальном атеросклерозе // Материалы 3 Всерос. конф. «Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция». – М., 2002. – С. 74-75.
35. Левитина Е.В. Влияние мексидола на клинико-биохимические проявления перинатальной гипоксии у новорожденных детей // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – Т.64, №5. – С. 34-36.
36. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 43-57.
37. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
38. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. – 2000. – №9. – С. 3-12.
39. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы // Эксперим. клин. фармакология. – 1998. – №4. – С. 72-79.
40. Макарова М.Ю. Оценка кардиопротекторного действия некоторых препаратов с антиоксидантной активностью при сочетании экспериментального диабета с физической нагрузкой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2003. – 20 с.
41. Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 46 с.
42. Матюшин И.А., Балабаньян В.Ю., Кудрин В.С. и соавт. Антирадикальная и антиоксидантная активность ряда нейротропных и антигипоксических средств // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 46-48.
43. Махакова Г.Ч., Сыбденова Л.П., Панасенко О.М. Изучение перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности у больных ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 152-153.

44. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и соавт. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. – №2. – С. 23-26.
45. Михин В.П., Смирнов Л.Д., Васильева Н.В. и соавт. Влияние антиишемического препарата мексидол на эффективность комплексной терапии стабильной и нестабильной стенокардии // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 127-129.
46. Муршудли Р.Ч. Новые подходы к лечению экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей (экспериментальн. исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
47. Назаренко И.В., Горенкова Н.А., Смирнов Л.Д. Улучшение постреанимационного восстановления функций ЦНС с помощью совместного применения мексидола и киоторфина // Тр. нац. научно-практ. конф. с междунар. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 214-216.
48. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. клин. фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
49. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
50. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-87.
51. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Гепатопротекторы. – Смоленск: СГМА, 2006. – 120 с.
52. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. клин. фармакология. – 2010. – Т.73, №5. – С. 15-18.
53. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. клин. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
54. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14.
55. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11.
56. Новиков В.Е., Маслова Н.Н., Тургенева Л.Б. и соавт. Клиническая фармакодинамика мексидола // Сб. тез. 2 съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 57.
57. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – Т.64, №3. – С. 76-80.
58. Погорелый В.Е., Арлт А.В., Гаевый М.Д. и соавт. Противоишемические эффекты производных 3-ОП при цереброваскулярной патологии // Эксперим. и клин. фармакология. – 1999. – №5. – С. 15-17.
59. Погорелый В.Е., Гаевый М.Д. Изучение действия эмоксипина, лития оксibuтирата и пикамилона на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. клин. фармакология. – 1999. – №6. – С. 26-28.
60. Подопрigorova В.Г., Хибин Л.С., Козлов Н.Б. и соавт. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в лечении больных язвенной болезнью (открытое контролируемое рандомизированное исследование) // Клинич. медицина. – 1999. – №3. – С. 32-35.
61. Самойлов Н.Н. Фармакологическая коррекция физической работоспособности. – М., 2002. – 120 с.
62. Середин С.Б. Проблема индивидуальной чувствительности в фармакологии // Тр. 7 Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 2000. – С. 96-124.
63. Сизаева В.Э. Зависимость актопротекторной активности некоторых производных 3-оксипиридина от их химической структуры // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 167.
64. Смирнов Л.Д. Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 171.
65. Смирнов О.Н. Влияние мексидола на некоторые побочные эффекты циклофосфана и доксорубина (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2000. – 18 с.
66. Соловьев Н.А. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
67. Солонина Н.В. Изучение гепатопротекторной активности некоторых антиоксидантов при экспериментальной свинцовой интоксикации // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – 2003. – С. 183.
68. Стойко М.И., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. и соавт. Возможность применения вальпроата натрия, мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии // Сб. тези. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 197.

69. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. клин. фармакология. – 2001. – Т.64, №6. – С. 3-6.
70. Сударева С.Ю. Экспериментальное обоснование эффективности эмоксипина, димефосфона, мексидола,  $\alpha$ -токоферола на динамику некоторых функциональных показателей печени при остром отравлении уксусной кислотой. // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 202.
71. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М. и соавт. Мексидол: возможности влияния на реологические свойства крови и мозговую перфузию у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Тр. нац. научн.-практ. конф. с междуна. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 203-205.
72. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Федорова Т.Н. и соавт. Оценка фармакологических эффектов антиоксиданта мексидола у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 209.
73. Трегубова И.А. Действие антиоксидантных веществ на систему мать-плод при гипоксических состояниях (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 20 с.
74. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
75. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на течение хронического генерализованного пародонтита // Мат. 3 Всерос. конф. «Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция». – М., 2002. – С. 126-127.
76. Уварова Н.В., Инчина В.И., Кашина Т.П. Фармакологическая коррекция пострадиационного цитопенического синдрома мексидолом и димефосфоном // Тр. нац. научн.-практ. конф. с междуна. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 281-282.
77. Цыганова С.Ю., Инчина В.И., Балыкова Л.А. Фармакологическая коррекция мексидолом, эмоксипином и димефосфоном нарушений функционального состояния почек при индометациново-гентамициновой нефропатии // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – Ч.2. – С. 269.
78. Шабалина Н.В., Смирнов Л.Д., Инчина В.И. Изменение активности процессов липопероксидации на фоне применения препаратов антиоксидантного типа действия при ожоге // Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 284.
79. Шмырев В.И., Миронов Н.В., Горайнова И.И. и соавт. Роль антиоксидантов в биологической клеточной трансплантологии // Тр. нац. научн.-практ. конф. с междуна. уч. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 205-207.
80. Ямашкина Е.И. Экспериментальное исследование антиульцерогенного действия мексидола, отрицательных аэроионов кислорода и их комбинаций: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2002. – 20 с.
81. Bergeron M., Ferriero D.M., Vreman H.J. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1(HSP32) in new born rat brain // Cerebral blood flow and metabolism. – 1997. – V.17, N36. – P. 647-658.
82. Voronina T., Smirnov L. Antioxidants in profilactic and treatment of CNS athology // Pharmacol. Toxicol. – 1997. – V.80. – P.215-219.

### Информация об авторах

*Пожилова Елена Васильевна* – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

*Новикова Анна Васильевна* – соискатель кафедры фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

УДК 616.831:616.12-06

## ПАТОЛОГИЯ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ИХ ПРОЯВЛЕНИЯ В ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЕ

© Трясунова М.А., Маслова Н.Н., Уласень Т.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* В статье представлен обзор литературы за последние 25 лет, посвященный особенностям и механизмам кардиоцеребрального взаимодействия, а также специфике психоэмоциональных проявлений на фоне острого сердечно-сосудистого либо цереброваскулярного события.

*Ключевые слова:* инсульт, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, депрессия, тревога, маркеры воспаления, нейроиммуноэндокринная система, кардиоцеребральный синдром

## PATHOLOGY OF CARDIOCEREBRAL INTERACTIONS AND THEIR MANIFESTATION IN THE PSYCHOEMOTIONAL SPHERE

Tryasunova M.A., Maslova N.N., Ulasen T.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* The article presents a review on the studies performed over the past 25 years. It is devoted to characteristics and mechanisms of cardiocerebral interactions, as well as specific psychoemotional manifestations in acute cardiovascular or cerebrovascular events.

*Key words:* stroke, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, depression, anxiety, inflammatory markers, neuro-immune-endocrine system, cardiocerebral syndrome

## Эпидемиология и социально-экономическое значение сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время в большинстве стран мира шокирующие показатели по заболеваемости, инвалидности и смертности обусловлены цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). По расчетам ВОЗ, к 2030 г. около 23,3 млн. человек умрет от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6], которые станут единственными и основными причинами смерти [6]. Наглядно демонстрируют сказанное и ежегодные 5 млн. смертей от ЦВЗ из 9 млн. страдающих от них во всем мире [39]. В 2008 г. 30% всех смертей в мире произошли по причине ССЗ [6], из них 7,3 млн. умерло от ишемической болезни сердца и 6,2 млн. человек в результате инсульта [6]. В структуре смертности населения Российской Федерации основной удельный вес занимают болезни системы кровообращения, что составляет 56,5%, из них на ЦВЗ приходится 35,6% [39]. Только в нашей стране ежегодно происходит около 450 тыс. острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), 82-90% из них приводят к тяжелой инвалидизации, со стойкими моторными и когнитивными дефектами, без восстановления утраченных функций [39].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения угрожающими темпами ведут к потере трудоспособного социально активного населения России. Это обусловлено тем, что средний возраст развития инсульта в России составляет 63,1 года для мужчин и 66,3 лет для женщин, что ниже среднеевропейских значений (72,9 и 77,7 соответственно). Показатели смертности от ЦВЗ в Российской Федерации в мужской популяции значительно выше [39]. По последним данным среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, доля пациентов молодого возраста составляет от 2,5 до 10%, т.е. 40-45 тыс. случаев в год [20].

Экономический ущерб определяется также и величиной прямых денежных затрат на лечение пациентов данной группы. В России на 2010 г. затраты на лечение пациентов только в острый период ОНМК, без учета дальнейшей реабилитации, составили в среднем 9,05 млрд. руб. [1], в то время как экономические потери на лечение одного больного с инсультом, включая стационарное лечение, последующую реабилитацию и вторичную профилактику, в нашей стране составляют

более 125 тыс. руб. в год, а сумма прямых расходов на лечение ОНМК (из расчета 499 тыс. случаев в год) равна 63,4 млрд. руб. [12].

Повлиять на сложившуюся ситуацию возможно путем активных совместных действий и органов государственной власти и здравоохранения. В связи с этим, учитывая возросший интерес к новым факторам риска ССЗ, необходимы дополнительные исследования, подтверждающие их значимость. В последние годы активно разрабатываются новые теории этиопатогенеза цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, пусковые факторы в которых действуют в основном путем ускорения атерогенеза [4].

Существуют давно известные и общепризнанные факторы риска развития острого сердечно-сосудистого события: артериальная гипертензия встречается у 85,8% пациентов с ОНМК, ишемическая болезнь сердца и другие заболевания сердца (в т.ч. разного рода аритмии) – у 79,6%, ожирение – у 60,9 % больных с возникшим ОНМК, гиперхолестеринемия – у 79,1%, сахарный диабет – у 16,2%, перенесенное ранее ОНМК – у 18,6%. Имеет значение не только наличие, но и сочетания имеющихся факторов риска [51].

### Атеросклероз – связующее звено сосудистых поражений головного мозга и миокарда

Поражение сосудистой системы предполагает патологическую заинтересованность как периферических, кардиальных, так и церебральных сосудов. Одним из общеизвестных связующих звеньев в процессе эволюции хронического сердечно-сосудистого заболевания в ОИМ либо ОНМК является атеросклероз [21, 49]. Активный атеросклеротический процесс не только увеличивает риски острого сосудистого события, но и значительно повышает показатели смертности и неблагоприятного прогноза на восстановление. Согласно статистическим данным, при сочетании ИБС и атеросклероза сосудов головного мозга показатели смертности выше на 10%, при одновременном присутствии ишемической болезни сердца и атеросклероза периферических артерий они увеличиваются на 13%, а в случае, когда поражены сосуды всех трех бассейнов смертность повышается на 17% [21, 49]. При этом поражению внутренних сонных артерий отводится ведущая роль [49].

Решающее значение в инициации атеросклероза, в поддержании всех этапов его патогенеза с исходом в инвалидизирующие осложнения, в последние годы отводят патологии эндотелия сосудов. Наряду с этим, все этапы атерогенеза подчиняются фундаментальным закономерностям, свойственным всем воспалительным процессам, которые являются филогенетически наиболее древними способами защиты организма [26]. Основное значение воспаления – адаптация и сохранение первоначальной функции путем активации множества клеточных и гуморальных факторов, синтеза молекул, направленных на инициацию, пролонгирование и купирование воспалительной реакции [27].

В последнее десятилетие всё чаще находят подтверждение воспалительного генеза в процессе атеросклероза [31, 34]. Множество публикаций посвящено изучению роли сосудистых эндотелиальных факторов роста (белки семейства VEGF), растворимых форм лигандов CD40 (sCD40L), С-реактивного белка, растворимой формы сосудистых молекул клеточной адгезии sVCAM-I, PAPP-A [39], неоптерина, плацентарного фактора роста PlGF, ИЛ-6, фибриногена, ИЛ-8, ИЛ-1, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и связи их концентрации в плазме крови с нестабильностью атеросклеротической бляшки и риском острого цереброваскулярного события тромбоземболического генеза, с высокой вероятностью инвалидизации [39].

При этом доказано, что маркеры воспаления отражают выраженность и тяжесть процесса атерогенеза не только качественно (подтверждая уровень его активности), но и количественно: число фокусов острых изменений (с повреждением бляшки) в коронарных, мозговых и периферических артериях при мультифокальном атеросклерозе коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка в плазме крови, с риском внезапной смерти, развития острого коронарного события или его осложнений [17].

Исходя из этого, по последним рекомендациям ведения пациентов с ОНМК [44], необходимо стремиться не только к нивелированию общеизвестных факторов риска, но и к снижению в плазме крови уровней маркеров воспаления, неоангиогенеза, тромбообразования и эндогенной дисфункции [44].

### Кардиоцеребральные взаимодействия

Последние представления об этиопатогенезе сердечно-сосудистых и, в частности, вазоцеребральных заболеваний, представляют 2 направления их взаимного влияния и отягощения

состояния, особенно в период острых нарушений церебральной либо кардиальной гемодинамики. Данное влияние определяется как состоянием сердца, так и размером и локализацией очага церебрального поражения.

Огромный вклад в формирование острого вазocereбрального события вносит кардиальная патология [40]. В ходе обследования пациентов ангионеврологического профиля более чем у 70% из них выявляется различная кардиальная патология, возможно не только ставшая причиной настоящего инсульта, но и ухудшающая течение, прогноз ОНМК, затрудняющая адекватную и своевременную реабилитацию пациентов [40].

