

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*№3, том 11*

2012





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2012, №3, Т.11, ежеквартальное издание**

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

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего и 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

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Роспечать» 43 864э  
**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii  
Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

**Главный редактор**

И.В. Отвагин

**Редакционная коллегия:**

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

**Редакционный совет:**

А. Ювко (Седльце, Польша), И.И. Балаболкин (Москва),  
Р.С. Богачёв (Калининград), А.Г. Грачёва (Москва), В.В. Демидкин (Смоленск),  
В.В. Давыдов (Харьков), В.М. Зайцева (Смоленск), В.В. Зинчук (Гродно), Н.А. Коваль (Тамбов),  
Р.С. Козлов (Смоленск), О.Е. Коновалов (Москва), З.Ф. Лемешко (Москва),  
Т.А. Панкрушева (Курск), В.А. Переверзев (Минск), Л.С. Персин (Москва), А.Ю. Петренко (Харьков),  
Л.С. Подымова (Москва), В.Н. Прилепская (Москва), Т.В. Русова (Иванова),  
В.Г. Сапожников (Тула), В.А. Снежицкий (Гродно), Е.М. Спивак (Ярославль),  
В.Н. Трезубов (Санкт-Петербург), П.Д. Шабанов (Санкт-Петербург)

**Тех. редактор** В.Г. Иванова

**Отв. за on-line версию** И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

**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](mailto:normaSGMA@yandex.ru), [vestniksgma@yandex.ru](mailto:vestniksgma@yandex.ru)

Подписано в печать 14.11.2012 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

Печатный салон PrintEX  
Россия, Смоленск  
Тел.: (4812) 40-58-40  
[www.printex.pro](http://www.printex.pro) e-mail@printex.pro

## СОДЕРЖАНИЕ

Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Социальная изоляция асимметрично изменяет содержание моноаминов в мозге мышей линии BALB/c	3
Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Влияние изатина и бромизатина на ионные каналы нейронов моллюска	10
Романов А.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. Молекулярная эпидемиология штаммов staphylococcus aureus в детских стационарах РФ	16
Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Романов А.В., Козлов Р.С. Клональное распространение ctx-m-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов salmonella typhimurium в России, Беларуси и Казахстане	25
Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов А.Э., Правдивцев В.А., Евсеева М.А., Ковалева Л.А. Влияние селеносодержащих металлокомплексных соединений с антигипоксической активностью на ректальную температуру мышей после парентерального и энтерального введения	38
Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние антигипоксантов тиазолиндольного ряда на функциональное состояние ЦНС животных	43
Щербаклова Т.Е., Цепов Л.М. Консультативно-экспертная комиссия – важное звено контроля качества стоматологической помощи в городской поликлинике	48
Петров В.С., Обухов В.А., Петрова М.М. Методики снижения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава	52
Фетисова Е.С., Юрьева Н.В. Электроэнцефалографические особенности у детей с головными болями	55
Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Козлова И.С., Богданова Т.А. Глютенная энтеропатия: случай из практики	58
Федоров Г.Н. Гормональный профиль у девочек в онтогенезе	62
Костякова Е.А. Развитие и возможности эндоскопических методов и хромоэндоскопии в диагностике патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта	75
Отвагин И.В., Маслова Н.Н., Ковалева Э.А. Особенности отоневрологических расстройств у больных с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы	82
Крикова А.В., Осташук М.С. Анализ фармакотерапии аллергических заболеваний в поликлинических условиях (на примере г. Смоленска)	85
Зуй В.С., Соловьев В.И. Паллиативное лечение больных с распространенным раком почки	88
Охупкин А.С., Беркс П.М., Каманин Е.И. Стратегические и тактические подходы оптимизации организационно-управленческой модели профилактики и реабилитации здоровья при алкогольной зависимости у населения на территориальном уровне	90
Королёв А.С., Литвинов А.В. «Спираль жизни»	93

## CONTENTS

Karpova I.V., Mikheev V.V., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Social isolation asymmetrically changes the content of monoamines in the BALB/c mice brain	3
Shabanov P.D., Vislobokov A.I. Impact of isatine and bromisatine on ionic channels of mollusk	10
Romanov A.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V. Molecular epidemiology of staphylococcus aureus in Russian pediatric hospitals	16
Kozireva V.K., Edelstein M.V., Tapalsky D.V., Azizov I.S., Romanov A.V., Kozlov R.S. Clonal dissemination of ctx-m-5-producing nosocomial strains of salmonella typhimurium in Russia, Belarus and Kazakhstan	25
Sosin D.V., Yevseyev A.V., Parfenov E.A., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A., Kovaleva L.A. Action of selenium-containing metal-complex substances on rectal temperature in mice in parenteral and enteral administration	38
Dikmanov V.V., Novikov V.E., Marysheva V.V. Influence of thiazolindole antihypoxants on the functional state of the central nervous system in animals	43
Shcherbakova T.E., Tsepov L.M. Expert commission as an essential factor of quality control in a city dental out-patient clinic	48
Petrov V.S., Obukhov V.A., Petrova M.M. Methods to decrease blood loss in total hip replacement surgery	52
Fetisova E.S., Yurieva N.V. Electroencephalographic characteristics in children with headache	55
Mikhailik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenkova L.I., Kozlova I.S., Bogdanova T.A. Gluten enteropathy: a clinical case	58
Fedorov G.N. Girl hormonal activity status in ontogenesis	62
Kostyakova E.A. Development and possibilities of endoscopic methods and chromoendoscopy in diagnostics of upper gastrointestinal tract pathology	75
Otvagin I.V., Maslova N.N., Kovaleva E.A. Characteristics of otoneurologic disorders in patients with demyelinating diseases of the nervous system	82
Krikova A.V., Ostashuk M.S. Analysis of pharmacotherapy of allergic diseases in outpatient clinics (Smolensk)	85
Zuj V.S., Solovyev V.I. Palliative treatment of patients with a disseminated renal cancer	88
Okhapkin A.S., Berks P.M., Kamanin E.I. Strategically and tactical optimal methods of health-management in occasion of prevention and rehabilitation of alcoholic dependence people in the region	90
Korolev A.S., Litvinov A.V. «Spiral of life»	93



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.821.015.3+569.324.3

## СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ АСИММЕТРИЧНО ИЗМЕНЯЕТ СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c

И.В. Карпова<sup>1</sup>, В.В. Михеев<sup>2</sup>, Е.Р. Бычков<sup>3</sup>, А.А. Лебедев<sup>3</sup>, П.Д. Шабанов<sup>3</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6<sup>3</sup> НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, 12

Целью работы явилось изучение роли межполушарной асимметрии дофаминергической и серотонинергической систем мозга при формировании синдрома социальной изоляции. Уровень дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) определяли в коре и подкорковых структурах левого и правого полушария мозга мышей линии BALB/c, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции. Изолянты по сравнению с мышами, содержащимися в группе, характеризовались снижением уровня ДА в левом стриатуме и увеличением уровня метаболита серотонина 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-НТ в правом стриатуме. В ответ на социальную изоляцию в гиппокампе наблюдали активацию дофаминергической и серотонинергической систем, что проявлялось повышенным уровнем ДА и ДОФУК в левом гиппокампе и увеличением уровня 5-НТ в обеих гемисферах и 5-ГИУК в правом гиппокампе. С другой стороны, в коре больших полушарий у изолянтов показано снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем, которое было наиболее выражено в правой гемисфере. Данные изменения характеризовались снижением содержания метаболита дофамина ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в коре больших полушарий справа. Со стороны серотонинергической системы наблюдали снижение уровня 5-НТ в коре обоих полушарий и его метаболита 5-ГИУК в правой гемисфере у изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе. Однако, несмотря на многочисленные изменения содержания ДА, 5-НТ и их метаболитов ответ на социальную изоляцию, как в правом, так и левом полушарии, феномен межполушарной асимметрии был выявлен только в гиппокампе и характеризовался увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе по сравнению с контрлатеральным полушарием.

**Ключевые слова:** межполушарная асимметрия, социальная изоляция, дофамин, серотонин, метаболизм

## SOCIAL ISOLATION CHANGES ASYMMETRICALLY THE CONTENT OF MONOAMINES IN THE BALB/c MICE BRAIN

I. V. Karpova<sup>1</sup>, V. V. Mikheev<sup>2</sup>, E. R. Bychkov<sup>3</sup>, A. A. Lebedev<sup>3</sup>, P. D. Shabanov<sup>3</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy St., 6/8<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Ac. Pavlov St., 12

The purpose of the study is to investigate the role of interhemispheric asymmetry of the dopaminergic and serotonergic systems of the brain in formation of the syndrome of social isolation. The contents of dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) have been determined in the cortex and subcortical structures of both the right and the left hemispheres of the brain in the BALB/c mice reared in groups and social isolation. The isolated mice are characterized by reduced level of DA in the left striatum and elevated level of 5-HIAA and ratio 5-HIAA/5-HT in the right striatum. In the hippocampus of isolated mice, the activation of both DA-ergic and 5-HT-ergic systems was observed, that is the high level of DA and DOPAC in the left hippocampus and the elevated level of 5-HT in both hemispheres and of 5-HIAA in the right hippocampus were registered. On the other hand, the reduction of both DA-ergic and 5-HT-ergic systems activity was shown to be in the right hemisphere. Decreased concentration of DOPAC and ratio DOPAC/DA in the right cortex were observed as well. As to 5-HT-ergic system, the reduced level of 5-HT in the both cortex of the hemispheres as well as 5-HIAA in the right hemisphere of isolated mice has been determined. The phenomenon of interhemispheric asymmetry characterized by high DA-ergic activity in the left hippocampus compared to contralateral hemisphere is revealed only in the

hippocampus but not in the striatum and the cortex though the different changes in DA and 5-HT metabolism in social isolation were registered.

*Key words:* interhemispheric asymmetry, social isolation, dopamine, serotonin, metabolism

Одним из существенных последствий социальной изоляции у грызунов является изменение активности дофаминергической системы мозга [5], что сопровождается увеличением уровня внутривидовой общительности и агрессии [6]. Вместе с тем, известно, что агрессивные и неагрессивные формы внутривидового взаимодействия по-разному контролируются левым и правым полушарием мозга. Так, у высокоагрессивных изолированных мышей линии BALB/c в регуляции аутогруминга и агрессивного поведения доминировало левое полушарие, а в контроле социабельности и исследовательской активности – правое [2]. Возникает вопрос, симметрична ли реакция моноаминергических систем мозга на социальную изоляцию и не связаны ли изменения поведения изолянтов с неодинаковой реактивностью моноаминергических систем левого и правого полушария.

Данные по исследованию распределения моноаминов в полушариях мозга грызунов достаточно противоречивы [11, 13, 14]. Многие из этих работ выполнены в связи с изучением асимметричного двигательного поведения [1, 10, 14]. Также показана связь между селективным изменением метаболизма дофамина (ДА) в правой медиальной префронтальной коре и способностью животных адаптироваться к стрессу [8, 19]. Введение фармакологических препаратов, например антидепрессанта кломипрамина, в ранний постнатальный период вызывало асимметрию в содержании ДА и серотонина (5-НТ) в лимбических структурах мозга у экспериментальных животных [7]. Отмечается роль межполушарной асимметрии дофаминергических и серотонинергических систем в формировании алкогольной зависимости [9, 18].

С другой стороны, социальная изоляция по-разному изменяет пре- и постсинаптические механизмы функционирования катехоламинергических и серотонинергических систем мозга [12, 16]. Однако роль моноаминергических систем левого и правого полушария в формировании синдрома социальной изоляции до сих пор изучалась лишь фармакологическими методами, влияющими преимущественно на постсинаптическое звено нейромедиаторной передачи [2, 15]. В настоящей работе исследовали влияние социальной изоляции на пресинаптические механизмы активности моноаминергических систем левого и правого полушария мозга. Уровень ДА и 5-НТ и их метаболитов диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) определяли в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга мышей линии BALB/c, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции.

## Методика

Опыты проводили на 27 самцах мышей линии BALB/c массой 20-22 г. Часть животных (14 мышей) подвергали длительной социальной изоляции, для чего в течение 12 недель их содержали в индивидуальных клетках из стеклотекстолита размером 12×10×10 см. Контрольных животных (13 мышей) в течение всего времени эксперимента содержали в стандартных клетках по 6 и 7 особей.

По окончании срока изоляции животных декапитировали, из правой и левой половины мозга на льду выделяли структуры головного мозга и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум – в 35 мкл, гиппокамп – в 100 мкл, кору больших полушарий – в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2Т, центрифугировали в течение 10 мин при 15000g. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при -90°C. Концентрации ДА, 5-НТ и их метаболитов – ДОФУК и 5-ГИУК определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе BeckmanCoulter [17]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Partisil 50DS3 (4,6×250,0 мм) и амперометрический детектор LC-4C BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 0,1 М цитратно-фосфатный буфер с 1,1 мМ октансульфоновой кислотой, 0,1 М ЭДТА и 6% ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин, время анализа одной пробы – около 15 минут.

Полученные данные подвергали компьютерной обработке, сравнивая данные по разным структурам мозга с использованием t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ДА, его метаболита ДОФУК и величина отношения ДОФУК/ДА в структурах левого и правого полушария мозга у животных, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции, представлены на рис. 1.

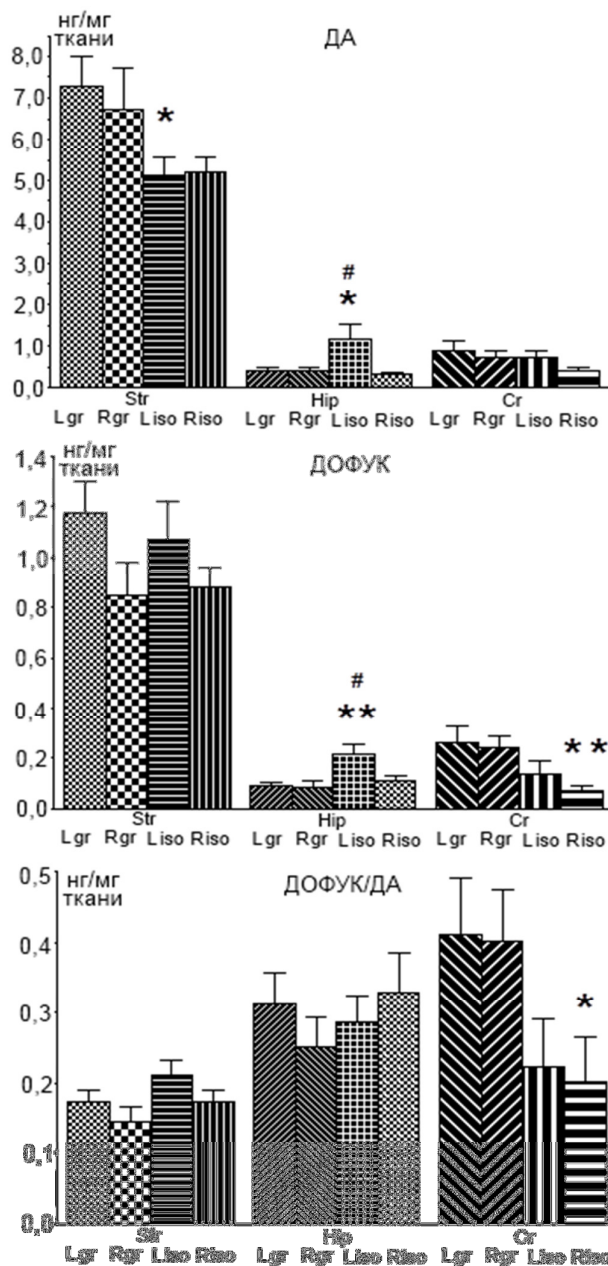


Рис. 1. Влияние длительной социальной изоляции на показатели метаболизма дофамина в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c. По оси ординат – содержание медиатора или метаболита (нг/мг ткани), отношение метаболит/медиатор, безразмерная величина; по оси абсцисс – группы животных: Str – стриатум, Hip – гиппокамп, Cr – кора больших полушарий, L – левая половина мозга, R – правая половина мозга, gr – мыши, содержащиеся в группе, iso – мыши, содержащиеся в изоляции, ДА – дофамин; ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ДОФУК/ДА – отношение содержания диоксифенилуксусная кислота/дофамин. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по отношению к ипсилатеральному полушарию мышей, содержащихся в группе, # $p < 0,05$  по отношению к контрлатеральному полушарию мышей внутри группы животных, содержащихся в социальной изоляции



Асимметрии по содержанию ДА в исследованных структурах мозга у мышей, содержащихся в группе, выявлено не было. У изолянтов содержание ДА в левом стриатуме было достоверно ниже, чем у сгруппированных ( $p < 0,05$ ), в то время как по уровню ДА в правом стриатуме достоверных отличий не выявлено. Однако содержание ДА в левом и правом стриатуме у изолированных мышей достоверно не различалось. По содержанию ДОФУК и величине отношения ДОФУК/ДА в стриатуме исследованные группы животных не различались между собой.

В гиппокампе достоверные различия по содержанию ДА и его метаболита ДОФУК у изолированных и сгруппированных мышей также были выявлены только слева: обнаружена повышенная концентрация этих веществ только в левом гиппокампе изолянтов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). В результате в гиппокампе изолянтов выявляли межполушарную асимметрию, характеризующуюся высоким содержанием ДА и ДОФУК в левой гемисфере ( $p < 0,05$ ). В гиппокампе достоверных различий в значениях отношения ДОФУК/ДА не выявлено.

Содержание ДА в коре больших полушарий у всех групп животных достоверно не отличалось. Однако содержание ДОФУК и величина отношения ДОФУК/ДА в правой коре изолированных мышей была ниже, чем у животных, содержащихся в группе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Вместе с тем, сравнение концентраций ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в правой и левой коре у изолированных животных не выявило достоверных различий.

Данные по содержанию 5-НТ, его метаболита 5-ГИУК и отношение 5-ГИУК/5-НТ в структурах левого и правого полушария мозга у животных, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции, представлены на рис. 2.

По содержанию 5-НТ в стриатуме достоверных различий между группами выявлено не было. Вместе с тем, было обнаружено достоверное увеличение 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-НТ в правом стриатуме изолированных животных по сравнению с этим показателем у сгруппированных мышей. Соответствующие различия в левом стриатуме были недостоверны. Асимметрии по содержанию 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-НТ в стриатуме как изолированных, так и сгруппированных мышей выявлено не было.

В гиппокампе у сгруппированных мышей асимметрия в концентрациях 5-НТ отсутствовала. У изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе, концентрация 5-НТ была достоверно выше как в левом, так и правом гиппокампе. Кроме того, в правом гиппокампе у изолянтов отмечена повышенная концентрация 5-ГИУК ( $p < 0,05$ ), в то время как по этому показателю в левом гиппокампе различия между сгруппированными и изолированными животными были недостоверны. Отношение 5-ГИУК/5-НТ в гиппокампе у исследованных животных не различались между собой.

Концентрации 5-НТ и 5-ГИУК в правой и левой коре мышей, содержащихся в группе, не различались. У изолянтов уровень 5-НТ как в правой, так и в левой коре был достоверно меньше, чем у сгруппированных мышей ( $p < 0,05$ ), но и у них асимметрия отсутствовала. Вместе с тем, было выявлено достоверное снижение 5-ГИУК в правой коре изолированных животных по сравнению с соответствующим показателем у сгруппированных мышей ( $p < 0,01$ ). Отношение 5-ГИУК/5-НТ в коре больших полушарий у исследованных животных не различалось.

В целом следует отметить, что в данном исследовании у животных, содержащихся в группе, не наблюдали межполушарной асимметрии в активности дофаминергической и сертонинергической систем. Социальная изоляция вызывала выраженные изменения содержания ДА, 5-НТ и их метаболитов в исследуемых структурах мозга у мышей линии BALB/c и приводила к появлению межполушарной асимметрии в гиппокампе.

Изменения в стриатуме характеризовались снижением уровня ДА и увеличением уровня метаболита серотонина 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-НТ в левой и правой гемисфере соответственно. Снижение содержания ДА в стриатуме может быть связано как с угнетением синтеза, так и с ускоренным метаболизмом ДА. Однако показатели, свидетельствующие об изменении активности дофаминергической системы (уровень метаболита ДОФУК и отношение метаболита к медиатору ДОФУК/ДА) не изменялись. В то же время повышение уровня 5-ГИУК и отношения метаболита к медиатору 5-ГИУК/5-НТ в правом стриатуме свидетельствует об увеличении обмена 5-НТ в этой структуре в условиях социальной изоляции.

В гиппокампе в ответ на социальную изоляцию наблюдали активацию дофаминергической и сертонинергической систем, что проявлялось повышенным уровнем ДА и ДОФУК в левом гиппокампе и увеличением уровня 5-НТ в обеих гемисферах и 5-ГИУК в правом гиппокампе. Несмотря на выраженные изменения в обмене ДА и 5-НТ во всех исследованных структурах мозга, как ответ на социальную изоляцию, только в гиппокампе наблюдали межполушарную асимметрию, характеризующуюся увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе по сравнению с гиппокампом правого полушария.

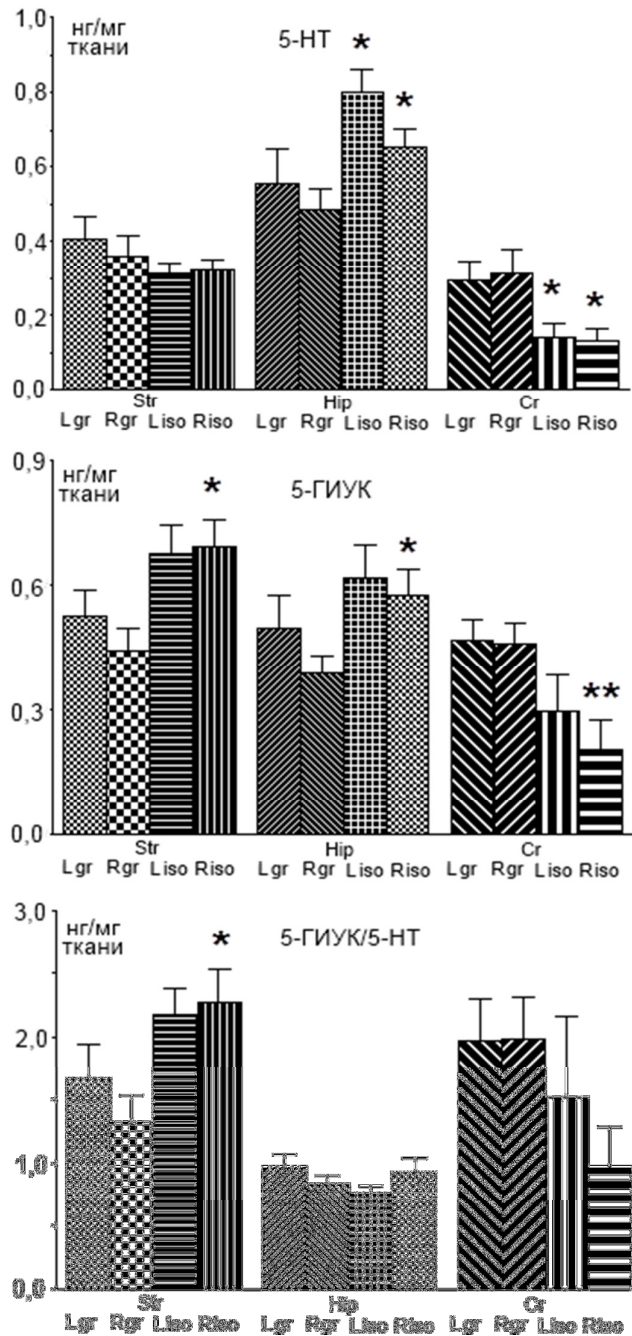


Рис. 2. Влияние длительной социальной изоляции на показатели метаболизма серотонина в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c. По оси ординат – содержание медиатора или метаболита (нг/мг ткани), отношение метаболит/медиатор, безразмерная величина; по оси абсцисс – группы животных: Str – стриатум, Hip – гиппокамп, Cr – кора больших полушарий, L – левая половина мозга, R – правая половина мозга, gr – мыши, содержащиеся в группе, iso – мыши, содержащиеся в изоляции, 5-HT – серотонин; 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-ГИУК/5-HT – отношение содержания 5-гидроксииндолуксусная кислота/серотонин. \*p<0,05; \*\*p<0,01 по отношению к ипсилатеральному полушарию мышей, содержащихся в группе

Известно, что социальная изоляция способствует формированию агрессивного поведения у лабораторных грызунов [3]. Ранее в наших исследованиях с функциональным отключением левого и правого полушария было показано, что в контроле агрессивного поведения доминирует левое

полушарие [2]. Можно предположить, что наблюдаемая у мышей линии BALB/c межполушарная асимметрия с увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе также связана с агрессивным поведением, которое часто развивается у животных в условиях социальной изоляции.

В наших исследованиях у мышей-изолянтов показано снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем в коре больших полушарий, которое было наиболее выражено в правой гемисфере. Данные изменения характеризовались снижением содержания метаболита дофамина ДОФУК и отношение метаболита к медиатору ДОФУК/ДА в правом полушарии изолянтов. Также у изолянтов наблюдали снижение уровня 5-НТ в коре обоих полушарий и его метаболита 5-ГИУК в правой гемисфере. В предыдущих исследованиях, выполненных на крысах, выращенных в изоляции, мы также отмечали снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем во фронтальных областях коры [4]. Полученные данные свидетельствуют об общности ответа на условия социальной изоляции у различных видов животных.

### Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что социальная изоляция вызывает разнонаправленные изменения активности дофаминергической и серотонинергической систем в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий у мышей. При этом значимые изменения в содержании ДА, 5-НТ и их метаболитов ответ на социальную изоляцию наблюдали как в правом, так и левом полушарии, однако феномен межполушарной асимметрии был выявлен только в гиппокампе, он характеризовался увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе по сравнению с контрлатеральным полушарием.

### Список литературы

1. Будилин С.Ю., Мидзяновская И.С., Шеголевский Н.В., Иоффе М.Е., Базян А.С. Асимметрия содержания дофамина в прилежащем ядре и моторное предпочтение у крыс // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 2007. – Т.57, №5. – С. 598-603
2. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. – СПб: Элби-СПб, 2007. – 384 с.
3. Пошивалов В.П. Фармакологический анализ агрессивного поведения мышей, вызванного изоляцией // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 1974. – Т.24, №5. – С.1079-1081.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение крыс // Обзоры по клин.фармакол. и лек. терапии. – 2007. – Т.5, №3. – С. 2-79.
5. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 208 с.
6. Шабанов П.Д., Русановский, В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. – СПб: Элби-СПб, 2006. – 160 с.
7. Andersen S.L., Dumont N.L., Teicher M.H. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment // Dev. Psychobiol.–2002. – V.41, N1. – P. 50-57.
8. Berridge C.W., Mitton E., Clark W., Roth R.H. Engagement in a non-escape (displacement) behavior elicits a selective and lateralized suppression of frontal cortical dopaminergic utilization in stress // Synapse.– 1999. – V.32, N3. – P. 187-197.
9. Carlson J.N., Drew S.K. Individual differences in ethanol self-administration following withdrawal are associated with asymmetric changes in dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and amygdala // Alcohol Clin. Exp. Res.– 2006. – V.30, N10. – P. 1678-1692.
10. Castellano A., Diaz-Palarea M.D., Rodrigues M., Barroso G. Lateralization in male rats and dopaminergic system: evidences of right-side population bias // Physiol. Behav. – 1987. – V.40. – P. 607-612.
11. Diaz P., Gonzales M.C., Rodrigues M. Behavioral lateralization in the T-maze and monoaminergic brain asymmetries // Physiol. Behav. – 1987. – V.40, N6. – P. 785-789.
12. Fabricius K., Steiniger-Brach B., Helboe L., Fink-Jensen A., Wörtwein G. Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia // Int. J. Dev. Neurosci.– 2011. – V.29, N3. – P. 347-350.
13. Glick S.D., Jerussi J.P. Spatial and paw preferences in rats: their relation to rate-dependent effects of d-amphetamine // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1974. – V.188. – P. 714-725.
14. Glick S.D., Shapiro R.M. Functional and neurochemical mechanism of cerebral lateralization in nonhuman species. – Orlando: Acad. Press, 1985. – P. 57-183.
15. Han X., Li N., Xue X., Shao F., Wang W. Early social isolation disrupts latent inhibition and increases dopamine D<sub>2</sub> receptor expression in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult rats // Brain Res.– 2012. – V.1447. – P. 38-43.

16. Jones G.H., Hernandez T.D., Kendall D.A., Marsden C.A., Robbins T.W. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1992. – V.43, N1. – P. 17-35.
17. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Liudyno V.I., Zubareva O.E., Dambinova S.A. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats // *Neuroscience.* – 2000. – V.95, N1. – P. 113-117.
18. Nielsen D.M., Crosley K.J., Keller R.W., Glick S.D., Carlson J.N. Ethanol induced differences in medial prefrontal cortex dopamine asymmetry and in nucleus accumbens dopamine metabolism in left- and right-turning rats // *Brain Res.* – 1999. – V.823, N1-2. – P. 207-212.
19. Sullivan R.M., Dufresne M.M. Mesocortical dopamine and HPA axis regulation: role of laterality and early environment // *Brain Res.* – 2006. – V.1076, №1. – P.49-59.

УДК 612.8:615.7+576.3:594

ВЛИЯНИЕ ИЗАТИНА И БРОМИЗАТИНА НА ИОННЫЕ КАНАЛЫ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКА

П.Д. Шабанов<sup>1,2</sup>, А.И. Вислобов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

<sup>2</sup>НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, 12

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Изучали изменения трансмембранных кальциевого, натриевого и калиевого ионных токов под влиянием производных гетероциклических соединений индола – изатина и его производного бромизатина при внеклеточном приложении в концентрациях от 10<sup>-8</sup> до 10<sup>-3</sup> моль/л. Использовали метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала на изолированных нейронах прудовика *Lymnaea stagnalis*. Установлено, что оба вещества оказывают неизбирательное дозозависимое и обратимое подавляющее действие на амплитуду токов. Во всем диапазоне концентраций оно было ниже на 5-35% от контроля, при этом бромизатин оказывал более выраженное подавление. Кинетика развития токов не изменялась, наблюдали смещение вольт-амперных характеристик мембраны вправо по оси потенциалов на 5-10 мВ. Следовательно, изатин и бромизатин обладают мембранотропной активностью.

*Ключевые слова:* изатин, бромизатин, ионный ток, нейрон, моллюск, *lymnaea stagnalis*

IMPACT OF ISATINE AND BROMISATINE ON IONIC CHANNELS OF MOLLUSKS

P.D. Shabanov<sup>1,2</sup>, A.I. Vislobokov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Ac. Pavlov St., 12

<sup>3</sup>St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy St., 6/8

Changes in transmembrane calcium, sodium and potassium ionic currents during extracellular administration of heterocyclic compounds, isatine and bromisatine, in concentrations from 10<sup>-8</sup> till 10<sup>-3</sup> mol/l have been studied. Method of intracellular dialysis and fixation of membrane potential in the mollusk *Lymnaea stagnalis* neurons have been used. Both compounds produced dose-dependant and reversible inhibitory action on neuron currents amplitude. It was – 5-35% from control indices in all intervals of concentrations, bromisatine inhibiting action being more significant. Kinetics of currents development do not change, but the shift of voltage-ampere membrane characteristics to the right according to axis of potentials by 5-10 mV was registered. Therefore, both isatine and bromisatine possess membranotropic activity.

*Key words:* isatine, bromisatine, ionic currents, neuron, mollusk, *Lymnaea stagnalis*

Многие фармакологические средства могут оказывать прямое влияние на потенциалоправляемые ионные каналы и рецепторы плазматических мембран [3, 4, 11, 12] и тем самым корректируют нарушенные функции в организме.

Изатин (2,3-диоксоиндол) существует в двух формах (рис. 1), считается низкомолекулярным эндогенным непептидным регулятором, который обнаружен практически во всех органах, тканях и биологических жидкостях животных и человека [1, 7, 13].

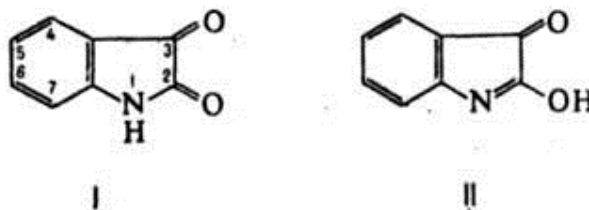


Рис. 1. Лактамная (I) и лактимная (II) формы изатина

Изатинсвязывающие белки выявлены в мембранной и растворимой фракциях клеток, идентифицировано несколько мишеней действия изатина: моноаминоксидаза типа В (МАО-В), А-подтип рецепторов натрийуретического пептида, растворимая NO-стимулируемая гуанилатциклаза, пируваткиназа и глицерол-3-фосфатдегидрогеназа, связывание с которыми, однако, не могут объяснить всех видов биологической активности, свойственной этому соединению [6, 12, 13]. Есть сведения, что в митохондриях именно МАО-В является основной мишенью действия изатина, поэтому изатин часто рассматривают как эндогенный обратимый ингибитор МАО-В [2, 11]. Это открывает возможности направленного влияния на обмен изатина как способа коррекции депрессивных состояний [2]. Содержание изатина в мозге и периферических тканях может увеличиваться в условиях стресса [6]. Показано облегчающее (50 мкмоль) и тормозное (100 мкмоль) влияние изатина на электрофизиологические характеристики нейронов гиппокампа, оказывающее также и противосудорожное действие в экспериментах на интактных крысах [9]. Для бромизатина продемонстрирована противомикробная активность [14]. Не исключено участие изатина и 5-бромизатина в антигипоксических и актопротекторных эффектах индолсодержащих антигипоксантов, производных тиазоло[5,4-*b*]индола, поскольку именно они идентифицированы как продукты метаболизма этих соединений [10].

Поскольку в литературе нет сведений о мембранотропной активности изатина и его производных, целью данного исследования было сравнительное изучение влияния изатина и 5-бромизатина на ионные каналы изолированных нейронов, что может способствовать пониманию механизмов их цитофармакологического действия.

## Методика

Объектом исследования были неидентифицированные нейроны брюхоногого моллюска прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*). Из тела моллюска вырезали окологлоточное кольцо нервных ганглиев, которое затем обрабатывали 0,25% раствором трипсина в течение 40 мин [3, 8]. Ферментативная обработка позволяет освободить поверхность мембраны нейронов от соединительнотканых оболочек, глиальных клеток и других диффузионных барьеров. После обработки ганглии помещали в раствор без фермента и через 15 мин подвергали механическому разделению под бинокулярным микроскопом при помощи вольфрамовых игл и полиэтиленовой пипетки. Изолированные нейроны сохраняли свои электрические характеристики в течение 1-3 суток.

Для измерения трансмембранных ионных токов применяли метод внутриклеточного диализа изолированных нейронов и фиксации мембранного потенциала [3, 8]. Для изготовления микропипетки с порой использовали тонкую полиэтиленовую трубку длиной 3 см, сгибали ее V-образно в струе горячего воздуха, и на сгибе тонкой стальной проволокой формировали выступ. Затем на вершине выступа под бинокулярной лупой иглой делали отверстие. Изготовленную микропипетку соединяли с системой трубочек для подачи диализирующего раствора (табл.). По величине сопротивления (200-300 кОм) оценивали диаметр отверстия (3-5 мкм) и пригодность микропипетки для дальнейшей работы.

Таблица. Ионный состав растворов (в ммоль/л) для нейронов прудовика

Регистрируемые токи	NaCl	CsCl	CaCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	KCl	трис-ОН	pH
Внеклеточные (перфузирующие) растворы							
Суммарный входящий	100	-	2	1.5	5	2	7.5
Кальциевый входящий	-	100	10	1.5	-	2	7.5
Натриевый входящий	110	-	-	1.5	-	2	7.5
Калиевые выходящие	100	-	2	1.5	5	2	7.5
Внутриклеточные (диализирующие) растворы							
Входящие	-	120	-	-	-	2	7.4
Калиевые выходящие	-	-	-	-	120	2	7.4

Изолированную живую клетку помещали на полиэтиленовую пипетку, в которой создавали толчки отрицательного гидростатического давления, вследствие чего в области поры мембрана нейрона разрушалась, и создавался электрический контакт неполяризуемого электрода, соединенного с усилителем фиксации потенциала, с внутриклеточным содержимым. При гиперполяризующем сдвиге мембранного потенциала на экране осциллографа были видны емкостные токи мембраны и неспецифический ток утечки, который «вычитали» из общего тока. При переключении тестирующего импульса на деполяризацию регистрировали входящий (натрий-

кальциевый) и выходящий медленный калиевый токи. Перфузирующий раствор, в который добавляли исследуемые вещества, подавали в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий – внутрь этой пипетки.

Изатин и 5-бромизатин (субстанции Sigma, США) растворяли при подогревании и изучали в концентрациях от  $10^{-8}$  до  $10^{-3}$  моль/л при внеклеточном и внутриклеточном действии на изолированные нейроны прудовика. Кривые ионных токов визуальнo оценивали на экране осциллографа, вводили в компьютер и распечатывали на принтере. На основании полученных данных с помощью компьютера были построены зависимости «концентрация-эффект». Последние были обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента и статистического пакета «Excel».

### Результаты исследования и их обсуждение

Сводные данные о характере изменений амплитуд натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов нейронов в виде зависимостей «концентрация-эффект» при внеклеточном действии представлены на рис. 2 (верхняя диаграмма – для изатина, нижняя – для бромизатина). Видно, что оба вещества во всем диапазоне концентраций дозозависимо, но примерно в одинаковой степени подавляли ионные токи. При этом по силе подавления токов в концентрации 100 и 1000 мкмоль бромизатин несколько (на 10-15 %) превосходил изатин. Эффекты подавления токов развивались быстро (за десятки с), но снимались при отмывании медленнее (за 1-2 мин), что указывает, с одной стороны, на высокую доступность структур ионных каналов для веществ и, с другой стороны, – на невысокую степень связывания. Обратимость эффектов подавления кальциевого тока после 2-3 мин отмывания была до 100-110% от исходных значений.