Проведено множество исследований, которые ярко демонстрируют значение аритмий и эпизодов безболевой ишемии миокарда в патогенезе ишемического инсульта, его течения и прогнозе исходов. Известны 2 варианта взаимного влияния кардиальной и церебральной систем. Один из путей назван в литературе как кардиocereбральный синдром. Суть данного состояния объясняется значительным вкладом в генез неврологического дефицита изменений параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики [32]. Его возникновение объясняется тем, что именно заболевания сердца наиболее часто являются причинами кардиоэмболического ишемического инсульта и часто основной причиной гемодинамического инсульта [20, 40]. Это подтверждает и анализ регистров инсульта за последние 10 лет, который показал, что 22-39% нарушений мозгового кровообращения являются по своей природе кардиоэмболическими.

Существует множество причин, посредством которых кардиальная патология может инициировать ОНМК (в частности эмболического генеза): фибрилляция предсердий, ревматические клапанные пороки, инфекционный эндокардит, врожденные пороки сердца, опухоли сердца, аневризма межпредсердной перегородки, кальциноз митрального кольца, асептический эндокардит, наличие кальцифицирующего аортального стеноза, дилатационная кардиомиопатия и открытое овальное окно [40]. Кардиальные аритмии – наиболее частые причины эмболий, они обнаруживаются у 70-75% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

В условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока в острый и подострый периоды ОНМК, даже краткосрочные эпизоды аритмий замедляют репаративные процессы в зоне церебральной ишемии, способствуют расширению площади некроза за счет вовлечения в неё зоны ишемической полутени. Доказано, что каждый эпизод аритмии способствует снижению сердечного выброса, вызывает транзиторное падение артериального давления. При этом такое умеренное эпизодическое кардиогенное снижение артериального давления дополнительно уменьшает кровоснабжение зоны инфаркта мозга. Одновременно с атеротромботическим и артерио-артериальным эмболическим патогенетическими механизмами, давно известен и гемодинамический вариант происхождения ишемического инсульта, который впервые был описан в 1950 г. D. Deppy-Brown под названием «церебрального гемодинамического криза». Возникновение данного варианта связано с недостаточностью церебральной перфузии при сочетании нарушений общей гемодинамики, сердечной недостаточности и патологии экстракраниальных сегментов церебральных артерий на фоне транзиторного снижения артериального давления.

Доля гемодинамического варианта составляет от 8 до 53% всех ишемических инсультов [39]. Механизм формирования инсульта по гемодинамическому типу основан на диспропорции между потребностью головного мозга в кровоснабжении и реальной возможностью её обеспечения. При этом гемодинамический инсульт может быть результатом скрытых кратковременных циркуляторных расстройств вследствие нарушений сердечного ритма и резких колебаний АД. Помимо таких, давно известных и агрессивных факторов риска, как нарушение сердечного ритма, в данный момент активно разрабатывается проблема развития ишемических инсультов у пациентов с хроническими ССЗ. При этом лидирующие позиции занимает артериальная гипертензия, которая увеличивает вероятность развития ишемического инсульта в 3-4 раза.

Церебральная гемодинамика при артериальной гипертензии приобретает патологические особенности. В головном мозге запускается процесс ремоделирования за счет адренергической стимуляции и изменений обменных процессов, что в конечном итоге (на фоне уже имеющегося атеросклеротического поражения) приводит к ещё большему сокращению внутреннего диаметра артерий [51], усугубляя перфузию мозговой ткани. Хронически протекающая артериальная гипертензия изменяет процессы ауторегуляции мозгового кровотока, способствует повышению верхних пределов перфузионного давления, делая таким образом, головной мозг более уязвимым к его колебаниям и склонным к ишемическим повреждениям.

Согласно современным представлениям, существует и рефлекторное влияние сердца на биоэлектрическую активность и, соответственно, функционирование головного мозга. О.М.

Брегадзе (1955, 1964) изучалась взаимосвязь изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и электроэнцефалограмме (ЭЭГ). При обследовании пациентов с инфарктом миокарда в динамике выявлен определенный параллелизм между степенью выраженности патологического процесса на ЭКГ и изменениями при ЭЭГ. На ЭЭГ обнаружены четкие явления ирритации. При этом было отмечено, что данные биоэлектрические изменения строго предшествуют стенокардической боли и нарушениям, выявленным на ЭКГ. Многими авторами во время острого коронарного синдрома наблюдались ЭЭГ-изменения в виде замедления основного ритма, с появлением медленных волн и синхронизацией корковых ритмов при улучшении состояния больного. При сопоставлении клинических и ЭЭГ-данных выявлена зависимость изменений на ЭЭГ от выраженности кардиалгического синдрома. В возникновение обширной нейродинамической реакции в коре мозга при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда вносит большой вклад активирование ретикулярной формации ствола посредством нейро-рефлекторных реакций.

Учитывая приведенные выше данные, необходимо более активно обследовать больных с хроническими и, тем более, с острыми ЦВЗ, на предмет поиска у них кардиологической патологии. Эта рекомендация основана на значительной заинтересованности кардиальной системы в патогенезе ЦВЗ. При этом становится первостепенной кардиоспецифическая вторичная профилактика инсульта, так как возможно скрытое течение сердечной патологии [40].

Второй путь взаимного влияния и отягощения имеющейся патологии укладывается в понятие «цереброкардиального синдрома». Данный термин впервые был применен в 1950-х гг. для характеристики специфических ЭКГ-симптомокомплексов при органических заболеваниях ЦНС. Цереброкардиальный синдром – вариант нарушения церебро-висцеральной регуляции, свидетельствующий о неотъемлемости и взаимозависимости жизнедеятельности головного мозга и системы гемодинамики [22]. Цереброкардиальный синдром сопутствует 61% ОНМК (при ишемическом инсульте он встречается в 51% случаев). [21] и может сохраняться в течение 6 и более месяцев после инсульта, вызывая устойчивые аритмии и ишемию миокарда [22]. Ранее основными общеизвестными «реакциями» миокарда на очаговое поражение головного мозга считались аритмии (в т.ч. мерцательная аритмия), изменение частоты сердечных сокращений (чаще синусовая брадикардия), экстрасистолии в форме наджелудочковой и желудочковой эктопической активности; реже – замедления внутрижелудочковой проводимости. В 2003 г. Ю.С. Мартынов и соавт. установили типичный симптомокомплекс цереброкардиального синдрома, характерный для ишемического инсульта – это нарушения ритма, преходящие атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса, дистрофии миокарда (вплоть до крупноочаговых ОИМ).

С.П. Астраханцева и М.С. Костомарова (1966) доказали, что у пациентов в первые трое суток после ОНМК наблюдается достоверное увеличение содержания в плазме крови норадреналина в 2,4 раза выше нормы и адреналина в 2 раза выше нормальных значений, с постепенным уменьшением концентраций к 40 суткам. На фоне дисфункции вегетативной нервной системы проявляется центральная активация выброса катехоламинов в кровь с нарушением гуморального и тканевого равновесия в целом и для миокарда в частности [22]. Изменение метаболизма миокарда связано с уменьшением в нем запасов калия, гликогена, фосфокреатина и АТФ [16]. Кроме того, наблюдается нарушение в равномерности распределения и степени активности β-адренорецепторов кардиомиоцитов, снижение сократительной силы кардиомиоцитов, что часто описывается как «метаболическое повреждение миокарда гиперadrenergического типа» [16]. Повреждение миокарда под действием гиперактивации адренергической системы и в результате накопления катехоламинов в нем, цитологически сводится к миоцитолиту кардиомиоцитов и очаговым микронекрозам. Данные факты свидетельствуют о гистотоксическом поражении миокарда под действием катехоламинов [10] с последующим формированием «адреналинового миокардита» [8].

Кроме того, катехоламины, посредством вызванной ими же гипоксии, воздействуют на венозные сосуды, предрасполагая их к развитию атеросклеротических изменений. Так создается порочный круг гипоксии миокарда [16]. Похожие очаговые поражения миокарда описаны у пациентов на фоне длительного приема адреналина, а также у больных феохромоцитомой [16].

Помимо нарушений в работе центров вегетативной нервной системы, возможно и прямое, механическое воздействие ишемического очага на супрабульбарный отдел головного мозга: с отёком мозга, повышением внутричерепного давления, сдавлением мозгового ствола и нарушением ликвородинамики. Как следствие – расстройство регуляции сердечной деятельности и системной гемодинамики. Раздражая некоторые отделы подбугорной и диэнцефальной зоны, область гиппокампа у кошек, J.M. Fuster, S.J. Weinberg (1960) получили рефлекторное возникновение очагов гипоксии миокарда и нарушения ритма вплоть до мерцания желудочков, что было описано ими как «церебро-коронарный криз».



## Психоэмоциональный фактор в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений

Давно известна роль психогенного фактора как соучастника инициации и развития острых вазocereбральных и сердечно-сосудистых заболеваний. Вклад психоэмоциональных нарушений в процесс редукации кровоснабжения миокарда и головного мозга столь же велик и неотъемлем, как и влияния стволовых структур головного мозга [23].

Неуклонный рост заболеваемости ССЗ с середины XX в., по усмотрению многих авторов [28], связан с психическим перенапряжением, «стрессом» на фоне урбанизации и ускорения темпов жизни. Современные условия успешной социальной адаптации требуют всё больших физических, психоэмоциональных и мотивационных усилий для соответствия индивида новым требованиям среды. Особенно в последние 15 лет всё четче проявляется ещё одна волна эпидемии, которая не столь быстро, но фатально поражает здоровье населения [5]. Речь идет об аффективных расстройствах, прежде всего, депрессивного спектра.

В ходе анализа данных международного исследования, проведенного ВОЗ, выяснилось, что среди пациентов общемедицинского профиля различные расстройства психической сферы присутствуют у каждого четвертого, а расстройства депрессивного спектра – у каждого 5-го больного [9]. Частота депрессивных расстройств в общетерапевтической практике составляет 54,5% [35].

Число пациентов, имеющих аффективные расстройства депрессивного спектра, гораздо выше среди лиц, имеющих хронические сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания (от 28 до 38%) [33], а среди пациентов, перенесших острое сердечно-сосудистое событие, частота таких расстройств, от 45 до 60% [41]. Однако лишь у 10-30% пациентов данный диагноз устанавливается верно, что чревато хронизацией депрессии и развитию взаимного ухудшения имеющихся заболеваний [35]. Влияние депрессии на течение любого имеющегося соматического заболевания (а тем более васкулярного) многоканально. В последнее десятилетие утверждаются нейробиологические основы механизма развития депрессивных расстройств [16, 41].

В сложном процессе становления и эволюции депрессивного синдрома участвуют множество нейробиологических аномалий. Основными из них являются: дисбаланс норадреналин-, серотонин-, дофамин-, глутаматергических систем головного мозга, нарушение слаженного функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, морфологические и функциональные перестройки в лимбической системе и базальных ганглиях, уменьшение объема гиппокампа, изменение плотности рецепторов к нейромедиаторам (главным образом для 5-НТ). Немаловажное значение имеют и уменьшение функциональной активности лобной коры левого полушария с увеличением активности лобной и височной коры правого полушария, нарушение клеточного и гуморального иммунитета, усиленная секреция провоспалительных соединений, нарушение общей белковосинтетической функции. При этом, к прямым следствиям предыдущих явлений можно отнести: нарушение циркадных ритмов, активацию тромбоцитов, нарушение вазомоторной реактивности сосудов миокарда и головного мозга [7, 41]. Несмотря на очевидность происходящих процессов, механизмы многих перечисленных изменений нуждаются в дальнейшем изучении.

Настоящий прогресс в понимании взаимосвязи развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и эмоционально-психических расстройств открывает позиция нейроиммуноэндокринной теории [16]. Патобиохимические механизмы стресса, связанные с депрессией (вне зависимости от первичности стресса или эмоциональных расстройств), способствуют усиленной секреции провоспалительных цитокинов, молекул и белков острой фазы воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, интерферон (ИФН- $\gamma$ ), С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок,  $\alpha$ 1-снтрипсин, простагландины PGE2) [41, 57]. Было показано, что выявление в крови пациентов с депрессией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-10, интерферона (ИФН- $\gamma$ ), С-реактивного белка, а ИЛ-6 – в цереброспинальной жидкости имеет положительные корреляционные связи с тяжестью клинических проявлений депрессивного эпизода [47, 48, 68, 69, 72]. В свою очередь, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов тормозит синтез нейромедиаторов (главным образом серотонина), путем ингибирования индоламин-2,3-диоксигеназы [18, 73].

В то же время провоспалительные цитокины, вызывая нестабильность атеросклеротических бляшек, провоцируют их деструкцию с возможной эмболизацией и острой ишемией в пострадавшей ткани. Выраженность и степень изменений иммунного статуса, индуцированных стрессом и депрессией, определяется особенностями преморбидного вегетативного статуса пациента и его психологического фона. Такой индуцированный иммунодефицит способствует дизрегуляции в нейроиммуноэндокринной системе. Это приводит к ограничению адаптационных

возможностей организма с развитием синдрома дизадаптации, который поддерживает прогрессирование имеющегося сердечно-сосудистого заболевания и атерогенеза.

Таким образом, депрессивные расстройства, с одной стороны, могут быть инициированы, в том числе и биохимическими сдвигами, с другой стороны, депрессия порождает такой иммунобиохимический дисбаланс.

Ещё одной составляющей депрессивного континуума в рамках «трехчастной» модели депрессии является неспецифический дистресс-синдром, в условиях которого развиваются уязвимость перед стрессорными агентами, повышенная утомляемость, неуверенность в себе, ощущение собственной несостоятельности. Развитие данного синдрома обусловлено нарушением адренергического равновесия в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, а также изменением секреции нейротрофических факторов головного мозга (в частности BDNF) [13, 28].

Все перечисленные изменения складываются в единую патогенетическую систему трехчленной модели депрессии, пытающейся объяснить взаимосвязь биохимических изменений и психосоматических проявлений [14]. Согласно данной модели, в результате дисбаланса нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и дофамина) происходит нарушение работы определенных генов в нейронах головного мозга. Последнее приводит к уменьшению/прекращению выработки этими нейронами нейротрофических факторов (в частности, нейротрофического фактора головного мозга – BDNF). С другой стороны, под действием данной перестройки происходит гиперактивация синтеза релизинг-факторов с адренергической гиперфункцией (гиперплазией надпочечников, гиперкортизолиемией и т.д.). Данные нарушения влекут за собой повышение артериального давления, нарушение углеводного обмена, и еще большее угнетение синтеза нейротрофических факторов (BDNF). В завершение всего сказанного: происходит сбой в работе генов, которые начинают инициировать образование большого числа дополнительных (и уже лишних) рецепторов к нейромедиаторам (серотонину, норадреналину и дофамину), что ещё больше усугубляет их дисбаланс.

Поэтому, только правильное понимание механизмов развития депрессии, позволит клиницисту назначить адекватную и эффективную тимолептическую терапию [14].

### Особенности психолого-психиатрических синдромов при цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях

Достаточно латентное протекание патологического процесса в васкулярной системе головного мозга уже является базисом, на котором легко развивается острая сердечно-сосудистая катастрофа. Уже на начальных этапах развития хронической ишемической болезни мозга, а также ишемической болезни сердца, выявляются неспецифические эмоционально-аффективные симптомы, что показывает заинтересованность васкулярной патологии в возникновении целого континуума тревожно-депрессивных расстройств. Даже для процесса дегенеративных изменений центральной нервной системы характерно уменьшение секреции и концентрации в нервной ткани таких нейромедиаторов как серотонин, дофамин и норадреналин. При нарушении же церебральной перфузии данный нейромедиаторный дисбаланс усугубляется. При хроническом вазocereбральном и соответственно кардиоваскулярном заболевании возможна микроэмболизация и гипоперфузия субкортикальных стриато-паллидо-кортикальных путей с дисфункцией секреции в них биологических аминов, регулирующих эмоциональный фон. Данные факты были доказаны инструментально, благодаря развитию МРТ и ПЭТ диагностики. Это подтверждает предположение, что возникновение постинсультной депрессии может быть обусловлено поражением определенных зон головного мозга, приводящим к дисфункции кортико-стриопаллидо- и таламо-кортикальных проекций, которые модулируют кортико-таламокортикальные круговые системы, регулирующие эмоциональную сферу психической деятельности человека. При этом возникает не только дисфункция нейрональных связей, но и нарушение синтеза и транспорта биогенных аминов.

На фоне «ишемического каскада» с исходом в окислительный стресс, высвобождается большое количество нейромедиаторов, запускающих и поддерживающих депрессивные реакции. Основное значение принадлежит серотонинергическим структурам и гиперчувствительности серотониновых рецепторов. При этом повышается активность не только серотонинергических, но и глутаматергических и норадренергических рецепторов, однако, влияние их на депрессивные расстройства не равнозначно [75]. Давно доказанным является серотонинергический дисбаланс у пациентов с ОНМК [72, 75]. Показано, что в момент активного эпизода депрессии на фоне ОНМК нарушается трансмиссия серотонина и плотность распределения 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов. Повышение

же плотности расположения 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов (в ходе терапевтических воздействий) приводит к нивелированию симптомов депрессии, возникшей после инсульта [74].

Известно, что любой вид отрицательных эмоций связан с мобилизацией нейромедиаторного субстрата центральной нервной системы. Данные аффективные проявления основываются на корково-подкорковом комплексе эмоций, сверхчувствительным к различным эмоциональным воздействиям и афферентациям от периферических органов по пути обратной связи. Доказано существование широкого диапазона психолого-психиатрических синдромов, обусловленных сосудистыми заболеваниями. Это неврозоподобные, аффективные, психопатоподобные, галлюцинаторно-бредовые расстройства, экзогенные формы реакций и грубоорганические состояния [23]. Среди всего спектра представленных расстройств в настоящее время преобладают непсихотические нарушения, стойкие психоорганические синдромы, депрессии и отдаленные последствия хронических васкулярных заболеваний в виде атипичной сосудистой деменции [23, 29].

Активное изучение коморбидности острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и депрессии началось после обнаружения В. Malzberg (1937) факта 6-кратного увеличения смертности у такого рода пациентов. В 1970-х гг. было доказано более чем 3-кратное увеличение риска развития осложнений острых сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц, перенесших депрессивные расстройства [69, 73]. Наличие эмоциональных расстройств соотносится с более тяжелым течением имеющейся васкулярной патологией и с увеличением риска смерти в 3 раза [25].

Это подтверждает, что в настоящее время депрессии являются важной причиной, приводящей к возрастанию показателей заболеваемости и смертности среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [23, 24]. Ещё в предынфарктный период, как и в острый период инфаркта миокарда, проявляются первые симптомы эмоциональных расстройств в виде чувства страха, тревоги, депрессии или эйфории. До появления острого коронарного синдрома и последующей стойкой ишемии миокарда пациенты часто испытывают безотчетное чувство страха смерти с тревогой, тоской, беспокойством, усиливающимися в ангиозный период. После купирования алгического синдрома данные витальные переживания утихают и могут отмечаться эйфорические состояния. При этом больные испытывают состояния от легкого благодушия до гипомании. Пациент неадекватно оценивает свое самочувствие, игнорирует симптомы болезни, тяготеет к больничным режимом, назначениями и часто их нарушает. Для больных данной категории характерны общительность, чрезмерная словоохотливость, суетливость, высокая деятельная активность с малой её продуктивностью.

В острой фазе инфаркта миокарда можно наблюдать и психотические реакции (расстройства сознания разной степени, оглушенность, сопор, делириозные и сумеречные состояния), что объясняется многими авторами как состояние интоксикации ЦНС продуктами распада большого очага некроза в миокарде. Если заболевание принимает тяжелое и крайне угрожающее течение (выраженный болевой синдром вплоть до шока, развитие острой сердечной недостаточности с гипоксией ЦНС, выраженных нарушений ритма) возможны психомоторное возбуждение с различными по глубине расстройствами сознания.

Психозы на фоне ОКС и ОИМ более характерны для пациентов пожилого возраста. Если данный ОИМ у пациента не первый, вероятность психических нарушений возрастает в 2 раза. Параллельно возникающая острая сердечная недостаточность, приводящая к гипоперфузии ткани головного мозга, способствует более стойким психическим нарушениям. Непсихотические реакции на ОИМ встречаются у 33-80% пациентов, из них наиболее типичны астенические и неврозоподобные состояния, аффективные синдромы с депрессивной, тревожно-депрессивной или эйфорической симптоматикой. В острой фазе инфаркта миокарда, типичны невротические реакции, страх, тревога, двигательное беспокойство, истерические и фобические расстройства. Данные реакции могут быть как непсихотическими, так и патологическими – кардиофобическими, депрессивными, ипохондрическими, истерическими и анозогнозическими. В подостром периоде инфаркта миокарда доминирующими становятся уже депрессивные, кардиофобические и ипохондрические реакции.

Помимо прямого патогенетического влияния и снижения комплаентности к кардиотропной терапии, такого рода аффективные расстройства достоверно снижают показатели качества жизни пациентов в острый и подострый периоды ИМ [37].

Таким образом, подводя итог оценки особенностей психотических реакций пациентов с острым коронарным синдромом или подтвержденным острым инфарктом миокарда, можно констатировать преобладание среди прочих эмоциональных расстройств проявлений страха,

тревоги, двигательного беспокойства, истерических и фобических расстройств с формированием излишнего ограничительного поведения и ипохондрии.

Постинсультные эмоциональные расстройства имеют свои специфические черты. По данным R.G. Robinsonetal (2003), W. Huffetal (2003), депрессивные расстройства являются доминирующими проявлениями изменений психоэмоциональной сферы у пациентов, перенесших ОНМК. Частота постинсультной депрессии по разным данным составляет от 25 до 79%, при этом у 11-15% развивается тяжелая депрессия [67, 75].

Постинсультная депрессия – одно из важнейших осложнений ОНМК и независимый фактор риска [76], осложняющий клиническую картину инсульта, утяжеляя и модифицируя имеющуюся симптоматику, тем самым затрудняя адекватную диагностику состояния пациента [24]. Депрессия, возникающая после острого нарушения мозгового кровообращения – осложнение, напрямую влияющее на возможность и объем реабилитационных мероприятий, а в дальнейшем и на степень функционального и социального восстановления, путем ухудшения соматического состояния на фоне отсутствия у пациента всякой мотивации к восстановлению [45]. Депрессия и ОНМК взаимосложняют течение друг друга: появление депрессии снижает выживаемость пациентов и повышает риск возникновения у них повторного инсульта [45].

Возможно, поэтому смертность пациентов с постинсультной депрессией на 50% выше, чем показатели у пациентов без депрессивных нарушений [46, 78]. Депрессия после ОНМК отличается от эндогенного депрессивного эпизода наличием провокации в виде одномоментного появления неврологического или психопатологического расстройства, развивается одновременно с данными нарушениями либо через определенный временной интервал [24]. Наиболее часто она возникает в первые 3-6 мес. после ОНМК [25]. Степень тяжести постинсультных депрессивных расстройств может быть различной. Выделяют субсиндромальные депрессии, встречающиеся в 9% случаев, эпизоды малой депрессии – в 82%, эпизоды большой депрессии – у 9% пациентов [36]. В зависимости от продолжительности депрессивного эпизода могут наблюдаться как короткие (21% случаев), средней продолжительности (у 29%), так и длительные депрессивные расстройства (у 50% пациентов) [36]. Имеет место вариабельность типа течения депрессии после ОНМК. Могут обнаруживаться единичные депрессивные эпизоды (62%), дистимические расстройства (18%), «двойная депрессия» (6%), рекуррентная депрессия (8%) и биполярное расстройство (6%) [36].

Предикторами возникновения данного вида депрессии являются: генетическая предрасположенность, повторный инсульт, локализация очага в лобных отделах и подкорковых образованиях левого полушария, субкортикальная правополушарная локализация [45], одновременное поражение передних отделов полушарий, большой размер ишемического очага, время, прошедшее после инсульта [3], наличие высшего образования, женский пол, наличие когнитивных нарушений, нарастание тяжести инсульта в процессе реабилитации [67], психологическая и социальная (одиночество) изоляция больного [43], дисфазия, выраженный функциональный дефицит, ранее имеющиеся депрессивные эпизоды [43]. Наличие указаний на депрессивные расстройства в анамнезе пациента в 6 раз увеличивает риск возникновения постинсультной депрессии [25, 45].

Сама возможность диагностики депрессии после острого нарушения мозгового кровообращения нередко трудно осуществима. Когнитивные нарушения, деменция, афазические и дизартрические расстройства [67] затрудняют самостоятельное описание эмоционального состояния, собственных ощущений и чувств.

Довольно частое и специфическое явление для ОНМК – анозогнозия, когда пациенты отрицают наличие у себя какого-либо дефекта, в том числе и депрессивного состояния. Постинсультная депрессия может протекать как типичное депрессивное расстройство, однако, чаще оно проявляется в соматизированной, маскированной форме, с выраженными соматическими и психовегетативными нарушениями. Описание типичной клинической картины, в связи с многообразием вариантов, затруднено. Характерны жалобы на нарушение сна, снижение работоспособности и общей активности, на длительно угнетенное настроение, тревогу, интеллектуальную и моторную заторможенность [3, 13]. Типично обилие общих соматических симптомов, не всегда подтверждаемых инструментально [35]. Основным отличием постинсультной депрессии от всех остальных видов депрессий является ацикличность течения, отсутствие галлюцинаторной симптоматики на фоне обсессивно-компульсивных симптомов. Выделены 3 основных варианта течения в зависимости от преобладающего клинико-синдромального компонента: тревожная депрессия (составляющая 44%), апатическая депрессия (24%), тоскливая депрессия (у 24% больных). Такая вариативность определяется и коморбидным психическим фоном (наличие тревожно-фобических, астенических, бредовых расстройств, эпизодов спутанности сознания), особенностью локализации и размерами очага [36].

Для постинсультных больных характерна меньшая выраженность идей самообвинения и суицидальных мыслей, реже наблюдаются симптомы меланхолии и идеаторные нарушения. Возможно проявление депрессивных эмоциональных нарушений без вегетативных изменений – так называемый «вербальный дистресс». Напротив, встречаются постинсультные депрессии с чисто вегетативными нарушениями (маскированная депрессия) и смешанная форма депрессий [25]. Кроме того, авторскими коллективами [24] в последние годы выделяются реактивные (встречающиеся в 65% случаев) и эндореактивные (характерные для 35% наблюдений) разновидности депрессивных эпизодов. Они характеризуются разной этиологией и особенностями патогенеза со своеобразием клиники.

Таким образом, можно отметить, что для пациентов, перенесших ОНМК, типичными изменениями психоэмоциональной сферы являются депрессивные расстройства, с частым сочетанием их с апатией, астенией и разного рода тревожными состояниями.

Имея общую морфологическую и патогенетическую основу – острую сосудистую катастрофу с наличием очага ишемии в пораженной ткани, – острые цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события провоцируют возникновение схожих психологических и эмоциональных расстройств. При этом существуют специфические черты в нарушении эмоционального фона, а также типичные психотические реакции, характерные исключительно для пациентов с ишемией миокарда либо только для пациентов с острым ишемическим поражением головного мозга.