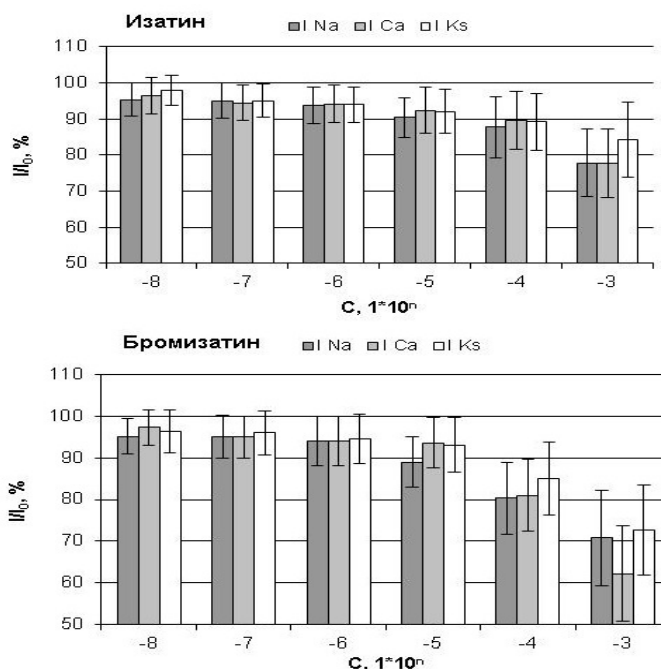


Рис. 2. Изменения амплитуд ионных токов нейронов прудовика под влиянием изатина и бромизатина в различных концентрациях. Верхняя диаграмма – зависимости «концентрация-эффект» для изатина (n = 6-8), нижняя – для бромизатина (n = 5-7); по оси абсцисс – концентрация, по оси ординат – ионный ток (I – при действии, I<sub>0</sub> – контроль), % при p = 95%

Под влиянием обоих препаратов кинетика развития ионных токов не изменялась (рис. 3А – натриевый ток; рис. 3В – кальциевый ток; рис. 4А – калиевый ток), что указывает на отсутствие взаимодействия их молекул с воротными структурами каналов. Вольт-амперные характеристики натрий-кальциевых (рис. 3Б), кальциевых (рис. 3Г) и калиевых медленных (рис. 4Б) каналов при действии изатина и бромизатина изменялись, демонстрируя подавление токов, смещение их максимумов по оси потенциалов вправо, что указывает на изменения потенциала фиксированных зарядов мембраны. Неспецифические токи утечки мембраны под влиянием изатина и бромизатина

в низких концентрациях практически не изменялись, но значительно (до 5 нА) возрастали при их действии в концентрации 1000 мкмоль/л, что указывает на дестабилизацию мембраны.

Влияние изатина и бромизатина на быстрые калиевые каналы подробно не изучали, но несколько наблюдений на 2-3-х нейронах получено. Характер изменений быстрого калиевого тока внешне напоминал таковые для медленного калиевого. Отмывание нейронов также быстро приводило к полному восстановлению токов. Кинетика развития быстрого калиевого тока при действии веществ не изменялась.

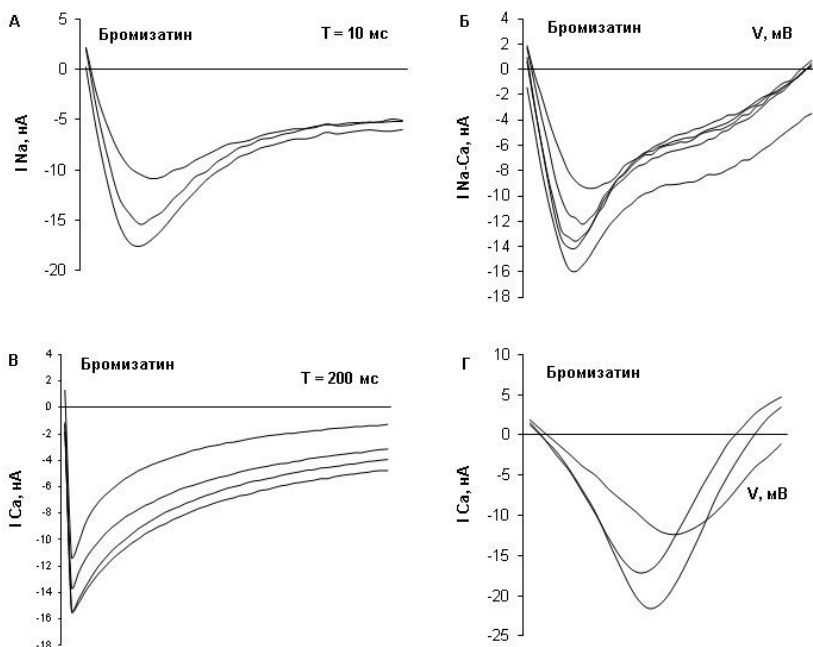


Рис. 3. Изменения натриевых (А и Б) и кальциевых (В и Г) ионных токов нейронов прудовика под влиянием бромизатина в различных концентрациях. А – изменения амплитуды и кинетики натриевых токов, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – 100 мкмоль/л, 3 – 1000; Б – характер изменений вольт-амперных характеристик суммарно натриевых и кальциевых каналов, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – отмывание, 3 – 10, 4 – 100 и 5 – 1000 мкмоль/л (уменьшение амплитуды натриевых – быстрая начальная часть и кальциевых токов, небольшой сдвиг максимума вправо); В – изменения кальциевых токов, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – отмывание, 3 – 100 и 4 – 1000 мкмоль/л; Г – изменения вольт-амперной характеристики кальциевых каналов, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – частичное отмывание, 3 – 1000 мкмоль/л (уменьшение амплитуды и сдвиг максимума вправо); по оси абсцисс А и В – время, Б и Г – потенциал (пилообразное смещение от -40 до 10 мВ за 20 мс); по оси ординат – ионные токи. Поддерживаемый потенциал: -90 мВ

Необходимо также отметить, что изатин и бромизатин при подаче их внутрь клеток с диализирующим раствором в концентрациях 100 и 1000 мкмоль/л не вызывали эффектов, которые проявлялись при их действии с наружной стороны мембраны нейронов.

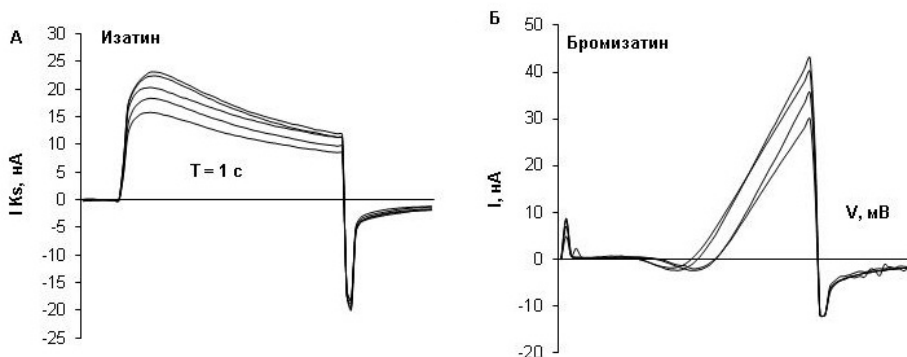




Рис. 4. Изменения калиевых ионных токов нейронов прудовика под влиянием изатина (А) и бромизатина (Б) в различных концентрациях. А – изменения калиевого медленного тока под влиянием изатина, кривые снизу вверх: 1 – 1000 мкмоль/л, 2 – 100 мкмоль/л, 3 – 10 мкмоль/л, 4 – контроль, 5 – отмывание; Б – изменения вольт-амперных характеристик калиевых медленных каналов под влиянием бромизатина, кривые над стрелкой снизу вверх: 1 – 1000 мкмоль/л, 2 – 100 мкмоль/л (смещение вправо), 3 – контроль, 4 – отмывание; по оси абсцисс: А – время; Б – потенциал (пилообразное смещение от -40 до 30 мВ за 50 мс; по оси ординат – ионные токи. Поддерживаемый потенциал: -90mV, тестирующий: 30mV (для А)

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что изатин и бромизатин являются активными мембранотропными соединениями, способными менять проводимость натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов нервных клеток [3-5, 15, 16]. Доказательством этому служит обратимое неизбирательное дозозависимое подавление ионных токов во всем диапазоне концентраций. При этом бромизатин несколько превосходит по силе подавления ионных токов изатин. Следует обратить внимание на то, что в целом мембранотропная активность обоих препаратов в их действии на различные ионные каналы была примерно равноэффективной, что характеризует их неизбирательное действие. В этом действии они напоминают эффекты антигипоксантов бемитила и алмида (производные тиобензимидазола), описанные нами ранее [5]. Однако данные антигипоксанты проявляли более слабую мембранотропную активность в концентрациях 100 и 1000 мкмоль/л. Тем не менее, общий тип действия изатина, бромизатина и антигипоксантов на все ионные токи мембран моллюсков был сходным. Следовательно, модулирующее подавляющее действие изатина и 5-бромизатина на ионные каналы, на их проницаемость может лежать в основе их влияния на биопотенциалы клеток, снижая возбудимость клеток или тормозя межнейронные отношения и на функции органов и систем организма.

### Список литературы

1. Арчаков А.И., Панова Н.Г., Медведев А.Е., Иванов Ю.Д., Гнеденко О.В., Бунеева О.А. Исследование тканевого и субклеточного распределения изатин-связывающих белков при помощи оптического биосенсора // Биомед. химия. – 2008. – Т.54, №4. – С. 471-476.
2. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф., Белопольская М.В., Шмальгаузен Е.В., Данилова Р.А., Рудько О.И. Индукция аутоиммунитета к эндогенным нейрорегуляторам изатину и холецистокинину – путь к моделированию и коррекции депрессивного поведения // Нейрохимия. – 2006. – №3. – С. 228-233.
3. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д. Цитофармакологическое исследование механизма действия мембранотропных средств // Обзоры по клин.фармакол. лек. терапии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 14-22.
4. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. – СПб.-Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. – 528 с.
5. Вислобоков А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Мембранные механизмы действия антигипоксантов бемитила и алмида на нейроны моллюсков // Эксперим. и клин.фармакология. – 2003. – Т.66, №6. – С. 9-11.
6. Глоба А.Г., Гловер В., Медведев А.Е. Изатин вызывает быстрое накопление АТФ в синапсоммах: возможное значение при стрессе и регуляции рецепторов натрийуретических пептидов // Биомед. хим. – 2008. – Т. 54, №4. – С. 471-746.
7. Жунгиету Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные / Под ред. А.Б.Томчина. – Кишинев: Штица, 1977. – 228 с.
8. Костюк П.Г., Крышталь О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. – М.: Наука, 1981. – 207 с.
9. Кудряшов И.Е., Кудряшова И.В., Гловер В., Медведев А.Е. Влияние изатина на электрическую активность клеток гиппокампа крыс // Журн. высш. нервн. деятельности. – 2001. – Т.51, №1. – С. 52-55.
10. Марышева В.В., Губанов А.И., Умаров С.З., Шабанов П.Д. Исследование механизмов актопротекторного действия производных тиазоло[5,4-*b*]индола методом ВЭЖХ // Фундаментальные медико-биологические науки и практическое здравоохранение. – Томск: СибГМУ, 2010. – С.192-194.
11. Медведков А.Е., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н., Аксенова Л.Н., Бунеева О.А., Капица И.Г. Влияние длительного введения мышам изатина и гимантана на чувствительность моноаминоксидазы Б мозга к ингибированию депренилом *in vivo* и *in vitro* // Биомед. химия. – 2004. – Т.50, №5. – С.509-513.
12. Медведков А.Е., Иванов Ю.Д., Гнеденко О.В., Бунеева О.А., Медведкова М.В., Гловер В. Взаимодействие пируваткиназы с изатином и депренилом // Биомед. хим. – Т.52, 2006. – №4. – С.413-418.
13. Панова Н.Г., Медведев А.Е., Иванов Ю.Д., Гнеденко О.В., Бунеева О.А., Медведова М.В. Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа – изатинсвязывающий белок цитозоля // Биомед. химия. – 2003. – Т.49, №6. – С.627-631.

14. Самусь Н.М., Шляхов Э.Н., Бурденко Т.А., Симонова Л.Л., Цапков В.Н. Координационные соединения меди ( $2^+$ ) и никеля ( $2^+$ ) с  $\alpha$ -семикарбазонами изатина и 5-бромизатина и их противомикробная активность // Хим.-фарм. журнал. – 1985. – №6. – С. 705-709.
15. Narahashi T. Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – V.294, N1. – P. 1-26.
16. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic and anticonvulsant block of voltage-gated Na channels // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V.93. – P. 9270-9275.

УДК 616.981.25-036.2:614.211-053.2+576.851.25

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ РФ

*А.В. Романов, А.В. Дехнич, М.В. Эйдельштейн*

*Смоленская государственная медицинская академия, НИИ антимикробной химиотерапии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а*

Целью исследования явилось установление молекулярных типов *S. aureus*, вызывающих нозокомиальные и внебольничные инфекции у детей в различных регионах РФ. В исследование было включено 575 штаммов, выделенных от детей и подростков в ходе многоцентровых микробиологических исследований. Для молекулярного типирования было отобрано 186 изолятов, имеющих уникальный профиль резистентности в пределах одного отделения каждого участвовавшего центра. Для изучения клональной принадлежности штаммов *S. aureus* были использованы методы MLVA, spa, SCCmec и MLST типирования. На основании данных MLVA метициллин-чувствительные штаммы кластеризовались на 80 типов, которые можно объединить в 10 генетических групп, отличающихся не более чем на 1 VNTR locus, в то время как MRSA расположились в пределах одной обособленной группы, состоящей из 17 MLVA типов. По данным SCCmec типирования было выявлено только 2 типа кассет: SCCmec III и SCCmec I). По данным MLST подавляющее большинство штаммов относились к ST 239 и ST 8. Внебольничные MRSA имели такие же MLVA, spa и SCCmec типы что и внутрибольничные: t008 SCCmec IV, t037 SCCmec III и t030 SCCmec III. Сделано заключение о том, что доминирующими молекулярными типами являются ST8, t008, SCCmec IV и ST239, t030 и t037 SCCmec III на протяжении всего периода наблюдения. Не установлено никаких молекулярно-генетических различий между внутри- и внебольничными MRSA.

*Ключевые слова:* MRSA, детские стационары, молекулярные методы типирования

## MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN RUSSIAN PEDIATRIC HOSPITALS

*A. V. Romanov, A. V. Dekhnich, M. V. Edelstein*

*Smolensk State Medical Academy, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 46a*

The aim of investigation was to reveal molecular types of nosocomial and community-acquired strains of *S. aureus* in different regions of Russia. 575 strains, isolated from pediatric patients during multicenter studies were included in the study. For molecular typing 186 strains with unique resistance profile within each ward of each medical institution were selected. The following typing methods were used: MLVA, spa, SCCmec and MLST. According to MLVA, methicillin-susceptible strains were clustered to 80 types, that could be placed into 10 genetic groups that differ in not more than 1 VNTR locus. At the same time the vast majority of MRSA strains were represented by the only genetic group, consisted of 17 MLVA types. Only 2 types of SCCmec were detected (III and IV). According to MLST results the vast majority of strains belong to ST 239 and ST 8. Community-acquired MRSA had the same MLVA, spa and SCCmec types as nosocomial ones: t008 SCCmec IV, t037 SCCmec III and t030 SCCmec III. In our study, independently of the geographic location, place of onset of infection, and time period, the dominating molecular types of MRSA were ST8, t008, SCCmec IV and ST239, t030 and t037 SCCmec III.

*Key words:* MRSA, pediatric, molecular typing

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) является повсеместно распространенным микроорганизмом, который вызывает широкий спектр заболеваний, таких как инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, пневмония, сепсис, синдром токсического шока. Вместе с тем широко распространено бессимптомное носительство: 20-30% населения являются колонизированными этим микроорганизмом [1].

Резистентность стафилококка к  $\beta$ -лактамам обусловлена присутствием *mecA* гена, который кодирует пенициллин-связывающий белок (ПСБ) 2а (реже упоминается как ПСБ2'). Ген *mecA* расположен на мобильном генетическом элементе, называемом стафилококковая хромосомная кассета (SCCmec) [2]. Мировое распространение MRSA, с основным, обусловлено диссеминацией нескольких клональных линий со специфической генетикой [3]. Каждая клональная линия имеет свои особенности патогенности и устойчивости к лекарственным препаратам, причем

распространение некоторых из них принимает эпидемический характер [4]. Так как  $\beta$ -лактамы антибиотики являются наиболее часто применяемыми препаратами для стартовой эмпирической терапии большинства инфекций, то широкое распространение MRSA может значительно лимитировать терапевтические опции.

В развитых странах регулярно проводятся исследования молекулярной эпидемиологии наиболее значимых микроорганизмов. Во многих стационарах молекулярное типирование штаммов осуществляется на рутинной основе. В Российской Федерации в настоящее время данные о молекулярной эпидемиологии золотистого стафилококка ограничиваются единичными исследованиями (табл. 1).

Таблица 1. Краткие данные о проведенных исследованиях по изучению клональности MRSA в России

АВТОРЫ	Годы и география исследования	Методы исследования	РЕЗУЛЬТАТЫ
Дмитренко О.А. [4]	184 изолята за 1976-1990 гг., более 1500 изолятов за 1998-2002. Различные регионы СССР и России	Фаготипирование, RFLP coa, SLST coa, SCCmec, spa, амплификация генов sea, seb, sec	Доминировали MRSA молекулярных типов t-030, SCCmec III, coa IV и t-037, SCCmec III, coa IV. Высказано предположение, что эпидемический клон co spa типом t008 имеет отличное происхождение от международного ST8-IV, т.к. имеет композитный элемент SCCmec(I+IV)
Vorobieva V., Hanssen A.M., Simonsen G.S., Sundsfjord A., Haldorsen B.C., Bazhukova T., Caugant D.A., Semenova N. [5]	91 изолят за 2004 г. Архангельская область.	PFGE, MLST, SCCmec, PVL	Из 91 изолята - 16 MRSA (15%), молекулярных типов (ST) 239-III (n=11), ST1097-III (n=1) и ST8-IV (n=3), которые входят в состав клонального комплекса CC8, а также ST426-MRSA-IV/CC395 (n=1) был описан впервые. Все MRSA были PVL отрицательными.
Хохлова О.Е.[6]	9 штаммов, относящихся к пандемическим MRSA клонам, Клинические штаммы MRSA из России	Амплификация 18 генов стафилококковых токсинов, MLST, SCCmec	Два клинических штамма из России были отнесены к венгерскому клону, т.к. принадлежали к группе ST239 (CCS) и типу SCCmecIII и продуцировали типичный для этого клона набор токсинов.

Таким образом, данных по молекулярной эпидемиологии *S. aureus* в РФ достаточно мало. Полностью отсутствуют данные по молекулярным типам стафилококков, вызывающим заболевания у детей. Кроме того, постоянно совершенствуются методы молекулярного типирования. Новые методы позволяют более объективно, быстро и с меньшими затратами назначить молекулярные типы практически всем поступившим изолятам. Очень перспективным выглядит применение метода MLVA (мультилокусный анализ tandemных повторов с переменным числом звеньев) для субвидового типирования стафилококков. В настоящее время в России не проводилось исследований с применением данного метода.

Цель исследования – установить молекулярные типы *S. aureus*, вызывающих нозокомиальные и внебольничные инфекции у детей в различных регионах РФ.

#### Методика

В исследование было включено 575 штаммов золотистого стафилококка (187 MRSA и 388 MSSA), выделенных от детей и подростков в ходе многоцентровых микробиологических исследований в 36 стационарах 24 городов РФ в 1997-2008 гг. Анализировался профиль резистентности из 6 антибиотиков: оксациллин, эритромицин, клиндамицин, гентамицин, ципрофлоксацин и котримоксазол. Для молекулярного типирования было отобрано 186 изолятов, имеющие уникальный профиль резистентности в пределах одного отделения, каждого участвовавшего центра (рис. 1).

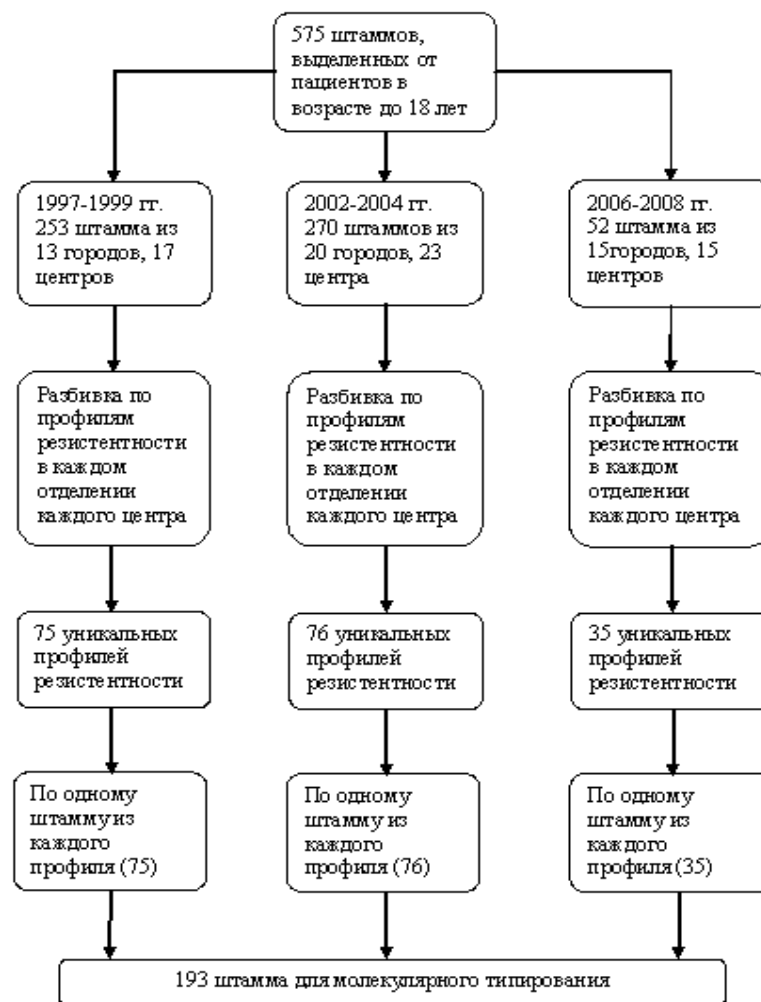


Рис. 1. Схема отбора изолятов нозокомиальных стафилококков для молекулярно типирования

Также в исследование были включены 16 внебольничных MRSA, собранные в ходе многоцентрового исследования в 2004-2006 гг. Такое небольшое количество обусловлено низким процентом метициллинорезистентных штаммов (менее 4% из более 600 штаммов)

Для субвидового типирования использовались следующие методы: MLVA, spa типирование (секвенирование гена стафилококкового протеина A), MLST (мультилокусное секвенирование типирование и определение типа стафилококковой хромосомной кассеты (SCCmec типирование).

MLVA типирование штаммов осуществлено по 6 VNTR (Variable Number Tandem Repeats) локусам (SIRU 01, SIRU 05, SIRU 07, SIRU 13, SIRU 15, SIRU 21), согласно методике, предложенной R. Ikawaty et al.[7]. Для увеличения производительности были сформированы 2 мультиплексные ПЦР по 3 локуса в каждом. Из расчета на минимальное перекрестное взаимодействие праймеров SIRU 01, SIRU 07 и SIRU 13 вошли в первый мультиплекс и, соответственно, SIRU 05, SIRU 15 и SIRU 21 во второй мультиплекс. Один из праймеров каждой пары был помечен флуоресцентной меткой. Размер ПЦР продуктов определялся с помощью капиллярного электрофореза высокого разрешения с автоматической флуоресцентной детекцией. Данные MLVA анализировались в виде значений молекулярных масс ампликонов, ввиду встречаемости неполных повторов и изменчивости повторов в случае SIRU 21 [8]. Кластеризация выполнялась с помощью алгоритма минимальных дистанций по дискретным, приведенным к стандартным значениям молекулярных массам ампликонов.

Spa типирование выполнено в соответствии с общепринятыми рекомендациями, опубликованными на сайте [www3.ridom.de](http://www3.ridom.de) [9].

SCCmec типирование проводилось по методике Po Liang Lu et al. (2008)[10].

Обработка данных осуществлена с помощью программного пакета BioNumerics v.6.5 (Applied Maths, Бельгия).

### Результаты исследования и их обсуждение

На основании данных MLVA метициллин-чувствительные штаммы (n=117), кластеризовались на 80 типов, которые можно объединить в 10 генетических групп, отличающихся не более чем на 1 VNTR локус, в то время как MRSA (n=85) расположились в пределах одной обособленной группы (за исключением 3-х изолятов), состоящей из 17 MLVA типов (рис. 2).

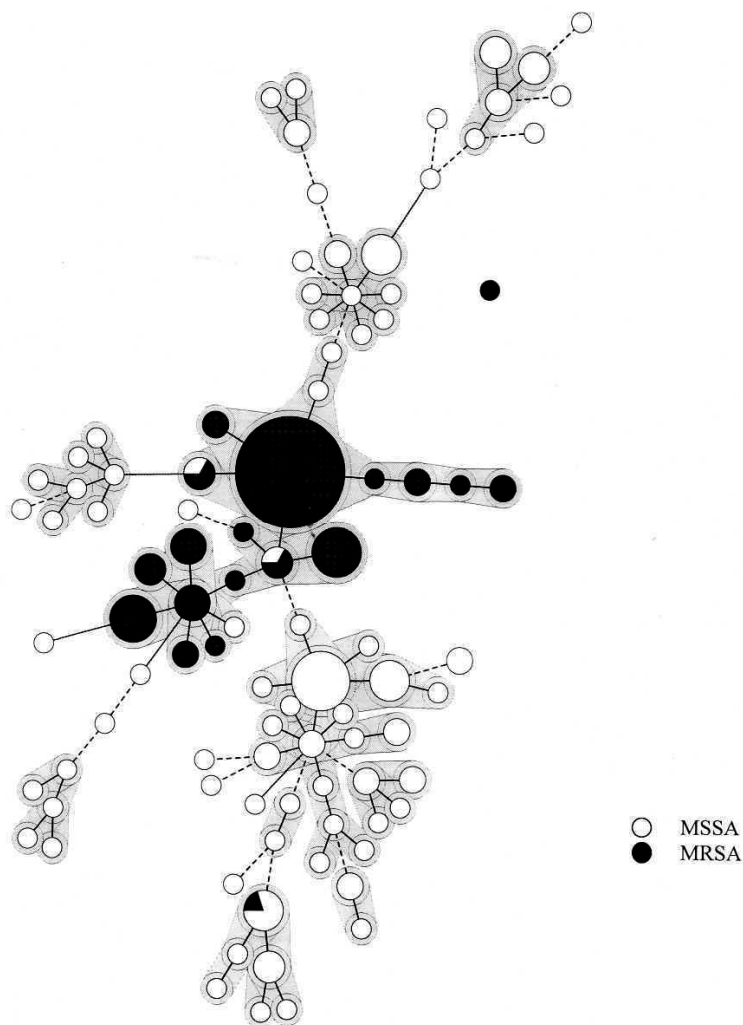


Рис. 2. Дендрограмма минимальных дистанций, построенная по данным MLVA типирования. Один элемент – изоляты с одним MLVA типом, размер элемента пропорционален количеству изолятов с данным MLVA типом, короткая сплошная линия соответствует различию в 1 VNTR локус, прерывистая точками- в 2 VNTR локуса, прерывистая черточками – в 3 VNTR локуса, на сером фоне – группы изолятов, отличающиеся не более, чем на один VNTR локус

Сра типирование было выполнено для всех MRSA изолятов, для MSSA имевших одинаковые MLVA профили с MRSA, а также MSSA, имевших MLVA профили, отличающиеся на один VNTR локус от MRSA (рис. 3).

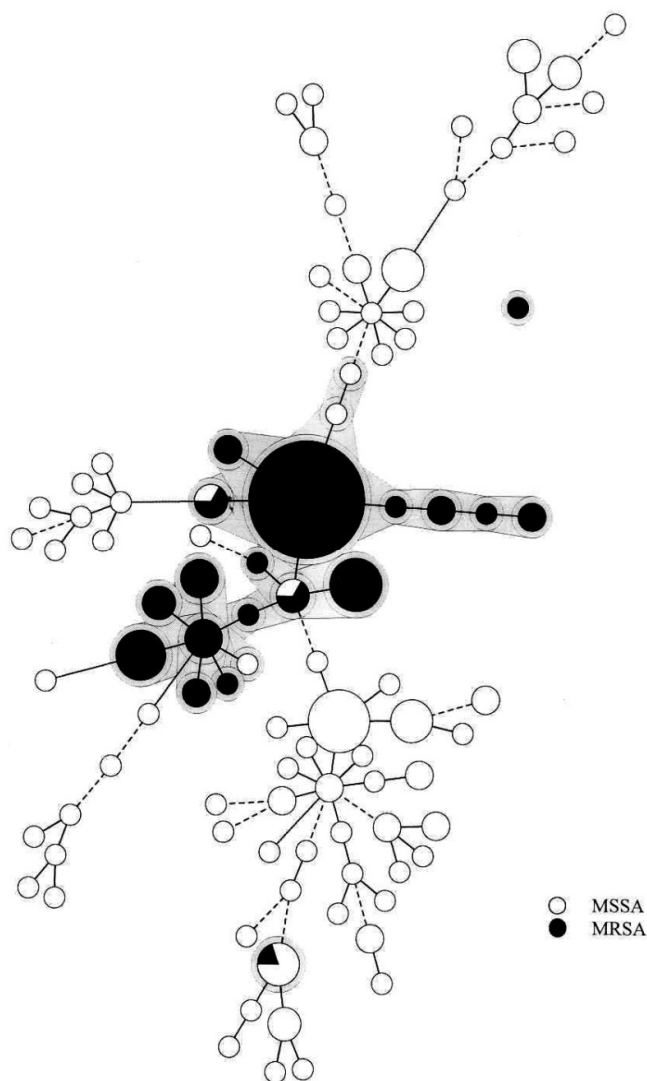


Рис. 3. Отбор штаммов для сра типирования: на сером фоне – группы штаммов, для которых выполнено сра типирование

Распространенность сра типов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Распространенность различных сра типов среди исследованных изолятов

Сра тип	t008	t037	t030	t127	t129	t024	t363	t3308	t118	t064	t078	t539	t425	t233	t306	t435	t667	t7576
Кол-во MRSA	43	19	8	1	4	2	2		2				1	1			1	1
Кол-во MSSA	1			4		1		2		1	1	1			1	1		

По данным SCCmec типирования было выявлено только 2 типа кассет: SCCmec III (n=36) и SCCmec IV (n=49)

Для MLST типирования было отобрано по одному MRSA штамму, из каждого MLVA профиля. По данным MLST все протестированные штаммы, за исключением двух, относились к ST 239 и ST 8, которые оба принадлежат к одному клональному комплексу CC8.В результате кластерного анализа данных MLVA получили типичную картину клональной популяционной структуры, т.е. ряд генетических линий, отличающиеся внутри не более чем на 1 VNTR локус, но имеющие значительные отличия между собой (рис. 2). После добавления к дендрограмме данных spa типирования была обнаружена следующая корреляция между методами: все штаммы одного MLVA профиля всегда принадлежали одному spa типу, но один spa тип мог включать штаммы нескольких MLVA профилей. Родственные spa типы были также генетически сходны по данным MLVA типирования. Это подтверждает преимущество мультилокусного анализа перед однолокусным для изучения локальной эпидемиологии.

По сумме данных всех примененных методов было выявлено две доминирующие клональные линии MRSA, представители которых выявлялись в географически удаленных центрах на территории всей РФ. К одной группе принадлежали изоляты молекулярного типа t008 SCCmec IV (n=43) и сходные с ним (n=2), к другой – t030 SCCmec III (n=19), t037 SCCmec III (n=8) и сходные с ними (n=11). Первые относились к ST 8 по данным MLST, а вторые – к ST 239 (рис. 4).

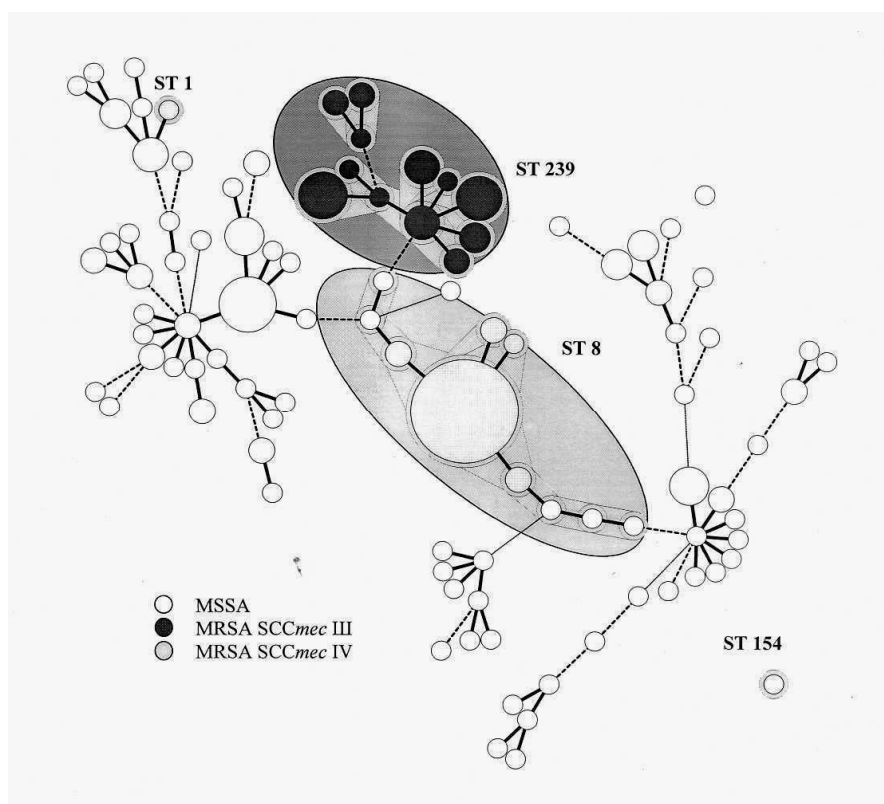


Рис. 4. Дендрограмма минимальных дистанций, построенная на основе композитного набора данных (6 VNTR локусов и тип SCCmec кассеты) На сером фоне – доминирующие клональные линии золотистого стафилококка в детских стационарах России

В целом это согласуется с данными ранее проведенных исследований (табл. 1). На основании литературных данных, а также на основании прямого сравнения наших данных с международными базами данных spa server и mlst.net мы можем утверждать, что генетическая линия, имеющая spa типы t030 и t037, SCCmec III типа и относящаяся к ST 239 является бразильско-венгерским клоном (EMRSA-1), а t008 SCCmec IV ST 8 является клоном EMRSA-2/6[11]. Единичные изоляты, имеющие отличающиеся spa и MLVA типы от классических клонов, но, тем не менее, очень близкие к ним, возможно, возникли путем быстрой эволюции VNTR локусов и также являются представителями данных клонов.

При просмотре дендрограммы, построенной на основании только данных MLVA (рис. 2) нельзя не заметить, что есть метициллин-чувствительные изоляты, имеющие одинаковые или близкие (отличие в 1 VNTR локус) MLVA профили с метициллинорезистентными. После проведения spa типирования, было установлено, что они также имеют и одинаковые spa типы. Данные результаты



наглядно показывают мобильность SCCmec и возможно, указывают на наличие метициллиночувствительного предка.

Наибольший интерес вызывает то, что внебольничные MRSA имели такие же MLVA, spa и SCCmec типы что и внутрибольничные: t008 SCCmec IV (n=9), t037 SCCmec III (n=4) и t030 SCCmec III (n=3). Это позволяет предположить, что на территории РФ фактически нет значительного разделения на внутри- и внебольничные штаммы MRSA, а имеет место циркуляция одних и тех же клональных линий между стационарами и внебольничной средой (рис. 5). Для уточнения необходимо исследовать большее количество внебольничных MRSA, в нашем случае в ходе проекта собрано более 600 штаммов внебольничных стафилококков, но частота MRSA оказалась менее 4%.