### Патогенетическое обоснование специфической терапии эмоциональных расстройств

Основным звеном в коррекции тревожно-депрессивных расстройств в острый и последующий периоды ОИМ и ОНМК на сегодняшний день остается терапия препаратами группы антидепрессантов [30], которую необходимо воспринимать не только как метод коррекции эмоциональных расстройств, но и как составную часть реабилитационно-восстановительных мероприятий и третичную профилактику рецидивов сосудистых катастроф.

Положительный опыт применения антидепрессантов у пациентов после ишемического инсульта с активным депрессивным состоянием описал R.G. Robison и соавт. в 1990 г. Доказано, что терапия депрессивных расстройств в острый и подострый периоды ОНМК уменьшает социальную дизадаптацию пациентов, нормализует сон, способствует проведению адекватного объема реабилитационных мероприятий, стабилизирует неврологический дефицит и, таким образом, повышает качество жизни пациентов, перенесших инсульт [15]. Использование антидепрессантов, начиная с острого периода ишемического инсульта, улучшает показатели функционального восстановления, независимость от окружающих в самообслуживании, достоверно снижает риск смерти после ОНМК [24]. Помимо этого методами коррекции депрессивных нарушений являются: психотерапия (вклад которой в терапию депрессий составляет до 40%), улучшение психологической обстановки в семье, трудотерапия и как можно более раннее начало реабилитационных занятий (ЛФК, занятия с психологом, логопедом) [43].

Анализ приведенных в статье данных подтверждает мнение Н.П. Гарганеевой (2008), которая отмечала, что «нельзя рассматривать больного сквозь узкое окно своей специальности, необходимо помнить, что организм – это единое целое, с ядром – личностью больного с его сложным миром переживаний и эмоций».

### Заключение

Таким образом, учитывая все приведенные выше данные, необходимо обратить особое внимание и направить максимум усилий на изменение сложившегося стереотипа предотвращения и лечения острых цереброваскулярных заболеваний. Основной компонент профилактики должен быть построен на подборе адекватной гипотензивной, антиаритмической, антикоагулянтной, гиполипидемической терапии и коррекции психоэмоциональных расстройств, при их выявлении. Чрезмерная же увлеченность курсами вазоактивных, нейропротекторных и метаболических лекарственных средств лишь отвлекает внимание лечащего врача и пациента от настоящих предрасполагающих к острой цереброваскулярной катастрофе причин. Следует помнить об основах патогенеза цереброваскулярных заболеваний, опираться на данные доказательной медицины, ведь только такая тактика сможет сделать работу отечественной системы здравоохранения эффективной.

## Литература

1. Барашков Н.С. Клинико-экономические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 40 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008 – 292 с.
3. Боголепова А.Н. Постинсультная депрессия и основные подходы к ее терапии // Справочник поликлинического врача. – 2006. –Т.4, N10. – С. 2-7.
4. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Николайчук С.В. и др. Церебральный инсульт: Психосоматические и соматопсихические аспекты // Неврол. вестник. – 2006. – Т. XXXVIII, ВЫП.1-2. – С. 73-78.
5. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. – ВОЗ. – 2001. – 215 с.
6. ВОЗ. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. – Женева. – 2010.
7. Воробьева О.В. Депрессия как фактор, сопутствующий ЦВ болезни // Consilium medicum. – 2007. – Т.9, N2. Доступ к журн.: [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_02/129.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/07_02/129.shtml)
8. Гарганеева Н.П. Новая стратегия многофакторной профилактики ССЗ у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами в условиях психосоциального стресса // РМЖ. – 2008. – Т.16, N26. – С. 1-8.
9. Глушко Т.В., Куприянова И.Е., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Аффективные расстройства и особенности психофармакотерапии в кардиологической практике // СМЖ. – 2009. –N4. – С. 2-7.
10. Гордеев И.Г., Ильенко И.В., Клыков Л.Л. Реперфузия у больных острым инфарктом миокарда // Рос. кардиол. журнал. – 2006. – Т.59, N3. – С. 71-75.
11. Григорьев И.В. Характеристика и диагностическое значение белков смешанной слюны при депрессивных расстройствах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Смоленск, 2000. – 87 с.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – N8. – С. 4-10.
13. Долженко М.Н. Взаимосвязь депрессивных и тревожных расстройств с сердечно-сосудистой патологией // Здоровье Украины. – 2006. – N23/1. – С. 9-12.
14. Долженко М.Н. Депрессивные и тревожные расстройства при сердечно-сосудистой патологии: взгляд кардиолога // Ж. практич. ангиология. – 2006. –N2. Доступ к журн.: <http://www.health-ua.org/archives/angio/23.html>
15. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Орлов С.В., и др. Постинсультная депрессия // ФАРМАТЕКА. – 2011. – N19. – С. 15-19.
16. Зезюлин П.Н. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в развитии соматической патологии у людей пожилого возраста: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Спб., 2009. – 42 с.
17. Зыков М.В. Клиническая и прогностическая значимость маркеров воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и мультифокальным атеросклерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 23с.
18. Иванова Г.Е., Савина М.А., Петрова Е.А. Лечение постинсультных депрессий // Ж. Лечащ. врач. – 2012. – N5. – С. 22-24.
19. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушений мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте. // РМЖ. – 2006. – Т14. – N4. – С. 254-257.
20. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medicum Украина. – 2008. – Т.10, N2. – С. 96-99.
21. Карпов Ю. А. Инфаркт миокарда: на перекрестке мнений. Принципы ведения больных послеинфарктамиокарда: профилактика осложнений с первых часов заболевания // Consilium Medicum. – 2006. – Т.8, N5. – С. 62-65.
22. Клейноцкая А.Ю. Кардиологическая патология в структуре острого нарушения мозгового кровообращения // Курортн. ведомости. – 2007. – Т.6, N45. – С. 31-35.
23. Комарова Е.В. Психические расстройства при ЦВ патологии (церебральный атеросклероз, АГ) и их оценка при посмертных судебных психиатрических экспертизах в гражданском процессе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007 –28 с.
24. Концевой В.А., Скворцова В.И., Петрова Е.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т.8, N109. – С. 4-10.
25. Левада О.А. Постинсультная депрессия // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. Приложение: Инсульт. – 2006. – N16. – С. 73-78.
26. Лысыкова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, N3. – С. 48-53.

27. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор-кВ и воспаление // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, N2. – С. 3-9.
28. Медведова В.Э. Психические расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Consilium medicum Ukraina*. – 2011. – N8. Доступ к журн.: URL<http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/75/>
29. Михайлова Н.А. Умеренные когнитивные нарушения у больных с сосудистым поражением головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 28 с.
30. Мосолов С.Н. Биологические механизмы развития рекуррентной депрессии и действия антидепрессантов: новые данные // *Ж. Психофармакотерап. депрессии*. –2011. –N15. – С. 1-14.
31. Нагорнев В. А. Современные представления о патогенезе // *Вест. РАМН*. – 2006. –Т.10, N9. – С. 66-74.
32. Нугманова Н.П. Кардиоцеребральные варианты гемодинамических расстройств при хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Саратов., 2010. –21 с.
33. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // *Кардиология*. – 2005. – N8. – С. 38-44.
34. Рагино Ю.И. Способы определения окислительной модификации апопротеинов в липопротеинах низкой плотности // *Клинич. лаб. диагностика*. – 2007. – N6. – С. 14-16.
35. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств (фармакокинетические, фармакогенетические, клинические, этнические и образовательные аспекты): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2009. – 44 с.
36. Савина М. А. Постинсультные депрессии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Москва, 2006. –23 с.
37. Семиглазова М.В., Краснов В.Н., Довженко Т.В., Лебедев А.В. Особенности диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с инфарктом миокарда // *Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 2012. – N11. – С. 91-95.
38. Слесарева Ю.С. Диагностическое и прогностическое значение уровней PAPP-A и маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 31 с.
39. Суслина З.А., Варякин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология. Основы профилактики. – М. : МЕД пресс-информ, 2006. – 256 с.
40. Суслина З.А., Фoniaкин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике // *Клинич. фармакол. терапия*. – 2003. –N5. – С. 47-51.
41. Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии // *Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 2012. –N11. – С. 65-72.
42. Чазов Е.И., Органов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // *Кардиология*. – 2005. – N11. – С. 4-11.
43. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Реабилитация больных с постинсультной депрессией // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2005. – N3. – С. 22-24.
44. Шевченко А.О. Активность воспаления, неоангиогенеза, тромбообразования и эндогенной деструкции при атеросклерозе: Автореф. дис. ...д-ра. мед. наук. – М., 2007 – 42 с.
45. Berg A., Palomaki H., Lehtihalmes M. Poststroke depression – an 18 month follow up // *Stroke*. – 2003. – V.34. – P. 138-43.
46. Charles E. Mortality and Poststroke Depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – V.161. – P. 1506.
47. Cho H.J., Kivimäki M., Bower J.E., Irwin M.R. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with new-onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study // *Psychol. Med*. – 2013. – V.43. – P. 1773-1783.
48. Cizza G., Eskandare F., Coyle M. et al. Plasma CRP levels in premenopausalwomen with major depression: 12-month controlled study // *Horm. Metab. Res*. – 2009. – N41. – P. 641-648.
49. Cohen H. A., Williams D. O., Holmes D. R. et al. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI Dynamic Registry // *Am. Heart J*. – 2003. – V.146. – P. 513-519.
50. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? // *Brain Behav. Immun*. – 2001. – V.15, N7. – P. 24.
51. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. – Geneva: World Health Organization., 2011.
52. Hackett M.L., Anderson C.S. Frequency of depression after stroke // *Stroke*. – 2005. – V.36. – P. 1330-40.
53. Hackett M.L., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies // *Stroke*. – 2005. – V.36. – P. 2296-301.
54. Hackett M.L. Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies // *Stroke*. – 2005. – V.36. – P. 1098-103.
55. Hiles S.A., Baker A.L., de Malmanche T., Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis // *Psychol. Med*. – 2012. – V.42. – P. 2015-2026.

56. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactiv protein, IL-1, and IL-6: meta-analysis // *Psychosom. Med.* – 2009. – V.71, N2. – P. 171-186.
57. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS. Med.* – 2006. – V.3, N11. – P. 442.
58. Mendlewicz R. In search of lost time. a new dimension in antidepressant efficacy // *Madicograph.* – 2010. – V.32, N2. – P. 109-209.
59. Müller N., Schwarz M.J., Dehning S. et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // *Mol. Psychiatry.* – 2006. – V.11, N7. – P. 680-4.
60. Pascoe M.C., Crewther S.G., Carey L.M., Crewther D.P. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception; The inflammatory response in stroke // *J. Neuroimmunol.* – 2007. – V.184, N1-2. – P. 53-68.
61. Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M., Bech-Hansen N.T. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – V.18, N1. – P. 96-9.
62. Robinson R.G. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – V.54. – P. 376-87.
63. Sturm J.W., Donnan G.A., Dewey H.M. et al. Determinants of handicap after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (Nemesis) // *Stroke.* – 2004. – N35. – P. 715-720.
64. Thomas S.A., Lincoln N.B. Factors relating to depression after stroke // *Br. J. Clin. Psychol.* – 2006. – V.45. – P. 49-61.
65. Williams L.S., Ghose S.S., Swinde R.W. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – V.161, N6. – P. 1090-1095.

### **Информация об авторах**

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Уласень Татьяна Валентиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ulas.tat@yandex.ru

*Трясунова Марина Александровна* – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru



## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.831-006.48-053.31

**РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ОПУХОЛИ МОЗГА (АСТРОЦИТОМЫ) У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**© Ибатулин А.Г.<sup>1</sup>, Московая Л.П.<sup>1</sup>, Алимова И.Л.<sup>1</sup>, Моисеенкова С.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленский областной институт патологии, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

*Резюме:* В статье представлен случай врожденной опухоли головного мозга у новорожденного ребенка. Клинические проявления заболевания не были специфическими, что привело к постановке ошибочного диагноза у ребенка. Данное наблюдение демонстрирует трудность своевременной диагностики врожденных опухолей головного мозга и необходимость включения данной патологии в дифференциально-диагностический алгоритм при наличии неврологической патологической симптоматики у новорожденных детей.

*Ключевые слова:* новорожденный, врожденная опухоль, астроцитома

**A RARE CASE OF CONGENITAL BRAIN TUMOR (ASTROCYTOMA) IN A NEWBORN**Ibatulin A.G.<sup>1</sup>, Moskovaya L.P.<sup>1</sup>, Alimova I.L.<sup>1</sup>, Moiseenkova S.D.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St. 28<sup>2</sup>Smolensky Regional Institute of Pathology, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St. 40

*Summary:* The article presents a clinical case of congenital brain tumor in a newborn. Manifestation of the disease was not specific and led to the misdiagnosis of the septic process. This clinical case demonstrates difficulties in existing diagnostic opportunities and focuses on the necessity to include this pathology in the differential diagnosis algorithm if the neurological signs in newborns are noted.

*Key words:* newborn, congenital tumor, astrocytoma

**Введение**

К врожденным опухолям головного мозга относят опухоли, выявляемые в первые два месяца после рождения ребенка. Согласно современным сведениям, врожденные опухоли составляют 0,5-1,5% от всех опухолей головного мозга у детей. Мальчики болеют несколько чаще (58%), чем девочки (42%). У детей до 1 года опухоли головного мозга супратенториальной локализации превышают количество опухолей субтенториальной локализации в 2 раза. Лишь в очень небольшой части случаев (не более 1%), опухоль вовлекает в патологический процесс супра- и субтенториальные структуры одновременно.

В 1991 г. Международное общество по детской нейрохирургии (ISPN) привело данные по частоте встречаемости различных видов опухолей головного мозга у детей 1 года жизни. Среди них астроцитомы составили 28,6%, медуллобластомы – 11,5%, эпендимомы – 11,4%, хориоидальные новообразования – 11,4%, ПНЭО (периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли) – 6,2%, тератомы – 5%. В остальных случаях (от 0,5 до 1,2%) выявлены саркомы, менингиомы, ганглиоглиомы, нейробластомы, дермоиды, пинеалобластомы, гамартомы. Интересным является факт отсутствия в этой возрастной группе краниофарингиом [2, 4].

Наибольший интерес представляет собой астроцитома, как самый частый вид опухолей головного мозга у детей. Астроцитома – это глиальная опухоль головного мозга (глиома), которая развивается из астроцитов. По степени злокачественности выделяют четыре группы астроцитом:

- 1) пилоцитарная астроцитома (I степень злокачественности);
- 2) фибриллярная астроцитома (II степень злокачественности);
- 3) анапластическая астроцитома (III степень злокачественности);
- 4) глиобластома (IV степень злокачественности).

Начальными проявлениями опухолей мозга у детей являются неспецифические симптомы и формирование гипертензионно-гидроцефального синдрома.

К неспецифическим симптомам относятся адинамия, быстрая утомляемость, снижение аппетита, падение массы тела, диспепсические явления, гипотрофия, отставание в психомоторном развитии. У грудных детей в начальный период заболевания неспецифические симптомы преобладают, что затрудняет диагностику опухолей в этом возрасте.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром характеризуется увеличением размеров головы больше возрастной нормы; перкуторно определяется звук «треснувшего горшка»; зияют черепные швы; увеличен, вздувается и напряжен большой родничок; дети плохо спят, отмечается монотонный крик, запрокидывают голову назад; положительный симптом «заходящего солнца»; на лбу, висках, переносице отмечается расширение венозной сети.

Имеются данные о цикличности (2-фазности) в поведении детей с опухолью мозга, когда на фоне вполне удовлетворительного состояния и ясного сознания возникают периоды оглушенности с резким ухудшением общего самочувствия. По мере прогрессирования болезни периоды удовлетворительного состояния постепенно исчезают, нарастают заторможенность, загруженность, оглушенность.

Очаговые симптомы у детей раннего возраста обычно мало выражены, и чем меньше ребенок, тем реже они наблюдаются. Локальные симптомы отличаются непостоянством. Иногда они появляются на короткое время и маскируются прогрессирующей гидроцефалией. Благодаря большим компенсаторным возможностям раннего возраста опухоли мозга, не проявляясь очаговыми симптомами, могут достигать таких размеров, которые у взрослых не совместимы с жизнью [1].

В доступной литературе нами было найдено описание только одного случая врожденной опухоли головного мозга (астроцитомы) у новорожденного ребенка [3].

Цель публикации – описание особенностей клинической картины случая врожденной астроцитомы у новорожденного ребенка.

## Результаты наблюдения

Ребенок Б. от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1-й половины и кольпита в 23 недели. На 37 неделе беременности выявляли гестоз легкой степени и уреаплазмоз. Роды 1-е, протекли без особенностей. По шкале Апгар оценки составили на 1-й минуте – 8 баллов и на 5-й также 8 баллов. Антропометрические данные новорожденного мальчика составили: масса 3900 гр., рост 56 см., окружность головы 35 см., окружность груди 34 см. При первичном осмотре состояние ребенка было удовлетворительным. По органам и системам патологии не выявлено.

В течение суток ребенок находился с матерью, состояние его было также удовлетворительное. На 2-е сут. жизни после кормления в 9.00 ребенок уснул. Через 10-15 мин мать обратилась за помощью к медперсоналу в связи с тем, что ребенок перестал дышать. При осмотре у ребенка отсутствовало дыхание, сердцебиение не определялось, имелся центральный цианоз. Проведены реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей, искусственная вентиляция легких мешком Амбу через маску, непрямой массаж сердца. В течение 30 с удалось восстановить сердцебиение до 100 ударов в минуту, но самостоятельного дыхания не было, вследствие чего были произведены ларингоскопия и интубация трахеи. Искусственная ручная вентиляция легких еще в течение 30 с мешком Амбу эффекта не дала. Ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких аппаратом «Hamilton Medical AG» (Швейцария).

Состояние мальчика расценено как очень тяжелое. Кожа была бледно-розовая, несколько суховатая. Большой родничок 0,7×0,7 см., нормотоничен. Выявлялась мышечная гипотония, гипорефлексия, тонико-клонические судороги генерализованного характера. Зрачки широкие D=S, корнеальный рефлекс угнетен, реакция на свет отсутствовала. В легких дыхание аппаратное, слева необильная крепитация. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий. Печень выступала на 1 см из-под края реберной дуги. Мочиспускание сохранено. Стула при осмотре не было.

В роддоме ребенку были проведены: общеклинические обследования, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, УЗИ надпочечников, УЗИ органов брюшной полости. При посеве крови на стерильность выделен Staph. aureus. При исследовании спинномозговой жидкости патологии не выявлено. При нейросонографии в первый день жизни были выявлены диффузные изменения паренхимы головного мозга умеренной выраженности, резко снижено периферическое

сопротивление. Через 5 дней – значительные диффузные изменения паренхимы, риск лордосагиттального некроза, энцефалопатия.

В динамике состояние все время оставалось очень тяжелым. На 9 сут ребенок был переведен в отделение реанимации ОГБУЗ Смоленской областной детской клинической больницы с диагнозом: «Внутриутробная септицемия стафилококковой этиологии: пневмония, кардит. ДВС-синдром. Острая надпочечниковая недостаточность. Кровоизлияние в надпочечники. Церебральная ишемия тяжелой степени, кома. Отек головного мозга. Постреанимационная болезнь. Дистрофия типа гипотрофии I степени, стадия прогрессирования».

На протяжении 9 суток пребывания в реанимационном отделении ребенок получал лечение: аугментин 100 мг/кг, иммуноглобулин внутривенно (№5), этамзилат натрия 12,5% – 0,3 мл 2 раза в сут. 5 дней, дексаметазон 0,5 мг/кг массы – 3 сут., кортексин 0,5 мг/кг массы, бифидумбактерин по 2,5 дозы 3 раз в сут. Проводилась инфузионная терапия. Были также проведены общеклинические обследования, электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости. Были проведены консультации неврологом, окулистом, клиническим фармакологом. Нейросонография, выполненная повторно, изменений не выявила. На компьютерной томографии патологии не установлено. Состояние ребенка все время оставалось очень тяжелым. Смерть наступила на 18-й день жизни.

При патологоанатомическом вскрытии было обнаружена: врожденная анапластическая астроцитома III степени злокачественности в субэпендимальной области правого полушария головного мозга в виде узла овальной формы, размером 4,5×2,5 см., с нечеткими границами, серовато-белого цвета с желтыми прослойками, неравномерной консистенции, с чередованием дрябловатых и более плотных очагов.

При микроскопии опухоль представляла собой плотно расположенные полиморфные астроциты с гиперхромными ядрами, отмечались патологические фигуры митозов (1-2 в поле зрения при увеличении в 600 раз) и очаговая пролиферация эндотелия (рис. 1, 2).

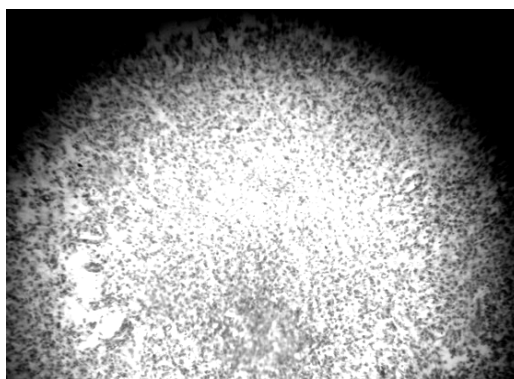


Рис. 1. Плотно расположенные полиморфные астроциты с гиперхромными ядрами

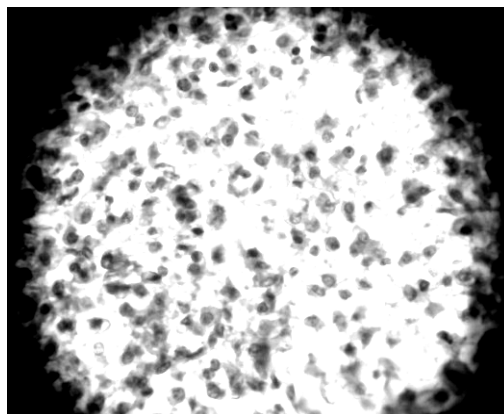


Рис. 2. Клеточный и ядерный полиморфизм, патологические фигуры митоза и пролиферация эндотелия сосуда

## Заключение

Таким образом, представленный в статье клинический случай в целом подтвердил литературные данные об атипичности манифестации и течения заболевания. Неспецифическими симптомами астроцитомы у ребенка были интоксикация, поражение внутренних органов (пневмония, кардит, ДВС синдром), расцененные как проявление септического процесса. Изменения со стороны головного мозга трактовались как гипоксическое поражение ЦНС (церебральная ишемия), с развившимся отеком головного мозга. Проводимая симптоматическая терапия не повлияла на исход заболевания. Имело место полное расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов. Представленный клинический пример демонстрирует трудно диагностируемую с малосимптомной клинической манифестацией опухоль головного мозга у новорожденного ребенка, что подчеркивает необходимость настороженности неонатологов в плане дифференциальной диагностики врожденных объемных образований ЦНС у детей.

## Литература

1. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволожская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. – Киев: Здоровье, 1980. – С. 312-323.
2. Володин Н.Н. Комплексная диагностика врожденных опухолей головного мозга у детей первых месяцев жизни // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. – Т.4, №1. – С. 9-13.
3. Заводнова О.С. Врожденная протоплазматическая астроцитома на фоне неонатального сепсиса смешанной этиологии // *Рос. пед. журнал*. – 2005. – №5. – С. 61-62.
4. Ким А.В., Самочерных К.А. // *Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни / Нейрохир. неврол. детск. возраста*. – 2010. – №3-4. – С. 82-94.

## Информация об авторах

*Ибатулин Александр Гаифанович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Alexandribatulin@yandex.ru

*Московская Людмила Петровна* – ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Patrikeihin@mail.ru

*Алимова Ирина Леонидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

*Моисеевкова Светлана Дмитриевна* – заведующая отделением детской патологии ОГБУЗ «Институт патологии», г. Смоленск. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

УДК 616.832-004.2

## **ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОПАКСОНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ПО ДАННЫМ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ DISCLER-1)**

© **Пысина А.М., Маслова Н.Н., Сныткина Н.Н.**

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* Статья отражает результаты применения копаксона у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, полученные в ходе промежуточного анализа данных при проведении наблюдательной программы DISCLER-1. Приведены данные по эффективности и безопасности препарата.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, копаксон, DISCLER-1

## **EXPERIENCE IN COPAXONE ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS (ACCORDING TO AN OBSERVION PROGRAM DISCLER-1)**

**Pysina A.M., Maslova N.N., Snytkina N.N.**

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* The article presents the results of Copaxone administration in patients with relapsing-remitting multiple scleroses obtained at an interim analysis of data during the observing program DISCLER-1. The data on efficacy and safety of the medicine are given.

*Key words:* multiple sclerosis, copaxone, DISCLER-1

### **Введение**

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Во многих странах мира отмечается рост распространенности рассеянного склероза, что определяет высокую социальную значимость заболевания [3, 4]. Заболевание поражает, в основном, лиц трудоспособного возраста и с течением времени приводит к развитию стойкой инвалидизации. По данным разных авторов, в мире насчитывается около 2,5-3 млн. больных, из них в России – 150-200 тыс. [13, 14].

Огромным прорывом в терапии РС явилось создание в конце прошлого века препаратов, позволивших снизить активность иммунного воспаления, уменьшить частоту обострений и скорость прогрессирования, предотвратить развитие атрофии головного мозга и, в конечном итоге, отсрочить наступление инвалидизации пациентов [2, 8, 9].

В настоящее время длительность широкого применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), составляет более десяти лет, их эффективность и безопасность доказана проведением многочисленных международных клинических исследований [2, 8]. Одним из первых ПИТРС стал копаксон (глатирамера ацетат), который и по сей день не утратил своей актуальности. Препарат характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности и применяется у пациентов с ремиттирующим РС [1, 5, 10, 11]. Механизм действия копаксона заключается в вытеснении из тримолекулярного комплекса антигена основного белка миелина, сдвиг иммунного ответа от провоспалительных Т-хелперов 1 типа в сторону противовоспалительных Т-хелперов 2 типа. Кроме того, копаксон стимулирует выработку иммунными нейротрофическими факторами в центральной нервной системе, что обуславливает его нейропротективный эффект [6, 7, 12, 15]. Копаксон применяется в дозе 20 мг ежедневно и вводится подкожно.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности копаксона в терапии ремиттирующего рассеянного склероза по итогам промежуточного анализа данных, полученных при проведении протокола DISCLER-1 в г. Смоленске.

Исследование DISCLER-1 представляет собой наблюдательную программу, проводимую в 107 центрах в 76 городах Российской Федерации.

## Методика

В исследовании принял участие 31 пациент (24 женщины и 7 мужчин) с ремиттирующим РС, получающий терапию препаратом копаксон. В анализ были включены доступные ретроспективные данные за 6 мес. до начала проекта (валидация проводилась по первичной медицинской документации пациентов) и информация, полученная за 11 мес. наблюдения в программе. Все пациенты относились к европейской расе. Средний возраст пациентов составил  $41,33 \pm 10,70$  лет, средняя длительность заболевания –  $3,20 \pm 3,58$  лет.