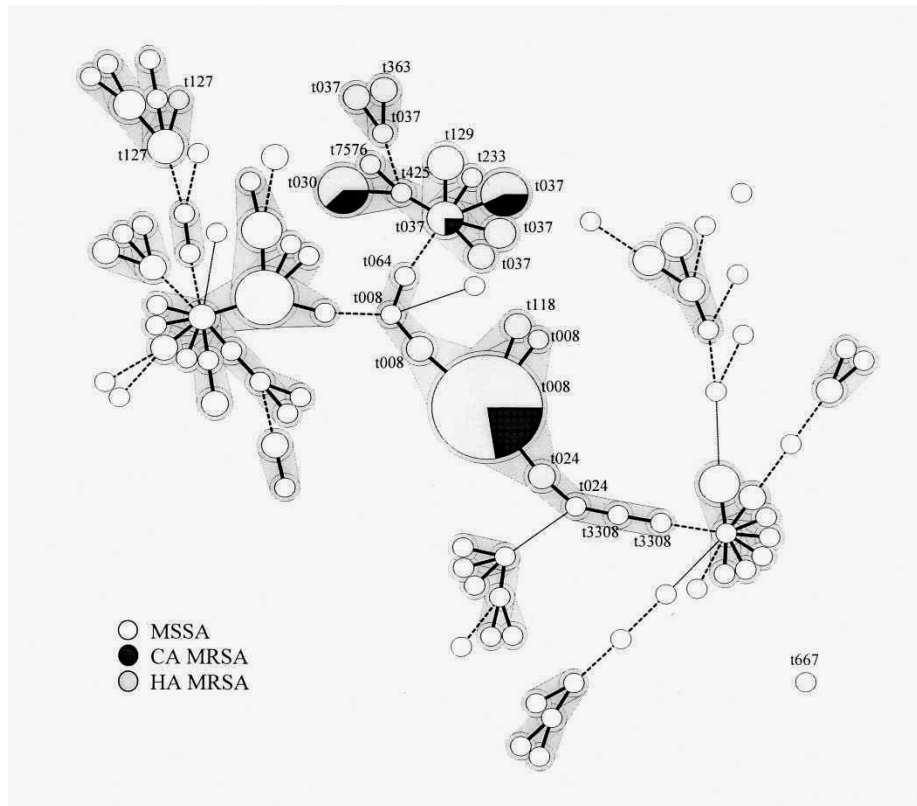


Рис. 5. Дендрограмма минимальных дистанций, построенная на основе композитного набора данных (6 VNTR локусов и тип SCCmec каскеты). Цветом выделены внутри- и внебольничные MRSA. Они имеют одинаковые MLVA профили и типы SCCmec каскет (занимают одни и те же кружки дендрограммы), следовательно являются генетически идентичными

Неоспоримым является факт, что стафилококки, выделяемые на территории РФ, принадлежат к международным эпидемическим клонам. Наиболее эволюционно успешным является клон ST-8, spa тип t008, который распространен во всем мире. Широко распространены как внутрибольничные, так и внебольничные клоны данной генетической линии, встречаются как метициллин-чувствительные, так и метициллинорезистентные штаммы. К этой генетической линии относятся известный внебольничный клон USA-300, который отличается от внутрибольничных продукцией PVL и внутрибольничный, такой как UK EMRSA-2/6. Данный клон широко распространен на территории РФ, начиная с 1997 года и на протяжении всего периода сбора штаммов. Как уже упоминалось, штаммы с близкими MLVA профилями и родственными spa типами (по данным BioNumerics spa typing plugin), по-видимому, тоже являются представителями данного клона, в то время как в некоторых публикациях они рассматриваются как самостоятельные клоны. В нашем исследовании были обнаружены следующие близкородственные варианты этого клона t024, t064, t3308 и t118, все они обладают IV типом SCCmec каскеты и принадлежат к ST8. Схожесть этих spa типов показана в табл. 3, по данным MLVA они также отличаются не более, чем на 1 VNTR локус. Так как оба этих анализа основаны на анализе переменных повторяющихся повторов, которые быстро эволюционируют, можно предположить, что это тоже варианты клона ST8-t008-SCCmecIV.

Таблица 3. spa типы родственные t008 и последовательность повторов в них

spa тип	Последовательность повторов
t008	11-19-12-21-----17-34-24-34-22-25
t3308	11-19-12-21-21-17-34-24-34-22-25
t024	11-----12-21-----17-34-24-34-22-25
t064	11-19-12-05-----17-34-24-34-22-25
t118	11-----25

Международный эпидемический клон ST239 SCCmec III в детских стационарах РФ по нашим данным представлен spa типами t037, t030, которые являются основными, и некоторыми близкородственными, такими как t129, t363, t425, t233 и t7576 который был описан впервые.

Таблица 4. spa типы родственные t037 и последовательность повторов в них

spa тип	Последовательность повторов
t037	15-12-16-02-25-17-24
t425	15-12-16-02-25-17-25
t363	15-----16-02-25-17-24
t030	15-12-16-02-----24-24
t129	15-12-----24
t7576	15-12-16-----34-24
t233	15-12

Данный, клон, который, по-видимому, является бразильско-венгерским, также широко распространен на протяжении всего периода наблюдения. К сожалению, количественных выводов о преобладании того или иного клона, из нашей работы сделать нельзя, т.к. проекты, в ходе которых собирались штаммы, отличались по дизайну и способ отбора штаммов для молекулярного типирования не подходит для статистической обработки. Сводные данные по полученным молекулярным типам MRSA представлены в табл. 5.

Таблица 5. Сводные данные по молекулярным типам MRSA выделенных у детей и подростков в РФ на протяжении периода с 1997 по 2008 гг.

ST	spa	SCCmec	Число изолятов
8	t008	IV	43
	t024	IV	2
	t118	IV	2
239	t037	III	19
	t030	III	8
	t129	III	4
	t363	III	2
	t425	III	1
	t7576	III	1
	t233	III	1
	1	t127	IV
154	t667	IV	1

## Заключение

В настоящее время продолжают выявляться новые типы SCCmec кассет, что говорит о продолжающейся эволюции этого элемента резистентности. В этих условиях первостепенное значение приобретает изучение эпидемиологической обстановки и контроль за распространением значимых клонов MRSA. Методы субвидового типирования в последние десятилетия шагнули далеко вперед и способны быстро получить объективную информацию, которой легко можно обмениваться с помощью современных систем коммуникации, а также создавать базы данных молекулярных типов. В сложившихся условиях крайне желательно мониторировать не только антибиотикорезистентность, но и молекулярные типы возбудителей в каждом стационаре. В

случае невозможности выполнения типирования на месте, можно пользоваться услугами крупных референтных центров.

### Список литературы

1. Bischoff W.E., Edmond M.B. *Staphylococcus aureus. A Guide to Infection Control in the Hospital.* – 2002. – 345 p.
2. Ito T., Katayama Y., Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – V.43, N6. – P. 1449-1458.
3. Feil E.J., Enright M.C. Analyses of clonality and the evolution of bacterial pathogens // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2004. – V.7, N3. – P. 308-313.
4. Дмитренко О.А. Молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии внутрибольничных инфекций, вызванных представителями вида *Staphylococcus aureus*, устойчивыми к метициллину/оксациллину. Дис... докт. мед.наук. – 2008. – 326 с.
5. Vorobieva V., Bazhukova T., Hanssen A.M. et al. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from the Arkhangelsk region, Russia: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, and distribution of Pantone-Valentine leukocidin genes // *APMIS.* – 2008. – V.116, N10. – P. 877-887.
6. Хохлова О.Е., Вей-Чун Хунг, Хигучи В. и др. Выявление венгерского пандемического клона MRSA в России // *Клин.микробиол. Антимикробн. химиотерапия.* – 2011. – Т.13, №2. – С. 101-200.
7. Ikawaty R., Willems R.J., Vox A.T. et al. Novel multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis method for rapid molecular typing of human *Staphylococcus aureus* // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – V.46, N9. – P. 3147-3151.
8. Hardy K.J., Ussery D.W., Oppenheim B.A., Hawkey P.M. Distribution and characterization of staphylococcal interspersed repeat units (SIRUs) and potential use for strain differentiation // *Microbiology.* – 2004. – V.150, Pt. 12. – P. 4045-4052.
9. DNA Sequencing of the *spa* Gene (1.1) // [http://www.ridom.de/doc/Ridom\\_spa\\_sequencing.pdf](http://www.ridom.de/doc/Ridom_spa_sequencing.pdf)
10. Lu P.L., Chang J.C., Hsu H.T. et al. One tube multiplex PCR for simple screening of SCCmec I-V types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Chemother.* – 2008. – V.20, N6. – P. 690-696.
11. Deurenberg R.H., Stobberingh E.E. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Curr. Mol. Med.* – 2009. – V.9, N2. – P. 100-115.

УДК 616.981.49-036.2+576.851.49

КЛОНАЛЬНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ СТХ-М-5-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ SALMONELLA TYPHIMURIUM В РОССИИ, БЕЛАРУСИ И КАЗАХСТАНЕ

В.К. Козырева<sup>1</sup>, М.В. Эйдельштейн<sup>1</sup>, Д.В. Тапальский<sup>2</sup>, И.С. Азизов<sup>3</sup>, А.В. Романов<sup>1</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, НИИ антимикробной химиотерапии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Респ. Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

<sup>3</sup>Карагандинский государственный медицинский университет, Респ. Казахстан, 100008, Караганда, ул. Гоголя, 40

В настоящей работе представлены данные, свидетельствующие о широком географическом распространении штаммов *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, принадлежащих к одной генетической линии и проявляющих резистентность к оксиминоцефалоспорином в результате продукции β-лактамазы расширенного спектра действия СТХ-М-5. Родственность штаммов, которые выделялись в ходе многочисленных вспышек нозокомиального сальмонеллеза на территории России, Беларуси и Казахстана, была установлена с помощью методов электрофореза в пульсирующем поле (PFGE) и мультилокусного анализа тандемных повторов (MLVA). Циркуляция клона была впервые зафиксирована в 1994 году и, согласно представленным нами данным, продолжается в настоящее время. Исследованные штаммы характеризуются полирезистентностью, в том числе, к ингибиторозащищенным пенициллинам и не-β-лактамам антибиотикам, детерминанты резистентности к которым располагаются на больших конъюгативных плазидах, в то время как ген *bla*<sub>СТХ-М-5</sub> находится в сцеплении с мобильным элементом *ISEcp1* на небольшой неконъюгативной плазмиде. Часть штаммов проявляет резистентность к налидиксовой кислоте, которая связана с мутациями в QRDR области гена *gyrA*.

**Ключевые слова:** *Salmonella*, *Typhimurium*, нозокомиальные инфекции, клональное распространение, антибиотикорезистентность

CLONAL DISSEMINATION OF CTX-M-5-PRODUCING NOSOCOMIAL STRAINS OF SALMONELLA TYPHIMURIUM IN RUSSIA, BELARUS, AND KAZAKHSTAN

V.K. Kozireva<sup>1</sup>, M.V. Edelstein<sup>1</sup>, D.V. Tapalsky<sup>2</sup>, I.S. Azizov<sup>3</sup>, A.V. Romanov<sup>1</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 46a

<sup>2</sup>Gomel State Medical Academy, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5

<sup>3</sup>Karaganda State Medical Academy, Kazakhstan, 246000, Karaganda, Gogol St., 40

In this paper, the evidence of broad geographic dissemination of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* strains belonging to a single genetic lineage is presented. The isolates described possess resistance to oximiino-cephalosporines due to production of CTX-M-5 extended-spectrum β-lactamase. The genetic relatedness of the strains isolated during multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in various parts of Russia, Belarus and Kazakhstan was established by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and multi-locus tandem repeat analysis (MLVA). Circulation of the clone was first noticed in 1994 and is currently ongoing according to the data presented. The resistance to multiple antibiotics including penicillin-inhibitor combinations and various non-β-lactam drugs is mediated by large conjugative plasmids, while *bla*<sub>СТХ-М-5</sub> gene is associated with *ISEcp1* element and carried by small non-conjugative plasmid. Some isolates express resistance to nalidixic acid owing to mutations in QRDR of *gyrA* gene.

**Ключевые слова:** *Salmonella*, *Typhimurium*, nosocomial infection, clonal dissemination, antimicrobial resistance

Сальмонеллы нетифоидной группы, относящиеся к различным сероварам *S. enterica*, прежде всего, Enteritidis и *Typhimurium* (*S. Typhimurium*), являются одними из главных возбудителей острого гастроэнтерита [1]. Серовар *Typhimurium* в течение многих лет являлся наиболее часто выделяемым, по сравнению с другими сероварами сальмонелл. Значительный вклад в увеличение частоты встречаемости *S. Typhimurium* внесло быстрое всемирное распространение

полирезистентных штаммов фаготипа DT104, которое было признано угрозой мировому здравоохранению [2].

В 2001 г. приблизительно 22,1% случаев сальмонеллеза, зафиксированных в США, были вызваны серотипом *Typhimurium* [3, 4]. Доминирование данного серотипа было еще более явно выраженным во Франции, где >32% случаев были вызваны *S. Typhimurium* [3]. Несмотря на то, что в странах Евросоюза и других странах, в том числе и России [5], в последние годы штаммы серовара *Enteritidis* выделялись с большей частотой [2], клиническое значение серовара *Typhimurium* по-прежнему велико.

Чаще всего сальмонеллез у людей связан с употреблением в пищу зараженных продуктов, таких как мясо, птица, яйца, молоко, морепродукты и овощи. Другим источником инфицирования может являться прямой контакт с зараженным животным [4]. Помимо пищевых инфекций существует проблема сальмонеллеза как нозокомиальной инфекции. В отличие от пищевых инфекций, вызванных *S. enterica*, источником которых являются продукты питания, основным способом распространения нозокомиального сальмонеллеза является контактный путь, который связан с прямой передачей возбудителя от человека к человеку. Высокая частота носительства отдельных штаммов *S. Typhimurium* у пациентов стационаров и медицинских работников является важным фактором, способствующим клональному распространению данных штаммов в нозокомиальной среде [5].

Несмотря на то, что в большинстве случаев инфекция, вызванная *S. Typhimurium*, протекает как гастроэнтерит средней и легкой тяжести, в некоторых случаях бактерии могут вызвать тяжелые инвазивные формы заболевания, с сепсисом и даже летальным исходом. Большая доля таких осложнений приходится на долю нозокомиальных инфекций. Штаммы сальмонелл, распространяющиеся в госпитальной среде, как правило, отличаются от внебольничных изолятов множественной лекарственной устойчивостью (полирезистентностью) [5, 6].

В ряде отечественных [5, 7, 8] и зарубежных публикаций [9, 10, 11] отмечается увеличение частоты нозокомиальных сальмонеллез, вызванных *S. Typhimurium*, с преобладанием инвазивной формы инфекции, при которой назначение antimicrobных препаратов является необходимым.

Для выбора адекватной antimicrobной химиотерапии рекомендуется определять чувствительность сальмонелл при неинвазивной инфекции к следующим препаратам: ампициллину, фторхинолонам, ко-тримоксазолу; а в случае инвазивного сальмонеллеза – хлорамфениколу и цефалоспорином III поколения [12]. Вместе с тем, глобальное распространение в последние годы получили полирезистентные штаммы *S. Typhimurium*, устойчивые к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу, тетрациклину, стрептомицину, сульфаниламидам и ряду других antimicrobных препаратов [11, 13, 14, 15]. Данные молекулярного типирования свидетельствуют о преимущественно клональном распространении таких штаммов [16]. Наибольшую опасность в настоящее время представляет появление и распространение штаммов *S. Typhimurium*, устойчивых к цефалоспорином III поколения (цефотаксиму, цефтриаксону) и фторхинолонам – препаратам выбора для лечения инвазивных сальмонеллез [16, 17].

Резистентность к цефалоспорином III поколения у сальмонелл может быть обусловлена продукцией плазмидно-кодируемых  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) молекулярного класса A или цефалоспорином (AmpC) класса C. Экспрессия БЛРС, относящихся к группам TEM, SHV и, особенно часто, CTX-M, является наиболее распространенным механизмом устойчивости к современным цефалоспорином у сальмонелл [18].

Устойчивость к хинолонам, как правило, связана с мутациями хромосомных генов ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV. У сальмонелл, как и большинства других грамотрицательных бактерий, резистентность к налидиксовой кислоте и пониженная чувствительность к фторхинолонам формируется в результате появления единичных аминокислотных замен в основном сайте связывания хинолонов – QRDR области A-субъединицы ДНК-гиразы (*GyrA*), обычно в позициях 83 и 87. Наличие нескольких мутаций в QRDR области обеспечивает высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину [19]. Известно, что даже резистентность низкого уровня к ципрофлоксацину, обусловленная единичными мутациями в QRDR *GyrA*, зачастую приводит к клинической неэффективности фторхинолонов или же требует продления курса терапии ципрофлоксацином [20]. Устойчивость низкого уровня к хинолонам у сальмонелл может быть связана также с иными механизмами: снижением проницаемости наружной мембраны, активным выведением антибиотика из клетки (эффлюксом) [21], продукцией плазмидно-кодируемых протективных Qnr-белков [22, 23] или ципрофлоксацин-модифицирующего фермента, кодируемого геном *aac(6)Ib-cr* [24].

В свете вышесказанного становится очевидно, что распространение антибиотико-резистентности у сальмонелл должно находиться под тщательным эпидемиологическим контролем. Немаловажным при этом является использование современных молекулярно-генетических методов субтипирования сальмонелл, позволяющих адекватно оценить степень родственности, источники появления и распространения полирезистентных штаммов [25]. Ранее использовавшийся с этой целью метод фэготипирования, согласно современным данным, далеко не всегда позволяет оценить родственность штаммов сальмонелл, вследствие возможности изменения фэготипа в результате потери или приобретения мобильного элемента - профага [2]. То же самое касается метода плазмидного типирования, который, как дополнительный метод, по-прежнему является ценным для описания свойств штаммов и понимания природы распространения антибиотико-резистентности, но, тем не менее, не может использоваться в качестве самостоятельного подхода для оценки родственности изолятов ввиду высокой вариабельности плазмид, их способности к горизонтальному переносу и возможности спонтанной элиминации [26].

Метод электрофореза в пульсирующем поле (PFGE), позволяющий проводить сравнение макрорестрикционных профилей ДНК микроорганизмов, на протяжении ряда лет считался «золотым стандартом» типирования изолятов рода *Salmonella* [27]. Однако, основными недостатками данного подхода являются высокая трудоемкость и сложность интерпретации данных для оценки филогенетических связей между штаммами.

Метод мультилокусного анализа тандемных повторов (MLVA), который основан на амплификации участков ДНК с переменным числом тандемных повторов (VNTR локусов) по данным многих работ превосходит по своей дискриминирующей способности метод пульс-электрофореза. Поэтому метод MLVA был предложен как альтернатива для генетического типирования микроорганизмов, обладающих преимущественно клональной популяционной структурой, в частности, *S. enterica* [25, 27, 28, 29]. Другим преимуществом MLVA является высокая стандартизация анализа, которая позволяет сравнивать полученные результаты между лабораториями [30].

Эпидемиология, популяционная структура и механизмы антибиотикорезистентности штаммов *S. Typhimurium*, циркулирующих в госпиталях на территории Российской Федерации и сопредельных государств остаются недостаточно изученными. В связи с этим целью нашего исследования явилось определение механизмов резистентности к  $\beta$ -лактамам и хинолонам, а также оценка генетической родственности нозокомиальных цефотаксим-резистентных штаммов *S. Typhimurium*, выделенных в различных регионах России, Беларуси и Казахстана.

## Методика

Клинические штаммы *Salmonella Typhimurium*. Всего исследовано 88 цефотаксим-резистентных изолятов *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *Typhimurium*, выделенных у госпитализированных пациентов в 15 населенных пунктах 10 регионов России, Беларуси и Казахстана в 1994-2009 гг. (табл. 1).

Таблица 1. Источники выделения цефотаксим-резистентных изолятов *S. Typhimurium*

Регион	Количество изолятов	Даты выделения
Смоленск, Россия	26	1994-2009
С.-Петербург, Россия	6	1996-1997
Гомель, Беларусь	22	1997-2007
Москва, Россия	1	1998
Витебск, Беларусь	13	1999-2000
Иркутск, Россия	1	2003
Воронеж, Россия	5	2004
Ярославль, Россия	2	2004
Караганда, Казахстан	9	2006-2007
Томск, Россия	3	2007-2008

Все изоляты были неповторяющимися (по одному от каждого пациента), пятнадцать из них были выделены у детей в возрасте до 3 лет. Дополнительно в исследование были включены два чувствительных эпидемиологически неродственных изолята SE054/Sm-1878 и SE086/Mz-1910 из тех же стационаров, откуда были получены резистентные штаммы *S. Typhimurium*, и цефотаксим-резистентный штамм CAS5 из Аргентины, продуцирующий БЛРС СТХ-М-2 [31], которые были

использованы в качестве контролей при оценке клональности изолятов. Первичная видовая и серологическая идентификация проводилась в локальных микробиологических лабораториях в соответствии с принятыми стандартами. Повторно все штаммы были индентифицированы в НИИ антимикробной химиотерапии, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ с помощью биохимических идентификационных систем API20E (bioMerieux, Франция) и наборов сывороток к О- и Н-антигенам Salmonella (BioRad, Франция).

#### Определение чувствительности к антибиотикам

Значения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков были определены с помощью метода последовательных разведений в агаре Мюллера-Хинтон [12] для следующих препаратов: ампициллин, амоксициллин-клавулановая кислота (2:1), азтреонам, цефотаксим, цефотаксим-клавулановая кислота (4 мг/л), цефтазидим, цефтазидим-клавулановая кислота (4 мг/л), цефепим, цефоперазон, цефоперазон-сульбактам (1:1), пиперациллин, пиперациллин-тазобактам (4 мг/л), гентамицин, левофлоксацин, ко-тримоксазол, имипенем, меропенем, эртапенем, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин. Чувствительность к тетрациклину и хлорамфениколу была определена с помощью диск-диффузионного метода [12]. Для контроля качества определения чувствительности были использованы штаммы *E. coli* ATCC®25922 и *E. coli* ATCC®35218. Интерпретация результатов определения чувствительности проводилась с использованием критериев Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) 2012 г. [32]. Для оценки чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте и налидиксовой кислоте использовались критерии Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) 2011 г. [12].

Продукция БЛРС оценивалась с помощью метода двойных дисков [12], а также по снижению МПК цефотаксима или цефтазидима в присутствии клавулановой кислоты (4 мг/л) не менее чем в 8 раз.

#### Детекция генов β-лактамаз и их генетического окружения

Гены β-лактамаз, принадлежащих к группам OXA-1, TEM, SHV и CTX-M определяли с помощью ПЦР с праймерами, перечисленными в таблице 2, как описано ранее [7, 33, 34].

Таблица 2. Использованные праймеры

№	Наименование праймера	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ (5'-3')	Назначение	Литературный источник
1	TEM fwd	GCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC	blaTEM	[7]
2	TEM rev	GACAGTTACCAATGCTTAATCA		
3	SHV fwd	CGCCGGGTTATTCTTATTTGTTCGC	blaSHV	[33]
4	SHV rev	TCTTCCGATGCCCGCCAGTCA		
5	OXA-1 fwd	ATGAAAAACACAATACATATCAAC	blaOXA-1	[7]
6	OXA-1 rev	AAAGGACATTCACGCCTGTG		
7	CTX-M-Fext	TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA	blaCTX-M	[34]
8	CTX-M-R1c	CCGCTGCCGGTCTTATC		
9	CTX-M(1-2)RNest	TGATCTCAACGCGCTGATTTA		
10	CTX-M-Rext	CGATATCGTTGGTGGTGCCATA	Генетическое окружение blaCTX-M	[7]
11	ISEcp1-F	TGTCTGGTATAATAAGAATATCATC		
12	ORF513	ATCCATCACAGATCGTCTC	QRDR GyrA	[1]
13	STGYRA1	TGTCCGAGATGGCCTGAAGC		
14	STGYRA12-GT	CGTTGATGACTCCGTCAGGT		

Для выявления ассоциации генов bla<sub>CTX-M</sub> с известными мобильными элементами: ISEcp1 или ISCR1 (ранее описанным как orf513) использовали ПЦР-картирование с праймерами CTX-M-Rext, ISEcp1-F и orf513 [7].

Секвенирование полученных ПЦР-продуктов проводилось с помощью амплификационных праймеров, наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора ABI Prism® 310 (Applied Biosystems, США).

#### Определение мутаций в QRDR области гена *gyrA*

Амплификацию и прямое секвенирование внутреннего фрагмента гена *gyrA* проводили с помощью праймеров STGYRA1 и STGYRA12-GT, как описано ранее [1].

#### Анализ плазмид, несущих $bla_{CTX-M}$ гены

Конъюгационный перенос плазмид от исследуемых штаммов в реципиентный штамм *E.coli* AB1456 (Rif<sup>R</sup>) [35] проводился при совместном культивировании клеток донора и реципиента в бульоне Мюллера-Хинтона с последующим рассевом на плотные среды, содержащие рифампицин (100 мг/л) в комбинации с ампициллином (100 мг/л) или цефотаксимом (1 мг/л).

CTX-M-кодирующие плазмиды были выделены у исследованных штаммов и их трансконъюгантов с помощью наборов Plasmid Midi Kit (QIAGEN, Германия). Полученной плазмидной ДНК был трансформирован компетентный лабораторный штамм *E. coli* EPI300.

Рестрикционный анализ плазмид повторно выделенных от трансформантов проводили с помощью эндонуклеаз PstI (Promega, США) и PvuII (Amersham, США) в соответствии с методикой, описанной ранее [7].

#### Типирование изолятов с помощью пульс-электрофореза макрорестрикционных фрагментов геномной ДНК (PFGE)

PFGE-типирование выполнено в соответствии с методом, описанным Struelens и др. [36]. Геномная ДНК была подвергнута рестрикции эндонуклеазой XbaI (MBI Fermentas, Литва). Разделение фрагментов ДНК проводили на приборе CHEF DRIII (Bio-Rad, США). Для интерпретации результатов анализа использовали критерии, предложенные Tenover и соавт. [37].

#### Типирование изолятов с помощью мультилокусного анализа тандемных повторов (MLVA)

MLVA-типирование выполнено по методике Lindstedt, 2004 [25] с детекцией по пяти VNTR локусам (STTR3, STTR5, STTR6, STTR9, STTR10). Анализ соответствующих флуоресцентно-меченых ПЦР-продуктов был проведен с помощью генетического анализатора ABI Prism® 310 и программного обеспечения Peak Scanner Software v.1.0 (Applied Biosystems). Кластерный анализ MLVA-профилей выполнен с помощью программного пакета BioNumerics Software v.6.1 (Applied Maths, Бельгия) с использованием алгоритма минимального остовного дерева (minimum spanning tree, MST) и метода невзвешенных попарных арифметических средних (unweighted pair-group method using arithmetic averages, UPGMA) для категориальных значений.

### Результаты исследования

#### Чувствительность к антибиотикам

Результаты определения чувствительности исследованных нозокомиальных изолятов *S. Turpinigium* представлены в таблице 3. Все изоляты обладали высоким уровнем устойчивости к цефоперазону, цефотаксиму, цефепиму, и азтреонаму (МПК  $\geq 256$ ,  $\geq 256$ ,  $\geq 128$  и  $\geq 64$  мг/л, соответственно) и пониженной по сравнению с чувствительными в норме штаммами чувствительностью к цефтазидиму (МПК 0,5-16 мг/л). Тем не менее, 6,4% изолятов оставались чувствительными к цефтазидиму согласно критериям EUCAST. При определении МПК и методом «двойных дисков» у всех изолятов был выявлен синергизм между оксиминоцефалоспорином и клавулановой кислотой, свидетельствующий о продукции БЛРС.

Устойчивость к ингибиторозащищенным пенициллинам была вариабельной: 88,5% и 75,7% изолятов были нечувствительны, соответственно, к амоксициллину-клавулановой кислоте и пиперациллину-тазобактаму. Все изоляты проявляли чувствительность к карбапенемам.

Ассоциированная устойчивость к одному и более не- $\beta$ -лактамам антибиотикам была отмечена у всех изолятов. Резистентностью одновременно к пяти не- $\beta$ -лактамам антибиотикам обладало 30,8% изолятов (профиль резистентности Tet-Chl-Gm-Sxt-Nal), к четырем – 34,6% (профили Tet-Chl-Gm-Sxt (30,8%) или Tet-Chl-Gm-Nal (3,8%)), к трем препаратам – 7,7% (профили Tet-Chl-Gm (6,4%) или Gm-Sxt-Nal (1,3%)), к двум – 24,4% (профили Gm-Sxt (21,8%) или Gm-Nal (2,6%)).



Таблица 3. Чувствительность изолятов к антибиотикам

АНТИБИОТИК	МПК, мг/л			Категория чувствительности		
	Диапазон	50%	90%	Ч, %	УР, %	Р, %
Ампициллин	≥256	≥256	≥256	0	0	100,0
Амоксициллин-клавулановая к-та.	8-32	32	32	11,5	15,4	73,1
Пиперациллин	≥256	≥256	≥256	0	0	100,0
Пиперациллин-тазобактам	2->256	≥256	≥256	24,4	1,3	74,4
Цефоперазон	4->256	≥256	≥256	-	-	-
Цефоперазон-сульбактам	2-128	16	32	-	-	-
Цефотаксим	2->256	≥256	≥256	0	1,3	98,7
Цефотаксим-клавулановая к-та.	0,06-1	0,25	0,5	-	-	-
Цефтазидим	0,25-16	8	16	6,4	1,3	92,3
Цефтазидим-клавулановая к-та.	0,25-1	0,5	0,5	-	-	-
Цефепим	4->256	128	128	0	1,3	98,7
Азтреонам	0,006-≥256	64	64	3,8	0	96,2
Имипенем	0,06-0,5	0,25	0,25	100,0	0	0
Дорипенем	0,06	0,06	0,06	100,0	0	0
Меропенем	0,06-0,125	0,06	0,125	100,0	0	0
Эртапенем	0,06-0,5	0,06	0,06	100,0	0	0
Гентамицин	2->256	16	16	10,3	1,3	88,5
Ко-тримоксазол	0,125-≥256	≥256	≥256	33,3	0	66,7
Налидиксовая кислота.	4->512	8	≥512	56,4	0	43,6
Ципрофлоксацин	0,03-0,5	0,03	0,5	100,0	0	0
Левифлоксацин	0,03-1	0,06	0,5	100,0	0	0
Хлорамфеникол	-	-	-	26,9	0	73,1
Тетрациклин	-	-	-	26,9	0	73,1

Только 2,6% изолятов проявляли резистентность к одному не-β-лактамному антибиотику – гентамицину.

Среди исследованных изолятов не было выявлено ни одного резистентного к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Значения МПК фторхинолонов не превышали 0,5 мг/л, однако 43,6% изолятов проявляли устойчивость к налидиксовой кислоте.

#### Молекулярная характеристика детерминант резистентности к β-лактамам и хинолонам

У всех исследованных изолятов методом ПЦР в реальном времени были выявлены гены БЛРС, принадлежащих к кластеру СТХ-М-2. Анализ нуклеотидной последовательности ORF bla<sub>СТХ-М</sub> у 10 произвольно выбранных изолятов из разных регионов показал их идентичность гену bla<sub>СТХ-М-5</sub> (GenBank Acc. № U95364), кодирующему ранее описанный у *S. Typhimurium* вариант БЛРС – СТХ-М-5.

При амплификации с праймерами к внутренним последовательностям генов *tnpA* ISEcp1 и *bla*<sub>CTX-M-5</sub>, у всех изолятов был получен характерный ПЦР-фрагмент длиной около 470 пн. ПЦР тест на наличие сцепления гена *bla*<sub>CTX-M</sub> с *ISCR1* не дал положительных результатов ни для одного из исследованных изолятов, кроме CTX-M-2-продуцирующего штамма CAS-5 из Аргентины, взятого для сравнения. Таким образом, результаты ПЦР картирования свидетельствуют о наличии характерной для *bla*<sub>CTX-M-5</sub> ассоциации с инсерционной последовательностью ISEcp1 [38].

ПЦР-анализ на наличие генов других распространенных β-лактамаз молекулярных классов А и D выявил присутствие *bla*<sub>TEM</sub> у 8,8% и *bla*<sub>OXA-1</sub>-подобных генов у 75,6% изолятов (рис. 4). Гены *SHV* β-лактамаз не были обнаружены. Наличие OXA-1-подобных β-лактамаз, которые проявляют устойчивость к ингибированию клавулановой кислотой и тазобактамом [39], ожидаемо коррелировало с резистентностью к пиперациллину-тазобактаму.

Методом ПЦР и последующего секвенирования у изолятов, резистентных к налидиксовой кислоте, были выявлены различные точечные мутации приводящие к аминокислотным заменам в QRDR области А субъединицы ДНК-гиразы (*GyrA*): Asn-87, Gly-87, Tyr-87 и Phe-83 (рис. 4). Во всех случаях точечные мутации в QRDR были единичными и приводили к значительному повышению МПК только налидиксовой кислоты, но не фторхинолонов.

### Анализ CTX-M-кодирующих плазмид

При конъюгативном переносе плазмид выявлено 2 типа трансконъюгантов, отличающихся по фенотипу резистентности. Трансконъюганты первого типа были получены от большинства исследованных изолятов при культивировании на среде с рифампицином и ампициллином с высокой частотой ( $10^{-3}$ - $10^{-4}$ ) и обладали резистентностью к пенициллинам, комбинациям пенициллинов с ингибиторами, тетрациклину, хлорамфениколу, а в некоторых случаях также к генамицину и ко-тримоксазолу, но проявляли чувствительность к оксимино-β-лактамам. С помощью ПЦР у трансконъюгантов данного типа были выявлены только гены OXA-1-подобных пенициллиназ. Трансконъюганты второго типа были получены всего от двух цефотаксим-резистентных изолятов *S. Typhimurium* на среде, содержащей рифампицин и цефотаксим, с гораздо меньшей частотой ( $10^{-7}$ - $10^{-8}$ ) и проявляли БЛРС фенотип (резистентность к пенициллинам и оксимино-β-лактамам), обусловленный наличием гена *bla*<sub>CTX-M</sub>, оставаясь при этом чувствительными к пиперациллину-тазобактаму и не-β-лактамам антибиотикам.

Плазмиды, кодирующие CTX-M БЛРС, были также выделены от 26 изолятов из разных стационаров и перенесены в реципиентный штамм *E. coli* EPI300 с помощью трансформации. Полученные цефотаксим-резистентные трансформанты обладали единственной низкомолекулярной плазмидой (размером около 7-8 тпн). Рестрикционный анализ плазмид, выделенных от трансформантов, показал, что все они могут быть отнесены к одному из двух сходных между собой типов (рис. 1).

Наиболее распространенный рестрикционный профиль А был характерен для 21 изолятов, 11 из которых были выделены в стационарах Беларуси, 9 – в России и 1 – в Казахстане. Плазмиды с профилем В, выявленные у 4 изолятов из Беларуси и одного – из России, отличались наличием дополнительного сайта рестрикции для эндонуклеазы PstI и большим (приблизительно на 750 пн) размером.

У одного изолята из Иркутска (SE081/Ir-1732) и трех из Томска (SE100/Tm-27714, SE101/Tm-27715, SE102/Tm-27716) не удалось осуществить выделение и перенос CTX-M-плазмид путем трансформации или конъюгации. Тем не менее, присутствие у этих изолятов гена *bla*<sub>CTX-M-5</sub>, сцепленного с ISEcp1, было подтверждено с помощью ПЦР.

### Типирование изолятов

Типирование с помощью метода PFGE было проведено для 14 изолятов, выделенных в России и Беларуси до 2003 г. Эпидемиологически неродственный штамм *S. Typhimurium* из Аргентины, продуцирующий CTX-M-2, был использован для сравнения.

Метод позволил отнести исследованные изоляты к одному из восьми макрорестрикционных паттернов (рис. 2). При этом 7 из 8 паттернов проявляли выраженное сходство. Семь изолятов из Витебска, Москвы и Санкт-Петербурга имели одинаковый паттерн (A1). Остальные 7 изолятов из России и Беларуси имели макрорестрикционные паттерны (A2-A7), отличающиеся от первого паттерна, максимум по трем полосам, что, согласно критериям предложенным Tenover и соавт. [26], свидетельствует о вероятной родственности соответствующих изолятов. Аргентинский штамм CAS5 обладал уникальным паттерном (B1), который отличался от паттернов A1-A7 четырьмя полосами. Таким образом, результаты PFGE анализа свидетельствуют о наличии

генетического родства между всеми CTX-M-5-продуцирующими изолятами *S. Typhimurium*, выделенными во время нозокомиальных вспышек в различных стационарах на территории России и Беларуси.

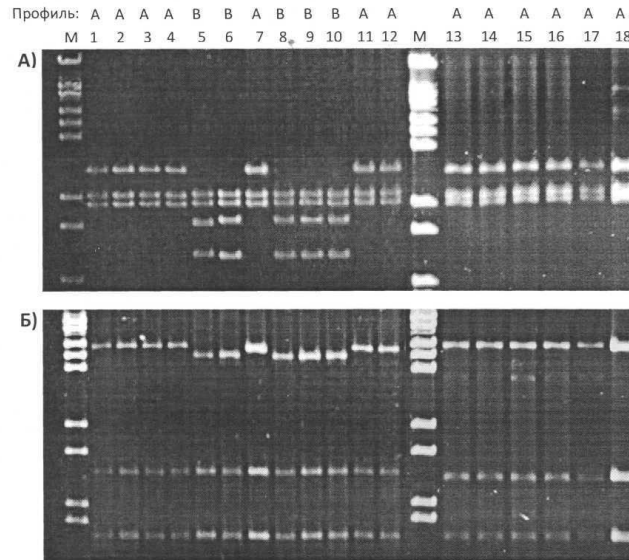


Рис. 1. Рестрикционный анализ CTX-M-кодирующих плазмид, полученных от разных изолятов. А) рестрикция эндонуклеазой PstI, Б) рестрикция эндонуклеазой PvuII. Изоляты: 1) SE007/Re-27; 2) SE009/Vt-6570; 3) SE010/Vt-3078; 4) SE015/Vt-13526; 5) SE046/Vo-516; 6) SE008/Vt-1603; 7) SE014/Vt-14533; 8) SE019/Vt-700; 9) SE018/Us-16753; 10) SE013/Us-1845; 11) SE011/Us-13205; 12) SE012/Or-13935; 13) SE057/Go-16; 14) SE058/Go-302; 15) SE072/Ka-1124; 16) SE084/Go-735; 17) SE087/Re-401; 18) SE089/Sm-527; М- маркермолекулярноймассыλ/BstEII+pUC18/HaeIII

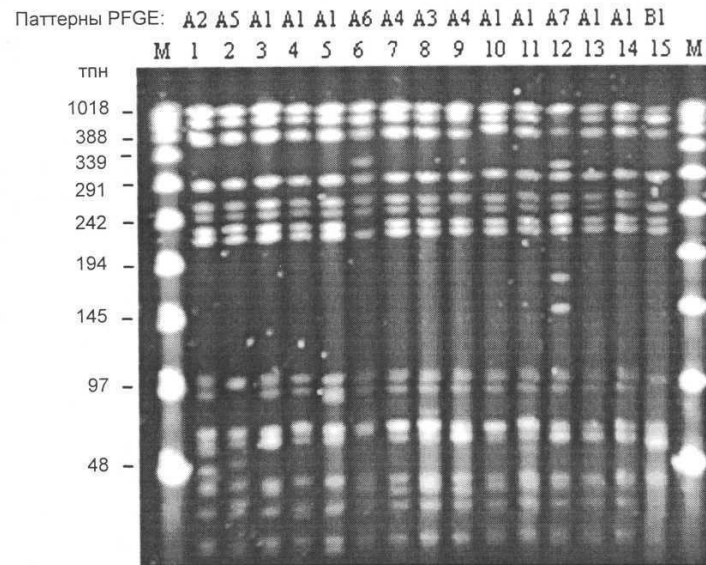


Рис. 2. Генетическое родство CTX-M-продуцирующих штаммов *S. Typhimurium* на основании сравнения паттернов PFGE. Белорусские штаммы: 1) SE006/Vt-1358; 2) SE007/Re-27; 3) SE008/Vt-1603; 4) SE009/Vt-6570; 5) SE010/Vt-3078; 6) SE011/Us-13205; 7) SE012/Or-13935; 8) SE013/Us-1845; 9) SE014/Vt-14533; 10) SE015/Vt-13526; 11) SE019/Vt-700; 12) SE018/Us-16753. Российские штаммы: 13) SE004/Sp-891; 14) SE020/Mo-20. Аргентинский штамм- 15) SE021/Ar-CAS5. М- маркер молекулярной массы бактериофаг λ

Все СТХ-М-продуцирующие изоляты, включая более «поздние» по времени выделения культуры из России, Беларуси и Казахстана, были также типированы с помощью мультилокусного анализа тандемных повторов (MLVA). Для сравнения в исследование были также включены чувствительные к цефалоспорином штаммы *S. Typhimurium* SE054/Sm-1878 и SE086/Mz-1910, выделенные в тех же стационарах, где и резистентные изоляты. MLVA типирование позволило отнести все изоляты к 17 типам. Несмотря на большое количество выявленных MLVA-типов, все СТХ-М-продуцирующие изоляты были отнесены к одной клональной группе в результате кластеризации MLVA профилей с использованием алгоритма минимального остовного дерева (MST) (рис. 3), соответствующие MLVA-профили отличались друг от друга на 1-2 VNTR-локуса. Чувствительные к цефалоспорином штаммы SE054/Sm-1878 и SE086/Mz-1910 предсказуемо отличались между собой и от наиболее близких изолятов из описанной клональной группы по 3 и более VNTR-локусам.