Проводилась оценка предшествующей терапии, измерение жизненно важных показателей, отмечался статус пациента (амбулаторный или находящийся в стационаре), наличие и тяжесть обострений, проводилась оценка способности к самостоятельному передвижению и уровня инвалидизации по шкале EDSS, анализировались данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, регистрировались нежелательные явления. В случае отмены препарата выяснялась причина прекращения терапии. Все пациенты обследовались каждые 3 мес.

## Результаты исследования и их обсуждение

На исходном уровне витальные показатели пациентов были в пределах нормы. Средняя масса тела составила  $69,48 \pm 10,66$  кг, индекс массы тела –  $24,65 \pm 4,15$  кг/м<sup>2</sup>. За время исследования масса тела пациентов существенно не изменилась. Исходная средняя частота сердечных сокращений равнялась  $72,61 \pm 5,02$ /мин, статистически значимых изменений за период исследования выявлено не было. Систолическое артериальное давление в среднем составило  $125,23 \pm 9,65$  мм рт. ст., диастолическое –  $80,58 \pm 5,74$  мм рт. ст. Изменение артериального давления пациентов в течение периода наблюдения было статистически незначимым.

До начала исследования и на момент исходной оценки абсолютное большинство пациентов были амбулаторными – 29 из 31 (93,5%). За время исследования эта цифра существенно не изменилась. Так, на момент последнего доступного наблюдения все 100% пациентов были амбулаторными.

При оценке способности к самостоятельному передвижению за 6 мес. до начала исследования 93,5% пациентов могли передвигаться без посторонней помощи в течение всего дня, 6,5% больных были способны ходить без посторонней помощи ограниченное количество времени. На визите последнего доступного наблюдения соотношение не изменилось по сравнению с исходным уровнем – 93,5% пациентов сохраняли способность к самостоятельному передвижению в течение всего дня.

На момент исходного уровня средний балл по шкале EDSS составил  $2,91 \pm 0,86$ . Оценка при последнем доступном наблюдении показала, что среднее изменение балла EDSS составило  $0,08 \pm 0,56$  (рис.). Данное изменение было статистически незначимым ( $p=0,850$ ).

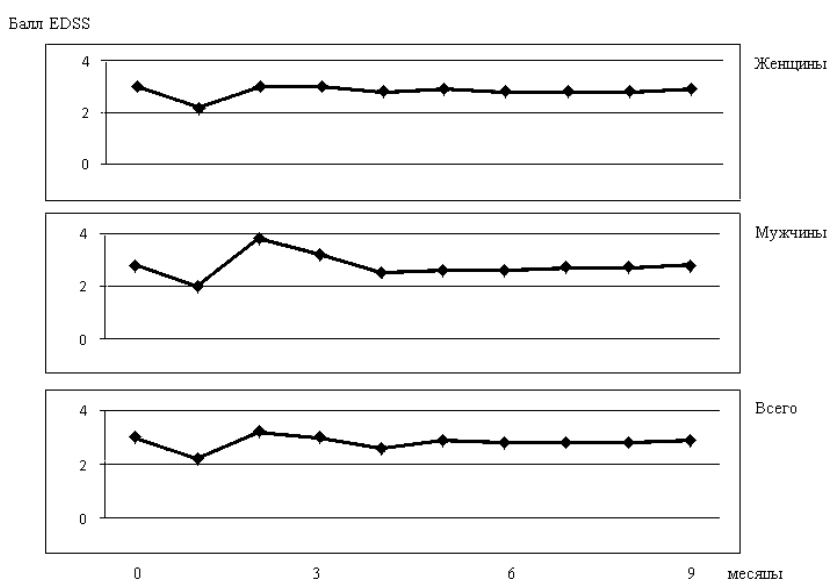


Рис. Изменение уровня инвалидизации больных ремиттирующим рассеянным склерозом по шкале EDSS за период наблюдения

Данные МРТ головного мозга не были оценены у большинства пациентов в связи с отсутствием количественного описания МРТ-картины заболевания.

За 6 мес. до начала наблюдения 6,5% пациентов имели обострения легкой степени, у 9,7% больных были отмечены рецидивы средней степени тяжести. В течение 3-х мес. до включения в исследование у 9,7% пациентов были зарегистрированы обострения легкой степени, у 3,2% – тяжелые рецидивы. Все пациенты госпитализировались в стационар для проведения кортикостероидной терапии, на момент начала исследования 29,1% больных имели случаи госпитализации в связи с РС.

В течение периода наблюдения рецидивы легкой степени тяжести были отмечены у 16,1% пациентов, средней степени – у 9,7% больных, у 3,2% была зарегистрирована тяжелая эксацербация. Все обострения потребовали госпитализации в стационар. Таким образом, статистика обострений и связанных с ними госпитализаций не изменилась к моменту последнего доступного наблюдения в сравнении с данными, полученными при ретроспективной оценке.

Анализ предшествующей иммуномодулирующей терапии продемонстрировал, что препарат копаксон до начала исследования принимали 54,9% пациентов, 3,2% больных получали авонекс, в 41,9% случаев ПИТРС не назначались. На момент исходного уровня все 100% пациентов получали копаксон. К моменту последнего доступного наблюдения 3,2% пациентов досрочно прекратили лечение в связи с отказом по личным причинам, 96,8% больных продолжили проводимую патогенетическую терапию.

Нежелательные явления были зарегистрированы у одного пациента, отметившего болезненность инъекций. Данное нежелательное явление носило определенную связь с препаратом, имело легкую степень тяжести и не привело к прекращению терапии копаксоном.

## Заключение

Проведенное исследование показало удовлетворительную эффективность копаксона: анализ динамики среднего балла EDSS и способности к самостоятельному передвижению за период наблюдения не выявил статистически значимого ухудшения. Препарат продемонстрировал отсутствие влияния на жизненно важные показатели и хорошую переносимость. Единственное зарегистрированное за время наблюдения нежелательное явление имело легкую степень тяжести и не привело к отмене терапии. Полученные данные подтверждают описанную в литературе эффективность и мягкий профиль побочных эффектов копаксона и позволяют рекомендовать его в качестве препарата первой линии патогенетической терапии у пациентов с ремиттирующим РС.

## Литература

1. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л. и др. Опыт длительного использования бетаферона и копаксона в повседневной практике неврологов – результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза. // Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова. Спец. выпуск «Рассеянный склероз». – 2007. – В.4. – С.84-95.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Спец. выпуск «Рассеянный склероз». – 2007. – В.4. – С.4-14.
3. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. и др. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош Издательство, 2004. – 540 с.
4. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. – М.: Детская книга, 2000. – 637 с.
5. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И. и др. Опыт применения копаксона в России // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2005. – №8. – С.28-31.
6. Aharoni R., Eilam R., Domev H. et al. The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2005. – V.102. – P.19045-19050.
7. Blanchette F., Neuhaus O. Glatiramer Acetate. Evidence for a dual mechanism of action // J. Neurol. – 2008. – V.255, Suppl.1. – P.26-36.
8. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis // Lancet. – 2008. – V.372. – P.1502-1517.
9. Ford C.C. Long-term experience with current disease modifying drugs // J. Neurol. – 2006. – V.253. – P.37-44.
10. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of

- continuous use in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* (Houndmills, Basingstoke, England). – 2006. – V.12. – P.309-320.
11. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurol.* – 1995. – V.45. – P.1268-1276.
12. Kreitman R.R., Blanchette F. On the horizon: possible neuroprotective role of glatiramer acetate // *Mult. Scler.* – 2004. – V.10. – P.81-89.
13. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – V.13. – P.700-722.
14. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update // *Neurol. Sci.* – 2001. – V.22. – P.117-129.
15. Ziemssen T., Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – V.79. – P.537-570.

### **Информация об авторах**

*Пысина Анна Михайловна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anna.pysina@mail.ru

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Сныткина Наталья Ниловна* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: natalia\_snytkina@mail.ru



## УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

*УДК 616.8 (07.07)***НЕБЕЗНАДЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЙ КАФЕДРЕ****© Маслова Н.Н., Павлов В.А., Кислякова Е.А., Юрьева Н.В., Трясунова М.А., Сергеев В.В., Майорова Н.Г., Хамцова Е.И., Пысина А.М., Сныткина Н.Н.***Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* основная нагрузка преподавателя клинической кафедры складывается из учебной и практической лечебно-консультативной работы. В связи с формированием и развитием системы методической работы в вузах, в этот процесс оказываются вовлеченными все преподаватели и обучающиеся постдипломные специалисты. Постоянная отвлеченность и стрессирование преподавателей негативно сказывается на качестве обучения студентов. Поэтому приходится поставить вопрос о выделении ставки методиста с отдельной системой оплаты в составе каждой кафедры. Это позволило бы не отвлекать основной состав от педагогической и врачебной работы.

*Ключевые слова:* методическая работа, обучение студентов, качество образования

## NOT HOPELESS PROBLEMS OF A DIDACTIC PROCESS AT A CLINICAL DEPARTMENT

Maslova N.N., Pavlov V.A., Kislyakova E.A., Yurieva N.V., Tryasunova M.A., Sergeev V.V., Maierova N.G., Khamtsova E.I., Pysina A.M., Snytkina N.N.

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* The main spheres of activity at clinical teaching department are represented by academic and practical medical advisory work. In connection with formation and evolution of methodological work at universities, this process involves all the teachers and post-graduate students. Regular stress in teaching jobs affects the quality of student's training. Accordingly this question could be solved by delegating the duties to a separate employee in every academic department since it allows the staff to be more efficiently involved into principle educational and practical activities.

*Key words:* methodological work, study of students, quality of education

«Самым важным явлением, самым поучительным предметом, самым живым примером для ученика является сам учитель. Он – олицетворенный метод обучения, само воплощение процесса воспитания».

Адольф Дистервег

В последние годы отечественная система высшего образования работает в условиях постоянного самореформирования. При этом особая роль придается формированию и развитию системы методической работы в вузах. Успешность этого долговременного и трудоемкого процесса, в который вовлечен, без преувеличения, весь преподавательский состав, зависит от грамотности организации, подготовленности методистов, их информированности и личной ответственности перед коллективом вуза.

Основная нагрузка преподавателя любой клинической кафедры складывается из учебной и практической лечебно-консультативной работы. Предполагается, что на кафедре необходимо выделить старшего преподавателя (доцента), в функциональные обязанности которого должна входить организация учебно-методической работы. Однако только за 2 последних года в нашем вузе пришлось переделать (самое обидное – неоднократно) и/или создать следующие учебно-методические документы: информационные карты кафедры для студентов, интернов и

ординаторов (ОП 5 и ОП 7); УМК по ГОС 2 и ФГОС 3, включающие рабочие программы, матрицу компетенций, методические рекомендации для студентов, методические указания для преподавателей, систему тестов для контроля знаний студентов всех факультетов по всем специальностям. Кроме того вновь созданы и в дальнейшем переделаны УМК для обучающихся ординаторов, интернов и аспирантов неврологов и нейрохирургов.

И думать нечего, что со всем этим способен справиться один человек. В лучшем случае он может вникнуть в методический процесс создания каждого документа, что совсем не просто для врача (прежде всего), не имеющего специальной методической подготовки. Двухнедельные курсы без отрыва от производства переподготовки по педагогике сотрудников кафедр, которые по объективным причинам преподаватели клинических кафедр не могут посетить в полном объеме, не позволяют дать реального методического образования. По факту, даже в связи с простыми техническими проблемами, связанными с трудоемкостью работы, в этот процесс оказываются вовлеченными практически все преподаватели кафедр, да что греха таить, и все обучающиеся на них постдипломные специалисты. Объективно говоря, большая часть выполняемой работы носит механический характер, и является отвлеченной как от реального положения вещей, так и от качественной подготовки будущих врачей. Показателями этого могут служить, например, результаты экзаменационного тестирования и выживаемости знаний за 2 последних года, проанализированные на кафедре неврологии и нейрохирургии. Цифры говорят сами за себя. В 2010 г. средний экзаменационный балл на педиатрическом факультете был 3,8, а в 2011 – 3,5 балла. Та же отрицательная тенденция наметилась и на лечебном факультете – 3,7 в 2010 г., 3,6 балла – в 2011. При этом увеличился процент студентов, получивших неудовлетворительную оценку при первой сдаче экзамена – 33% в 2010 г. при сравнении с 38% в 2011. Процент же выживаемости знаний при тестировании студентов 5-го курса составил 47% в 2011 против 67%, полученных в 2010 г. И кто знает, может быть, как раз постоянная отвлеченность преподавателей, их безусловное стрессирование в преддверии очередного аудита негативно сказывается на качестве обучения студентов. В. Ключевский писал: «Чтобы быть хорошим преподавателем, нужно любить то, что преподаешь, и любить тех, кому преподаешь», мы же поставлены в условия, в которых, увы, и, к сожалению, уже начинает формироваться неприязнь к процессу преподавания в целом.

Самое неприятное во всем этом то, что произошедшие в результате создания ФГОС3 рабочая программа многим авторитетным преподавателям высших медицинских школ кажется несовершенной, более того дефектной. Неоправданно уменьшилось количество часов преподавания на ряде кафедр. Очевидно, что в недалеком будущем, поправки в рабочую программу будут внесены, что автоматически повлечет за собой и очередную переделку всего комплекса учебно-методических документов на кафедрах.

Естественно, не приходится надеяться, что начавшиеся преобразования самостоятельно повернутся вспять. Научно-техническая революция, подарившая нам персональные компьютеры, как ни странно, является одной из причин возникших трудностей. Никому и в голову бы не пришло так менять систему, имея под рукой печатные машинки. Мы даже не говорим о том, что помощь вуза не обеспечивает реальные затраты на бумагу и картриджи, особенно обидные при незапланированных, изначально ошибочных переделках. А главное – трата личного времени вовлеченных в процесс преподавателей, к стати, ничем не компенсируемая. А ведь эти часы, да что там – сутки, специалисты могли бы использовать более творчески, готовясь к занятиям со студентами. Не произошло и заявленной дополнительной финансовой поддержки преподавателей, отвечающих за учебно-методическую работу на кафедрах.

Может показаться, что процесс, не вызывающий ни интеллектуальной, ни моральной, ни финансовой удовлетворенности у сотрудников вузов необратим. Так ли это? Может быть, стоит каждому на своем рабочем месте, не только преподавателю, который и так, без сомнения, боится потерять работу, но и руководителям вузов смело, каждому на своем уровне, высказывать личное мнение о частой нецелесообразности происходящих процессов? Вероятно, выходом может стать укрупнение вузовских учебно-методических отделов, увеличение их за счет профессиональных, а не переподготовленных, без базового образования, методистов, обеспечив им финансовую поддержку, и возложив на них ту работу, которая не может быть адекватно обеспечена неспециалистами?

В конечном итоге, ничто не может быть выше таланта учителя, своим врачебным и творческим примером зажигающим стремление учеников к самосовершенствованию. Хочется процитировать слова коллеги, который грустно сказал, что завидует нашим ушедшим учителям, рабочими проблемами для которых были лишь пациенты, студенты и журнал их успеваемости.

## Заключение

Таким образом, несмотря на то, что в вузах появились учебно-методические управления, призванные заниматься организацией учебного процесса и мониторингом его качества, в них по-прежнему отсутствует систематизация и научная организация методической работы. При таком количестве, все нарастающем, в том числе, учебно-методического материала, приходится поставить вопрос о выделении ставки методиста с отдельной системой оплаты в составе каждой кафедры или блока кафедр. Это позволило бы не отвлекать основной состав от педагогической и врачебной работы, не невротизировать сотрудников, не редуцировать творческий процесс преподавания, который, на наш взгляд, только и может быть настоящим двигателем постижения специальности, чтобы не оказаться перед ситуацией, когда «Кто может – делает, а кто не может – учит» по Дж. Шоу. Причем мы, вполне вероятно, будем вторыми.

## Литература

1. Алферов Ю.С., Курдюмов И.М., Писарев Л.И. Оценка и аттестация кадров образования за рубежом. – М., 1997. – 146 с.
2. Васильева Е.Ю. Оценка деятельности преподавателей в российских и зарубежных вузах. – Архангельск: Изд-во Север. гос. мед. ун-та, 2005. – 164 с.
3. Иванов А.. Высшее медицинское образование глазами преподавателей, студентов, врачей и населения // Мед. газета. – 2011. – №60. – С. 10-11.
4. Кац Я.А., Свистунов А.А. Совершенствование методологии преподавания в ВУЗах медицинского профиля // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2008. – №2. – С. 15-17.

## Информация об авторах

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Павлов Вячеслав Афанасьевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Кислякова Екатерина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Юрьева Наталья Вячеславовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Трясунова Марина Александровна* – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Сергеев Владимир Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Майорова Нина Григорьевна* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России и. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Хамцова Елена Игоревна* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Пысина Анна Михайловна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Сныткина Наталья Ниловна* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 615. 252. 349

## ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ОТКРЫТИЯ ИНСУЛИНА

© Костяков С.Е., Демяненко А.Н.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* В статье описаны основные этапы развития диабетологии, показан взгляд на патологию углеводного обмена в историческом аспекте. Отражены предпосылки открытия инсулина.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, инсулин, эндокринология

## HISTORICAL BACKGROUND OF DISCOVERY OF INSULIN

Costaykov S.E., Demyanenko A.N.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* The article describes the main stages in the development of Diabetology. It was made an attempt to consider the pathology of carbohydrate metabolism in the historical aspect. Medical studies resulted in the discovery of insulin are described in the paper.

*Key words:* diabetes, insulin, endocrinology

История диабетологии начинается с эпохи Древнего Египта, потому что именно там был создан древнейший медицинский манускрипт, в котором впервые упоминается о сахарном диабете – папирус Эберса, датированный 1500 годом до нашей эры. Его нашли в фиванском некрополе (городе мертвых) в девятнадцатом веке и, по традиции, этот папирус был назван по имени ученого Георга Эберса, который его перевел и описал (рис. 1). В данном древнеегипетском манускрипте упоминаются характерные признаки диабета: похудание («тело сморщено, словно заколдованное»), место болезни (у желудка, но не связанное с самим желудком), какие-то кожные нарушения, жажда и состояние, напоминающее полиурию [1, 6].



Рис. 1. Папирус Эберса

Кроме папируса Эберса, описание этой болезни встречается в медицинском трактате Авла Корнелия Цельса, который жил на рубеже прошлой и нашей эры, в период правления императора Тиберия. Сам Цельс не занимался лечением больных, был теоретиком и примерно в двадцатых годах первого века нашей эры написал обширный энциклопедический труд, значительная часть

которого, посвященная медицине, дошла до наших времен. В его трактате описана болезнь, при которой выделяется значительное количество мочи. Причиной ее Цельс назвал несварение желудка, иными словами, неспособность желудочно-кишечного тракта правильно переваривать пищу [2, 6].

Первое клиническое описание сахарного диабета дал римский врач Аретеус (он же Аретей Каппадокийский, 138 г. н.э.); который ввел в медицинскую практику термин «диабет». Больные сахарным диабетом 1 типа сильно худеют, очень много пьют и часто мочатся, жидкость как бы проходит через их тело стремительным потоком, и поэтому Аретеус определил название данной болезни от греческого слова «diabaino» – «прохожу сквозь». Вот классическое описание болезни, которое ему принадлежит: «Диабет – ужасное страдание, не очень частое среди мужчин, растворяющее плоть и конечности в мочу. Пациенты, не переставая, выделяют воду непрерывным потоком, как сквозь открытые водопроводные трубы. Жизнь коротка, неприятна и мучительна, жажда неутолима, прием жидкости чрезмерен и не соразмерен огромному количеству мочи из-за еще большего мочеиспускания. Ничего не может удержать их от приема жидкости и выделения мочи. Если ненадолго они отказываются от приема жидкости, у них пересыхает во рту, кожа и слизистые становятся сухими; у пациентов отмечается тошнота, они возбуждены, и в течение короткого промежутка времени погибают» [2, 3, 6].

Следующее описание сахарного диабета приводится Галеном (130-200 гг.), греческим врачом древности, выдающимся практиком и теоретиком. Научные интересы Галена были весьма обширными; он написал более сотни медицинских трактатов, в которых рассмотрены вопросы анатомии и физиологии, гигиены и диететики, различные патологии и болезни. Он считал, что диабет связан с атонией почек (ослаблением их функции) и называл эту болезнь *diarrhoea urinosa* – «мочевой понос».

В иных странах и в более поздние времена упоминания о диабете встречаются в индо-тибетской и арабской медицине. В тибетском каноне «Чжуд-ши» (VIII в.) описано заболевание «жин-нинад» или мочеиспускание. Этиология данного заболевания такова: характер питания, неправильный образ жизни и переохлаждение способствуют потере питательных соков организма через мочу. Великий арабский целитель Авиценна (Абу Али ибн Сина, 980-1037 гг.), создавший в 1024 г. «Канон врачебной науки», отмечает: «Диабет – нехорошая болезнь; иногда она приводит к изнурению и сухотке, так как вытягивает из тела много жидкости и препятствует получению им должного количества избыточной влаги от питья воды. Причина – состояние почек». В V-VI вв. новой эры Сушрута-самхита и другие индийские врачи заметили, что сладкий, медовый вкус мочи при ее избыточном выделении привлекает муравьев и иных насекомых [2, 4, 6]. В их описаниях упоминаются даже две формы диабета, одна из которых поражает более старых и тучных людей, а другая – худых, которые вскоре умирают. Это подразделение служит прообразом современной классификации, в соответствии с которой различают сахарный диабет 1 и 2 типов.

Следующим известным медиком, описавшем диабет, является Парацельс (1493-1541 гг.). Он полагал, что диабет является заболеванием всего организма, что в его основе лежит нарушение образования в организме солей, отчего почки приходят в состояние раздражения и усиливают свою деятельность.

Итак, сахарный диабет – не новое заболевание, присущее лишь нашим временам, это болезнь древняя, как мир. Ею страдали в античности и в средние века, и врачи совершенно четко представляли, чем болен пациент. На протяжении трех-четырех тысячелетий повсюду, где цивилизация (а значит и медицинская наука) достигла высокого уровня, врачи знали о сахарном диабете и умели продлевать жизнь больным: и в Египте, и в античной Греции, и в Древнем Риме, и в средневековой Европе, и на Востоке, в Индии, Китае и арабских странах.

Взглянем еще раз на цитату из трудов Аретеуса. В те времена, как и поздние, диабет надежно определяли по таким внешним признакам, как потеря сил и аппетита, пересыхание во рту, неутолимая жажда, слишком частое и обильное мочеиспускание, сладковатый привкус мочи и сильное исхудание. У одних, в основном молодых, эти симптомы возникали быстро, внезапно и проявлялись с особой силой; такие люди, в основном дети, были обречены. Вероятно, это были больные дети и подростки с сахарным диабетом 1 типа, и умирали они не от хронических осложнений заболевания, а от кетоацидоза, впадая в диабетическую кому. Других больных (2 тип) болезнь настигала в зрелом возрасте или в преклонных годах, и их медики лечили или, вернее, поддерживали их жизнь с помощью голодной диеты, физических упражнений и лекарств, составленных из трав, цветов, плодов, листьев и корней различных растений. Таких растений, обладающих гипогликемическим действием, более сотни, есть они практически в каждой стране. В теплых краях это гранатовый сок, настой листьев грецкого ореха, на севере – настойки из высушенных листьев черники, лесной земляники, крапивы, льняного семени, липового цвета, а также всюду и везде – лук и чеснок. Так что не слишком тяжелый больной сахарным диабетом 2

типа мог прожить на диете и целебных травах довольно долго и умереть в «положенный срок» от сердечно-сосудистого заболевания, вызванного преклонными годами.

Так длилось тысячелетиями и веками, пока в середине XIX в. не возникла эндокринология – наука о железах внутренней секреции.

Открытие инсулина – одно из самых выдающихся и значимых в медицине. Честь открытия принадлежит Ф. Бантингу и Ч. Бесту, но без предшествующих трудов многих исследователей оно было бы невысказанным. Вторая половина XIX в. является очень интересной и важной эпохой в мировой истории медицины, так как в тот период усилиями многих ученых была создана новая отрасль медицины – эндокринология или учение о железах внутренней секреции, основателем которой по праву считается Томас Аддисон, английский врач, впервые описавший хроническую надпочечниковую недостаточность (рис. 2).



Рис. 2. Томас Аддисон (1793-1860 гг.), Томас Уиллис (1621-1675 гг.)

Но еще раньше, в XVII и XVIII вв., врачи изучали сахарный диабет и выяснили ряд связанных с ним фактов. Анатомическое описание поджелудочной железы впервые было сделано в 1642 г. И.Г. Вирсунгом (1600-1643 гг.), но вряд ли в те времена врачи связывали сахарный диабет именно с этим органом человеческого тела (Гален, Авиценна и Парацельс видели причину диабета в аномальном состоянии почек). Затем в 1674 г. Томас Уиллис из Оксфорда первым отметил, что моча больных диабетом имеет сладковатый вкус и предположил, что некая сладкая субстанция попадает в мочу из крови (рис. 2). В то время он не мог уточнить химическую природу данной субстанции. Он также заподозрил существование разных видов диабета и предположил, что сахарный диабет – не заболевание почек, как предполагалось ранее, а болезнь крови [2, 5, 6].

В 1776 г. спустя почти век после заключения Т. Уиллиса другой английский врач М. Добсон из Ливерпуля впервые установил, что образующийся после кипячения и выпаривания сухой остаток мочи больных сахарным диабетом содержит «коричневый сахар». Он же впервые сделал наблюдение, что сыворотка крови больных обладает более сладким вкусом, чем у здоровых лиц. Так было установлено, что сладковатый вкус мочи больных, а также сыворотки крови связан с наличием в ней сахара. Именно с этой даты диабет и стал называться сахарным диабетом. В 1750 г. шотландец У. Каллен впервые употребил в описании диабета латинское слово «mellitus» – «медовый», то есть сахарный [5, 6]. В последующие 70-80 лет было сделано еще несколько важных открытий.

Первым, кто применил открытие М. Добсона, был Д. Ролло, хирург королевской английской артиллерии. Он длительное время наблюдал за капитаном Меридитом, тучным мужчиной, страдающим сахарным диабетом и имеющим выраженную глюкозурию. Ежедневные наблюдения с тщательной регистрацией качественного и количественного состава принятой пищи и взвешивание «сахарного остатка» мочи после кипячения и выпаривания позволили Д. Ролло прийти к выводу, что экскреция сахара каждый день изменялась в зависимости от принятой пищи. Растительная пища (хлеб, крупы, фрукты) увеличивала глюкозурию, в то время как употребление пищи животного происхождения (мясо) сопровождалось снижением экскреции сахара. Это и другие подробные наблюдения вошли в монографию Д. Ролло (1796 г.), где он первым предложил рациональный подход в диетическом лечении сахарного диабета, а также описал симптомы

нейропатии. Годом позже он отметил, что в воздухе, выдыхаемом больными, ощущается запах ацетона. По его мнению, пораженным органом при сахарном диабете, является желудок, а не почки. Это предположение значительно поколебало господствующее в течение полутора тысячелетий представление Галена, согласно которому сахарный диабет связан с «атонией» почек.