Изоляты, принадлежащие к 7 MLVA-типам были получены как минимум из двух разных регионов, что отражает легкость распространения клонов, принадлежащих указанной клональной группе. Интересно отметить, что 3 наиболее ранних изолята из данной группы, выделенные в Санкт-Петербурге в 1994 г. (SE002/ Sp-832, SE003/ Sp-838, SE004/ Sp-891), были отнесены к MLVA-типу А, который является «центральным» для всей клональной группы, что позволяет предположить их близость к исходному штамму, потомки которого распространились на территории трех стран.

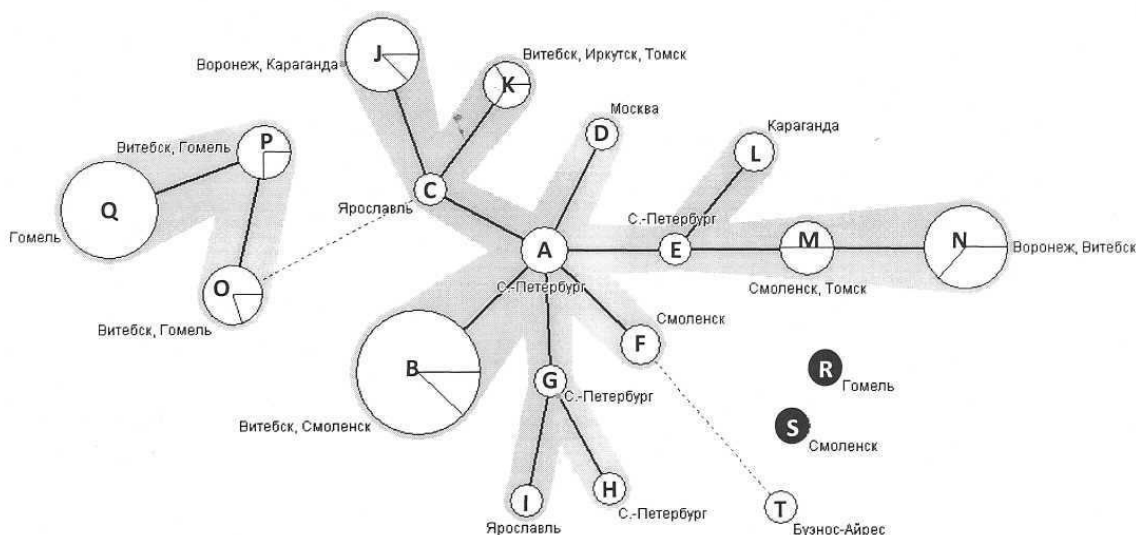


Рис. 3. Кластеризация MLVA-профилей на основании алгоритма Минимального остовного дерева. Пояснение: каждому MLVA-типу соответствует круг, обозначенный буквой латинского алфавита; названия городов, где были выделены изоляты, указаны рядом с соответствующими типами. Размер круга отражает количество изолятов, принадлежащих данному MLVA-типу. Длина и тип соединительных отрезков отражает генетическое расстояние (число отличающихся VNTR локусов) между двумя ближайшими типами: короткая непрерывная линия соединяет два MLVA-типа, отличающихся друг от друга единственным VNTR локусом, длинная пунктирная линия соединяет двухлокусные варианты. MLVA-типы, отличающиеся не более чем на 2 локуса, объединены в клональные группы (выделены серым фоновым цветом). Различия на 3 локуса и более на диаграмме не отражены. Круги черного цвета соответствуют изолятам, не продуцирующим БЛРС

### Обсуждение результатов исследования

Клональное распространение полирезистентных штаммов *S. Typhimurium* в разных странах и регионах мира широко описано в литературе [11, 16, 40], однако, популяционная структура и эпидемиология нозокомиального сальмонеллеза, вызванного штаммами с множественной резистентностью, в России и соседних странах мало изучена.

Проблема нозокомиального сальмонеллеза в России обозначилась в 70-е годы XX века, пик заболеваемости в России пришелся на 1992 г. При этом, более чем в 80% случаев нозокомиальная

форма сальмонеллеза вызвана штаммами серотипа *Typhimurium* [5, 41]. В 1999 г. в России было зарегистрировано 32 вспышки нозокомиального сальмонеллеза, в которых в общей сложности было вовлечено 472 человека [5]. До недавнего времени было всего несколько сообщений о распространении резистентных к цефалоспорином *S. Typhimurium* в России и Беларуси. Крупные вспышки нозокомиального сальмонеллеза, вызванного полирезистентными штаммами, были зарегистрированы в 1994-2003 гг. в Москве, Санкт-Петербурге, Смоленской, Минской, Гомельской, Гродненской и Витебской областях [7]. Выделение цефотаксим-резистентных штаммов, продуцирующих БЛРС СТХ-М-5, было описано в Гомельской области и позднее, в 2007 г. [8]. Помимо этого СТХ-М-5-продуцирующие штаммы *S. Typhimurium* выделялись в Греции, Венгрии, Латвии и США [38, 42, 43].

Проведенное нами исследование показало, что у всех нозокомиальных изолятов *S. Typhimurium*, выделенных в России, Беларуси и Казахстане, резистентность к оксиминоцефалоспорином обусловлена продукцией БЛРС СТХ-М-5. У всех изолятов ген  $bla_{СТХ-М-5}$  одинаковым образом связан с инсерционным элементом *ISEcp1* и находится в большинстве случаев на небольших плаزمиде с идентичными или близкими рестрикционными профилями. Данные плазмиды не несут дополнительные детерминанты резистентности и являются неконъюгативными. Тем не менее перенос СТХ-М-5-кодирующих плазмид от двух изолятов при конъюгации с низкой частотой свидетельствует о возможности их ко-мобилизации другими плазмидами. У четырех изолятов отсутствие соответствующих плазмид может быть связано с транслокацией гена  $bla_{СТХ-М}$ , опосредованной *ISEcp1*, которая была описана в ряде публикаций [44, 45, 46, 47].

Аналогичный характер ассоциации гена  $bla_{СТХ-М-5}$  с *ISEcp1* с разницей в 3 точечные мутации, локализованные в некодирующей области перед геном  $\beta$ -лактамазы (GenBank #AF286192) был описан у эпидемического штамма *S. Typhimurium* из Латвии [38]. Так же как и у исследованных нами изолятов, у латвийского штамма ген  $bla_{СТХ-М-5}$  был выявлен в составе небольшой (~10 тпн) плазмиды, что указывает на возможную общность их происхождения.

Следует отметить, что близкий по структуре ген  $bla_{СТХ-М-2}$  у штамма *S. Typhimurium* из Аргентины имеет иное генетическое окружение, связан с *ISCR1* элементом и находится в составе так называемого «модифицированного интегрона 1 класса» на большой конъюгативной плазмиде [31].

Дополнительная устойчивость к ингибиторорезистентным пенициллинам, выявленная у большинства исследованных нами изолятов *S. Typhimurium* была связана с ко-продукцией ОХА-пенициллиназ, для которых характерна нечувствительность к ингибированию клавуланатом, тазобактамом и сульбактамом. Гены ОХА-1-подобных  $\beta$ -лактамаз были выявлены в составе дополнительных конъюгативных плазмид, которые несли также детерминанты устойчивости к не- $\beta$ -лактамам антибиотикам: тетрациклину, хлорамфениколу, гентамицину и ко-тримоксазолу в различных сочетаниях.

Учитывая полирезистентность СТХ-М-5-продуцирующих штаммов *S. Typhimurium* особое значение имеет факт выявления у них устойчивости к хинолонам. Несмотря на то, что все исследованные изоляты проявляли чувствительность к ципрофлоксацину согласно критериям EUCAST, 43,6% из них были резистентны к налидиксовой кислоте вследствие наличия характерных аминокислотных замен в позиции 83 или 87 А-субъединицы ДНК-гиразы (*GyrA*). Согласно рекомендациям CLSI устойчивость к налидиксовой кислоте, опосредованная мутациями в QRDR *GyrA*, должна рассматриваться как предиктор возможной клинической неэффективности терапии фторхинолонами при инвазивном сальмонеллезе [12]. Известно также, что наличие единичных мутации в QRDR *GyrA* увеличивает риск селекции дополнительных (кооперативных) мутаций и формирования резистентности высокого уровня к фторхинолонам [3].

Оба использованных нами метода субтипирования штаммов *S. Typhimurium*: пульс-электрофорез *XbaI* макрорестрикционных фрагментов геномной ДНК (PFGE) и мультилокусный анализ tandemных повторов (MLVA), показали, что все СТХ-М-5-продуцирующие нозокомиальные изоляты сальмонелл, выделенные на территории России, Беларуси и Казахстана в период с 1994 г. по 2009 г., представляют одну клональную группу, и существенно отличаются по совокупности молекулярно-генетических характеристик от чувствительных штаммов *S. Typhimurium*, выделенных в тех же стационарах.

Наибольшей дифференцирующей способностью в отношении клинических штаммов *S. Typhimurium* обладал метод MLVA. Анализ данных MLVA-типирования с помощью алгоритма минимального остоного дерева (*minimum spanning tree*) позволяет выявить достоверные связи между исследуемыми изолятами и является более информативным по сравнению с анализом результатов PFGE-типирования. Полученные нами результаты подтверждают вывод ряда исследователей о том, что в сочетании с должным математическим анализом метод MLVA является удобным и точным средством изучения эпидемиологии сальмонеллезом [25, 30].

Клональность пятнадцати СТХ-М-5-продуцирующих клинических изолятов *S. Typhimurium*, выделенных в Смоленске, была установлена также на основании результатов независимого исследования с использованием метода PFGE, проведенного в рамках международной программы по мониторингу антибиотикорезистентности SENTRY [48]. В другом исследовании с использованием методов PFGE и MLVA была доказана родственность 31 СТХ-М-5-продуцирующих изолятов *S. Typhimurium*, выделенных в Гомельской области [8]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные подтверждают наши наблюдения о клональном характере распространения госпитальных штаммов *S. Typhimurium* экспрессирующих СТХ-М-5.

Несмотря на установленный с помощью молекулярно-генетических методов факт клональности полирезистентных штаммов *S. Typhimurium*, недостаточность имеющихся эпидемиологических данных не позволяет однозначно установить пути их распространения между стационарами в разных городах на территории России, Беларуси и Казахстана. Опираясь на документированные наблюдения, можно предположить, что основным путем распространения инфекции внутри стационара является передача цефотаксим-резистентных штаммов контактным путем от человека к человеку, в частности, между пациентами или посредством бессимптомного носительства у медицинского персонала и далее между стационарами – в результате перевода пациентов [5].

Так, например, в ходе данного исследования нами был выявлен случай распространения СТХ-М-5-продуцирующего штамма *S. Typhimurium* из районной больницы, где на протяжении 2 лет отмечалась его циркуляция среди пациентов, в один из стационаров города Смоленска, куда были переведены инфицированные мать и ее ребенок с тяжелой формой гастроэнтерита.

Другими авторами были описаны случаи распространения нозокомиального клона *S. enterica* между стационарами разных городов на юге США [49] и разных стран (из Филиппин в США) [50], связанные с переводом пациентов из одного стационара в другой.

Tassios и соавт. на основании результатов PFGE-типирования, анализа плазмид и детерминант резистентности сделали вывод о родственности штаммов *S. Typhimurium*, выделенных в Венгрии, Греции и России (Санкт-Петербург) [42]. При этом штамм из Санкт-Петербурга (SE005/Sp-893), описанный в работе Tassios и соавт. как родственный греческим и венгерским штаммам, по данным выполненного нами молекулярного типирования принадлежит к той же клональной группе, что и остальные изоляты из России. Кроме того, известны факты «экспортирования» пациентами СТХ-М-продуцирующих штаммов *S. Typhimurium* из южной части России в другие страны: в частности российским иммигрантом в Грецию в 1998 г. [51] и ребенком, усыновленным в США в 2000 г. [43]. Несмотря на отсутствие данных типирования этих штаммов, примечательным является тот факт, что выделенный в США изолят характеризовался наличием плазмиды размером до 9 тпн, несущей ген  $bla_{CTX-M-5}$ , и, следовательно, сходной с плазмидами, обнаруженными у нозокомиального штамма из Латвии [38] и штаммов, циркулирующих на территории России, Казахстана и Беларуси.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о широком географическом распространении штаммов *S. Typhimurium*, принадлежащих к единой клональной группе. Наиболее важной особенностью штаммов данной группы является продукция БЛРС СТХ-М-5. Большинство изолятов данной группы проявляют ассоциированную устойчивость к антибиотикам разных классов за счет комбинации дополнительных плазмидных и хромосомных детерминант резистентности. Имеющиеся эпидемиологические данные указывают на возможность быстрого распространения клона в госпитальной среде путем передачи возбудителя между пациентами и, возможно, медицинским персоналом.

## Список литературы

1. Nakaya H., Yasuhara A., Yoshimura K. et al. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica typhimurium* with mutations in both *gyrA* and *parC* // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – V.9, N2. – P. 255-257.
2. Lan R., Reeves P.R., Octavia S. Population structure, origins and evolution of major *Salmonella enterica* clones // *Infect. Genet. Evol.* – 2009. – V.9, N5. – P. 996-1005.
3. Velge P., Cloeckaert A., Barrow P. Emergence of *Salmonella* epidemics: the problems related to *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes // *Vet. Res.* – 2005. – V.36, N3. – P. 267-288.
4. Foley S.L., Lynne A.M. Food animal-associated *Salmonella* challenges: pathogenicity and antimicrobial resistance // *J. Anim. Sci.* – 2008. – V.86, 14 Suppl. – E. 173-187.
5. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. – Издательство РАМН, 2002. – С. 35-72.
6. Акимкин В.Г. Нозокомиальный сальмонеллез как самостоятельная нозологическая форма инфекционной патологии человека // *Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунобиологии.* – 1998. – №4. – С. 106-110.

7. Edelman M., Pimkin M., Dmitrachenko T. et al. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V.48, N8. – P. 2808-2815.
8. Tapalski D., Hendriksen R.S., Hasman H. et al. Molecular characterisation of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from Gomel region // *Belarus, Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – V.13, N10. – P. 1030-1033.
9. Orman B.E., Pineiro S.A., Arduino S. et al. Evolution of multiresistance in nontyphoid salmonella serovars from 1984 to 1998 in Argentina.// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – V.46, N12. – P. 3963-3970.
10. Yan J.J., Ko W.C., Chiu C.H. et al. Emergence of ceftriaxone-resistant *Salmonella* isolates and rapid spread of plasmid-encoded CMY-2-like cephalosporinase // *Taiwan. Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – V.9, N3. – P. 323-328.
11. Yu F., Chen Q., Yu X. et al. High prevalence of extended-spectrum beta lactamases among *Salmonella enterica* Typhimurium isolates from pediatric patients with diarrhea in China // *PLoS One.* – 2011. – V.6, N3. – P. 16801.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (21st informational supplement). – Wayne, PA, USA. – 2011. – 1250 p.
13. Dionisi A.M., Graziani C., Lucarelli C. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and Monophasic variant (S. 4,[5],12:i:-) isolated from human infections in Italy // *Foodborne Pathog. Dis.* – 2009. – V.6, N6. – 711-717.
14. Targant H., Ponsin C., Brunet C. et al. Characterization of resistance genes in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolated from diseased cattle in France (2002 to 2007) // *Foodborne Pathog. Dis.* – 2010. – V.7, N4. – P. 419-425.
15. dos Reis E.M., Rodrigues dos P., de Freitas-Almeida A.C., Hofer E. Prevalence of R-type ACSSuT in strains of *Salmonella* serovar Typhimurium DT193 isolated from human infections in Brazil // *Rev. Panam. Salud. Publica.* – 2011. – V.29, N6. – P. 387-392.
16. Butaye P., Michael G.B., Schwarz S. et al. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes // *Microbes Infect.* – 2006. – V.8, N7. – P. 1891-1897.
17. Arlet G., Barrett T.J., Butaye P. et al. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology // *Microbes Infect.* – 2006. – V.8, N7. – P. 1945-1954.
18. Rodriguez I., Barownick W., Helmuth R. et al. Extended-spectrum {beta}-lactamases and AmpC {beta}-lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07 // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – V.64, N2. – P. 301-309.
19. Heisig P. High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella typhimurium* isolate due to alterations in both *gyrA* and *gyrB* genes // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1993. – V.32, N3. – P. 367-377.
20. Aarestrup F.M., Wiuff C., Molbak K., Threlfall E.J. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.? // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – V.47, N2. – P. 827-829.
21. Cloeckaert A., Chaslus-Dancla E. Mechanisms of quinolone resistance in *Salmonella*.// *Vet. Res.* 2001. – V.32, N3-4. – P. 291-300.
22. Martinez-Martinez L., Eliecer Cano M., Manuel Rodriguez-Martinez J. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2008. – V.6, N5. – P. 685-711.
23. Martinez-Martinez L., Pascual A., Jacoby G.A. Quinolone resistance from a transferable plasmid.// *Lancet.* – 1998. – V.351, N9105. – P. 797-799.
24. Robicsek A., Strahilevitz J., Jacoby G.A. et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase // *Nat. Med.* – 2006. – V.12, N1. – P. 83-88.
25. Lindstedt B.A., Vardund T., Aas L., Kapperud G. Multiple-locus variable-number tandem-repeats analysis of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium using PCR multiplexing and multicolor capillary electrophoresis // *J. Microbiol. Methods.* – 2004. – V.59, N2. – 163-172.
26. Tenover F.C., Arbeit R.D., Goering R.V. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 1997. – V.18, N6. – 426-439.
27. Swaminathan B., Barrett T.J., Hunter S.B., Tauxe R.V. PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance // *Emerg. Infect. Dis. (United States).* – 2001. – V.7, N3. – P. 382-389.
28. Hopkins K.L., Peters T.M., de Pinna E., Wain J. Standardisation of multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA) for subtyping of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis // *Euro Surveill.* – 2011. – V.16, N32. – P. 205-208.
29. Tamamura Y., Uchida I., Tanaka K. et al. Molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar typhimurium isolates from cattle in Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated clone // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2011. – V.77, N5. – P. 1739-1750.
30. Torpdahl M., Sorensen G., Ethelberg S. et al. A regional outbreak of *S. Typhimurium* in Denmark and identification of the source using MLVA typing.// *Euro Surveill.* – 2006. – V.11, N5. – P. 134-136.
31. Bauernfeind A., Casellas J.M., Goldberg M. et al. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium* // *Infection.* – 1992. – V.20, N3. – P. 158-163.

32. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (v 2.0.2012-01-01). [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
33. Nuesch-Inderbinen M.T., Kayser F.H., Hachler H. Survey and molecular genetics of SHV beta-lactamases in Enterobacteriaceae in Switzerland: two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – V.41, N5. – P. 943-949.
34. Степанова М.Н. Мутационная изменчивость CTX-M б-лактамаз и формирование устойчивости к цефтазидиму у клинических и лабораторных штаммов *Escherichia coli*: Дис. ... канд. биол. наук. – Смоленск, 2009. – 119 с.
35. Kholodii G., Yurieva O., Mindlin S. et al. Tn5044, a novel Tn3 family transposon coding for temperature-sensitive mercury resistance // *Res. Microbiol.* – 2000. – V.151, N4. – P. 291-302.
36. Struelens M.J., Rost F., Deplano A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae bacteremia after biliary endoscopy: an outbreak investigation using DNA macrorestriction analysis // *Am. J. Med.* – 1993. – V.95, N5. – P. 489-498.
37. Tenover F.C., Arbeit R.D., Goering R.V. et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – V.33, N9. – P. 2233-2239.
38. Bradford P.A., Yang Y., Sahm D. et al. CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase from an outbreak of *Salmonella typhimurium* in Latvia // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V.42, N8. – P. 1980-1984.
39. Livermore D.M. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1995. – V.8, N4. – P. 557-584.
40. Wasyl D., Sandvang D., Skov M.N., Baggesen D.L. Epidemiological characteristics of *Salmonella Typhimurium* isolated from animals and feed in Poland // *Epidemiol. Infect.* – 2006 – V.134, N1. – P. 179-185.
41. Акимкин В.Г. Современные клинико-эпидемиологические аспекты нозокомиального сальмонеллеза // *Медицинский алфавит. Эпидемиол. и санитария.* – 2010. – №3. – С. 4-9.
42. Tassios P.T., Gazouli M., Tzelepi E. et al. Spread of a *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in three European countries // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – V.37, N11. – P. 3774-3777.
43. Zirnstein G.W., Swaminathan B., Angulo F. et al. Plasmid-Mediated CTX-M-5 b-lactamase Confering Resistance to Ceftriaxone and Cefotaxime in a *Salmonella* serotype Typhimurium var. Copenhagen Isolate from an Infant Adopted from Russia // 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases. – 2000. – Atlanta, GA, US. – 568 p.
44. Fabre L., Delaune A., Espie E. et al. Chromosomal integration of the extended-spectrum beta-lactamase gene blaCTX-M-15 in *Salmonella enterica* serotype Concord isolates from internationally adopted children // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V.53, N5. – P. 1808-1816.
45. Sun Y., Zeng Z., Chen S. et al. High prevalence of bla(CTX-M) extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* isolates from pets and emergence of CTX-M-64 in China // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – V.16, N9. – 1475-1481.
46. Mendonca N., Leitao J., Manageiro V. et al. Spread of extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in community and nosocomial environments in Portugal // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V.51, N6. – P. 1946-1955.
47. Hopkins K.L., Batchelor M.J., Liebana E. et al. Characterisation of CTX-M and AmpC genes in human isolates of *Escherichia coli* identified between 1995 and 2003 in England and Wales // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2006. – V.28, N3. – P. 180-192.
48. Streit J.M., Jones R.N., Toleman M.A. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns among gastroenteritis-causing pathogens recovered in Europe and Latin America and *Salmonella* isolates recovered from bloodstream infections in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003) // *Int. J. Antimicrob. Agents* 2006. – V.27, N5. – P. 367-375.
49. Kay R.S., Vandeveld A.G., Fiorella P.D. et al. Outbreak of healthcare-associated infection and colonization with multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Senftenberg in Florida // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2007. – V.28, N7. – P. 805-811.
50. Olsen S.J., DeBess E.E., McGivern T.E. et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V.344, N21. – P. 1572-1579.
51. Tzouveleki L.S., Gazouli M., Markogiannakis A. et al. Emergence of resistance to third-generation cephalosporins amongst *Salmonella typhimurium* isolates in Greece: report of the first three cases // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – V.42, N2. – P. 273-275.



УДК 612.5:[546.23+612.273

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С  
АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА РЕКТАЛЬНУЮ ТЕМПЕРАТУРУ МЫШЕЙ ПОСЛЕ  
ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ЭНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Д.В. Сосин<sup>1</sup>, А.В. Евсеев<sup>1</sup>, Э.А. Парфенов<sup>2</sup>, В.А. Правдивцев<sup>1</sup>, М.А. Евсеева<sup>1</sup>, Л.А.  
Ковалева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

В опытах на мышах изучено влияние новых селенсодержащих металлокомплексных соединений  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170, обладающих выраженным защитным действием при формировании у животных острой экзогенной гипоксии, на динамику изменения ректальной температуры после парентерального и энтерального введения. Установлено, что вещества  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170 вызывают у мышей отчётливый дозозависимый гипотермический эффект, превышающий эффект вещества сравнения антигипоксанта амтизола вне зависимости от способа введения. По показателям гибели экспериментальных животных высказано предположение о высокой токсичности вещества  $\pi$ Q2170.

*Ключевые слова:* мыши, антигипоксанта, ректальная температура, способы введения веществ, острая токсичность

ACTION OF SELENIUM-CONTAINING METAL-COMPLEX SUBSTANCES ON RECTAL  
TEMPERATURE IN MICE IN PARENTERAL AND ENTERAL ADMINISTRATION

D.V. Sosin<sup>1</sup>, A.V. Yevseyev<sup>1</sup>, E.A. Parfenov<sup>2</sup>, V.A. Pravdivtsev<sup>1</sup>, M.A. Yevseyeva<sup>1</sup>, L.A.  
Kovaleva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Av., 24

In experiments on mice influence of the new antihypoxants (selenium-containing metal-complex substances  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170) on rectal temperature level dynamic after parenteral and enteral introductions has been studied. It has been established that both substances perform clear dose-dependent hypothermic effect exceeding an action of the antihypoxant amthizole. It has been supposed that the substance  $\pi$ Q2170 has a high acute toxicity confirmed by a significant death-rate in mice.

*Key words:* mice, antihypoxants, rectal temperature, drug administration, acute toxicity

Известно, что степень выраженности защитного эффекта антигипоксического вещества при формировании у млекопитающего состояния острой экзогенной гипоксии нередко находится в прямой зависимости от выраженности гипотермического действия антигипоксанта [2, 4].

В наших опытах по изучению гипоксопротекторного действия селенсодержащих металлокомплексных соединений, выполненных на мышах, подвергнутых воздействию остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии, данная зависимость нашла убедительное подтверждение [7]. Все изученные соединения были впервые синтезированы Э.А. Парфеновым на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН [3, 6]. Наиболее отчётливый антигипоксический эффект из 9-ти протестированных веществ продемонстрировали соединения под шифрами  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170. Оба вещества представляют собой комплексные соединения двухвалентного цинка. Присутствие цинка в структуре вещества многими исследователями рассматривается как положительное качество в плане перспективы обнаружения у соединения антигипоксических свойств [5]. В структуру вещества  $\pi$ Q1983 в качестве селенсодержащего компонента был интегрирован лиганд 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин. В свою очередь, вещество  $\pi$ Q2170 включало в себя два однотипных лиганда, представленных ацетальдегидом, причём один из них являлся селенсодержащим.

Следует отметить, что, в отличие от большинства изученных селенсодержащих металлокомплексных соединений, вещества  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170 обеспечили в условиях быстрого снижения содержания кислорода в организме отчётливый антигипоксический эффект не только после парентерального введения, что характерно для многих изученных антигипоксантов, но также и после их введения *per os*.

Целью работы явилось изучение влияния селенсодержащих металлокомплексных соединений  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170, а также вещества сравнения амтизола на динамику ректальной температуры у мышей после парентерального введения и введения *per os*.

### Методика

Опыты выполнены на 67 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-30 г. в соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований. Исследуемые вещества растворяли в дистиллированной воде (0,3 мл) с добавлением твина-80. Мышей делили на группы по 7-8 животных. Введение выполняли однократно внутрибрюшинно (в/б) или внутрь в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг [2, 4, 5]. Для введения внутрь применяли эластичный пластиковый зонд длиной 10 мм. В качестве вещества сравнения был использован антигипоксант амтизол, эффективный при острых гипоксических состояниях [10]. Его введение проводили по общей схеме.

В ходе каждого опыта у животных визуально оценивали общее состояние, а также осуществляли многократные замеры ректальной температуры электротермометром ТПЭМ-1: на протяжении первого часа наблюдения (в опытах с моделированием острой гипоксии – «период инкубации») – каждые 10 мин, далее в течение суток – ежечасно. Температура воздуха лаборатории во время опыта составила  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ STATISTICA for Windows 6.0. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин использовали t-критерий Стьюдента [9].

### Результаты исследования

Динамика изменения ректальной температуры у мышей после в/б введения и введения внутрь селенсодержащих металлокомплексных соединений  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170, а также антигипоксанта амтизола графически представлена на рис. 1-3.

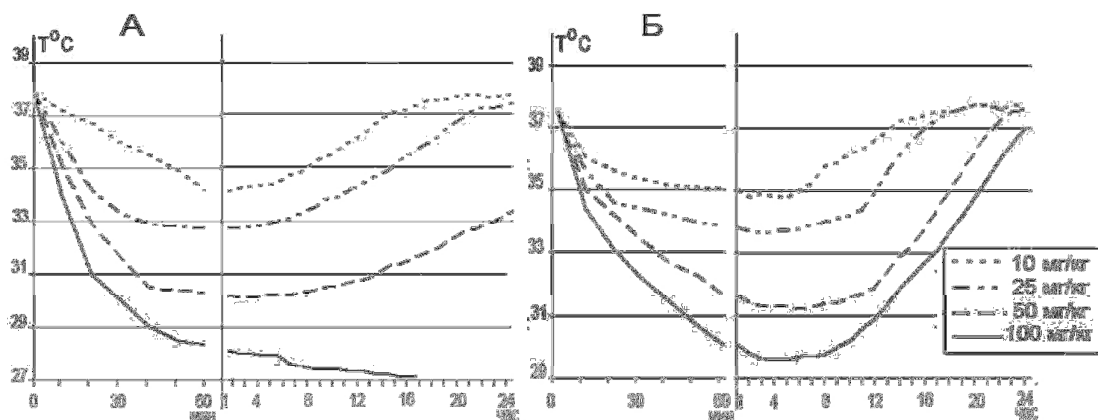


Рис. 1. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения вещества  $\pi$ Q1983 внутрибрюшинно (А) и внутрь (Б), включая период инкубации

Так, вещество  $\pi$ Q1983, введённое в/б в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, в течение первых 30 мин периода инкубации обеспечивало особенно быстрое снижение ректальной температуры у мышей. Затем, как правило, наблюдали возникновение продолжительного гипотермического плато длительностью 6-7 ч – для дозы 25 мг/кг, а для дозы 50 мг/кг – 12-14 ч (рис. 1А).

Сходную динамику изменения температурной кривой отмечали после введения данного металлокомплексного соединения внутрь, хотя скорость и выраженность нарастания гипотермии

была менее стремительной, чем в опытах с парентеральным введением (рис. 1Б). Максимальную скорость снижения ректальной температуры для всех изученных дозировок в этих опытах отмечали, как правило, в первые 10-20 мин инкубационного периода. Гипотермическое плато для дозы 10 мг/кг составило порядка 7 ч, а для доз 25, 50 и 100 мг/кг соответственно 10, 12 и 8 ч.

Следует отметить, что вещество  $\pi Q1983$  после в/б введения в дозах 50 и 100 мг/кг нередко приводило мышей к гибели. Доза 50 мг/кг оказалась смертельной для 43% животных – 3 из 7 погибли в интервале с 16 до 24 ч. Как видно из рис. 1А у животных указанной группы к концу суточного мониторинга полного восстановления ректальной температуры не наблюдали. Доза 100 мг/кг вызвала 100%-ную гибель мышей. В отдельных случаях смертельный исход отмечали уже через 8 ч после инъекции. Тотальную гибель животных констатировали в среднем через 17 ч наблюдения.

Второе металлокомплексное соединение –  $\pi Q2170$  в сравнении с веществом  $\pi Q1983$  продемонстрировало более яркий гипотермический эффект (рис. 2). Уже через 15-20 мин периода инкубации после его в/б введения вне зависимости от дозировки ректальная температура у мышей снижалась до максимального уровня гипотермии, вызываемого веществом  $\pi Q1983$  (рис. 2А). Тем не менее, продолжительное гипотермическое плато регистрировали только в случае использования дозировок 10 и 25 мг/кг. Для дозы 10 мг/кг оно составляло 8-12 ч. Для дозы 25 мг/кг плато сохранялось вплоть до момента завершения наблюдения, т.е. ректальная температура окончательно не восстанавливалась. Важно отметить, что спустя 20 ч от момента введения вещества  $\pi Q2170$  наблюдали единичные случаи гибели животных. При чём, после парентерального введения вещества в дозах 50 и 100 мг/кг гибель животных становилась неизбежной – все мыши умирали в соответствующих группах через 10 и 15 ч на фоне стабильно низкой ректальной температуры.

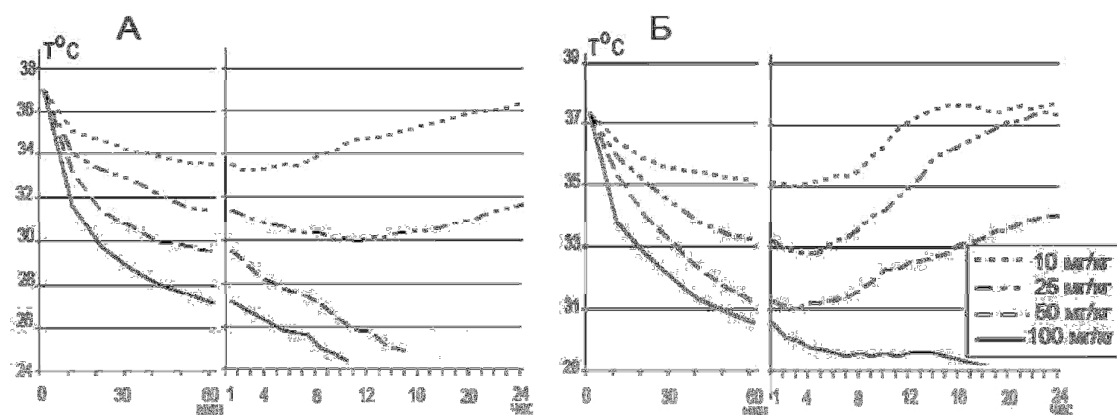


Рис. 2. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения вещества  $\pi Q2170$  внутрибрюшинно (А) и внутрь (Б), включая период инкубации

Введение вещества  $\pi Q2170$  внутрь обеспечивало в течение периода инкубации однотипную по амплитудным и временным характеристикам динамику снижения ректальной температуры в сравнении с веществом  $\pi Q1980$  (рис. 2Б). Восстановление ректальной температуры до исходного значения наблюдали только после применения доз 10 и 25 мг/кг – длительность гипотермического плато составила соответственно 8 и 5 ч. Случаев гибели мышей в этих опытах не наблюдали. Тем не менее, введение вещества  $\pi Q2170$  в дозе 50 мг/кг явилось причиной гибели 2-х мышей из 8-и в группе. При этом, как видно из рис. 2Б, длительность гипотермического плато составила в среднем 8,5 ч, причём полного восстановления показателя на момент завершения опыта не происходило. Максимальная из 4-х изученных доз – 100 мг/кг вызывала гибель всех животных в промежутке времени с 12 до 18 ч.

Наблюдение за динамикой изменения ректальной температуры животных на фоне действия антигипоксанта амтизола позволило установить, что после в/б введения в период инкубации амтизол проявлял в сравнении с селеносодержащими соединениями сходное действие (рис. 3А).

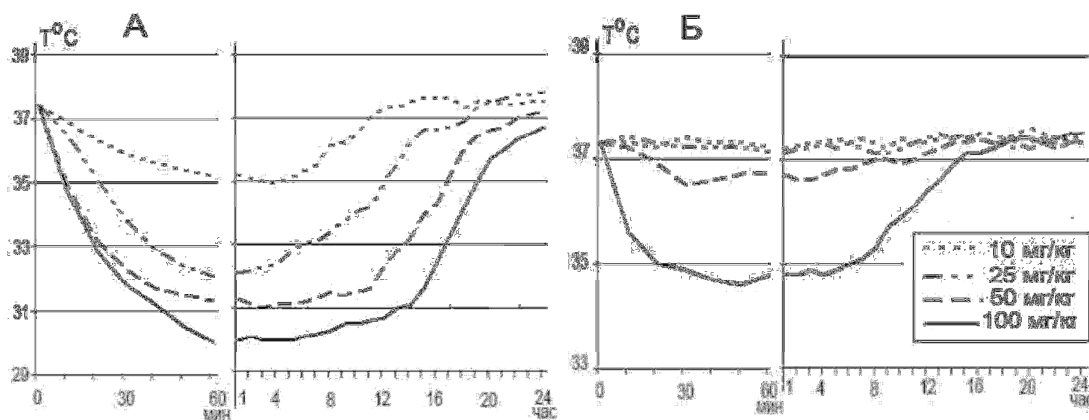


Рис. 3. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения амтизола внутривенно (А) и внутрь (Б), включая период инкубации

Как было установлено, спустя 24 ч гипотермический эффект антигипоксанта практически полностью прекращался. Случаев гибели животных на фоне действия амтизола выявлено не было. Гипотермическое плато для дозы 10 мг/кг составило 6-7 ч, для дозы 25 мг/кг – 4-5 ч, для дозы 50 мг/кг – 11-12 ч, а для максимальной дозы 100 мг/кг – 14-15 ч.

После введения амтизола внутрь в дозах 10, 25 и 50 мг достоверных изменений ректальной температуры не наблюдали, однако после применения дозы 50 мг/кг спустя 20-30 мин наблюдения начинала себя обнаруживать тенденция к понижению ректальной температуры (рис. 3Б). Доза 100 мг/кг обеспечивала достоверный, но относительно «мягкий» гипотермический эффект через 30 мин после введения вещества внутрь. Гипотермическое плато для этой группы животных формировалось на уровне 35°C и длилось около 7 ч. Восстановление температуры у животных в этих опытах отмечали спустя 13 ч.

#### Обсуждение результатов исследования

Таким образом, данные собственных наблюдений позволили выявить взаимосвязь между величиной гипотермического эффекта, обусловленного применением каждого из изученных металлокомплексных соединений, и введённой дозой. Полученные сведения нашли подтверждение в литературных источниках. В частности, В.М. Виноградов с соавторами ещё в 1981 г. на примере антигипоксантов аминотиолового ряда продемонстрировали способность многих из них снижать скорость течения процессов энергетического обмена, а также температуру тела, что в итоге приводило к более экономному расходованию кислородных запасов организма [1]. И.В. Зарубина и П.Д. Шабанов (2004) прямо указывают на наличие зависимости между снижением температуры тела, вызванным введением амтизола, и уровнем потребления кислорода тканями. Следует отметить, что снижение кислородных запросов тканями, по мнению авторов, нередко может существенно превышать фактическую величину гипотермического эффекта. Разработка антигипоксантов на основе производных аминотиола, результатом которой явилось обнаружение антигипоксических свойств у предшественника амтизола гутимина, позволила установить, что защитный эффект последнего реализуется практически без вовлечения ответственных за поддержание температурного гомеостаза структур ЦНС, но, тем не менее, обеспечивает уменьшение потребления кислорода организмом на 20-35% и сопровождается развитием умеренной гипотермии [10].

На основании полученных результатов можно утверждать, что оба выбранных для исследования селенсодержащих металлокомплексных соединения ( $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170) обладают в целом однотипным влиянием на ректальную температуру мышей, значительно превышающим гипотермический эффект антигипоксанта амтизола.

Несмотря на то, что вещество  $\pi$ Q2170 превосходит вещество  $\pi$ Q1983 по скорости развития и выраженности гипотермии, обращает на себя внимание факт массовой гибели животных после применения вещества  $\pi$ Q2170 в дозах 50 и 100 мг/кг независимо от способа введения.

В свою очередь, вещество  $\pi$ Q1983, также проявившее признаки токсичности после внутривенного введения, введённое энтеральным путём, не вызывало гибели мышей ни в одной из исследуемых групп. Следует подчеркнуть, что после энтерального введения вещества  $\pi$ Q1983 к концу опыта всегда наблюдали восстановление исходного уровня ректальной температуры.

В доступной для изучения литературе нами не были обнаружены достоверные сведения, подтверждающие защитное действие каких-либо лекарственных средств после их применения внутрь при развитии у животных острой экзогенной гипоксии. В связи с этим, особый интерес к веществам  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170, по нашему мнению, во многом связан с перспективой введения их в организм через желудочно-кишечный тракт. Преимущества приёма лекарственных средств внутрь очевидны: во-первых, значительно облегчается процедура приёма препарата; во-вторых, решается проблема лекарственной формы – металлокомплексные соединения, как правило, плохо растворимы в воде или же дают нестабильные растворы [5], что побуждает к изысканию возможностей по их использованию в виде твёрдых лекарственных форм или взвесей для приёма внутрь; в-третьих, общеизвестно, что инъекции растворов металлокомплексных химических соединений зачастую могут приводить к возникновению нежелательных побочных реакций в области их введения.

#### Выводы

1. Согласно результатам суточного мониторинга ректальной температуры у мышей, перспективные протекторы остро формирующейся экзогенной гипоксии – металлокомплексные селенсодержащие вещества  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170 – вызывают у животных дозозависимую гипотермию после их парентерального и энтерального введения.
2. Гипотермический эффект, обусловленный веществами  $\pi$ Q1983 и  $\pi$ Q2170, в опытах на мышцах превышает таковой вещества сравнения антигипоксанта амтизола, особенно после введения *per os*.
3. В отличие от вещества  $\pi$ Q1983, вещество  $\pi$ Q2170, по-видимому, обладает высокой токсичностью, что косвенно подтверждается 100%-ной гибелью животных после его введения в дозах 50 и 100 мг/кг в течение 24 ч наблюдения вне зависимости от способа введения.

#### Список литературы

1. Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Механизмы нарушения биоэнергетических функций мембран митохондрий при тканевой гипоксии // Кардиолог. – 1981. – Т. 21. – С. 82-85.
2. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В. Потребление кислорода и ректальная температура животных как показатель противогипоксического действия нового производного триазиноиндола // Инновации в современной фармакологии. Мат. IV съезда фармакологов России, Казань, 18-21 сен. 2012 г. – М.: Изд. «Фолиум», 2012. – С. 57.
3. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами // СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
5. Катунина Н.П., Кухарева О.В., Гневушев И.М., Катунин М.П. Изучение антигипоксической активности новых селенсодержащих соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией // Инновации в современной фармакологии. Мат. IV съезда фармакологов России, Казань, 18-21 сен., 2012 г. – М.: Изд. «Фолиум», 2012. – С. 84.
6. Парфёнов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ... д-ра хим. наук (науч. докл.). – М., 2000. – 48 с.
7. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. – 2012. – №2. – С. 34-40.
8. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфёнов Э.А., Евсеева М.А. Антигипоксический эффект новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Тез. докл. XXI съезда Физиологич. общества им. И.П. Павлова, 19-25 сент., 2010 г., Калуга. – Москва-Калуга, 2010. – С. 575.
9. Урбах В.Ю. Биометрические методы. – М.: Наука, 1964. – 185 с.
10. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина // СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с.

УДК 616-001.8:615.355

**ВЛИЯНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ ТИАЗОЛОИНДОЛЬНОГО РЯДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦНС ЖИВОТНЫХ**

**В.В. Дикманов<sup>1</sup>, В.Е. Новиков<sup>1</sup>, В.В. Марышева<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

В опытах на крысах в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» установлено, что производные тиазолоиндола под шифром VM-601, VM-606, VM-615 оказывают угнетающее действие на функциональное состояние ЦНС. В условиях гипоксии соединения оказывают стресспротекторное действие. Выявленные свойства производных тиазолоиндола, вероятно, имеют определенное значение в их антигипоксическом эффекте.

*Ключевые слова:* гипоксия, производные тиазолоиндола, «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт»

**THE INFLUENCE OF TIAZOLOINDOLE'S ANTIHYPOXANTS ON THE FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF ANIMALS**

**V.V. Dikmanov<sup>1</sup>, V.E. Novikov<sup>1</sup>, V.V. Marysheva<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

**INFLUENCE OF TIAZOLOINDOLE ANTIHYPOXANTS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN ANIMALS**

**V.V. Dikmanov<sup>1</sup>, V.E. Novikov<sup>1</sup>, V.V. Marysheva<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

With experiments on rats in tests «open field» and «elevated plus maze» it has been found that tiazoloindole derivatives under the codes VM-601 VM-606 VM-615 have a depressing effect on the functional state of the central nervous system. Compounds have a stress protection effect in hypoxia. Discovred properties of tiazoloindole derivatives probably have an impact in their antihypoxic effect.

*Key words:* hypoxia, tiazoloindole derivatives, «open field», «elevated plus maze»

Деятельность современного человека нередко осуществляется в условиях чрезмерного нервно-психического напряжения, тяжелых физических нагрузок, неблагоприятной экологической обстановки. Все эти факторы приводят к нарушению потребления и утилизации кислорода клетками организма и, как следствие, энергодифициту и гипоксии. Гипоксия занимает особое место, так как вызываемые ею функциональные изменения и структурные сдвиги в различных органах и тканях наблюдаются не только при ее непосредственном воздействии, но и в отдаленном постгипоксическом периоде, играя важную роль в патогенезе многих заболеваний [3, 4]. В свете современных знаний гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [5]. В настоящее время основным способом коррекции гипоксических состояний является применение лекарственных средств, относящихся к группе антигипоксантов. Нами выявлены антигипоксические свойства у ряда производных тиазолоиндола [1].

Одним из возможных механизмов действия антигипоксантов может являться изменение функционального состояния ЦНС организма. Так, среди средств, изменяющих поведенческие реакции, для защиты от гипоксии использовались препараты как возбуждающие центральную нервную систему (аналептики, психостимуляторы, антидепрессанты и общетонизирующие средства), так и препараты, угнетающие ЦНС (снотворные, нейролептики, транквилизаторы и противосудорожные) [6].

Цель исследования: изучить влияние антигипоксантов тиазолоиндольного ряда на функциональное состояние ЦНС животных.

### Методика

Опыты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 150-180 г. Изучены 3 производных тиазолоиндола под лабораторными шифрами ВМ-601, ВМ-606, ВМ-615. Соединения вводили животным внутривентриально однократно в виде водных растворов в дозе 50 мг/кг (эффективная антигипоксическая доза) за 1 час до исследования поведения животных.

Индивидуальное поведение животных изучали по методике свободного поведения в камере «открытое поле» в обычных условиях и после воздействия острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк), которую моделировали путем помещения крыс в гермообъем емкостью 1 литр. Крысу помещали в левый угол камеры и в течение 4 мин фиксировали элементы поведения (паттерны): П – перемещение (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); О – обнюхивание (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальных и вертикальных плоскостях); ДнМ – движение на месте (переступание передними конечностями при опоре на задние); ВС – вертикальная стойка (стойка на задних лапах); СУ – стойка с упором (вертикальная стойка с упором передними конечностями на стенку камеры); Н – норка (заглядывание в круглое отверстие камеры); С – сидит на месте (состояние неподвижности); Деф – акт дефекации (общее количество болюсов); Гр – груминг (все разновидности этой реакции, главным образом, вылизывание и почесывание). Рассчитывали объем паттернов (долю паттерна среди других с учетом длительности эксперимента). Все паттерны систематизировали, после чего выделяли интегральные характеристики индивидуального поведения: эмоциональная реактивность – показатель неподвижного паттерна «сидит» ( $ЭР=С$ ); эмоциональная тревожность – сумма паттернов «движение на месте», «вертикальная стойка» и «стойка с упором» ( $ЭТ=ДнМ+ВС+СУ$ ); ориентировочно-исследовательская деятельность – сумма активных паттернов «перемещение», «обнюхивание» и «норка» ( $ОИД=П+О+Н$ ); коэффициент подвижности – отношение паттерна «перемещение» к эмоциональной реактивности ( $КП=П/ЭР$ ).

Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте исследовали в обычных условиях и после воздействия ОГсГк. Установка лабиринта состоит из двух открытых и двух закрытых рукавов 50×10 см, расположенных перпендикулярно друг к другу, высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта и регистрировали время пребывания в открытых и закрытых частях лабиринта, число выглядываний из закрытой части и свешиваний в открытом рукаве. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Статистическую обработку результатов производили на ПЭВМ с помощью прикладного пакета «Excel». Обработанные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Достоверность отличий между средними в различных группах опытов находили при помощи t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

Предварительное введение производных тиазолоиндола в условиях нормоксии достоверно увеличивает показатели паттернов «движение на месте» на 40,41%, 32,64%, 48,19%; «сидит» на 388,67%, 366,37%, 429,52% для ВМ-601, ВМ-606, ВМ-615 соответственно. При этом достоверно уменьшались показатели паттернов «перемещение», «обнюхивание», «норка», «вертикальная стойка», «стойка с упором» и практически не изменялись «уровень дефекации» и «груминг». При систематизации паттернов в интегральные характеристики индивидуального поведения животных, мы установили, что на фоне введения исследуемых соединений происходит увеличение показателя эмоциональной реактивности для ВМ-601 – на 386,67%, ВМ-606 – на 368,57%, ВМ-615 – на 429,52%; снижение параметров эмоциональной тревожности, ориентировочно-исследовательской деятельности и значительное уменьшение коэффициента подвижности (табл. 1).

После воздействия острой гипоксии с гиперкапнией наблюдались следующие изменения поведения в контрольной группе животных. Достоверно уменьшалась доля паттернов «перемещение», «обнюхивание», «норка» на 57%, 81%, 61% соответственно по сравнению с нормальными условиями. При этом значительно возрастал показатель паттерна «сидит» на 287%.

Применение производных тиазолоиндола в условиях острой гипоксии повышало объем паттернов «движение на месте» и «стойка с упором», что свидетельствует о повышении эмоциональной тревожности животных соответственно на 46,99%, 69,88%, 44,58% для ВМ-601, ВМ-606, ВМ-615 (табл. 2). Значительное место в поведении животных занимал паттерн «сидит», показатели

которого в среднем на 84% выше контрольных, что свидетельствует о повышении эмоциональной реактивности после применения ВМ-601 – на 90,4%, ВМ-606 – на 83,77%, ВМ-615 – на 98,01%. В ходе эксперимента мы отметили тенденцию к увеличению объема активных паттернов «обнюхивание», «норка», что, в свою очередь, отвечает за повышение ориентировочно-исследовательской деятельности на 11,77%, 22,39%, 15,82% для ВМ-601, ВМ-606, ВМ-615 соответственно.

Таблица 1. Влияние производных тиазолоиндола на интегральные характеристики поведения крыс в «открытом поле» в условиях нормоксии

Характеристика индивидуального поведения	Интактная группа	ВМ-601		ВМ-606		ВМ-615	
	абс.	абс.	% к интактной группе	абс.	% к интактной группе	абс.	% к интактной группе
Эмоциональная реактивность	10,5	51,1	486,67	49,2	468,57	55,6	529,52
Эмоциональная тревожность	43,9	33,8	76,80	32,1	73,12	36,8	83,83
Ориентировочно-исследовательская деятельность	211,4	67,01	31,70	67,1	31,74	72,2	34,15
Коэффициент подвижности	6,49	0,54	8,32	0,51	7,85	0,58	8,94

Таблица 2. Влияние производных тиазолоиндола на интегральные характеристики поведения крыс в «открытом поле» в условиях гипоксии

Характеристика индивидуального поведения	Инт. группа	Контроль	ВМ-601		ВМ-606		ВМ-615	
	абс.	абс.	абс.	% к контр.	абс.	% к контр.	абс.	% к контр.
Эмоциональная реактивность	10,5	30,2	57,5	190,4	55,5	183,77	59,8	198,01
Эмоциональная тревожность	10,5	16,6	24,4	146,99	28,2	169,88	24	144,58
Ориентировочно-исследовательская деятельность	211,4	59,4	67	111,77	72,7	122,39	68,8	115,82
Коэффициент подвижности	6,49	0,96	0,5	52,08	0,54	56,25	0,5	52,08

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс в условиях нормоксии на фоне введения производных тиазолоиндола достоверно увеличивался показатель времени пребывания в открытой части лабиринта ВМ-601 – на 13,4%, ВМ-606 – на 10,6%, ВМ-615 – на 11%; уменьшалось время пребывания в закрытых рукавах установки на 12%, 8%, 12,4% соответственно (табл. 3).

После воздействия острой гипоксии с гиперкапнией крысы в контрольной группе проявляли высокий уровень тревоги, что выражалось в значительном снижении времени нахождения в открытых рукавах лабиринта ( $0,25 \pm 0,1$  мин), числа выглядываний из закрытых частей ( $1,1 \pm 0,1$ ), выходов в центр и свешиваний с краев установки ( $0,7 \pm 0,1$ ). Данные результаты подтверждают то, что гипоксия является мощным стрессовым фактором и значительно изменяет поведенческие



реакции животных. На фоне предварительного введения ВМ-606 и ВМ-615 в условиях гипоксии мы отметили увеличение пребывания крыс в открытой части лабиринта.

Таблица 3. Влияние производных тиазолоиндола на поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

N=8	Время пребывания в открытых рукавах		Время пребывания в закрытых рукавах		Число выглядываний n	Число свешиваний n
	мин	% <sup>1</sup>	мин	% <sup>1</sup>		
НОРМОКСИЯ						
Интакт. группа	1,33±0,1	26	3,5±0,1	70	10,2±1,1	5,5±0,9
ВМ-601	1,97±0,11*	39,4	2,90±0,15*	58	8,8±0,8	3,9±0,5
ВМ-606	1,83±0,1*	36,6	3,1±0,2*	62	8,3±0,6*	4,8±0,6
ВМ-615	1,85±0,12*	37	2,88±0,12*	57,6	9±1,1	4,1±0,5
ГИПОКСИЯ						
контроль	0,25±0,1*	5	4,75±0,2*	95	1,1±0,1*	0,7±0,1*
ВМ-601	0,29±0,5	5,8	4,68±0,3	93,6	0,87±0,12	0,5±0,11
ВМ-606	0,44±0,1**	8,8	4,5±0,3	90	1,1±0,1	0,95±0,1
ВМ-615	0,45±0,2**	9	4,5±0,42	90	0,95±0,1	0,45±0,08**

Примечание: <sup>1</sup> – по отношению к общему времени тестирования (5 минут); \* – p<0,05 по отношению к интактной группе; \*\* – p<0,05 по отношению к контрольной группе

### Обсуждение результатов

Изучая поведение крыс в тесте «открытое поле», было установлено, что предварительное введение производных тиазолоиндола снижает ориентировочно-исследовательскую деятельность крыс, проявления эмоциональной тревожности и увеличивает уровень эмоциональной реактивности крыс в условиях нормоксии. Данный эффект проявлялся снижением доли активных паттернов движения. В поведении животных преобладал паттерн «сидит». Преобладание неподвижного поведения над двигательной активностью после введения производных тиазолоиндола может свидетельствовать об их угнетающем действии на функциональное состояние ЦНС в условиях нормоксии. Острая гипоксия является мощным стрессорным фактором для организма животного и вызываемые ею изменения проявляются как на уровне метаболических реакций, так и в поведении крыс. Тревога и беспокойство, вызываемые гипоксией, преобладают над исследовательскими инстинктами и, как следствие, происходит значительное снижение ориентировочно-исследовательской деятельности, повышение эмоциональной реактивности в контрольной группе крыс. Предварительное введение производных тиазолоиндола несколько повышало показатели ориентировочно-исследовательской деятельности, тем самым уменьшая проявления острой гипоксии [4].

В ходе выполнения экспериментов в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» мы установили, что на фоне введения производных тиазолоиндола в условиях нормоксии достоверно увеличивался показатель времени нахождения в открытой части лабиринта по сравнению с интактными животными; уменьшалось время пребывания в закрытых рукавах установки. Увеличение времени пребывания в открытой части лабиринта свидетельствует об уменьшении эмоциональной тревожности в условиях нормоксии. Полученные данные согласуются с результатами теста «открытое поле» в условиях нормоксии и свидетельствуют о возможном анксиолитическом действии производных тиазолоиндола. После воздействия ОГГк крысы в контрольной группе проявляли высокий уровень тревоги, что выражалось в значительном снижении времени нахождения в открытых рукавах лабиринта. На фоне предварительного введения производных тиазолоиндола в условиях гипоксии мы отметили увеличение времени пребывания крыс в открытой части лабиринта [6].

## Заключение

Производные тиазолоиндола под шифрами VM-601, VM-606, VM-615 оказывают угнетающее действие на функциональное состояние центральной нервной системы животных по тестам «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» в условиях нормоксии, что проявляется снижением ориентировочно-исследовательской деятельности и коэффициента подвижности. В условиях гипоксии соединения проявляют стресспротекторное действие, что вызывает увеличение ориентировочно-исследовательской деятельности и снижение эмоциональной тревожности экспериментальных животных. Угнетающее действие производных тиазолоиндола на ЦНС приводит к снижению энергозатрат организма крыс, что, вероятно, имеет определенное значение в развитии антигипоксического действия производных тиазолоиндола, проявляющегося замедлением метаболических процессов и экономизацией потребляемого кислорода [1, 2].

## Список литературы

1. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // *Обзоры по клин.фармакол. лек. терапии.* – 2011. – Т.9, №3 – С. 60-64.
2. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние антигипоксантов триазиноиндольного ряда на показатели основного обмена животных // *Фармация и общественное здоровье. Мат. V Междунар. конф.* / Под ред. А.С. Гаврилова. – Екатеринбург: УГМА, 2012 – С. 341-343.
3. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Патофизиол. физиол. эксперим. терапия.* – 2011. – №1. – С. 3-19.
4. Новиков В.Е., Левченкова О.С. *Фармакология гипоксии.* – Смоленск.: СГМА, 2007. – 130 с.
5. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. *Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов.* – СПб.: Фарминдекс, 2005. – 72 с.
6. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. *Фармакологические корректоры гипоксии* / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-новигатор, 2010. – 916 с.

УДК 614.2:616.31-082-058

КОНСУЛЬТАТИВНО-ЭКСПЕРТНАЯ КОМИССИЯ – ВАЖНОЕ ЗВЕНО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

*Т.Е. Щербакова, Л.М. Цепов*

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

Обсуждаются вопросы многокритериальной оценки качества диагностики и лечения стоматологических заболеваний в зависимости от использования тех или иных количественных и качественных параметров, что позволяет оптимизировать определенный комплекс лечебно-диагностических услуг обеспечить право пациента на их достаточный объем и качество.

*Ключевые слова:* комплексная оценка, диагностика, лечение, стоматологические заболевания, качество помощи, стоматологическая помощь

EXPERT COMMISSION AS AN ESSENTIAL FACTOR OF QUALITY CONTROL IN A CITY DENTAL OUT-PATIENT CLINIC

*T.E. Shcherbakova, L.M. Tsepov*

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

The issues of multi-criteria quality evaluation of diagnostics and treatment of dental diseases depending on some quantitative and qualitative parameters are discussed in the paper. Quality examination allows optimizing the particular complex of diagnostic and treatment manipulations and ensuring patients' right to proper quantity and quality of dental care.

*Key words:* complete estimation, diagnostics, treatment, dental diseases, quality of dental care, dental care

В Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 64, п. 1) сказано, что «экспертиза качества медицинской помощи проводится в целях выявления нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценки своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата».

В своей профессиональной деятельности врач-стоматолог изучает, распознаёт определённые нозологические единицы, или формы патологии. Диагностический процесс, как правило, сводится к распознаванию болезни по её симптомам – как явным, так и установленным с помощью специальных, порой высокотехнологичных методов исследования, истолкованию полученных результатов и их обобщению в виде установленного диагноза.

Публикации последних лет показывают, что качество стоматологической помощи неадекватно потребностям сегодняшнего дня. Единый подход к данной проблеме в России отсутствует [1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12]. По данным социологических опросов, свыше 90% пациентов обращаются к стоматологу по поводу острой зубной боли и только 4-5% – с профилактической целью. Отмечается [4], что каждая четвертая «Медицинская карта стоматологического больного» может служить основанием для предъявления претензий страховой медицинской организацией. Практика показывает [11], что ошибки, упущения, несогласованность в функционировании системы врач–пациент–патология органов полости рта могут свидетельствовать о снижении качества стоматологической помощи (в частности, по поводу заболеваний пародонта), удовлетворенность населения, которой в Москве отмечают чуть более половины пациентов [4].

Целью исследования явилась оценка качества стоматологической помощи в городской стоматологической поликлинике.

### Методика

Для экспертизы качества стоматологической помощи за основу взята схема, предложенная В.Г. Бутовой и соавт. [3], с нашими дополнениями и изменениями. Основными критериями оценки явились данные разделов, указанных в «Медицинских картах стоматологических больных», отражающие диагностическую, лечебную, профилактическую работу стоматологов.

Таблица. Результаты экспертизы качества стоматологической помощи по «Медицинским картам стоматологических больных»

№	Наименование раздела «Медицинской карты...»	2011 г.		2012 г.		P
		абс. (n)	M±m, (%)	абс., (n)	M±m, (%)	
1	Данные о состоянии здоровья пациента					
	Не отражены	3	2,0±1,14	0		0,0811
	Отражены не полностью	79	52,7±4,07	14	9,3±2,37	<0,001
	Отражены подробно	68	45,3±4,06	136	90,7±2,37	<0,001
2	Anamnesis morbi					
	Не собран	3	2,0±1,14	0		0,0811
	Собран не полностью	78	52,0±4,08	14	9,3±2,37	<0,001
	Собран качественно	69	46,0±4,06	136	90,7±2,37	<0,001
3	Визуально-инструментальные методы					
	Проведены, но не в полном объеме	6	4,0±1,60	2	1,3±0,94	0,1464
	Проведены в полном объеме	144	96,0±1,60	148	98,7±0,94	0,1464
4	Рентгенография зубов и альвеолярных отростков челюстей					
	Не проводилась, но показана	34	22,7±3,42	19	12,7±2,71	0,0227
	Проводилась и показана	63	42,0±4,03	57	38,0±3,96	0,4797
	Не проводилась и не показана	53	35,3±3,90	74	49,3±4,08	0,0137
5	Зубная формула					
	Не заполнена	27	18,0±3,13	5	3,3±1,47	<0,001
	Заполнена не полностью	37	24,7±3,52	11	7,3±2,13	<0,001
	Заполнена полностью	86	57,3±4,04	134	89,3±2,52	<0,001
6	Данные о предраковых заболеваниях слизистой оболочки рта, языка и губ					
	Не отражены	146	97,3±1,32	77	51,3±4,08	<0,001
	Отражены подробно	4	2,7±1,32	73	48,7±4,08	<0,001
7	Обоснованность диагноза					
	Не обоснован	0		1	0,7±0,66	0,2931
	Обоснован	150	100,0	149	99,3±0,66	0,2931
8	Данные о гигиеническом состоянии полости рта					
	Не отражены	73	48,7±4,08	11	7,3±2,13	<0,001
	Отражены не полностью	13	8,7±2,30	17	11,3±2,59	0,4530
	Отражены подробно	64	42,6±4,04	122	81,3±3,18	<0,001
9	Лечение					
	Недостаточно обосновано	4	2,7±1,32	0		0,0410
	Обосновано	146	97,3±1,32	150	100,0	0,0410
10	Сроки лечения					
	Незначительно задержаны	8	5,3±1,83	0		0,0084
	Своевременны	142	94,7±1,83	150	100,0	0,0084
11	Алгоритм (стандарт) лечения, принятый в ЛПУ					
	Не соответствует установленному	17	11,3±2,59	6	4,0±1,60	0,0171
	Соответствует установленному	133	88,7±2,59	144	96,0±1,60	0,0171
12	Ошибки и осложнения при лечении					
	Отражены	31	20,7±3,30	14	9,3±2,38	0,0054
13	Консультации пациента у других врачей					
	Не проводились, но показаны	20	13,3±2,78	2	1,3±0,94	0,0001
	Проводились и показаны	17	11,3±2,59	119	79,4±3,31	<0,001
	Не проводились и не показаны	113	75,4±3,52	29	19,3±3,22	<0,001
14	Профессиональная гигиена полости рта					
	Не проводилась, но показана	111	74,0±3,58	61	40,7±4,01	<0,001
	Проводилась и показана	39	26,0±3,58	89	59,3±4,01	<0,001
15	Число посещений					
	Ниже установленных стандартов ЛПУ	4	2,7±1,32	2	1,3±0,94	0,3866
	Соответствует установленным стандартам	146	97,3±1,32	148	98,7±0,94	0,3866
16	Ведение медицинской документации					
	Неудовлетворительное	81	54,0±4,07	27	18,0±3,14	<0,001
	Удовлетворительное	69	46,0±4,07	123	82,0±3,14	<0,001

Из контингента взрослых лиц обоего пола, обратившихся за стоматологической помощью в 2011 и 2012 гг., при сплошной выборке нами проанализировано по 150 «Медицинских карт ...». Для проведения онкоскрининга нами в 2012 г. был использован «ВизиЛайт Плюс» – двухкомпонентная тест-система, предназначенная для диагностики и контроля лечения предраковых и раковых заболеваний СОР и губ и применяемая в дополнение традиционному врачебному осмотру полости рта, ротоглотки и губ. При обследовании больных с патологией пародонта в 2012 г. применялась система «Флорида Проуб».

### Результаты и их обсуждение

Результаты анализа «Медицинских карт стоматологических больных» представлены в таблице.

За год работы консультативно-экспертного кабинета с начала реализации системы контроля качества лечебно-профилактической помощи в городской поликлинике выявлено существенное улучшение ( $p < 0,05$ ) значений ряда показателей, указанных в «Медицинских картах...» и отражающих состояние здоровья пациентов, гигиеническое состояние полости рта, анамнез заболевания, стоматологический статус, рентгенологические исследования, обоснованность диагноза, онкологическую настороженность стоматолога, алгоритм ЛПУ в лечении стоматологических заболеваний. Важно отметить, что в 2012 г. врачи стали чаще прибегать к консультативной помощи коллег, вести электронную историю болезни. Они начали более чётко отражать в документации ошибки и осложнения при лечении, больше внимания уделять профессиональной гигиене полости рта. В результате качественно улучшились как диагностика и лечение стоматологических заболеваний, так и ведение медицинской документации.

### Заключение

Мы разделяем мнение ряда авторов [6, 7, 8], что в медицинской документации особое внимание необходимо уделять информации о больном и его заболеваниях, обоснованию диагноза и проведенному лечению. Управление качеством медицинской помощи должно стать системой – совокупностью организационно-управленческих структур и действий, устанавливающих, реализующих, оценивающих, анализирующих и корректирующих условия оказания и результат медицинской услуги для обеспечения пациенту гарантированного объёма качества медицинской помощи. По этим аспектам в настоящее время и оценивается эффективность функционирования стоматологической службы ЛПУ и региона. Кроме того, мы разделяем тезис, что повышение качества стоматологических услуг может стать инструментом обеспечения финансовой устойчивости ЛПУ [4].

Таким образом, данные проведенного нами исследования позволяют рекомендовать использование результатов, полученных на основе организации КЭК, в других ЛПУ стоматологического профиля. Это будет способствовать принятию управленческих решений, направленных на улучшение качества стоматологической помощи, предотвращение осложнений. Справедливости ради следует отметить, что пока критериями качества работы ЛПУ служат параметры, положенные в основу системы обязательного медицинского страхования, нет возможности реального применения новых методик и технологий.

### Список литературы

1. Алимский А.В. Принципиальные подходы к формированию системы оценок качества стоматологической помощи населению // Эконом.менедж. в стоматологии. – 2004. – №3(14). – С. 22-24.
2. Арутюнов С.Д., Ромодановский П.О., Тангиева Т.А. Некоторые вопросы экспертной оценки неблагоприятных исходов оказания стоматологической помощи // Рос.стомат. журнал. – 2005. – №4. – С. 33-36.
3. Бутова В.Г., Бычков В.И., Умарова К.В. Экспертиза качества стоматологической помощи // Институт стоматологии. – 2011. – №3. – С. 14-16.
4. Гринин В.М., Караханян В.Т., Адилханян В.А. Системные вопросы оценки качества оказания стоматологической помощи // Рос.стомат. журнал. – 2011. – №4. – С. 35-37.
5. Иванов А.В., Рагозин А.В. Качество медицинских услуг как инструмент обеспечения финансовой устойчивости ЛПУ // Здравоохранение. – 2011. – №4. – С. 57-67.
6. Леонтьев В.К. Качество стоматологической помощи: возможности управления и регуляции // Эконом.менедж. в стоматологии. – 2008. – №1. – С. 12-24.
7. Ткач О.А. Система управления качеством медицинской помощи // ГлавВрач. – 2012. – № 5. – С. 33-37.
8. Хавкина Е.Ю., Уйба В.В., Олесова В.Н. и др. Консультативно-экспертный кабинет как основное звено организации контроля качества в стоматологической клинике // Эконом.менедж. в стоматологии. – 2010. – №2(31). – С. 48-50.

9. Хавкина Е.Ю., Олесова В.Н., Уйба В.В. и др. Совершенствование оценки качества лечебно-профилактической помощи в ведомственной стоматологической клинике // Стоматология. – 2011. – №5. – С. 4-9.
10. Хитров В.Ю., Мустафаев Р.Р., Волкова И.В. Определяющие качества стоматологической помощи в современных экономических условиях // Ж. Медицина и качество жизни. – 2012. – №2. – С. 48-48.
11. Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М. и др. Система врач – пациент – патология пародонта: причины неоптимального взаимодействия, снижающего качество оказания стоматологической помощи // Дентал Юг. – 2012. – №8. – С. 28-29.
12. Черникова О.М., Сидорова Г.В., Пусева М.Э., Арсентьева Н.И. Комплексная оценка качества медицинской помощи в многопрофильной клинике // Здравоохран. Рос. Федерации. – 2012. – №3. – С. 12-15

УДК 616.728.2.-005.1+617.582-089.28-089.811

## МЕТОДИКИ СНИЖЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

*В.С. Петров, В.А. Обухов, М.М. Петрова*

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

В статье обсуждаются вопросы снижения кровопотери при хирургических вмешательствах в ортопедии. Применение транексамовой кислоты и метода управляемой гипотонии приводят к эффективному снижению интра- и послеоперационной кровопотери при трансплантации тазобедренного сустава.

*Ключевые слова:* кровопотеря, транексамовая кислота, управляемая гипотония, трансплантация тазобедренного сустава

## METHODS TO DECREASE BLOOD LOSS IN TOTAL HIP REPLACEMENT SURGERY

*V.S. Petrov, V.A. Obukhov, M.M. Petrova*

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

In the article the problem of blood loss in orthopedic surgery is discussed. Application of tranexamic acid and a method of controlled hypotension lead to effective decrease of intra- and postoperative blood loss in total hip replacement surgery.

*Keywords:* blood loss, tranexamic acid, method of controlled hypotension, replacements of a hip joint

Лечение и реабилитация ортопедических больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями тазобедренного сустава являются важными медицинской, социальной и экономической проблемами. Патология тазобедренного сустава остается наиболее частой причиной временной нетрудоспособности, а инвалидность, по данным разных авторов, составляет от 7 до 37,6% от числа всех инвалидов с поражениями опорно-двигательной системы [7].

Статистика разных стран мира свидетельствует, что в среднем ежегодно в протезировании нуждаются 500-1000 больных и травмированных на 1 млн. населения [5, 6]. Ежегодно в мире выполняется до 1500000 тотальных замещений тазобедренного сустава. В России потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава, по предварительным расчетам, составляет до 300000 в год [3, 4].

Основным контингентом пациентов для данного оперативного вмешательства являются люди пожилого и старческого возраста. Особенности организма пациентов старшей возрастной группы заключаются в морфологических, метаболических и структурных изменениях различных органов и систем и сопровождаются снижением функциональных и адаптационных возможностей организма. Эти обстоятельства, в свою очередь, увеличивают риск возникновения различных осложнений, в том числе связанных и с переливанием крови. У данной категории больных ведущей общесоматической патологией являются сердечно-сосудистые заболевания. У этих пациентов интраоперационная кровопотеря может вызвать декомпенсацию имеющейся кардиальной патологии [1, 9, 11].

Несмотря на применение различных способов кровосбережения (заготовка аутоэритроцитарной массы в предоперационном периоде, использование реинфузатора в ходе оперативного вмешательства, сбор и реинфузия дренажной крови в послеоперационном периоде), суммарная кровопотеря в течение первых суток нередко достигает 20-25% объема циркулирующей крови, что требует переливания донорской эритроцитной массы и свежезамороженной плазмы [2]. Это, в свою очередь, осложняет течение послеоперационного периода и ухудшает результаты лечения в целом. Немаловажным фактором являются и финансовые затраты, которые несет клиника для обеспечения всего доступного арсенала средств гемокоррекции [3, 8, 10]. Относительно новым направлением в кровосбережении при эндопротезировании крупных суставов, позволяющим уменьшить частоту гемотрансфузий, является использование транексамовой кислоты.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния на интраоперационную кровопотерю метода управляемой гипотонии и современного ингибитора фибринолиза – транексамовой кислоты.

## Методика

Нами исследовано 356 больных, которым произведено эндопротезирование тазобедренного сустава, из них мужчин – 199, женщин – 157. Средний возраст пациентов составил  $61,7 \pm 10,96$  года. Во время эндопротезирования тазобедренного сустава проводилась монолатеральная спинномозговая анестезия (маркаин спинал хэви). Все исследованные больные были разделены на 3 группы. В первой группе ( $n=162$ ) во время эндопротезирования тазобедренного сустава использовалась управляемая гипотония (в/в инфузия дипривана). Во второй группе ( $n=163$ ) применялись управляемая гипотония (в/в инфузия дипривана) и инфузия транексамовой кислоты (в/в 10 мг/кг за 30 минут до начала оперативного вмешательства). В третьей группе ( $n=31$ ) управляемая гипотония и инфузия транексамовой кислоты не проводились.

В ходе исследования клиническая и лабораторная эффективность препарата транексамовой кислоты определялась по первичным (измеряемые варианты кровопотери во время операции) и вторичным (показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа, показатели гемокоагулограммы) параметрам. Оценка безопасности введения препаратов транексамовой кислоты осуществлялась клиническими методами.

Мы так же оценивали продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и необходимость проведения трансфузий компонентов донорской крови (свежезамороженной плазмы и эритромаксы).

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

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что перед операцией анемия у больных отсутствовала. При анализе интраоперационной кровопотери было установлено, что в первой группе она составила  $758 \pm 65,6$  мл, во второй –  $398 \pm 46,7$  мл, в третьей –  $1384 \pm 101,8$  мл. Статистический анализ полученных данных показал, что интраоперационная кровопотеря во второй группе достоверно ниже, чем в первой и в третьей группах ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика отмечена со стороны эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа. У больных второй группы средние значения указанных показателей существенно отличались от пациентов 1 и 3 групп (количество эритроцитов  $4,0 \pm 0,25 \cdot 10^{12}/л$  во второй группе против  $2,3 \pm 0,27 \cdot 10^{12}/л$  и  $1,8 \pm 0,28 \cdot 10^{12}/л$  в первой и третьей группах соответственно при  $p < 0,05$ ; уровень гемоглобина  $125,6 \pm 7,2$  г/л во второй группе против  $95,6 \pm 7,8$  г/л и  $81,6 \pm 7,4$  г/л в первой и третьей группах соответственно при  $p < 0,05$ ; гематокритное число  $33,9 \pm 1,3\%$  во второй группе против  $30,9 \pm 1,7\%$  и  $27,9 \pm 1,6\%$  в первой и третьей группах соответственно при  $p < 0,05$ ).

Средняя продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации составляла  $17,2 \pm 2,3$  часа во второй группе против  $19,7 \pm 1,7$  и  $23,5 \pm 2,4$  часа в первой и третьей группах соответственно.

При изучении системы гемостаза до операции во всех трех группах пациентов не было отмечено сдвигов коагуляционного потенциала. В послеоперационном периоде установлено, что во второй группе показатели протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени не отличались от нормативных показателей. Протромбиновый индекс во второй группе составил  $82,3 \pm 3,1$  против  $64 \pm 3,2\%$  и  $71 \pm 2,7\%$  в первой и третьей группах соответственно при  $p < 0,05$ . АЧТВ во второй группе составляло  $37,4 \pm 3,9$  сек против  $56,8 \pm 4,3$  сек и  $48,1 \pm 3,7$  сек в первой и третьей группах соответственно при  $p < 0,05$ .

35 пациентам первой группы проводилась трансфузия свежемороженой плазмы с целью коррекции нарушений в системе гемостаза. В третьей группе у 27 больных в послеоперационном периоде была необходима гемотрансфузия для коррекции тяжелой постгеморрагической анемии. Трансфузия свежемороженой плазмы для коррекции гипокоагуляции в послеоперационном периоде проводилась у 68 больных.

## Выводы

1. Применение методики управляемой гипотонии в комплексном анестезиологическом обеспечении операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава приводит к



уменьшению степени периоперационной кровопотери, однако данное снижение кровопотери не является статистически достоверным.

2. Применение управляемой гипотонии и транексамовой кислоты в комплексе анестезиологического обеспечения эндопротезирования тазобедренного сустава позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери и предотвратить развитие тяжелой постгеморрагической анемии, что позволяет сократить срок пребывания больных в палате интенсивной терапии.

#### Список литературы

1. Аврунин А.С., Абелева Г.М. Осложнения как результат плановых операций (хирургической агрессии). Обзор литературы // Вестн. хирургии. – 1981. – №516. – С. 108-111.
2. Капырина М.В., Аржакова Н.И., Миронов Н.П. Особенности восполнения кровопотери при реконструктивных операциях на крупных суставах. Реинфузия дренажной крови как один из компонентов современных кровосберегающих технологий (Современное состояние вопроса) // Вестн. интенс. терапии. – 2007. – №3. – С. 14-32.
3. Корнилов Н.В. Состояние эндопротезирования крупных суставов в РФ // Симпозиум с международным участием «Эндопротезирование крупных суставов»: Мат. конф. – Москва, 17-19 мая, 200 г. – М, 2000. – С.49-52
4. Кустов В.М., Казарин В.С., Кузнецова А.М. Трансфузии аутогенной крови и ее компонентов при эндопротезировании суставов // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии: Мат. науч. конф. / Под ред. В.И. Страшнова. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 43-49.
5. Прохоренко В.М., Бондарев Ю.Н. Первичное протезирование тазобедренного сустава и предоперационное планирование способа фиксации эндопротеза // Инновации в охране здоровья людей: Мат. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2001. – С. 32-34.
6. Прохоренко В.М., С.М. Фоменко, В.В. Павлов, Бондарев Ю.Н. Эндопротезирование коленного сустава // Научно-практическая конференция «Инновации в охране здоровья людей Мат. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2001. – С. 47-49.
7. Родионова С.С. Проблема остеопороза в травматологии. Принципы лечения переломов и эндопротезирования суставов на фоне остеопороза // Вестн. травматол. и ортопедии. – 2002. – №1. – 54 с.
8. Сикилинда В.Д., Веселов Н.Я., Федотов П.А. Осложнения при эндопротезировании суставов // Симпозиум с международным участием «Эндопротезирование крупных суставов»: Мат. конф. – Москва, 2000. – С.103-104.
9. Dambrosio M, Tullo L, Moretti B. Hemodynamic and respiratory changes during hip and knee arthroplasty. An echocardiographic study // Minerva Anesthesiol.– 2002. – V.68 ,№6. –P. 537-547.
10. Ekback G., Axelsson K. et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery // Anesth. Analg. – 2000. – V.91, N5. – P. 1124-1130.
11. Pavone V., Johnson T. et al. Perioperative morbidity in bilateral one-stage total knee replacements // Clin. Orthop. – 2004. – V.421. – P. 155-161.

УДК 616.857-053.2-073.7

## ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

*Е.С. Фетисова, Н.В. Юрьева*

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

В статье описаны наиболее распространенные формы головной боли у детей, а также попытка выявить основные ЭЭГ-корреляты у этой группы пациентов.

*Ключевые слова:* головная боль, дети, электроэнцефалография

## ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH HEADACHE

*E.S. Fetisova, N.V. Yurieva*

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

The most common form of headache in children as well as an attempt to identify the main EEG correlates has been studied.

*Key words:* headache, children, electroencephalography

Головная боль является наиболее частой жалобой при обращении к неврологу детей, начиная с младшего школьного возраста. Известно не менее 45 болезней, при которых головная боль может стать единственным или ведущим симптомом [2]. По данным Никитина Ю.М. (1998) цефалгии имеют место у 80% школьников, а у 30% носят хронический характер. Современные классификации, основанные по патогенетическому принципу, выделяют 6 типов головных болей, 4 из которых являются основными, пятый тип рассматривается как смешанный, шестой тип – функциональный, психалгия [1, 5].

Наибольший практический интерес для неврологов представляет патогенетическая классификация Штока В.Н. [4].

Как и у взрослых, наиболее частыми формами головной боли у детей являются первичные головные боли – головная боль напряжения и мигрень [3]. Мигрень, как правило, протекает приступообразно, поэтому, как и при целом ряде пароксизмальных состояний (эпилепсия, панические атаки, пароксизмальная дистония и т.д.) на ЭЭГ возможно выявить признаки «пароксизмального мозга» (Вейн, 1999). При обращении к неврологам для уточнения диагноза часто назначают ряд дополнительных обследований, в том числе и электроэнцефалографическое. Изменения электрической активности при разных вариантах головной боли не имеют четкого описания и требуют дальнейшего изучения.

Цель работы – определить не только наиболее распространенные формы головной боли в исследуемой группе детей, но и выявить особенности ЭЭГ у этих пациентов в зависимости от формы ГБ, а также в зависимости от длительности заболевания.

### Методика

Обследовано 26 детей (15 мальчиков, 11 девочек), страдающих головными болями от 3-х месяцев до 9 лет – средний возраст  $8,4 \pm 3,8$  лет. В исследование не включались дети с грубой органической патологией ЦНС, с психическими расстройствами, а также с установленным диагнозом «эпилепсия» и «судорожный синдром».

Оценивали неврологический статус, регистрировали электроэнцефалограммы в состоянии бодрствования по стандартной методике и с нагрузочными пробами (открытие и закрытие глаз, фотостимуляция, гипервентиляция). Запись осуществляли на 16-канальном компьютерном энцефалографе «Нейрон-спектр 2» (Нейрософт, Иваново). Проводились обследование детей окулистом с осмотром глазного дна. Выраженность головной боли оценивали по визуальной-аналоговой шкале боли.

## Результаты исследования

При неврологическом осмотре у одного из обследуемых было выявлено расходящееся косоглазие за счет правого глаза. У большинства пациентов выявлена неспецифическая очаговая неврологическая микросимптоматика в виде гипергидроза ладоней и стоп в 27% случаев, оживления сухожильных рефлексов в 15,4%, установочного горизонтального нистагма в крайних отведениях в 19,2%, положительного ладонно-подбородочного рефлекса в 3,8%.

При проведении ЭЭГ – исследования лишь у одного пациента была выявлена эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна с амплитудой острых волн до 200 мкВ, с локализацией в височно-теменных отведениях обеих гемисфер. У 2-х пациентов энцефалограммы соответствовали возрастной норме. У остальных 23-х пациентов была выявлена дезорганизация основного ритма – от легкой до выраженной. Кроме этого, определялось усиление медленноволновой активности в сравнении с возрастными параметрами с локализацией медленных волн тета-диапазона в передне-центральных отведениях, у двоих детей – дельта-диапазона в центральных отведениях. У 13 детей (50%) медленная активность была представлена в виде билатерально-синхронных всплесков (БСВ). Амплитуда всплесков в большинстве обследований колебалась от 100 до 200 мкВ. Сглаженность межрегионарных различий определялась у трех пациентов. У четырех пациентов отмечался гиперсинхронный альфа-ритм с появлением острых волн амплитудой до 100 мкВ. У пятерых детей отмечалось смещение альфа-ритма из затылочных отведений в височные в четырех случаях и в одном – в лобно-центральные отделы. У одного пациента выявлено замедление БЭА по возрастным параметрам, у трех нарушено формирование основных ритмов.

Изолированные сосудистые головные боли определялись в 42,3% случаев. В 23,1% сосудистые боли сочетались с психогенными. В 19,2% случаев выявлялись ликвородинамические головные боли, причем у 4-х случаях они сопровождалась сосудистым компонентом, а в одном – имели сосудистый и психогенный компоненты. У 11,5% отмечали присутствие других факторов: у 1-го – психогенный, у 2-х – сосудистый. У 1-й пациентки диагностировали мигрень. Смешанный характер болей отмечался в 42,4% случаев.

Таким образом, отмечалось абсолютное преобладание в обследуемой группе сосудистых болей (65,4%), и почти у половины обследуемых (42,4%) – сочетание нескольких патогенетических факторов.

Таблица 1. Изменения ЭЭГ в зависимости от характера головных болей

	Сосудистая, (n=24)	ГБН, (n=3)	Ликворо- динамическая, (n=5)	Психогенная, (n=8)
БСВ	8	2	1	5
Гиперсинхронный $\alpha$ -ритм	2			1
Сглаженность различий	4	1	2	
Смещение $\alpha$ -ритма	4		2	
Ирритация $\alpha$ -ритма	4			2
Неустойчивый $\alpha$ -ритм	3	1	1	
Снижение амплитуды $\alpha$ -ритма	1			1
Норма	2	1		
Эпилептиформные графоэлементы	1			

Из табл. 1 видно, что наиболее частыми изменениями ЭЭГ в группе сосудистых ГБ являлись БСВ медленных волн (35%), а также сглаженность межрегионарных различий и признаки ирритации (17,5%). При ГБН наиболее частыми изменениями также были БСВ (66,7%). При ликвородинамических ГБ наиболее частыми были сглаженность межрегионарных различий и смещение  $\alpha$ -ритма из затылочных отделов (40%). При психогенных ГБ наиболее частыми паттернами были БСВ (62,5%), так же в четверти случаев выявлено заострение фоновых волн.

ВАШ представляла собой 100 мм линию без делений. Показатели до 33 мм расценивались как легкая головная боль, от 34 до 66 мм – умеренная головная боль, от 67 до 100мм – сильная головная боль. Легкая головная боль выявлена у 5 пациентов (19,2%), умеренная – у 11 (42,4%), сильная – у 10 (38,4%). У 4-х пациентов сильная головная боль носила приступообразный характер, а в межприступных промежутках сохранялась легкая головная боль.

В зависимости от длительности сохраняющихся болевых симптомов пациенты были распределены на три группы (табл. 2). В 1-й группе период болезни составлял от 3-х до 6-ти месяцев – 19,2%

случаев; во 2-й группе – от полугода до 3-х лет – в 30,8% случаев; в 3-й группе – более 3-х лет – 50% пациентов.

Таким образом, большая часть обследованных страдала хроническими головными болями на протяжении 3-х лет и более (максимальный период болезни – 9 лет).

Таблица 2. Изменения ЭЭГ в зависимости от степени выраженности и длительности головных болей

Изменения ЭЭГ, (выраженность и длительность ГБ)	Слабая, (n=4)	Умеренная, (n=13)	Сильная, (n=9)	До 6 мес., (n=5)	6 мес. - 3 года, (n=8)	Дольше 3-х лет, (n=13)
БСВ	1	4	4	2	3	4
Гиперсинхронный $\alpha$ -ритм		2			1	1
Сглаженность различий	1	3	1	2	2	1
Смещение $\alpha$ -ритма	2	2	1		1	4
Ирритация		3	1		2	2
Неустойчивый $\alpha$ -ритм		2	1	2	1	
Снижение амплитуды $\alpha$ -ритма	1					1
Эпилептиформные графоэлементы		1				1
Норма		1	1		1	1

## Выводы

1. Наличие эпилептиформных графоэлементов не является специфичным феноменом при головных болях.
2. При головных болях может встречаться нормальная ЭЭГ.
3. У подавляющего большинства обследуемых усилена медленно-волновая активность, независимо от характера, степени выраженности головной боли и длительности болевого синдрома, что говорит о заинтересованности подкорковых структур.
4. При сильных головных болях чаще встречаются БСВ медленных волн, чем при умеренных и легких.
5. В зависимости от вида боли БСВ чаще встречаются при сосудистых и психогенных головных болях.
6. Выявлено изменение параметров  $\alpha$ -ритма в зависимости от длительности болевого синдрома. Установлено, что чем продолжительнее болевые ощущения, тем существенней изменения  $\alpha$ -ритма, в основном со смещением его в височные отделы.

## Список литературы

1. Бурмак Ю.Г., Черехаина Л.П., Зенина Л.В., Лейкина В.В. Головная боль у детей в практике семейного врача // Здоровье ребенка. – 2010. – №5. – С. 12-16.
2. Добротин В.Е. Головная боль – первый симптом возможного поражения околоносовых пазух // Рос.мед. журн. – 1999. – №7. – С. 46-49.
3. Овчинникова Л.К., Овчинникова Е.А. Головная боль // Рос.аптеки. – 2009. – №4. – С. 26-29.
4. Шток В.Н. Головная боль. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
5. Classification Committee of International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain // Cephalgia. – 1988. – V.8. – P. 1-96.

УДК: 616.341-084-092

ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.С. Михалик<sup>1</sup>, Г.В. Жуков<sup>1</sup>, Л.И. Николаенкова<sup>1</sup>, И.С. Козлова<sup>2</sup>, Т.А. Богданова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Россия, 214025, Смоленск, пер. 1-й Краснофлотский, 15

Представлен клинический случай наследственной энтеропатии целиакия. Приводится современный взгляд на этиологию, патогенез, клинические формы течения, диагностические критерии и рекомендации по изменению образа жизни и питания больных с такой патологией.

*Ключевые слова:* случай из практики, целиакия, глютенная энтеропатия, наследственная энзимопатия

GLUTEN ENTEROPATHY: A CLINICAL CASE

D.S. Mikhailik<sup>1</sup>, G.V. Zhukov<sup>1</sup>, L.I. Nikolaenkova<sup>1</sup>, I.S. Kozlova<sup>2</sup>, T.A. Bogdanova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Smolensk Railway Station Hospital, Russia, 214025, Smolensk, 1st Krasnoflotsky Lane, 15

A case report of inherited enzymopathy coeliacia is presented in the paper. The article focuses on a modern view of etiology, pathogenesis, clinical types, diagnostic criteria and recommendations on life style change and nutrition of patients suffered from the disease.

*Key words:* case report, coeliacia, gluten enteropathy, inherited enzymopathy

Целиакия (от греч. koilikos – кишечный, страдающий от нарушения работы кишечника), или глютенная энтеропатия, нетропическая спру – генетически детерминированное заболевание тонкой кишки, связанное с повышенной чувствительностью к глиадину – фракции растительного белка глютена, характеризующееся атрофией ворсинок эпителия тонкой кишки с клиническими проявлениями синдрома малабсорбции различной степени выраженности. Глютен – это высокомолекулярный белок, содержащийся в пшенице, ржи и ячмене. Его растворимая в спирте фракция – глиадин – разделяется на подгруппы альфа, бета, гамма и дельта. При целиакии эти богатые глютамином белки оказывают повреждающее действие на слизистую тонкой кишки.

Приводим пример этой глютенной энтеропатии, наблюдаемый нами в клинических условиях.

Павел Г., 19 лет (история болезни №4357/82), поступил в терапевтическое отделение 25.05.2011 г. с жалобами на зловонный непереваренный кашицеобразный стул до 5 раз в сутки, тошноту, вздутие живота, пониженный аппетит, слабость, утомляемость.

Из анамнеза болезни: с 11 лет отмечал непереносимость молока, кондитерских изделий, что проявлялось диареей, тошнотой, потерей веса. С подобными жалобами ребенок неоднократно наблюдался по месту жительства с диагнозом хронический энтерит, колит, дисбактериоз кишечника. Проводимое лечение адсорбентами, ферментами и биопрепаратами давало нестойкое кратковременное улучшение с возобновлением симптомов после отмены лекарств. В 2007 г. поступил в областную клиническую больницу для уточнения диагноза. Глютенная энтеропатия была подтверждена фиброгастроскопическим исследованием с морфологическими признаками в виде атрофии ворсин слизистой тонкой кишки, углубления гипертрофированных крипт, сужения криптального слоя, лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации собственной пластинки. Сероиммунологические тесты (anti-tTG-IgA и EMA-IgA) дали положительные результаты. Был выставлен диагноз целиакия, типичная форма. С тех пор придерживается аглютенной диеты, на фоне которой состояние улучшается, при ее нарушении отмечает диарею. Поступление в стационар связано с погрешностью в диете.

При осмотре: астенической конституции, рост 179 см, вес 52 кг, ИМТ 16 кг/м<sup>2</sup> (дефицит массы), кожа бледная, сыпь отсутствует. По органам грудной клетки без особенностей. Живот умеренно вздут, урчание по ходу кишечника, зон болезненности не определяется.

Проведено обследование: общие анализы крови и мочи без изменений, в биохимическом анализе крови отмечена гипопропротеинемия 63 г/л, снижение концентрации холестерина 2,9 ммоль/л. При копрологическом исследовании выявлено большое количество жирных кислот и мыл.

Проведено лечение: строгое соблюдение аглутеновой диеты, ферментные препараты мезим форте, креон во время еды. Состояние больного улучшилось: уредился разжиженный стул, исчезла тошнота, метеоризм, улучшился аппетит. Выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога.

## Обсуждение

Массовые серологические исследования с последующим гистологическим изучением дуоденальных биоптатов у лиц с положительными серологическими тестами показали, что частота глютеновой целиакии достигает в Европе 1:152-1:300 человек, в США – 1:250 человек. Смертность среди больных с нелеченной целиакией составляет 10-30%, в то время как при адекватном лечении – строгой аглутеновой диете – она снижается до 0,4% [1, 2]. Целиакия – генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Генетическая предрасположенность четко прослеживается в семьях больных, среди родственников пациента частота возникновения целиакии составляет 10%, конкордантность однояйцевых близнецов по данному заболеванию – 70% [3]. Генетическая информация реализуется только при пероральном приеме глиаина. В связи с генетически детерминированным дефицитом специфических ферментов аминокатаз в кишечнике не происходит полного расщепления глютена, в состав которого входит глиадин. Патогенное воздействие глиаина у лиц, предрасположенных к целиакии, заключается в повреждающем воздействии на слизистую оболочку тонкой кишки, которое приводит к атрофии и тяжелому нарушению всасывания. Повреждающее действие глиаина реализуется через межэпителиальные Т-лимфоциты и защитные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Т-лимфоциты слизистой оболочки узнают только те пептиды глиаина, которые обладают свойствами антигенов. Узнавание антигена ведет к повышению продукции цитокинов и антител, которые через ряд промежуточных реакций и образование иммунных комплексов вызывают повреждение, а затем и атрофию слизистой оболочки тонкой кишки с укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт. Эпителий, выстилающий ворсинки, уплощен, обильно инфильтрирован внутриэпителиальными лимфоцитами. Также определяется выраженная инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Поврежденные зрелые энтероциты замещаются на малодифференцированные, что приводит к уменьшению всасывающей поверхности тонкой кишки и к нарушению абсорбции питательных веществ с типичными клиническими последствиями [4].

Заболевание начинает проявляться в младенческом возрасте, когда в рацион включаются продукты, изготовленные из пшеницы, ржи, ячменя, овса (например, манная, овсяная каша и др.). Далее при отсутствии лечения симптомы глютеновой энтеропатии усиливаются в периоде детства, а в юности уменьшаются, но в возрасте 30-40 лет снова возобновляются. У многих пациентов симптомы заболевания могут быть выражены очень незначительно. Поэтому заболевание в детском и юношеском возрасте не распознается, и диагноз впервые ставится только в среднем или пожилом возрасте. Наиболее характерными клиническими симптомами глютеновой энтеропатии являются диарея и метеоризм. Диарея при значительном поражении кишечника (особенно при тяжелом течении заболевания) проявляется частым, до 10 и более раз в сутки, и обильным водянистым или полуоформленным, светло-коричневым стулом. Довольно часто кал пенистый или мазевидный, содержит большое количество непереваренного жира со зловонным запахом. Метеоризм сопровождается ощущением распирания, вздутия живота и сопровождается отхождением большого количества зловонных газов. У многих больных метеоризм не уменьшается даже после дефекации. Симптомы, обусловленные развитием синдрома малабсорбции: похудание, задержка роста и физического развития детей, нарушение белкового обмена (вплоть до гипопропротеинемических отеков), нарушение липидного и углеводного обмена, нарушение обмена кальция, анемия (железодефицитная и В12-дефицитная), нарушение функции эндокринных желез, полигиповитаминоз, миокардиодистрофия. Для взрослых пациентов характерно скрытое атипичное течение заболевания. Каких-либо специфических физикальных симптомов обычно не выявляется. Отмечается низкорослость, снижение аппетита, атрофия мышц, сухость и бледность кожи, афтозный стоматит, проявления герпетического дерматита Дюринга – папуловезикулезная сыпь с выраженным зудом, которая наблюдается преимущественно на разгибательной поверхности конечностей, туловище, шею, волосистой части головы. У 10% больных целиакией наблюдаются неврологические симптомы, которые могут быть как начальными проявлениями, так и осложнениями глютеновой энтеропатии. Возможно развитие церебральной атаксии, нейропатии (наиболее часто у больных с целиакией развивается хроническая дистальная симметричная нейропатия с преобладанием сенсорных нарушений и моторная нейропатия с мононевритами), эпилепсия, головная боль. Также на фоне глютеновой энтеропатии высок риск развития депрессии (встречается приблизительно у каждого третьего больного целиакией). Часто целиакия сочетается с такими заболеваниями аутоиммунной природы,

как сахарный диабет 2 типа (2-16% случаев), тиреоидит (3-5%), первичный билиарный цирроз (6-7%), аддисонова болезнь (1%), селективный дефицит IgA (8-19%), синдром Шегрена (15%). Наличие целиакии сопряжено с повышенным риском развития некоторых онкологических заболеваний (в 5-7 раз повышен риск неходжкинских лимфом, в 24-40 раз – лимфом желудочно-кишечного тракта), причем имеются данные, что своевременное назначение аглютеновой диеты позволяет не только снизить тяжесть проявлений самой целиакии, но и предотвратить развитие ассоциированных с ней заболеваний [5].

Глютеновая энтеропатия может иметь следующие клинические варианты течения: типичная форма (развитие болезни в раннем детстве с диареей с полифекацией и стеатореей, анемией, нарушением обмена, присущем синдрому нарушенного всасывания 2 или 3 степени тяжести); торпидная (рефрактерная) форма (тяжелое течение, отсутствие эффекта от обычного лечения, в связи с чем необходимо применение глюкокортикоидных гормонов); латентная форма (субклиническое течение, клиническая манифестация во взрослом или даже в пожилом возрасте); потенциальная целиакия (данная форма имеет отношение к родственникам больных, у которых слизистая оболочка тонкой кишки может быть нормальной, но повышено содержание интраэпителиальных лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием, в крови определяются специфические для целиакии антитела); малосимптомная (стертая) форма (изменения в слизистой оболочке тонкой кишки могут ограничиваться поражением короткого участка, единственными проявлениями могут быть внекишечные манифестации генетического и аутоиммунного генеза, в сыворотке крови выявляются антиэндомизиальные антитела – предшественники возможной эволюции развития тяжелой глютенной энтеропатии) [2, 5].

Точный диагноз целиакии можно установить только с помощью биопсии тонкой кишки. Характерные морфологические изменения наблюдаются не только в тощей кишке, но и в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки. Для активного выявления глютенной целиакии в группах повышенного риска применяют иммунологические методы. В крови определяют антиглиадиновые антитела – классический серологический маркер целиакии, однако в настоящее время использование этого теста не рекомендуется из-за низкой чувствительности и специфичности (70-80%) [5, 6]. Современная серологическая диагностика целиакии основана на обнаружении антител к тканевой трансглутаминазе и/или эндомизиальных антител. Всем пациентам, у которых обнаруживают повышенные концентрации антител, проводят морфологическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки. Обязательные лабораторные исследования: иммуноферментное определение серологических маркеров целиакии – антиглиадиновых антител (АГА IgA и IgG), эндомизиальных антител (ЭМА IgA), антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA); общие анализы крови и мочи; общий белок и белковые фракции; глюкоза и электролиты крови; иммунограмма; печеночные и почечные пробы; группа крови и резус-фактор; копрограмма; повторные посевы кала на патогенную микрофлору и исследование на наличие яиц глистов. Чувствительность anti-tTG-IgA в диагностике целиакии составляет 91-97%, специфичность близка к 100% [6]. Обязательные инструментальные методы диагностики: ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов, взятых из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки – «золотой» стандарт диагностики – должен проводиться во всех случаях для верификации диагноза; ирригоскопия; УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы. Морфологическая диагностика целиакии основывается на обнаружении признаков двух параллельно происходящих в слизистой оболочке тонкой кишки процессов: атрофии и воспаления. Атрофия слизистой оболочки носит гиперрегенераторный характер и проявляется, наряду с укорочением и утолщением ворсинок, удлинением (гиперплазией) крипт. Для диагностики целиакии важное значение имеет изменение отношения высоты ворсинки к глубине крипты, которое в норме составляет не менее 2:1 [7]. Оценить это соотношение возможно лишь в случае правильной ориентации гистологического препарата [8], критерием репрезентативности которого является наличие как минимум трех рядом расположенных продольно срезанных ворсинок и крипт. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки включает два компонента: инфильтрацию поверхностного эпителия лимфоцитами и лимфо-плазмодитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. Нормальное содержание межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в эпителии ворсинок тонкой кишки не превышает 30 на 100 эпителиоцитов. Повышение содержания МЭЛ в ворсинках, или интраэпителиальный лимфоцитоз, – типичное гистологическое проявление целиакии [7, 8]. Инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами – самое раннее гистологическое изменение при глютенной энтеропатии (Marsh I). Первое проявление гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки – удлинение крипт (гиперпластическая стадия целиакии Marsh II). На этой стадии отношение длины ворсинки к глубине крипты уменьшается до 1:1. Параллельно с удлинением крипт происходит расширение ворсинок. Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется. В последующих (атрофических) стадиях целиакии происходит постепенное укорочение и расширение ворсинок параллельно с углублением крипт (Marsh IIIA) вплоть до полного исчезновения ворсинок (Marsh IIIC). В таких случаях строение слизистой оболочки тонкой кишки напоминает толстую кишку.

В 1990 г. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) разработало критерии установления определенного диагноза целиакии, которые стали выглядеть следующим образом [8]: 1) анамнез и клинические проявления, соответствующие целиакии; 2) результаты серологических скрининговых тестов, соответствующие целиакии; 3) гистологические находки, соответствующие целиакии (атрофия слизистой оболочки); 4) явный клинический и серологический ответ на аглютеновую диету; 5) возраст пациента более 2 лет; 6) исключение других клинических состояний, которые могут имитировать целиакию. При типичных для целиакии серологических и гистологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютеновую диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться. Однако Британское гастроэнтерологическое общество продолжает рекомендовать выполнение повторного гистологического исследования спустя 4-6 месяцев от начала соблюдения аглютеновой диеты, поскольку такое подтверждение диагноза более надежно [8]. Гистологическое исследование в динамике остается обязательным для бессимптомных или малосимптомных пациентов, когда нельзя оценить клинический ответ, а также в случаях серонегативного заболевания.

Дифференциальный диагноз проводят с тропической спру, непереносимостью белков молока и сои, с гипогаммаглобулинемической и коллагеновой спру, а также с неклассифицируемой целиакией, с лимфомой тонкой кишки и средиземноморской лимфомой (болезнью тяжелых цепей).

Основным методом лечения глютеновой целиакии является строгое пожизненное соблюдение аглютеновой диеты. Следует обратить внимание, что при глютеновой целиакии отсутствует непосредственная зависимость между употреблением хлеба и злаков и характером стула, поэтому больные никогда не связывают развитие заболевания с непереносимостью хлеба. Повреждающее действие глютена может быть выявлено только по степени атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и их восстановления при тщательном соблюдении диеты, лишенной глютена. Больному запрещается употреблять в пищу пшеницу, рожь, ячмень и все продукты, которые могут содержать эти злаки даже в ничтожно малых дозах. Основу пищевого рациона составляют рис, гречиха, картофель, соевые бобы, кукуруза. Овес и продукты из него допускаются, ограничение их употребления во многих рекомендациях обусловлено тем, что при приготовлении стандартным промышленным способом муки и продуктов из нее происходит загрязнение пшеничным глютеном. Пациент должен быть хорошо информирован о том, что даже незначительная и единичная погрешность в диете приводит к прогрессированию заболевания, которое не имеет ярких клинических проявлений. Особое внимание должно уделяться так называемому скрытому глютену, который может входить в состав различных биологических добавок, медикаментов. Если у больного с целиакией наблюдается лактозная недостаточность, то он должен ограничить прием молочных продуктов [9]. При симптоматической медикаментозной терапии применяют антидиарейные средства. Лечение диареи должно быть комплексным, воздействующим на все основные патогенетические механизмы ее возникновения и основную этиологическую причину заболевания. Антибактериальная терапия назначается с целью восстановления эубиоза кишечника. Предпочтение отдается препаратам, не нарушающим равновесия микробной флоры в кишечнике. По показаниям применяются препараты железа, фолиевой кислоты, при ферментной недостаточности показана заместительная терапия (ферментные препараты). Для профилактики остеопороза назначают препараты кальция и витамин D, по показаниям – бифосфонаты и кальцитонин. При тяжелом течении заболевания или при отсутствии клинико-морфологических изменений на фоне строгой аглютеновой диеты на протяжении более 6 месяцев показано применение глюкокортикостероидов (средняя терапевтическая доза составляет 7,5-20 мг преднизолона в день). По показаниям используют парентеральное питание, коррекцию водно-электролитного баланса, внутривенное введение альбумина [10].

## Заключение

Таким образом, диагноз целиакии основан на результатах специальных методов исследования (дистальной дуоденальной биопсии, сероиммунологических тестов), проведение которых требует от врача знания различных вариантов клинической картины, а также заболеваний и состояний, ассоциированных с высоким риском развития целиакии. Эффективное выявление лиц, страдающих целиакией, реально лишь при условии высокой настороженности как клиницистов, так и эндоскопистов в отношении возможного наличия данного заболевания.



### Список литературы

1. Горгун Ю.В., Портянко А.С. Клинико-морфологическая диагностика целиакии // Мед.новости. – 2007. - №10. – С. 31-35.
2. Abdulkarim A.S., Murray J.A. Review article: the diagnosis of coeliac disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N17. – P. 987-995.
3. Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease // Tissue Antigens. – 2004. – N63. – P. 562-567.
4. Dieterich W., Esslinger B., Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2003. – N132. – P. 98-108.
5. Catassi C., Fanciulli G., D'Appello A.R. et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – N35. – P. 732-736.
6. Tesei N., Sugai E., Vazquez H. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N17. – P. 1415-1423.
7. Vjero K., Martucci S., Alvisi C. et al. Defining a proper setting for endoscopy in coeliac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – N15. – P. 675-678.
8. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // Gastroenterology. – 2001. – N120. – P. 636-651.
9. Thompson T. Oats and the gluten-free diet // J. Am. Diet. Assoc. – 2003. – N103. – P. 376-379.
10. Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon // N. Engl. J. Med. – 2003. – N348. – P. 2568-2570.

УДК 612.621.3.018-053.2:611.013

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕВОЧЕК В ОНТОГЕНЕЗЕ

Г.Н. Федоров

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

В статье представлены и проанализированы данные изменения состояния эндокринной системы девочек в различные периоды онтогенеза в интервале 2-16 лет. Предложен индивидуальный подход для оценки состояния эндокринной системы в зависимости от возраста девочек с учетом биологически значимого коридора ее оптимальной функции.

*Ключевые слова:* девочки, гормоны, онтогенез

GIRL HORMONAL ACTIVITY STATUS IN ONTOGENESIS

G.N. Fedorov

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

GIRL HORMONAL ACTIVITY STATUS IN ONTOGENESIS

G.N. Fedorov

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

The article represents the analysis of the endocrine system function in young girls (2-16 years old) in different periods of ontogenesis. To provide an individual diagnostic approach to assess the endocrine system condition certain studies to determine the level of hormones in the peripheral blood have been performed.

*Keywords:* girls, hormones, ontogenesis

В развитии эндокринной системы (ЭС) выделяют 3 основных [2] периода: нейтральный (1-7 лет), препубертат (8-11 лет) и пубертат (12-15 лет). Учитывая безусловную важность гормонов в становлении многих функциональных систем организма, необходимо иметь реальную картину об их концентрациях в сыворотке крови на всех, без исключения, этапах развития ребенка, а не только в «критические» периоды или интервалы времени, охватывающие десятилетия, т.е. когда средние уровни их концентрации указаны для возрастного интервала с 5 до 15 и более лет. Например, от правильной оценки уровней гормонов, участвующих в формировании репродуктивной сферы девочек, зависят не только потенциальные лечебные мероприятия, но и план их дальнейшей реабилитации.

С целью оценки функциональной активности эндокринной системы у девочек в различные периоды онтогенеза (2-16 лет) выполнены исследования по определению содержания гормонов в периферической крови.

Гормональный профиль у девочек в нейтральном периоде онтогенеза (2-7 лет)

При анализе показателей уровней гормонов у детей в возрасте 2-7 лет установлена различная их динамика выработки, прежде всего, для ТТГ, ФСГ, ЛГ и кортизола, которые были достоверно выше у девочек по отношению к средним возрастным показателям (табл. 1,  $p<0,05$ ).

При изучении изменения содержания гормонов с интервалом в один год установлено, что у девочек в возрасте 2-4 лет уровень кальцитонина был максимальный (табл. 2, группы 1, 2 и 3, 4, 5,  $p<0,05$ ), а с пяти лет отмечался пик функциональной активности надпочечников, паращитовидных желез поджелудочной железы и соответственно выработки кортизола, паратгормона и инсулина (табл. 2, для всех случаев  $p<0,05$ ), а также секреторной функции гипофиза, что проявлялось ростом уровней ФСГ и ЛГ с пиком их выработки в возрасте 7 лет (табл. 2, группы 3-4, 4-5,  $p<0,05$ ). Уровень секреции ТТГ достигал максимума также в возрасте 5 и 7 лет (табл. 2, группы 1, 2 и 3, 4 и 5,  $p<0,05$ ) при относительно стабильной выработке  $T_4$ , эстрогенов, андрогенов, АКТГ и СТГ в возрастной динамике (табл. 2,  $p>0,05$ ).

Таблица 1. Гормональный профиль у девочек в нейтральном периоде развития

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Девочки 2-7 лет, (n=42)	Дети обоего пола 2-7 лет, (n=98)
АКТГ, пг/мл	12,96±3,56	13,36±0,65
Кортизол, нмоль/л	299,65±27,33*	284,11±15,71
Инсулин, мкМЕ/мл	4,36±0,98	5,28±0,71
Кальцитонин, пг/мл	10,69±0,63	10,97±0,42
Паратгормон, пг/мл	15,85±1,87	15,30±1,06
ФСГ, МЕ/л	2,93±0,36*	1,96±0,20
ЛГ, МЕ/л	2,45±0,19*	1,93±0,16
ПрЛ, мМЕ/л	132,23±30,75	134,72±24,56
Прогестерон, нмоль/л	0,77±0,23	0,60±0,05
Тестостерон, нмоль/л	0,62±0,19	0,63±0,16
T <sub>3</sub> общий, нмоль/л	1,29±0,32	1,31±0,05
T <sub>4</sub> свободный, пг/мл	10,0±0,50	9,88±0,33
ТТГ, мМЕ/л	2,17±0,38*	1,61±0,13
СТГ, нмоль/л	3,28±0,87	3,21±0,63

Примечание: \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .

#### Центильное распределение уровней гормонов у девочек в нейтральном периоде онтогенеза. Оценка функциональной активности эндокринной системы

В практическом здравоохранении для оценки физического развития детей часто применяют таблицы стандартов центильного типа. Используя указанные таблицы, определяют положение каждого антропометрического показателя в одной из центильных зон или «коридоров». При этом возможны следующие варианты распределения показателей выборки [3].

«Коридор» №1, (до 3 центиля)	Область «очень низких величин» встречается не чаще 3%. Ребенку с таким уровнем развития показано специальное консультирование и обследование.
«Коридор» №2, (от 3 до 10 центиля)	Область «низких величин», встречается у 7% здоровых детей. Показано консультирование и обследование при наличии других отклонений в состоянии здоровья или развития.
«Коридор» №3, (от 10 до 25 центиля)	Область величин «ниже среднего», свойственных 15% здоровых детей данного пола и возраста.
«Коридор» №4, (от 25 до 75 центиля)	Область «средних» величин, свойственных 50% здоровых детей, наиболее характерна для данной возрастно-половой группы.
«Коридор» №5, (от 75 до 90 центиля)	Область величин «выше среднего» величин, свойственных 15% здоровых детей.
«Коридор» №6, (от 90 до 97 центиля)	Область «высоких» величин, свойственных 7% здоровых детей. Медицинское решение зависит от существа признака и состояния других органов и систем.
«Коридор» №7, (более 97 центиля)	Область «очень высоких» величин, свойственных не более чем 3% здоровых детей. Велика вероятность патологии, поэтому требуется консультирование и обследование.

Каждый измеряемый у ребенка признак (длина тела, масса тела, окружность груди) должен быть сравнен со значением в центильной таблице норм и «помещен» в соответствующий биологический «коридор». Если величина длины тела ребенка находится в зоне 1, следует

рассматривать этот показатель как очень низкий, в зоне 2 – низкий, в зоне 3 – ниже среднего, в зоне 4 – средний, в зоне 5 – выше среднего, в зоне 6 – высокий, в зоне 7 – очень высокий. Аналогично оценивают массу тела и т.п.

Таблица 2. Динамика изменения гормональных показателей у девочек в нейтральном периоде онтогенеза

НОМЕР ГРУППЫ	1	2	3	4	5
ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ	2-3 года, (n=8)	4 года, (n=7)	5 лет, (n=6)	6 лет, (n=7)	7 лет, (n=14)
АКТГ, пг/мл	14,96±3,28	15,43±8,27	12,56±5,31	11,16±1,26	12,86±2,73
Кортизол, нмоль/л	171,94±29,40	243,98±48,15	416,60±89,54*	363,25±48,51	241,88±34,77
Инсулин, мкМЕ/мл	4,17±1,61	4,68±1,43	6,39±1,24*	3,52±0,78	4,88±0,71
Кальцитонин, пг/мл	13,58±0,90*	12,31±0,98*	8,96±0,45	9,16±1,32	9,87±0,28
Паратгормон, пг/мл	10,59±1,23	12,68±1,76	17,56±1,63*	14,91±1,92	15,24±1,74
ФСГ, МЕ/л	0,52±0,14	0,43±0,11	0,97±0,23	2,27±0,41*	3,31±0,35**
ЛГ, МЕ/л	0,25±0,09	0,32±0,07	0,45±0,09	2,31±0,37*	3,08±0,32**
ПрЛ, мМЕ/л	87,38±23,48	89,47±27,12	108,54±36,78	129,97±30,62*	165,5±32,67**
Прогестерон, нмоль/л	0,47±0,15	0,51±0,26	0,62±0,21	0,54±0,16	0,79±0,21
Тестостерон, нмоль/л	0,52±0,22	0,48±0,18	0,68±0,23	0,57±0,18	0,81±0,21
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	1,17±0,16	1,18±0,27	1,31±0,32	1,14±0,21	1,35±0,10*
T <sub>4</sub> своб., пг/мл	8,69±0,92	9,17±0,38	9,51±0,57	10,89±0,24	10,45±0,58
ТТГ, мМЕ/л	1,38±0,25	1,06±0,24	1,13±0,36	1,32±0,27	2,36±0,21**
СТГ, нмоль/л	2,98±0,57	3,27±0,61	3,98±1,01	3,18±0,62	3,57±0,49

Примечание:\* – различия достоверны по отношению к предыдущей возрастной группе при  $p < 0,05$ . \*\* – различия достоверны между группами 1, 2, 3, 4 и 5 при  $p < 0,05$

Учитывая, что гормоны прямо или опосредованно участвуют в процессах адаптации, преодоления последствий действия на организм факторов стресса, прежде всего, в раннем возрасте, важно знать, на каком уровне физиологических возможностей при этом находится ЭС. При анализе центильного распределения уровней гормонов, на наш взгляд, достаточно точно можно оценить функциональное состояние ЭС. Напомним, что анализируемые нами показатели уровней гормонов подчинялись закону нормального распределения величин, т.е. в интервал от  $M-s$  до  $M+s$  попадали свыше 68,3% всех результатов, а в интервал от  $M-2s$  до  $M+2s$  95,5% всех результатов.

Значения, находящиеся в интервале 3-25 перцентиль, т.е. величины, интерпретируемые как очень низкие (3%), низкие (7%) и ниже среднего (15% здоровых детей) соответствовали, на наш взгляд, процессу «истощения» ЭС, а значения величин уровней гормонов выше среднего (15%), высокие (7%) и очень высокие (3% здоровых детей) т.е. находящихся в интервале с 75 до 97 перцентилей отображали «напряженные» ее функции. Значения уровней гормонов между 25 и 75 перцентилем соответствовали оптимальной функциональной активности желез внутренней секреции детей.

В анализе мы отказались от использования коридоров до 3 и свыше 97 перцентилей в оценке функционального состояния ЭС девочек, так как в них входили единичные случаи наблюдений. Кроме того, уровни гормонов, лежащие ниже 3 (очень низкие показатели) или выше 97 перцентилей (очень высокие показатели) уже сами по себе указывали на наличие нарушений в

функции ЭС, требующих повышенного внимания эндокринолога. Тем не менее, не исключена возможность, что показатели до 25 и выше 75 перцентиля имели место у детей соответственно, с затянувшимися или бурно стартовавшими процессами становления отдельных звеньев ЭС в различные периоды онтогенеза.

Девочки имели для большинства гормональных показателей оптимальную функцию в 53,11±2,21% случаев, «напряжение» в 22,9±1,33% и «истощение» функции ЭС в 23,9±1,21% случаев. Однако для ТТГ, АКТГ и кортизола к зоне напряжения функции ЭС относилось значительно большее количество девочек (27,8±1,23%; 37,9±1,31% и 25,9±0,98% соответственно,  $p<0,05$ ). Формирование отрицательной обратной связи в гипофизарно-тироидной системе девочек, на наш взгляд, наступало к 7 годам, когда на двукратное повышение уровня ТТГ щитовидная железа отвечала выбросом достоверно большего количества тироидных гормонов (табл.2, группа 5,  $p<0,05$ ), а не к 8-9 годам, как считают некоторые авторы [2].

Для гонадотропной функции ЭС в нейтральном периоде отмечалась иная направленность процессов: 30,4±1,47% детей относились к зоне «истощения» функции гипофизарно – гонадальной системы (табл. 3,  $p<0,05$ ). Наиболее вероятно, что это было вызвано тем фактом, что у девочек в возрасте 2-4 лет процессы синтеза и секреции гонадотропинов носили спонтанно низкий характер, что отмечают и другие исследователи [2]. Однако для всего нейтрального периода, как мы показали выше, уровни гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ у девочек имели относительно высокие значения (табл. 1,  $p<0,05$ ). Возможно, уже в периоде раннего и первого детства гонадолиберины у девочек и, соответственно, гонадотропины секретируются в импульсном режиме. Подобного мнения придерживаются многие исследователи, получившие подтверждение этому тезису для ЛГ в эксперименте и более чем у 50% детей старшей возрастной группы препубертата [7]. Однако относительно высокое соотношение ФСГ/ЛГ и низкое содержание прогестерона свидетельствовали о малой функциональной активности гонад, отсутствии их регуляторного влияния на гипофиз, что и соответствовало нейтральному периоду детства [1, 2].

Таблица 3. Центильное распределение значений уровней гормонов у девочек (n=42) в нейтральном периоде онтогенеза

Центили	АКТГ	Кортизол	Инсулин	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	ТТГ	ФСГ	ЛГ	Прл	Тестостерон	Прогестерон	Паратгормон	Кальцитонин	СТГ
5	8,1	142,5	0,3	0,9	7,1	0,8	0,8	0,02	47,2	0,2	0,2	7,0	6,9	0,1
10	8,2	147,0	0,5	0,9	7,2	1,1	0,8	0,06	49,8	0,3	0,4	8,2	8,0	1,9
25	11,2	198,6	2,1	1,0	8,1	1,1	1,8	1,7	96,1	0,6	0,5	10,5	8,9	2,5
50	12,6	259,6	3,2	1,3	9,2	1,7	2,6	2,4	138,4	0,7	0,5	14,4	10,0	3,2
75	13,8	398,2	7,3	1,5	11,3	3,0	3,9	4,5	182,7	0,8	0,5	19,4	13,5	3,8
90	17,1	492,6	9,4	1,7	14,3	3,9	4,8	5,3	344,8	0,8	2,2	25,6	15,7	4,1
95	24,4	612,4	9,6	1,8	14,6	4,1	6,0	5,3	652,8	0,8	2,5	42,3	16,0	5,0

Примечание: значения уровней гормонов округлены с точностью до 0,1

Высокую активность коры надпочечников у девочек в данный возрастной период можно объяснить, вероятно, «внутринадпочечниковым» действием кортизола, вызывающим повышение активности 17-20-десмолазы и сульфатазы с одновременным уменьшением 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы. Считают, что это происходит благодаря особенностям кровоснабжения надпочечников (ток крови осуществляется от коры к мозговому слою и слабый кровоток в сетчатой зоне), в которых после каждого импульсного выброса АКТГ клетки подвергаются действию кортизола в высокой концентрации и в течение длительного периода времени, что может индуцировать морфологические и функциональные эффекты, ведущие в конечном итоге к увеличению содержания ДЭА и ДЭА-с. Клинически эти процессы проявляются адренархе [2].

Таким образом, предложенные возрастные (с интервалом в год) показатели уровней гормонов для девочек в нейтральном периоде их развития (2-7 лет), обеспечивают более точную индивидуальную оценку состояния ЭС по сравнению с разработанными и внедренными в РФ гормональными нормами, охватывающими большие возрастные интервалы (2-15 лет, 5-15 лет и т.д.). Кроме того, использование центильных таблиц распределения уровней гормонов для оценки состояния ЭС позволяет своевременно, на донозологическом уровне определить возможные нарушения ее функционального состояния, особенно режима «истощения» ЭС, когда промедление со стороны педиатра и эндокринолога могут привести к непоправимым нарушениям в системе регуляции гомеостазом.

## Гормональный профиль у девочек в препубертатном периоде онтогенеза (8-11 лет). Оценка функциональной активности эндокринной системы

У девочек в препубертате отмечался достоверно высокий уровень ФСГ и нарастала выработка прогестерона по отношению к средним показателям у детей (табл. 4,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Гормональный профиль у девочек в препубертате

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Девочки, (n=42)	Дети обоего пола, (n=99)
АКТГ, пг/мл	14,79±0,78	15,9 ±0,75
Кортизол, нмоль/л	245,35±15,58	254,0 ±15,4
Инсулин, мкМЕ/мл	7,16±1,65	7,03 ±1,40
Кальцитонин, пг/мл	9,27±0,74	10,40 ±1,0
Паратгормон, пг/мл	10,51±2,84	11,7 ±2,30
ФСГ, МЕ/л	1,88±0,21*	1,40 ±0,15
ЛГ, МЕ/л	0,95±0,16	0,75±0,12
ПрЛ, мМЕ/л	134, 59±23,74	144,60 ±22,0
Прогестерон, нмоль/л	0,77±0,15*	0,59 ±0,12
Тестостерон, нмоль/л	0,23±0,05*	0,60±0,05
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	1,56±0,35	1,50 ±0,20
T <sub>4</sub> своб.,пг/мл	11,77±2,79	12,34 ±1,60
ТТГ, мМЕ/л	2,17±0,88	1,96±0,50
СТГ, нмоль/л	1,93±0,49	1,91 ±0,43

Примечание: \* – различия в группах достоверны при  $p < 0,05$

Эти факты подтверждают предназначение возрастного периода – препубертата, как завершающего в формировании гипофизарно-гонадалных связей и играющего роль пускового механизма для секреции эстрогенов у девочек, в результате чего активируются процессы остеогенеза по соответствующему половому типу. Кроме того, у девочек отмечался низкий уровень тестостерона и отсутствие различий в содержании ТТГ, ЛГ и кортизола, выявлявшиеся в нейтральном периоде.

Более «тонкую» оценку секреторной активности ЭС у девочек препубертатного периода можно получить, рассматривая динамику изменения уровней гормонов через интервал, равный одному году (табл. 5).

Таблица 5. Динамика изменения гормональных показателей у девочек в препубертате

НОМЕР ГРУППЫ	1	2	3	4
ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ	8 лет (n=6)	9 лет (n=10)	10 лет (n=14)	11 лет (n=12)
АКТГ, пг/мл	11,02±1,17*	13,34±1,67	15,87±1,86	16,97±1,46
Кортизол, нмоль/л	349,63±53,43*	296,62±32,43	225,92±17,55	232,55±21,86
Инсулин, мкМЕ/мл	5,89±1,38	7,02±1,41	12,29±3,45**	4,76±0,71
Кальцитонин, пг/мл	9,43±1,58	8,89±1,76	9,87±1,09	10,32±1,68
Паратгормон, пг/мл	10,51±1,16	11,89±1,21	10,45±1,56	12,02±2,01
ФСГ, МЕ/л	3,63±0,47*	1,47±0,33	1,20±0,20	1,97±0,31
ЛГ, МЕ/л	2,11±0,15*	0,52±0,19	0,66±0,23	0,85±0,22
ПрЛ, мМЕ/л	137,87±28,86	131,56±25,83	137,98±20,97	118,56±10,34
Прогестерон, нмоль/л	1,74±0,63*	0,51±0,07	0,39±0,09	0,33±0,04
Тестостерон, нмоль/л	0,59±0,09*	0,34±0,04	0,15±0,03	0,21±0,04
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	1,79±0,09	1,15±0,06	1,72±0,07	1,38±0,11
T <sub>4</sub> свободн., пг/мл	11,34±1,21	8,08±0,35	12,99±0,71**	11,61±0,75
ТТГ, мМЕ/л	1,73±0,18	0,85±0,12	2,78±0,31**	1,38±0,18
СТГ, нмоль/л	2,52±0,61	1,69±0,52	1,73±0,89	2,17±0,48

Примечание: \* – различия в группе детей достоверны при  $p < 0,05$ .

\*\* – различия в группе детей достоверны при  $p < 0,05$

Оказалось, что у 8-летних девочек пик содержания кортизола соответствовал самому низкому уровню содержания АКТГ в данной возрастной интервале (табл. 5, группы 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4,  $p < 0,05$ ), что подтверждает становление гипоталамико-адренальной оси с прямым и обратным механизмом регуляции синтеза и секреции гормонов. В этом же возрасте наблюдался пик выработки гонадотропинов – ФСГ и ЛГ, а также прогестерона и тестостерона (табл. 5, группы 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4,  $p < 0,05$ ), что указывает, с одной стороны, на факт формирования взаимоотношений в системе гипоталамико-адренальной, а с другой – присоединение андрогенов для участия в метаболических процессах растущего организма девочек. Оказалось, что восьмилетний возраст у девочек являлся как бы предстартовым, гормонально активным, что, возможно, важно с точки зрения перmissive и синергического эффектов гормонов на клетки-мишени, подготавливающих почву для генерального процесса – ростовому взрыву и формированию репродуктивной сферы. Необходимо подчеркнуть, что, если у восьмилетних девочек уровень СТГ еще достаточно высок (почти в 1,5 раза выше, чем у девочек в 10 лет, табл. 5, группы 1 и 3,  $p < 0,05$ ), то в 10 лет наблюдался пик тиреоидных гормонов ( $T_4$  и ТТГ, табл. 5, группа 3,  $p < 0,05$ ), которые, по-видимому, обеспечивают активную в данный период дифференцировку большинства органов и тканей и на длительное время становятся основными гормонами – регуляторами анаболических и метаболических процессов в растущем организме детей. Это предположение подкрепляется и высоким уровнем инсулина у девочек в возрасте 10 лет, который вырос более чем в два раза по отношению к детям 8 лет (табл. 5,  $p < 0,05$ ). Все это происходило на фоне достаточно стабильных уровней паратгормона в возрастной динамике наблюдения.

Нами выявлена еще одна закономерность выработки гормонов у девочек, а именно: с 9-летнего возраста отмечался спад секреции ЛГ (при сохраняющемся уровне ФСГ), а затем постепенное, медленное нарастание его концентрации к 11 годам, что, вероятно, и является истинным адренархе и согласуется с данными литературы [8]. Биологический смысл адренархе заключается в том, что высокий уровень андрогенов и глюкокортикоидов, продуцируемых корой надпочечников, служит своеобразной блокадой для начала функционирования гипоталамического индуктора в еще не созревшем, с точки зрения физических параметров, детском организме. Снятие этой блокады, «как поворот ключа» запускает в действие готовую во всех звеньях к этому моменту репродуктивную систему [2]. Данные процессы протекают при достаточно низких концентрациях СТГ в 9 и 10 лет, восстанавливающихся к 11 годам.

Таким образом, ростовые процессы с 8 до 11 лет у девочек обусловлены, прежде всего, функциональной активностью ЩЖ и уровнем тиреоидных гормонов.

При анализе центильного распределения гормональных показателей в препубертатном периоде развития у девочек примерно одинаковое количество детей ( $52,6 \pm 3,86\%$ ) относились к категории оптимальной функции ЭС (25-75 перцентили),  $22,6 \pm 3,21\%$  – к зоне «напряжения» (75-95 перцентили) и  $24,8 \pm 3,45\%$  – к зоне «истощения» функции (5-25 перцентили) (табл. 6).

Таблица 6. Центильное распределение гормональных показателей девочек в препубертате

Центили	АКТГ	Кортизол	Инсулин	$T_3$	$T_4$	ТТГ	ФСГ	ЛГ	ПрЛ	Тестостерон	Прогестерон	Паратгормон	Кальцитонин	СТГ
5	8,4	131,2	2,7	0,9	7,6	0,8	0,6	0,02	49,9	0,01	0,2	6,8	6,7	0,1
10	9,3	146,2	2,8	1,0	7,8	0,9	0,6	0,3	71,8	0,1	0,2	8,0	8,0	1,5
25	10,4	178,0	4,6	1,3	8,8	1,0	0,9	0,3	99,3	0,1	0,3	10,0	9,1	2,0
50	16,1	221,1	5,5	1,7	12,7	1,8	1,5	0,5	145,1	0,2	0,3	13,5	10,9	2,3
75	17,6	322,7	7,8	1,8	13,8	2,3	2,4	1,6	193,2	0,3	0,4	16,2	14,2	2,8
90	18,4	370,0	12,2	1,9	14,5	3,5	3,9	2,4	225,2	0,5	1,8	19,0	16,0	3,1
95	18,8	426,4	21,8	2,0	15,2	4,1	4,7	2,7	229,3	0,7	2,4	22,5	17,0	3,7

Примечание: значения уровней гормонов округлены с точностью до 0,1

Для гормона  $T_3$  количество девочек, относившихся к зоне «напряжения» функции ЩЖ составляло до 29,2%, для  $T_4$  до 31,8%. Это, по-видимому, служит отражением специфики становления и стабилизации функции системы «гипоталамико-щитовидная железа» в препубертатном периоде, что, в конечном счете, и определяет характер регуляции прироста массо-ростовых показателей.

Следует подчеркнуть, что у девочек имели место существенные отличия в показателях гипоталамических гормонов. Для ПрЛ в зоне «напряжения» функции гипоталамико-адренальной системы находились 27,7% детей, тогда как для АКТГ 31,3% детей относились к зоне «истощения» функции гипоталамико-адренальной системы (табл. 9,  $p < 0,05$ ), что, возможно, связано с активацией стероидогенеза в надпочечниках и, прежде всего,

глюкокортикоидов, действующих по типу отрицательной обратной связи и снижающих общую секреторную активность гипофиза.

Таким образом, для препубертатного периода у девочек характерно повышение уровней гонадотропинов, ТТГ и прогестерона, причем содержание ФСГ превышало уровень ЛГ почти на всех сроках исследования в 2 раза и более, что служит лабораторным критерием, подтверждающим нормальное течение процессов созревания репродуктивной системы [2, 5].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что непосредственно перед возрастанием концентрации в сыворотке крови гонадотропных и половых гормонов происходят эпизодические их выбросы в кровяное русло и скачкообразное повышение концентрации. Это, по-видимому, и обуславливает значительный разброс в индивидуальных годовых показателях уровней гормонов, на фоне мало измененных средних значений их концентраций. Данный факт необходимо учитывать в клинической практике при комплексной оценке состояния здоровья ребенка, так как период функциональной перестройки желез внутренней секреции и накопление гормона в сыворотке крови начинается в разные сроки и имеет различную протяженность. Активация гонадотропной функции гипофиза начинается с фолликулостимулирующего эффекта и лишь затем – с лютеинизирующего. Кроме того, в развитии секреторной активности гонад существует такой период, когда энергичная стимуляция гонадотропинами (8 лет) не дает эффективного стероидогенеза. Подобные результаты говорят о неустойчивом характере секреции половых гормонов и подтверждают отсутствие обратной связи в регуляции функции гипофиза [8].

В итоге, регуляцию пластических и энергетических процессов ростово-массового скачка в препубертате осуществляют СТГ (через соматомедин С), инсулин, тиреоидные и половые гормоны путем формирования синергических эффекторных механизмов.

#### Гормональный профиль у девочек в пубертатном периоде развития (12-15 лет). Оценка функциональной активности эндокринной системы

За предшествующие периоды организм девочки подготовился к наступлению менархе, возраст которого в различных регионах мира колеблется от 12,5 до 13,5 лет [4]. Если рассматривать гормональное обеспечение пубертата у девочек исходя из сравнения их со средними возрастными значениями, то окажется, что у девочек имеют место низкие уровни концентрации АКТГ, инсулина, кальцитонина, тестостерона, свободного  $T_4$  (табл. 7,  $p<0,05$ ), на фоне высоких уровней ЛГ и  $T_3$  (таб. 7,  $p<0,05$ ).

Таблица 7. Гормональный профиль у девочек в возрасте 12-15 лет

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Девочки, (n=47)	Дети обоего пола, (n=80)
АКТГ, пг/мл	18,46±1,02*	19,65±1,48
Кортизол, нмоль/л	236,67±24,11	247,43±29,33
Инсулин, мкМЕ/мл	9,66±1,51*	12,04±1,87
Кальцитонин, пг/мл	18,81±0,77*	22,71±0,87
Паратгормон, пг/мл	10,39±5,37	11,47±4,38
ФСГ, МЕ/л	3,13±0,34	2,99±0,40
ЛГ, МЕ/л	2,76±0,48*	2,11±0,38
ПрЛ, мМЕ/л	231,81±44,72	214,64±45,21
Прогестерон, нмоль/л	2,84±0,96*	0,53±0,37
Тестостерон, нмоль/л	0,49±0,09*	7,24±0,65
$T_3$ общ., нмоль/л	1,35±0,49*	1,01±0,36
$T_4$ своб., пг/мл	9,53±2,52*	12,07±0,49
ТТГ, мМЕ/л	1,15±0,61	1,18±0,40
СТГ, нмоль/л	3,82±0,51	3,92±0,60

Примечание: \* – различия в группах достоверны при  $p<0,05$

Так ли это на самом деле и что же все-таки происходит к моменту менархе в ЭС девочек? Это удалось проследить только при анализе годовых изменений содержания гормонов в сыворотке крови девочек пубертатного периода развития (12-15 лет) и начального периода подросткового возраста (16 лет). Прежде всего к 13 годам отмечалось резкое нарастание уровней содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, ПрЛ и прогестерона (табл. 8,  $p<0,05$ ), которые непрерывно



повышались от года к году до конца пубертата. Мы специально исследовали содержание гормонов у девочек в возрасте 16 лет, чтобы установить характер начала изменения их содержания у подростков. Оказалось, что уровни гонадотропинов и прогестерона продолжали достоверно нарастать (табл. 8,  $p < 0,05$ ) и в 16 лет достигали концентраций, характерных для нижней границы базального уровня зрелой женщины [2, 4]. Аналогично поднимался уровень содержания кальцитонина, тогда как уровень паратгормона непрерывно снижался до 15-летнего возраста и достигал своего минимума к 16 годам (табл. 8,  $p < 0,05$ ). Уровень содержания инсулина был стабильным на всем протяжении пубертата, но резко падал у подростков. Начиная с 14 лет уровень тестостерона резко поднимался и держался примерно на одном уровне к концу пубертата и началу подросткового возраста (табл. 8,  $p < 0,05$ ). Уровень тироидных гормонов к менархе достоверно повышался и стабильно держался весь период пубертата и начала подросткового возраста, тогда как содержание СТГ было стабильным до 14 лет, но его уровень поднимался в 15 лет и оставался высоким в подростковом возрасте (табл. 8,  $p < 0,05$ ).

Таблица 8. Возрастная динамика изменения гормональных показателей у девочек в пубертате

НОМЕР ГРУППЫ	1	2	3	4	5
ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ	12 лет, (n=9)	13 лет, (n=8)	14 лет, (n=12)	15 лет, (n=9)	16 лет, (n=9)
АКТГ, пг/мл	16,89±1,73	17,42±2,15	17,83±2,26	18,46±0,45	19,03±3,89
Кортизол, нмоль/л	252,68±53,47	246,32±45,72	262,41±41,20	271,04±47,05	317,87±41,28
Инсулин, мкМЕ/мл	8,83±1,86	10,42±1,82	10,89±1,31	10,46±2,17	7,57±1,34**
Кальцитонин, пг/мл	12,31±1,42	15,21±1,46*	18,72±1,73*	19,31±2,37*	25,31±2,36**
Паратгормон, пг/мл	11,75±1,63	11,12±1,27	10,63±1,46	9,62±1,76	8,81±0,77**
ФСГ, МЕ/л	1,37±0,22	2,38±0,77*	3,99±0,25*	3,52±0,51*	4,58±0,42**
ЛГ, МЕ/л	0,72±0,21	1,41±0,26*	2,84±0,18*	3,35±0,45*	3,97±0,54*
ПрЛ, мМЕ/л	139,81±38,59	189,52±47,83*	252,67±41,32*	242,26±46,37*	271,74±37,98*
Прогестерон, нмоль/л	0,54±0,12	1,42±0,21*	2,89±0,39*	3,41±0,48*	3,92±0,31**
Тестостерон, нмоль/л	0,29±0,08	0,35±0,06	0,54±0,04*	0,62±0,03*	0,65±0,04*
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	0,86±0,16	1,25±0,31*	1,66±0,26*	1,45±0,14*	1,28±0,18*
T <sub>4</sub> своб., пг/мл	8,12±1,07	10,32±0,72*	9,22±1,0*	10,94±2,16*	10,91±1,23*
ТТГ, мМЕ/л	0,99±0,23	1,18±0,31	1,14±0,29	1,39±0,25	0,97±0,16
СТГ, нмоль/л	2,89±0,63	3,69±0,61	3,73±0,71	4,51±0,41*	4,29±0,54*

Примечание: \* – различия по отношению к группе детей 12 лет достоверны при  $p < 0,05$ .

\*\* – различия по отношению к группе детей 16 лет достоверны при  $p < 0,05$

Таким образом, увеличение содержания гонадотропинов и прогестинов, совпадало по времени с менархе, что соответствует данным Е.М. Вихляевой и соавт. (2002). Участие тироидных гормонов и кальцитонина в ростовых процессах и их достаточно высокая концентрация в период пубертата общеизвестна, не понятно только, почему так запоздал старт нарастания выработки СТГ.

Рост концентрации ПрЛ у девочек в пубертате, фактически с 12 лет, отражал наступление менархе, которое, как известно, сопровождается повышением его содержания в сыворотке крови. Кроме того, ПрЛ, как известно, регулирует сроки и характер менструального цикла [8]. Рост концентрации прогестерона с 13-летнего возраста у девочек и достаточно высокие значения его содержания в сыворотке крови в раннюю постменструальную фазу говорил в пользу

сформировавшихся регуляторных отношении между гонадами и гипофизом и усилении роли первых в овуляторном цикле.

Относительное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови в нашем случае у девочек в возрасте 14 лет (табл. 8,  $p < 0,05$ ) и достижение его концентрации к 15-16 годам базального уровня, характерного для женщин репродуктивного возраста [2], подтверждает важное значение стероидогенеза в регуляции овуляторного цикла.

Функциональное состояние оси гипофиз – кора надпочечников в пубертатный период было достаточно стабильное, что подтверждалось содержанием кортизола в сыворотке крови, концентрация которого практически не изменялась.

Следует отметить, что не смотря на снижением у девочек концентрации тироидных гормонов в возрасте 12 лет, функциональная активность системы гипофиз – щитовидная железа оставалась достаточно высокой, о чем свидетельствовал рост концентрации  $T_3$  и  $T_4$  на всем протяжении пубертата.

Таким образом, переломный момент в созревании репродуктивной системы девочек – переход к овуляторным циклам – сопровождался не только активацией секреции гонадотропинов, но и прогестерона, тестостерона, тироидных гормонов и кальцитонина, что соответствовало, в основном, возрасту 13-15 лет и комплексной перестройке внутрисистемных взаимосвязей ЭС.

Выше установленные факты подтвердились анализом центильных показателей (табл. 9,  $p < 0,05$ ), который показал, что оптимальную функцию ЭС (25-75 перцентили) имели более половины девочек, к зоне «напряжения» и «истощения» соответственно  $23,6 \pm 3,42\%$  и  $23,02 \pm 3,31\%$  детей (75-95 и 5-25 перцентили соответственно).

Таблица 9. Центильное распределение гормональных показателей девочек в пубертате

Центили	АКТГ	Кортизол	Инсулин	$T_3$	$T_4$	ТТГ	ФСГ	ЛГ	ПрЛ	Тестостерон	Прогестерон	Паратгормон	Кальцитонин	СТГ
5	17,3	161,1	2,2	0,6	6,8	0,5	0,9	0,3	153,7	0,1	0,4	13,5	6,0	0,1
10	17,4	167,2	2,2	0,6	7,5	0,5	0,9	0,8	158,5	0,1	1,3	13,7	6,9	1,4
25	17,9	210,9	3,4	1,0	8,3	0,7	2,0	1,4	166,8	0,2	2,5	15,6	8,4	2,0
50	18,27	237,2	4,8	1,2	10,6	0,9	3,6	1,7	184,8	0,2	3,9	23,7	9,5	3,3
75	18,95	302,2	15,1	1,7	13,2	1,7	4,5	3,8	324,5	0,6	4,7	30,8	10,0	4,9
90	19,92	423,7	20,26	2,26	13,94	2,07	4,7	4,95	381,6	0,67	5,02	42,5	10,2	5,23
95	19,96	592,6	20,5	2,29	14,02	2,13	5,03	6,97	96,81	1,9	5,3	42,9	11,6	6,1

Следует подчеркнуть, что в особенно важный период жизни ребенка – пубертат – происходил максимальный ростовой скачок (рост тела в длину) и дальнейшее формирование скелета соответственно полу. Этот процесс осуществлялся благодаря синергическому эффекту между гормонами. Например, тироидные гормоны, влияют на рост, обеспечивая синтез СТГ и ускорение обменных процессов. Они обуславливают равновесие между анаболическими и катаболическими процессами, являющимися необходимым условием для нормального роста, а также влияют на дифференцировку тканей. Это относится, в том числе, и к процессам оссификации и дифференцировки скелета, где тироидные гормоны обеспечивают развитие нормальной костной структуры, а также соответствующее полу развитие мышечной ткани (совместно с андрогенами).

В свою очередь, тестостерон обладает мощным анаболическим действием и этот эффект также распространяется на костную и хрящевую ткань. Как известно из литературных данных, значительное его влияние на длину тела проявляется в первую половину периода полового созревания [2]. Стимулирующее действие на рост продолжается до закрытия эпифизарных зон роста, т.е. способствуя усилению ростовых процессов, тестостерон уменьшает потенциальные возможности роста, влияя на созревание костных структур трубчатых костей.

Эстрогены, являясь гормонами анаболического действия, также стимулируют рост и белковый синтез (в том числе и мышечной ткани), при этом тормозящее влияние их на общий рост организма заключается в активации процессов окостенения эпифизарных зон роста трубчатых костей. За счет их действия формируется, также, соответствующий полу фенотип.

В целом, половые гормоны (эстрадиол, тестостерон, прогестерон), обладают выраженной минерализирующей активностью, что проявляется в утолщении костей, повышении их плотности и приобретении архитектоники, характерной для костной ткани зрелого индивидуума.

Полученные в нашем исследовании данные полностью подтвердили, что пубертатный период является, прежде всего, основным для формирования репродуктивной системы. Стабильность систем гипофиз – надпочечники, гипофиз – щитовидная железа, гипофиз – гонады, обеспечивает не только завершение физического развития ребенка, но и способствует становлению репродуктивно зрелой особи, способной к продолжению рода. Пубертатный ростовой скачок обусловлен синергическими и пермиссивными эффектами между СТГ, инсулином, тиреоидными гормонами, кальцитонином, гонадотропинами и половыми стероидами, точный механизм которых до конца не изучен до настоящего времени.

#### Показатели функционального оптимума для эндокринной системы у девочек в онтогенезе

Приведенные в справочниках и научной литературе данные по «нормативным» показателям гормонов у детей в онтогенезе, не всегда позволяют педиатрам адекватно оценить состояние ЭС детей. Как правило, значения показателей содержания гормонов у детей, приведены для достаточно больших возрастных интервалов (от 1 до 5 или до 15 лет), а их расчеты основаны на вычислении средних арифметических значений.

По итогам проведенного анализа нами предложен индивидуальный подход для оценки состояния ЭС в зависимости от возраста с учетом биологически значимого коридора ее оптимальной функции (табл. 10, 11 и 12).

Таблица 10. Оценка функциональной активности желез эндокринной системы у девочек нейтрального периода развития

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Минимум	Оптимальная функция	Максимум
АКТГ, пг/мл	8,11	12,54±1,31	24,36
Кортизол, нмоль/л	142,5	285,46±102,29	612,4
Инсулин, мкМЕ/мл	0,28	4,18±2,79	9,57
Кальцитонин, пг/мл	6,93	10,82±2,39	16,01
Паратгормон, пг/мл	6,97	14,76±4,47	42,29
ФСГ, МЕ/л	0,8	2,77±1,09	6,03
ЛГ, МЕ/л	0,02	2,83±1,46	5,28
ПрЛ, мМЕ/л	47,18	139,05±43,30	652,76
Прогестерон, нмоль/л	0,16	0,46±0,01	2,48
Тестостерон, нмоль/л	0,18	0,67±0,10	0,79
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	0,86	1,27±0,27	1,84
T <sub>4</sub> своб., пг/мл	7,12	9,55±1,65	14,6
ТТГ, мМЕ/л	0,76	1,93±0,94	4,13
СТГ, нмоль/л	0,12	3,18±0,62	4,98

В предлагаемых таблицах оценки состояния ЭС у детей, значения концентрации гормонов, лежащие в пределах с 25 по 75 перцентиля, соответствуют биологически значимому коридору оптимальной функции ЭС. Минимум и максимум (5 и 95 перцентили) также отражены в таблицах и несут смысловую нагрузку, соответствующую «истощению» или «напряжению» функции ЭС ребенка. Следует отметить, что применение данных таблиц сужает понятие «нормы» для различных возрастных периодов развития ребенка в несколько раз, что позволяет распознать уже на раннем этапе развивающуюся патологию ЭС. Однако в сложных клинических случаях, мы рекомендуем производить повозрастную оценку состояния ЭС у детей и дополнительно использовать таблицы перцентильного распределения показателей ее активности.

Хотелось бы подчеркнуть, что оценку взаимоотношений между различными звеньями ЭС в постнатальном онтогенезе следует проводить только после определения содержания всех гормонов из единой лабораторной пробы.

Таблица 11. Функциональная оценка секреторной активности желез эндокринной системы у девочек в препубертатный период развития

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Минимум	Оптимальная функция	Максимум
АКТГ, пг/мл	8,43	14,68±3,82	18,82
Кортизол, нмоль/л	131,2	240,61±74,29	426,4
Инсулин, мкМЕ/мл	2,66	5,95±1,62	21,75
Кальцитонин, пг/мл	6,72	11,38±2,57	17,01
Паратгормон, пг/мл	6,83	13,24±3,13	22,47
ФСГ, МЕ/л	0,59	1,58±0,73	4,7
ЛГ, МЕ/л	0,02	0,79±0,07	2,66
ПрЛ, мМЕ/л	49,93	145,85±46,97	229,3
Прогестерон, нмоль/л	0,2	0,34±0,09	2,37
Тестостерон, нмоль/л	0,01	0,19±0,08	0,67
T <sub>3</sub> об., нмоль/л	0,92	1,60±0,30	2,0
T <sub>4</sub> своб., пг/мл	7,63	11,76±2,59	15,21
ТТГ, мМЕ/л	0,79	1,71±0,64	4,12
СТГ, нмоль/л	0,10	2,36±0,42	3,72

Таблица 12. Функциональная оценка секреторной активности желез эндокринной системы у девочек в пубертатный период развития

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ	Минимум	Оптимальная функция	Максимум
АКТГ, пг/мл	17,27	18,37±0,53	19,96
Кортизол, нмоль/л	161,1	250,1±46,99	592,6
Инсулин, мкМЕ/мл	2,21	7,74±2,37	20,5
Кальцитонин, пг/мл	6,0	9,28±0,81	11,6
Паратгормон, пг/мл	13,5	23,37±7,61	42,9
ФСГ, МЕ/л	0,87	3,36±1,27	5,03
ЛГ, МЕ/л	0,3	2,29±0,33	6,97
ПрЛ, мМЕ/л	153,66	225,35±86,29	396,81
Прогестерон, нмоль/л	0,43	3,67±1,14	5,34
Тестостерон, нмоль/л	0,08	0,32±0,23	1,86
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	0,58	1,30±0,35	2,29
T <sub>4</sub> своб., пг/мл	6,84	10,71±2,43	20,5
ТТГ, мМЕ/л	0,46	1,06±0,52	2,13
СТГ, нмоль/л	0,11	3,39±1,45	6,1

### Список литературы

1. Балаболкин М.И. Эндокринология // Универсум паблишинг. – 1998. – 582 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицина, 2002. – 768 с.
3. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. – Л.: ЛПМИ, 1986. – 187 с.
4. Левитина Е.В. Состояние мембранодестабилизирующих процессов при перинатальном поражении нервной системы у детей // Ж. неврол. психиатрии. – 2002. – №5. – С. 45-46.
5. Морозова Т.Ю. Состояние половых желез у девочек с диффузным нетоксическим зобом: Автореф. ... канд. мед.наук. – Смоленск. – 2002. – 19 с.
6. Нейроэндокринология / Г.М. Кроненберг., Ш. Мелмед., К.С. Полонски., П.Р. Ларсен: Пер. с англ., под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсильвер», 2010. – 472 с.

7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2-е изд. – М.: Изд. Медицина, 2008. – 512 с.
8. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М., 2000. – 584 с.

## ОБЗОРЫ

УДК 616.3-072.1

### РАЗВИТИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ХРОМОЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*Е.А. Костякова*

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

В данном обзоре представлены основные этапы развития эндоскопических методов исследования в диагностике патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ригидный, полугибкий, волоконно-оптический и электронный). Описаны новые современные эндоскопические методики (хромоскопия, виртуальная хромоскопия), охарактеризованы возможности их использования для уточняющей диагностики патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

*Ключевые слова:* эндоскопия, хромоскопия, желудочно-кишечный тракт, патология

### DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC METHODS AND CHROMOENDOSCOPY IN DIAGNOSTICS OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY

*E.A. Kostyakova*

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

In this survey the main periods in endoscopic diagnostics of the upper gastrointestinal tract pathology (rigid, semi flexible, fiber optic and electronic) are highlighted. New endoscopic methods (chromo endoscopy, virtual chromo endoscopy) are described and their possibilities in detailed diagnostics of upper gastrointestinal tract pathology are characterized.

*Key words:* endoscopy, chromo endoscopy, gastrointestinal tract, pathology

Эндоскопия является одним из наиболее востребованных и активно развивающихся лечебно-диагностических методов. Эндоскопические методики широко применяются в различных областях современной медицины: гастроэнтерологии, хирургии, бронхопульмонологии, колопроктологии, урологии, гинекологии, оториноларингологии. Интерес к возникновению и основным этапам развития эндоскопии возникает не только у врача-эндоскописта, но и у специалистов самых разных областей медицины. Целью данного обзора было осветить основные этапы развития представлений о возможностях эндоскопии в диагностике и лечении патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с которой тесно связана ежедневная работа врача-эндоскописта.

#### Основные периоды развития эндоскопии

Как метод исследования, эндоскопия начала применяться с конца XVIII столетия и прошла в своем развитии несколько последовательных этапов, каждый из которых характеризовался совершенствованием аппаратуры и появлением новых методов:

1. Ригидный (1795-1932 гг.).
2. Полугибкий (1932-1958 гг.).
3. Волоконно-оптический (1958-1981 гг.).
4. Электронный (1981 г. – по настоящее время) [1].

#### Ригидный период

Начало первого этапа становления эндоскопии следует отнести к концу 1795 г., когда были предприняты первые, достаточно опасные попытки эндоскопических исследований. В 1806 г. Philip Bozzini сконструировал аппарат для исследования прямой кишки и матки, используя в

качестве источника света свечу. Этот инструмент был назван «LICHTLEITER» (рис. 1), а Bozzini считается изобретателем первого эндоскопа (рис. 2).



Рис. 1. Первый эндоскоп – инструмент «LICHTLEITER»



Рис. 2. Ph. Bozzini – изобретатель первого эндоскопа

Однако, сконструированный им аппарат не нашел практического применения и никогда не использовался для исследования на людях. В то время не понимали значения этого изобретения, а сам изобретатель был наказан медицинским факультетом города Вены за «любопытство» [1].

Французский хирург Antoine Jean Desormeaux, считающийся «отцом эндоскопии», в 1853 г. применил для освещения во время эндоскопического исследования спиртовую лампу, что позволило осуществлять более детальный осмотр. Инструмент совмещал в себе систему зеркал и линз и использовался, главным образом, для осмотра урогенитального тракта. Главными осложнениями при таких исследованиях были ожоги [2].

Первым эндоскопически исследовать верхние отделы желудочно-кишечного тракта стал А. Kussmaul, который в 1868 г. ввел в практику методику гастроскопии с помощью металлической трубки с гибким обтуратором. Вначале в желудок вводился гибкий проводник (обтуратор), а по нему металлическая полая трубка. Введение такой трубки было возможно при условии, что верхние зубы находились на одной прямой с осью пищевода, что являлось главным техническим неудобством в проведении исследования. В дальнейшем принцип Куссмауля был положен в основу всех методик с использованием жестких и полужестких гастроскопов [5].

1868 г. ознаменовался также разработкой жесткого эзофагоскопа, создателем которого является L. Bevan. Данный прибор был предназначен для извлечения инородных тел и осмотра опухолей верхней трети пищевода, поскольку имел длину всего 10 см. Совершенствованием эзофагоскопа

заявлял L. Waldenburg, который в 1870 г. предложил конструкцию эзофагоскопа, представляющего собой коническую трубку с диаметром проксимального и дистального концов 5 см и 1 см соответственно. Им же была создана модификация эзофагоскопа в виде двух трубок, входящих одна в другую. Однако данный аппарат по своим возможностям лишь ненамного превзошел эзофагоскоп L. Veau, с его помощью пищевод можно было осмотреть на глубину до 12 см [7].

Развитие эзофагоскопии шло быстрыми темпами и уже в 1881 г. P. Stoerk впервые смог осмотреть пищевод по всей длине. Изобретение нового эзофагоскопа позволило проводить более тщательную диагностику патологии пищевода и способствовало дальнейшему совершенствованию методов эндоскопии [3].

Важной вехой в развитии гастроскопии была работа J. Mikulicz. На основании тщательных анатомических исследований автор в 1881 г. разработал конструкцию аппарата для осмотра желудка по просвету, изогнутого в дистальной трети под углом 30°. Безусловно, проведение гастроскопии данным аппаратом было технически трудоемко. Однако данный принцип был положен в разработку более совершенных аппаратов для осмотра желудка. Эту работу расценивают как одно из самых важных теоретических обоснований общепринятой методики выполнения гастроскопии [7].

Помимо разработки новых аппаратов совершенствовалась и методика исследования. В настоящее время трудно представить себе возможность проведения эндоскопического исследования без адекватной анестезии. T. Rosenheim во время гастроскопии в 1896 г. впервые применил местную анестезию кокаином [5]. Значительно упростил проведение исследования G. Kelling, который в 1898 г. изобрел управляемый гастроскоп. В этом же году F. Lange и D. Meltzing впервые применили гастроканеру для фотографирования желудка без визуального осмотра [3].

Несмотря на прогрессивное развитие эндоскопического метода, точность его оставалась невысокой вследствие отсутствия адекватного освещения. В конце XIX века, когда была изобретена лампа Edison, при эндоскопии начали применять миниатюрные электрические лампочки. [5]. J.P. Turtle в 1902 г. впервые использовал такую лампу при ректоскопии, а T. Rosenheim в 1906 г. – при гастроскопии. Сконструированный W. Brunnings в 1907 г. эзофагоскоп с электрическим освещением (электроскоп) применялся в практике до 70-х годов XX века [7].

Несмотря на совершенствование аппаратуры, гастроскопия жесткими эндоскопами не находила широкого применения из-за сложности методики, значительного риска осложнений и недостаточной информативности. Однако многие исследователи внесли свой вклад в развитие этого метода в 1922-1935 гг. Был опубликован ряд обзоров и учебников по гастроскопии: F. Montier, R. Schindler в 1923 г., N. Henning в 1932 г., N. Montier в 1935 г. [1].

### Полугибкий период

Говоря о развитии гастроскопии, нельзя не упомянуть имя R. Schindler, который в 1932 г. подробно описал эндоскопическую картину слизистой оболочки желудка при ряде заболеваний, а также впервые разработал конструкцию полугибкого линзового гастроскопа. Данный аппарат в различных модификациях широко использовался вплоть до середины XX века и ознаменовал собой начало качественно нового этапа в развитии эндоскопических методов исследования желудка.

Гастроскоп R. Schindler представлял собой трубку с длиной 78 см, его гибкая часть имела 24 см в длину, 12 мм в диаметре и содержала большое число короткофокусных линз, обеспечивающих возможность осмотра. Этот инструмент позволял детально обследовать 7/8 слизистой оболочки желудка, однако исследования крайне плохо переносились пациентами, что ограничивало применение гастроскопии. Тем не менее, благодаря энтузиазму и настойчивости автору удалось достаточно широко внедрить методику в клиническую практику. R. Schindler по праву можно считать «отцом гастроскопии» [7].

В последующие годы были предложены многие модификации полугибких гастроскопов. Две модели гастроскопа N. Henning, предложенные им в 1939 г. и 1948 г., отличались меньшей толщиной гибкой части (7,5 мм), поэтому обследование с их помощью легче переносилось больными. H. Taylor в 1941 г. сконструировал гастроскоп с изгибаемой дистальной частью, которая при управлении позволяла осматривать часть «слепых зон» желудка. Вскоре была разработана модель гастроскопа «Edel-Palmer» с управляемым в одной плоскости дистальным концом. Этот аппарат был тоньше, чем аппарат R. Schindler, и длительное время оставался самым распространенным типом гастроскопа [2].

Однако только лишь визуализация патологических изменений желудка не была достаточной для полноценного лечебно-диагностического процесса. Дальнейшее усовершенствование полугибких



эндоскопов шло по пути улучшения их оптических свойств и разработки принципов забора биопсии для гистологического исследования. В 1948 г. E.V. Benedict создал операционный гастроскоп, имевший биопсийный канал и позволявший производить манипуляции внутри желудка [1].

В эти же годы врачи и исследователи вновь вернулись к проблеме фотодокументации. Первые успешные исследования с внутрижелудочной фотографией в 1950 г. были проведены Т. Uji. В 1958 г. S. Tasaka и S. Achizawa представили фотографии, выполненные с помощью гастрокамер. Последние получили большое распространение в Японии и практически конкурировали с гастроскопами [7].

### Волоконно-оптический период

После создания когерентного оптического пучка Норцинс в 1954 г. начался третий этап в развитии эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При активном участии Hirschowitz В. в 1958 г. был опубликован ряд работ, посвященных практическому применению гибкого фиброгастроскопа. В создании первого фиброгастроскопа приняли участие Curtiss, Hirschowitz и Peters. Этот аппарат обладал значительно большими разрешающими возможностями по сравнению с самой совершенной моделью полугибкого эндоскопа, и исследование с его применением легче переносилось больными. С этого времени начинается развитие современной эндоскопии, которая постоянно расширяет сферу своего применения. В настоящее время в эндоскопии желудка используются фиброгастроскопы, которые позволяют значительно расширить границы осмотра (осмотр угла, свода желудка), детально оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, производить прицельную биопсию, запись, передавать изображение на монитор. Особую роль приобрела эзофагогастродуоденоскопия в связи с развитием и совершенствованием эндоскопических лечебных манипуляций [3].

### Электронный период

Электронный период в развитии эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта начался в «Bell Laboratories (AT&T)», где в 1969 г. был создан прибор с зарядовой связью (ПЗС-матрица), преобразующий оптические сигналы в электрические импульсы. Десять лет спустя инженерами компании «Welch Allyn» был создан первый электронный эндоскоп, эндоскопия вошла в век цифровых технологий [7]. Электронная видеоэндоскопия дала возможность сразу нескольким специалистам видеть весь процесс эндоскопического исследования, увеличивать изображение и сохранять его в компьютерной базе данных. Параллельно происходит развитие ЭРХПГ, хромоэндоскопии, а в дальнейшем и виртуальной хромоэндоскопии (NBI, I-SCAN), лечебной эндоскопии, эндоскопической ультрасонографии, эндоскопической микроскопии.

Наибольшей популярностью во всем мире пользуются фиброэндоскопы и видеоэндоскопы немецких и японских фирм: Pentax, Fujion и Olimpus. Они надежны в эксплуатации, имеют небольшой наружный диаметр и большой диаметр биопсийного канала, что очень важно при выполнении лечебно-оперативных исследований.

### Хромоэндоскопия

Применение в эндоскопии витальных красителей обусловлено необходимостью получения дополнительной информации о ранних функциональных и морфологических изменениях при опухолевых и воспалительных заболеваниях органов пищеварительного тракта. В настоящее время в качестве витальных красителей применяются: раствор йода (раствор Люголя), индигокармин, метиленовый синий, конго-красный и нейтральный красный. При эзофагоскопии для оценки распространенности опухолевого процесса применяют растворы Люголя и метиленового синего. Водный раствор йода стали применять при эзофагоскопии для уточняющей диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний пищевода. Приоритет принадлежит R. Voegeli, который в 1966 г. впервые применил методику хромоэзофагоскопии с водным раствором йода [6]. Нормальный эпителий пищевода окрашивается в коричневый цвет, поверхность его становится шелковистой, а участки воспаления, лейкоплакии и злокачественные поражения слизистой оболочки пищевода и желудок не окрашиваются (рис. 3). В 1980 г. A. Mandardetal установил, что участки слизистой оболочки пищевода, пораженные «Ca in situ», при дисплазиях тяжелой степени и в зоне пептического эзофагита, при хромоэзофагоскопии с раствором Люголя остаются неокрашенными. Авторы подчеркивают ведущую роль биопсии в окончательной верификации диагноза заболеваний пищевода, не восприимчивых йод при окраске [9]. Результаты хромоэзофагоскопии с водным раствором Люголя отражены в работах отечественных авторов – Э.В. Луцевича, Л.Н. Иншакова, М.С. Сайденовой [6]. В 1980 г. Б.П. Волков изучал

возможности хромоэндоскопии с раствором Люголя в диагностике воспалительных и канцероматозных поражений пищевода, а также в определении распространения рака желудка на пищевод и выявлении рецидивного роста рака в области эзофагоэюноанастомоза. Б.П. Волков, как и зарубежные авторы, подчеркивает необходимость биопсии и гистологической верификации заболеваний, при которых макроскопическая картина проявляется отсутствием окрашивания слизистой оболочки в зоне поражения [6].

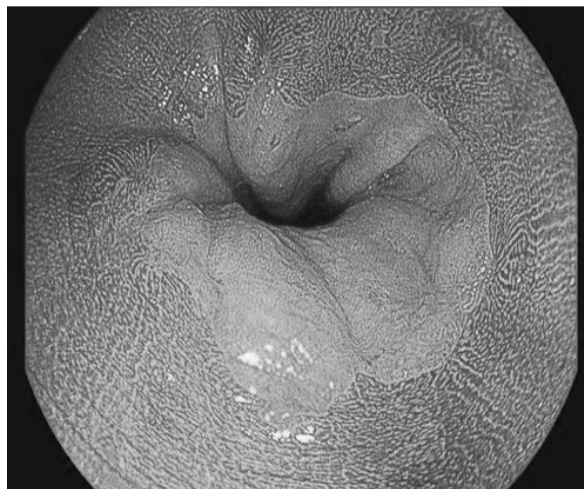


Рис. 3. Нижняя треть пищевода. Хромоэзофагоскопия раствором Люголя

Впервые методику эндоскопического рассеивания метиленового синего в желудке описал Tsuda в 1967 г. Метиленовый синий в качестве красителя при фиброэзофагогастродуоденоскопии применяли одновременно К. Ida в 1973 г., Sh. Suzuki в 1973 г. для диагностики заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. Авторы установили, что после интрагастрального введения водного раствора метиленового синего и последующего смывания его водой обнаруживаются участки избирательного окрашивания слизистой оболочки в синий цвет. При гистологическом исследовании биоптатов из окрашенных участков были выявлены рак и кишечная метаплазия. Установлено, что неповрежденная слизистая оболочка не окрашивается. В последующих работах К. Kawal в 1974 г. и К. Ida в 1975 г. приведены результаты экспериментального и клинического использования метода хромогастроскопии с метиленовым синим и индигокармином и показаны его диагностические возможности [9]. Индигокармин не окрашивает слизистую оболочку, его применяют для контрастирования ее рельефа, а метиленовый синий окрашивает злокачественные новообразования и кишечную метаплазию, его используют для их прижизненной диагностики. В дальнейшем методику хромоэндоскопии с метиленовым синим применяли Н.М. Гидов 1976 г., Ch. San в 1983 г., Л.Н. Иншаков, Д.Д. Курманов в 1983 г., М.С. Струве в 1968 г., К. Kawal в 1979 г., которые установили, что метиленовый синий избирательно проникает через мембрану в цитоплазму опухолевых и метаплазированных эпителиальных клеток и вызывает их окрашивание [6]. М. Hashimoto в 1980 г. подтвердил мнение указанных авторов данными экспериментальной работы и сообщил, что окрашивание измененных участков слизистой оболочки желудка отражает ранний период дисрегенераторных изменений, что подчеркивает очевидную ценность хромоэндоскопии в диагностике раннего рака пищевода [9].

Впервые о возможностях применения красителя конго-красного во время эндоскопического исследования сообщил S. Okuda в 1966 г. на первом конгрессе международного общества по эндоскопии. При введении конго-красного через рабочий канал эндоскопа появление черной окраски свидетельствовало о гиперацидном состоянии желудочного содержимого (рис. 4).

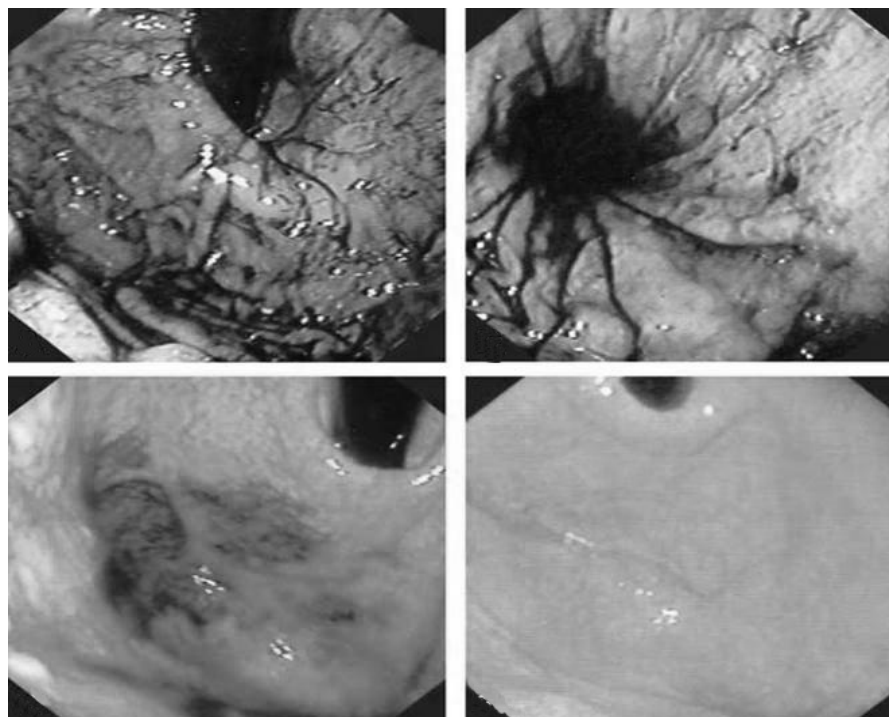


Рис. 4. Кардиальный отдел желудка. Хромогастроскопия конго-красным. Черное окрашивание свидетельствует о гиперацидном состоянии желудочного содержимого

В настоящее время область применения конго-красного значительно расширилась. Его применяют с целью выявления эктопии желудочного эпителия, раннего рака желудка, достоверного определения функционального состояния слизистой оболочки гастроудоденальной системы, прогнозирования варианта течения язвенной болезни, риска рецидива язвы, эффективности проводимой консервативной терапии [8].

#### Метод виртуальной хромоэндоскопии (NBI, I-SCAN)

Ранняя диагностика рака и предраковых изменений стала возможной в результате совершенствования технических возможностей эндоскопической аппаратуры. С 1999 г. разрабатывалась система NBI. Первое сообщение о ее клиническом применении появилось в 2001 г. [4].

NBI (narrow-band imaging) – это так называемая система «воспроизведения изображения в узком диапазоне спектра», узкоспектральная эндоскопия. В основе этого метода лежит разница в цвете объекта, которая зависит от диффузии света и его поглощения. Глубина проникновения света в слизистую оболочку ЖКТ зависит от длины световой волны: поверхностные слои проницаемы для волн синего диапазона, средние – для волн зеленого диапазона и глубокие – для волн красного диапазона. К тому же гемоглобин является основным веществом, поглощающим свет с пиковым значением в синей части спектра (415 nm). Это объясняет, почему кровеносные сосуды четко визуализируются при освещении светом с данной длиной волны [4]. Эти свойства тканей и света послужили основой для создания системы NBI, которая при помощи оптических фильтров, встроенных внутрь источника света, сужает ширину света освещаемого объекта и тем самым усиливает контрастность, как рисунка капилляров, так и рисунка устьев желез, и существенно дополняет возможности обычной эндоскопии и хромоэндоскопии (рис. 5). Эндоскопия высокого разрешения (HD+) в комбинации с технологией I-SCAN делает эндоскопическую диагностику более совершенной путем детализации сосудистой и тканевой структуры поврежденных слизистой оболочки.



Рис. 5. Полип желудка. Детализация сосудистого рисунка с помощью узкоспектральной эндоскопии (NBI)

### Заключение

Пройдя большой путь развития, эндоскопия стала неотъемлемой частью полноценного диагностического процесса. Благодаря современным эндоскопическим методам стало возможным не просто ставить правильный диагноз, но и выявлять патологический процесс на ранних стадиях, что позволяет повысить эффективность лечения, улучшить исходы заболевания и прогноз.

### Список литературы

1. Аронов Г.Е., Грандо А.А., Мирский М.Б. и др. Выдающиеся имена в мировой медицине / Под ред. проф. А.А. Гракдо. – Киев: РИА «Триумф». – 2002. – 495 с.
2. Лисицын Ю.П. История медицины. 2-е изд. – М.: Гэотар-Мед, 2008. – 400 с.
3. Марчукова С.М. Медицина в зеркале истории. – СПб.: Европейский дом, 2003. – 272 с.
4. Никишаев В.И. Виртуальная хромоэндоскопия – новая технология для повышения качества эндоскопического осмотра. URL: <http://www.airmed.com.ua>
5. Сорокина Т.С. История медицины. Учебник для студ. высш. мед.учеб. заведений. 3-е изд. – М.: Академия. – 2004. – 560 с.
6. Суровцев И.Ю., Королев В.Н. Хромоэндоскопия в оценке распространенности опухолевого процесса желудка и пищевода // Сиб. онкол. журнал. – 2007. – Приложение №2. – С. 105-106.
7. История развития эндоскопии // URL:<http://www.endoscopy.ru/doctor/history.html>
8. Ушаева Л.А., Балалыкин Д.А. Прогнозирование развития рецидива язвенной болезни с помощью хромоэндоскопии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №6. – С. 17-21.
9. Chromoendoscopy // Gastroint. endoscopy. – 2007. – V.66, N4. – P.639-649.

УДК 616.832-004.2:616.21

ОСОБЕННОСТИ ОТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С  
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*И.В. Отвагин, Н.Н. Маслова, Э.А. Ковалева*

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

Статья содержит обзор литературных данных об особенностях отоневрологических расстройств у больных с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, головокружение, нистагм

CHARACTERISTICS OF OTONEUROLOGIC DISORDERS IN PATIENTS WITH DEMYELINATING  
DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

*I.V. Otvagin, N.N. Maslova, E.A. Kovaleva*

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

The article contains the review of facts concerning characteristics of otoneurologic disorders in patients with demyelinating diseases of the central nervous system. Vestibular disorders are one of the most common signs of demyelinating diseases of the central nervous system.

*Key words:* multiple sclerosis, dizziness, nystagmus

Медицинская и социальная значимость рассеянного склероза (РС) определяется достаточно высокой распространенностью, поражением лиц молодого трудоспособного возраста, быстрым развитием стойкой, необратимой инвалидизации при естественном течении болезни. Клиника РС отличается чрезвычайным полиморфизмом. Многообразие неврологических симптомов обусловлено множественностью очагов демиелинизации и их разнообразной анатомической локализацией как в головном, так и спинном мозге [1].

Одним из наиболее распространенных симптомов при РС являются вестибулярные нарушения, которые встречаются в 39-70% случаев [6, 11].

К начальным проявлениям РС относится головокружение (у 15-66% больных) [10, 14]. Начало заболевания с головокружения является относительным признаком достаточно благоприятного течения РС в дальнейшем. В развитой стадии РС головокружение является частым симптомом. Оно может быть системным и несистемным, носить пароксизмальный позиционный характер [15].

Важным и объективным признаком в ранней диагностике РС является исследование спонтанного нистагма [16]. Частота этого симптома, по данным разных авторов, колеблется от 22 до 85% [2, 7]. Наиболее часто спонтанный нистагм наблюдается при участии в процессе вестибулярных путей и вестибулярного ядра [10]. Горизонтальный, «мозжечковый» нистагм – наиболее характерен для РС. Позиционный нистагм «центрального типа» – также может быть ранним симптомом РС и связан с развитием очагов в стволе мозга или мозжечке. Центральный позиционный нистагм при РС, возникающий также при перемене положения головы, может быть как горизонтальным, так и вертикальным, и ротаторным.

Нередко глазодвигательные расстройства при РС представлены нарушением саккадических движений глаз (дисметрия взора, запаздывание начала и снижение скорости движений), нарушением следящих движений глаз в виде опережения или отставания от движущегося объекта, нарушением фиксации взора (появлением произвольных излишних движений глаз при фиксации на неподвижном объекте) [15].

Анатомическая близость вестибулярной и слуховой порций преддверно-улиткового нерва приводит к их частому сочетанному вовлечению в патологический процесс при РС. Слуховые нарушения, в том числе и на субклиническом уровне, являются частым симптомом при РС, отличаются значительной вариабельностью степени выраженности, флюктуирующим характером, могут быть одно- и двусторонними, развиваться как в дебюте, так и при достоверном РС [1].

В настоящее время в оториноларингологической практике используется целый ряд электрофизиологических методик, позволяющих детально исследовать состояние слухового и вестибулярного анализатора. Внедрение объективных вестибулометрических и аудиологических методик позволяет не только выявлять ранние субклинические проявления РС, но и регистрировать динамику вестибулярных и слуховых симптомов на фоне лечения, проводить

дифференциальную диагностику с поражением слуховых и вестибулярных путей при сосудистой патологии головного мозга, контролировать эффективность проводимой терапии [4].

В последние годы для исследования функции вестибулярного аппарата используется компьютерная электронистагмография, позволяющая количественно и качественно объективно оценить нистагменную реакцию при строго дозированном вестибулярном раздражении [3]. При компьютерной электронистагмографии у больных РС выявлены множественный (горизонтальный и вертикальный) и монокулярный нистагм при сохранности сенсорных и вегетативных реакций, а также высокая частота гиперрефлексии экспериментальной калорической реакции, что свидетельствует о преобладании центрального вестибулярного синдрома при данном заболевании и, таким образом, подтверждает результаты отоларингологического осмотра. При этом отмечены признаки как субтенториального (вертикальный, монокулярный нистагм, изменение скорости медленной фазы экспериментального калорического нистагма), так и супратенториального поражения (изменение частоты экспериментального калорического нистагма). Изменения, свидетельствующие о наибольшей выраженности поражения вестибулярных образований, отмечены именно при наличии жалоб на головокружение. У пациентов, предъявлявших жалобы на снижение слуха отмечено одновременное поражение проводящих слуховых и вестибулярных путей [1, 12].

В результате интеграции нескольких афферентных потоков, прежде всего вестибулярных и зрительных, в условиях выполнения различных произвольных глазодвигательных задач, генерируется не только нистагм, но и другие ответы. Наибольшее диагностическое значение выявлено для реакции подавления вестибуло-окулярного рефлекса рефлексом взора. У больных РС выявляется грубое двустороннее нарушение подавления вестибулярно-окулярного рефлекса рефлексом взора. Также выявлен значительный фиксационный оптокинетический нистагм, который свидетельствовал о нарушении подавления оптокинетических реакций, что соответствовало нарушению подавления вестибуло-окулярного рефлекса. У этих больных реакция подавления вестибуло-окулярного рефлекса и фиксационный оптокинетический нистагм сочетались с выраженным стволово-мозжечковым синдромом, что позволяет предположить: наличие выраженного двустороннего фиксационный оптокинетический нистагм в сочетании с двусторонним нарушением подавления вестибуло-окулярного рефлекса является синдромом дисфункции стволово-мозжечковых структур головного мозга [13]. У больных РС в 61,3% случаев регистрировалось нарушение произвольной фиксации взора, проявлявшееся усилением микротремора, девиацией, наличием нистагма, саккадических движений глаз и их сочетанием. Выраженность нарушения фиксации взора у больных РС в наибольшей степени зависела от степени тяжести заболевания. Одним из признаков развития демиелинизирующих заболеваний ЦНС является выявление спонтанного нистагма при эксцентричном положении глаз, нистагма на фоне плавных следящих и саккадических движений глаз (при межъядерной офтальмоплегии). Демиелинизация у больных РС проявляется изменением ряда показателей индуцированного оптокинетического нистагма:

- более низким частотным порогом развития оптокинетической усталости у больных рассеянным склерозом, чем у здоровых испытуемых;
- более низкими значениями достигаемых средних и максимальных частот индуцированного оптокинетического нистагма у больных рассеянным склерозом, чем у здоровых испытуемых того же возраста [8].

Со стороны поражения слухового анализатора для РС характерны основные признаки: нарушение проведения импульса от средней части моста до среднего мозга и от проксимальной части VIII нерва через мост до среднего мозга (увеличение межпиковых интервалов коротколатентных слуховых вызванных потенциалов III-V, I-V) и дополнительные признаки: двусторонняя высокочастотная нейросенсорная тугоухость с повышением порогов восприятия ультразвука; наличие двустороннего гидропса лабиринта [14]. Расширенное комплексное аудиологическое обследование больных РС свидетельствует о высокой частоте сочетанного вовлечения в патологический процесс не только центральных слуховых структур, но и ретрокохлеарного невралного поражения, наиболее типичного при наличии клинических слуховых нарушений. Диссоциация между объективными данными (при регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов, акустической рефлексометрии) за двустороннее вовлечение в патологический процесс слуховых нервов и центральных слуховых структур и субъективным односторонним снижением слуха обусловлена появлением кохлеарных жалоб на стороне большего поражения (хуже слышащего уха). Отмечена большая степень изменений кохлеовестибулярных электрофизиологических показателей при вторично-прогрессирующем по сравнению с ремитирующим РС, что отражает увеличение нарушений восприятия звука и поражения вестибулярного анализатора по мере развития патологического процесса и может быть обусловлено выраженностью как демиелинизирующей, так и аксональной патологией [1].

Вызванные потенциалы (ВП) являются методом, характеризующим степень сохранности некоторых проводящих путей. Изменение одного или нескольких типов вызванных потенциалов наблюдается у 80-90% больных РС: зрительные ВП изменены в 75-97% случаев достоверного РС, соматосенсорные ВП – в 96%, а слуховые ВП ствола мозга – в 30-67% [15]. Метод вызванных потенциалов позволяет обнаружить нарушение зрительных ВП в виде исчезновения или увеличения латентных периодов преимущественно основного пика P100, а также снижения его амплитуды и нарушения формы ответа. Удлинение латентности и снижение амплитуды пиков N140 и P190 также свидетельствует о замедлении проведения, а следовательно о поражении зрительных трактов. Вместе с тем, изменение параметров ЗВП не обладает специфичностью и определяется и при других заболеваниях. ЗВП дополняют данные МРТ и повышают точность ранней диагностики РС до 78%. Диагностическое значение коротколатентных стволовых ВП на акустическую стимуляцию имеет исчезновение I, III и/или V пиков или значительное увеличение латентности III и V пиков с увеличением межпикового интервала I-V. Данное исследование особо информативно при выявлении субклинических очагов в стволе мозга [5].

Для демиелинизирующего поражения головного мозга характерно замедление вестибулоспинального рефлекса в виде увеличения латентных периодов (ЛП), компонента P13, вызванных потенциалов. Увеличение ЛП P13 не является специфичным для отдельных заболеваний. Оно лишь свидетельствует о замедлении проведения импульса по центральным вестибулярным путям [9].

Метод компьютерной стабилотрии стал одним из самых перспективных в изучении вестибулярных нарушений и координации движений. При стабилотрическом исследовании у больных РС выявлена высокая степень нестабильности баланса в основной стойке в сагитальной плоскости в сочетании с шаткостью проприоцептивного генеза с преимущественным увеличением площади статокинезиограммы [14].

#### Список литературы

1. Арзумян Н.Ш. Кохлеовестибулярные нарушения у больных рассеянным склерозом: клиническое, электрофизиологическое, аудиологическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2012. – 27 с.
2. Благовещенская Н.С. Электронистагмография при очаговых поражениях головного мозга. – Л.: Медицина, 1968. – 170 с.
3. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. – М.: Медицина, 1990. – 432 с.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 264 с.
5. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза // Междунар. неврол. журнал. – 2011. – №1. – С.70-85.
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н., Алексеева Н.С. и др. Острое нарушение слуха при рассеянном склерозе // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – №1. – С. 44-47.
7. Калиновская И.Я. Стволовые вестибулярные синдромы при некоторых заболеваниях центральной нервной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 1970. – 34 с.
8. Колесникова М.Л., Кубарко А.И., Кубарко Н.П. Характер саккадических движений глаз у здоровых и больных рассеянным склерозом // Здравоохранение. – 2003. – №1. – С. 18-22.
9. Кузнецова Е.А. Вестибулоспинальный рефлекс при вестибулоатактическом синдроме различного генеза // Ж. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т.110, №7. – С. 31-34.
10. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. – М.: «Медицина», 1976. – 294 с.
11. Пенцик А.С. Рассеянный склероз. – Рига: «Зинатне», 1970. – 155 с.
12. Переседова А.В., Алексеева Н.С., И.М. Кириченко И.М. и др. Вестибулокохлеарные нарушения при рассеянном склерозе // Ж. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение к журналу: Рассеянный склероз. – 2006. – №3. – С. 73-80.
13. Плешко И.В. Функция зрительного подавления вестибулярных реакций в дифференциальной диагностике поражений стволово-мозжечковых структур и периферического вестибулярного нейрона: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Минск, 2010. – 22 с.
14. Чугунова М. А. Поражение слухового и вестибулярного анализатора на фоне рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2012. – 30 с.
15. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М.: Медпресс-информ, 2010. – 272 с.
16. Chen L., Gordon L.K. Ocular manifestations of multiple sclerosis // Cur. Opin. Ophthalmol. – 2005. – N16. – P. 315-320.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-056.3(470.332)+615.218.2

АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (НА ПРИМЕРЕ Г. СМОЛЕНСКА)

*А.В. Крикова, М.С. Осташук*

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

В ходе изучения амбулаторных пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, составили социально-демографического портрет больного, оценили его осведомленность в области данной нозологической группы и лекарственной терапии аллергий, что необходимо для повышения качества помощи, оказываемой как врачами, так и фармацевтическими работниками.

*Ключевые слова:* аллергические заболевания, антигистаминные препараты, амбулаторные пациенты

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF ALLERGIC DISEASES IN OUTPATIENT CLINICS (SMOLENSK)

*A.V. Krikova, M.S. Ostashuk*

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

The article presents the social and demographic portrait of patients with allergic disease. The study demonstrates that it is necessary to improve the quality of treatment involving both doctors and pharmacists.

*Key words:* allergic diseases, antihistamine remedies, outpatients

Термин «аллергия» был введен чуть более ста лет назад. За это время аллергические заболевания вышли на одно из ведущих мест по распространенности. Все большее количество врачей разных специальностей сталкивается со следующими диагнозами: атопический дерматит, лекарственная аллергия, непереносимость отдельных групп препаратов и т.д. При этом именно правильно сформулированный диагноз позволит подобрать эффективное лечение, а в будущем и профилактику, аллергического заболевания [4].

Пациент – самое уязвимое звено в деонтологическом треугольнике «врач-пациент-провизор», поэтому все действия врачей и провизоров должны быть направлены на решение проблем, связанных со здоровьем и применением лекарственных средств (ЛС), и удовлетворение соответствующих потребностей пациента. Для этого необходимо иметь основные данные о пациенте, которые позволят выбрать правильную тактику общения с ним в ходе оказания фармацевтической помощи [2].

По данным официального источника заболеваемость аллергическим ринитом в Смоленской области в 2010 г. составила 107334 (в абсолютных числах), атопическим дерматитом – 354587 (в абсолютных числах). По отношению к заболеваемости всего населения по классам, группам болезней и отдельным заболеваниям с диагнозом, установленным впервые в жизни, в России за 2010 год доля заболеваемости аллергическим ринитом в Смоленской области составляет 0,1%, атопическим дерматитом – 0,3% [3].

Среди лекарственных средств, наиболее часто используемых для лечения аллергических заболеваний, антигистаминные препараты (АГП) занимают приоритетное положение. При приеме АГП у больного значительно уменьшается выраженность зуда кожи и слизистых оболочек, ринорея, слезотечение, снижается интенсивность уртикарных высыпаний. Основными показаниями для назначения АГП являются аллергический ринит и риноконъюнктивит (сезонный и круглогодичный), крапивница, отек Квинке, топический дерматит [1].

Целью данной работы явился анализ эффективности и рациональности фармакоtherapy аллергических заболеваний АГП по мнению амбулаторных пациентов города Смоленска.



## Методика

Изучение амбулаторных пациентов осуществлялось методом письменного социологического опроса по специально разработанным авторским коллективом анкетам, включавшим 3 блока: социально-демографические характеристики, медицинскую культуру и применение ЛС.

## Результаты исследования и их обсуждение

Среди амбулаторных пациентов иммуно-аллергологического отделения Городской больницы №1 г. Смоленска было распространено 50 анкет. Все они были возвращены и пригодны для последующей обработки.

Первый блок анкеты содержит вопросы для составления социально-демографической характеристики пациента. В исследовании большинство респондентов (по 22%) находятся в возрасте 18-25 и 45-55 лет, преимущественно – женщины (54%). Жителей города среди пациентов значительно больше, чем проживающих в селе (80 и 20% соответственно). По социальному статусу большинство опрошенных пациентов – рабочие (42%), имеющие высшее образование (40%) с месячным доходом семьи более 15000 рублей (30%) и месячной тратой на ЛС в среднем 500-2000 рублей (47%).

Следующий блок анкеты помогает раскрыть вопросы медицинской культуры пациентов. Выявлено, что 26% респондентов страдают аллергическим заболеванием, не указанным в анкете (аллергический дерматит), 23% – аллергическим ринитом, 16% – крапивницей и 13% – аллергическим конъюнктивитом.

Среди перечня АГП респондентам было предложено выбрать знакомые. Лидирующие позиции отмечены у димедрола и супрастина (рис. 1).



Рис. 1. Анализ ассортимента антигистаминных препаратов по степени знакомства амбулаторным пациентам г. Смоленска

Третий блок позволяет охарактеризовать аспекты применения АГП в лечении аллергических заболеваний. Из того же перечня было предложено выбрать применяемый препарат, лидирующую позицию в котором занял кестин (рис. 2).

Большинство респондентов применяли АГП по назначению врача (72%), 14% – прислушались к мнению аптечного работника, на 9% повлияло мнение друзей, а 5% определились в выборе под влиянием рекламы.

Большинство респондентов (58%) довольны внешним видом ЛС, его упаковкой, наличием инструкции и дополнительного вкладыша. Тех, кому совсем не нравятся вышеуказанные характеристики, нет.