М. Шеврель из Парижа в 1815 г. выяснил, что в моче больных содержится глюкоза; Ф. Амброзиони в 1835 г. обнаружил повышение сахара в крови у пациентов, больных сахарным диабетом; К. Троммер в 1841 г., а за ним Г. Феллинг в 1848 г. разработали метод определения сахара в моче. И. Бурхардт (1837-1915 гг.) предложил специальную диету для больных, в которой часть углеводов была заменена жирами, и ввел в рацион больных хлеб из клейковины. Он также использовал для лечения физические нагрузки, голодные дни, спирт и свежие овощи. Его наблюдения в отношении значительного уменьшения выделения сахара с мочой у многих больных сахарным диабетом во время осады Парижа немцами в 1870-1871 гг. позволили выдвинуть принцип: «при сахарном диабете есть возможно меньше».

И. Бурхардт выделял 2 типа диабета: тяжелый тип, встречающийся в основном у детей и подростков, и более благоприятный тип у взрослых лиц с ожирением. Особенности клинического течения двух типов сахарного диабета и морфологические находки привели его к предположению, что тяжелая форма сахарного диабета, резистентная к диетическому лечению, имеет панкреатическое происхождение. Свои многолетние наблюдения он обобщил в монографии «De La Glucosuria ou Diabete Sucre» (1875 г.) [1, 3, 4, 6].

В то время этим принципам следовали и другие медики, ибо до открытия инсулина арсенал средств, которыми они пытались поддержать жизнь больных, был очень невелик: голодание, строгая диета, физический труд и некоторые растения со слабым гипогликемическим эффектом.

В 30-80 гг. XIX столетия ученые Англии, Франции, Германии уже описывали находки атрофичных, наполненных камнями поджелудочных желез у больных сахарным диабетом. Однако первой публикацией, в которой упоминается поджелудочная железа больного сахарным диабетом, принято считать Т. Каули (1788 г.). При аутопсии он обнаружил сморщенную поджелудочную железу, наполненную камнями. Однако исследователь не обратил на это внимание.

Ранее врач Д. Бруннер (1653-1727 гг.), проводивший эксперименты по удалению у собак поджелудочной железы, описал в 1688 г. появление у подопытных животных резкого голода и неутолимой жажды, однако он не связывал эти явления с сахарным диабетом.

Клод Бернар, великий французский ученый, основоположник современной физиологии, возглавлял в 1854 г. кафедру общей физиологии в Сорбонне, а в 1868 г. – кафедру сравнительной физиологии в Музее естественной истории (рис. 3).



Рис. 3. Клод Бернар (1813-1878 гг.)

Одной из важнейших его работ является исследование глюкозообразующей функции печени и ее роли в поддержании необходимого уровня гликемии. К. Бернар установил, что печень

представляет собой «склад» углеводов, запасенных в ней в виде «вещества, рождающего глюкозу» (в современной терминологии – гликогена). За эту работу, выполненную в 1848 г., он был удостоен высшей премии Французской Академии Наук. Кроме того, он известен своими легендарными опытами, в которых была установлена связь диабета с центральной нервной системой. Укол в продолговатый мозг (так называемый «сахарный укол»), вызывал гипергликемию у не анестезированных кроликов. Он стал «дважды академиком»: в 1854 г. – по отделению медицины, и в 1868 г. – по отделению физиологии. Однако К. Бернар полагал, что поджелудочная железа вырабатывает только пищеварительные ферменты, и не приписывал ей никакой иной роли в обмене веществ [3, 4, 6].

В таком состоянии вопрос оставался до 1889 г., когда немецкий физиолог Оскар Минковский посетил своего коллегу, профессора Джозефа Меринга в Университет Страсбурга, чтобы обсудить общие вопросы физиологии пищеварения (рис. 4).



Рис. 4. Оскар Минковский (1858-1931 гг.), Джозеф Меринг (1849-1908 гг.)

Для изучения роли поджелудочной железы в процессах пищеварения они выполняли панкреатэктомию на подопытных собаках. У собак, подвергнутых такой операции, появлялись признаки полиурии, они быстро теряли массу тела и всегда погибали через 15-20 дней после операции. Описанные опыты проводились Д. Мерингом не в плане изучения сахарного диабета, его интересовала функция поджелудочной железы в переваривании жиров, а О. Минковский, блестящий хирург, помогал ему в этом исследовании. Но когда у собаки с удаленной поджелудочной железой обнаружилась полиурия, которая характерна для диабета, именно О. Минковский исследовал мочу животного на сахар и сделал однозначный вывод – удаление поджелудочной железы у исследуемых животных приводит в последующем к развитию сахарного диабета. Так впервые немецкими исследователями совершенно случайно была установлена очевидная связь сахарного диабета с поджелудочной железой.

Теперь было необходимо выяснить, какая же часть поджелудочной железы, органа с весьма сложным строением, регулирует обмен углеводов.

В это время Пауль Лангерганс, немецкий патологоанатом, обессмертил свое имя открытием тонкого микроскопического строения поджелудочной железы (рис. 5). Он получил медицинское образование в 1865-1870 гг. в университетах Йены и Берлина, после чего отправился в географическую экспедицию по Египту, Сирии и Палестине, проводил антропологические исследования, изучал проказу. В 1869 г., будучи 22-летним студентом-медиком, П. Лангерганс обратил внимание, что поджелудочная железа состоит из двух групп клеток – ацинозных, секретирующих пищеварительные ферменты, и иных, собранных в так называемые «островки». В 1869 г. он под руководством Р. Вирхова опубликовал свою диссертацию о строении поджелудочной железы, но у него не было причин радоваться своему открытию, поскольку никто не обратил внимания на его работу. Заслуга П. Лангерганса в том, что он впервые выделил в



железе особые скопления клеток, так называемые островки, и предположил, что они выполняют какую-то особую функцию, но какую именно, он точно не знал.



Рис. 5. Пауль Лангерганс (1847-1888 гг.),

Леонид Соболев (1876-1919 гг.)

Прогресс в понимании связи сахарного диабета с поджелудочной железой произошел в начале эры так называемой «органной терапии». Ш. Броун-Секар (1817-1894 гг.) стал известен научному миру благодаря легендарным опытам над самим собой. Приготовив экстракт гонад петуха, он вводил его в собственное тело с целью омоложения, а также восстановления мужской энергии. Вскоре он объявил о положительных результатах собственных опытов, хотя они никогда не были достоверно воспроизведены на практике [2, 3, 5].

В течение последующих лет исследователи из разных стран пытались добиться улучшения состояния больных диабетом путем введения им экстракта поджелудочной железы. Однако каждый раз очередные попытки к успеху не приводили.

Русский патологоанатом, Леонид Васильевич Соболев в 1904 г. подошел очень близко к раскрытию проблемы (рис. 5). В своей диссертационной работе «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некоторых других условиях» Л.В. Соболев экспериментально доказал, что островки Лангерганса секретируют и выделяют некий гормон, «фактор X», регулирующий глюкозу крови. Однако этот вывод являлся лишь одним из полученных важных результатов, были и другие. Опыты Л.В. Соболева показали, что при закрытии панкреатического протока ацинусы поджелудочной железы атрофируются, однако у таких животных не развивается сахарный диабет, так как островки Лангерганса остаются при этом неповрежденными. Он отмечал, что назначение островков – регулировать углеводный обмен в организме. С гибелью островкового аппарата поджелудочной железы эта функция выпадает и наступает сахарное мочеизнурение. До сих пор все попытки лечить сахарный диабет посредством введения в организм больного экстракта из цельной поджелудочной железы не давали результатов. «Перевязывая же панкреатический проток, мы обладаем теперь средством анатомически изолировать островки, что позволит использовать их для лечения сахарного диабета». Важность работы Л.В. Соболева трудно переоценить, ведь он не только предположил функцию островков Лангерганса, но и указал вполне реальный способ производства животного инсулина.

К первой трети XX века получила широкое распространение гипотеза о важной внутрисекреторной функции поджелудочной железы в метаболизме углеводов. Для ее подтверждения в период между 1895 и 1921 гг. экспериментальные работы проводились в двух направлениях. Так, Д. Блюменталь (1898 г.) при помощи алкоголя получил из поджелудочной железы экстракт. Однако он обладал выраженным токсическим действием. Е. Грэй (1905 г.) приготовил вытяжки из поджелудочной железы, ставших склеротическими в следствии перевязки выводного протока. Введение этих вытяжек сопровождалось понижением уровня глюкозы в моче у депанкреатизированных подопытных собак. У. Ренни и Т. Фразер (1907 г.) использовали вытяжки почти чистой инсулярной ткани костистых рыб, которые, к сожалению, давали

преимущественно внутрь и только один раз парентерально. Вероятно, в связи с этим они не добились положительных результатов.

Другие исследования были направлены на изучение морфологических изменений, происходящих в островках Лангерганса при сахарном диабете. В этих работах была обнаружена гиалиновая и гидропическая дегенерация панкреатических островков и другие изменения. Другие работы были связаны с поиском активной гипогликемической субстанции, которая в 1909 г. бельгийским ученым Ж. Мейером и независимо от него в 1916 г. Е. Шафером из Англии была названа «инсулином».

Немецкий врач Георг Цюльцер со своими сотрудниками, начиная с 1906 г. применял экстракты, полученные из поджелудочной железы телят, у которых в целях накопления гормона за несколько часов до иссечения были перевязаны панкреатические протоки (рис. 6). Инъекция этих экстрактов понижала глюкозурию у подопытных животных, а у больных сахарным диабетом снижение глюкозурии сопровождалось уменьшением выделения ацетона. Г. Цюльцер даже зарегистрировал патент на использование данного экстракта в США.



Рис. 6. Георг Цюльцер (1870-1949),    Николас Паулеску (1869-1931 гг.)

Э.Л. Скотт в 1912 г. также получил экстракты, содержащие инсулин, которые обладали гипогликемическим свойством.

В 1921 г. Николас Паулеску из Румынии приготовил вытяжки, которые при парентеральном введении понижали концентрацию глюкозы в крови (рис. 6). Для активной сахароснижающей субстанции он переложил название «панкреатин» [4, 5, 6].

Все эти исследователи получили терапевтический гипогликемический эффект от введения препаратов поджелудочной железы. Однако все ученые сталкивались с токсическими проявлениями своих препаратов. У пациентов в местах инъекций развивались асептические абсцессы, появлялась лихорадка, а также симптомы гипогликемии, которые в то время могли остаться нераспознанными и привести к летальному исходу. Это единственное, что их всех останавливало от дальнейшего применения экстрактов поджелудочной железы.

Первая мировая война помешала дальнейшим исследованиям в Европе. Открытие инсулина произошло лишь через тридцать лет с момента первого применения экстракта из поджелудочной железы, в канадском городе Торонто, где Ф. Бантинг и Ч. Бест не жалея себя, в муках и сомнениях проводили опыты на животных.

## Заключение

История открытия инсулина берет свое начало с древних времен. Основные клинические проявления сахарного диабета были описаны до нашей эры в трудах выдающихся врачей древности. Наиболее точные сведения о патогенезе диабета, способах лечения были получены в период эпохи Возрождения. Методы диагностики и лечения сахарного диабета постоянно

совершенствуются, что способствует достижению компенсации углеводного обмена и улучшению качества жизни пациентов.

## Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2002. – 672 с.
2. Бест Ч. Основные периоды в истории изучения диабета // Диабет / Под ред. Р. Уильямсона. – М.: Медицина, 1964. – С. 64-193.
3. Крюи де Поль. Борьба со смертью. – Л.: Молодая Гвардия, 1936. – 224 с.
4. Покрышкин В.И. Препараты моноинсулина в лечении сахарного диабета. – М.: Медицина, 1990.– 272 с.
5. Сорокина Л.А. У истоков открытия инсулина // Артериальн. гипертензия.– 2010.– №5 – С. 26-28.
6. Открытие инсулина // On-Line History Resource Centre. URL:<http://www.discoveryofinsulin.com>

## Информация об авторах

*Костяков Сергей Евгеньевич* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [dr.costaykov@mail.ru](mailto:dr.costaykov@mail.ru)

*Демяненко Александра Николаевна* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [alex-glam@mail.ru](mailto:alex-glam@mail.ru)

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» (Вестник СГМА) принимаются научные, обзорные статьи, краткие сообщения медицинской и медико-биологической направленности, статьи по проблематике клинической психологии, организации здравоохранения, учебного процесса в медицинском вузе, истории медицины. По согласованию с редколлегией возможна публикация текстов отдельных обзорных лекций для врачей и студентов, информация об изобретениях сотрудников академии.

Рабочие рубрики журнала – оригинальные статьи, обзоры, организация здравоохранения, краткие сообщения, в помощь молодым специалистам, учебный процесс, изобретения, вопросы истории, юбилейные даты.

## Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы – 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

## Структура рукописей

1. УДК

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии – не допускаются.

3. Инициалы и фамилии авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (до 500 знаков), ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы научной статьи, обзора должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к её теме. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С.В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Списки литературы к лекциям, описаниям изобретений – не нумеруются, так как должны содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике лекции, изобретения.

Текстовая структура обзоров, лекций, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

## Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – Times New Roman (Microsoft office Word 2003), № 12 через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы –

вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами редактора Word) должны иметь заголовки. *Сокращения слов в таблицах – не допускается.* Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### **Пример оформления**

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

#### *Резюме*

В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 часов...

*Ключевые слова:* артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

#### *Summary*

It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

*Key words:* arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

#### *Введение*

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

#### *Методика*

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

#### *Результаты исследования*

#### *Обсуждение результатов*

#### *Выводы*

#### *Список литературы*

### **Оформление списка литературы научной статьи, обзора**

#### *Пример для статьи в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – №3. – С. 290-291.

#### *Пример для статьи в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

#### *Пример для монографии:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

#### *Пример для материалов конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

#### *Пример для патента:*

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

#### *Пример для интернет-публикации:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail (*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., копия на электронном носителе). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru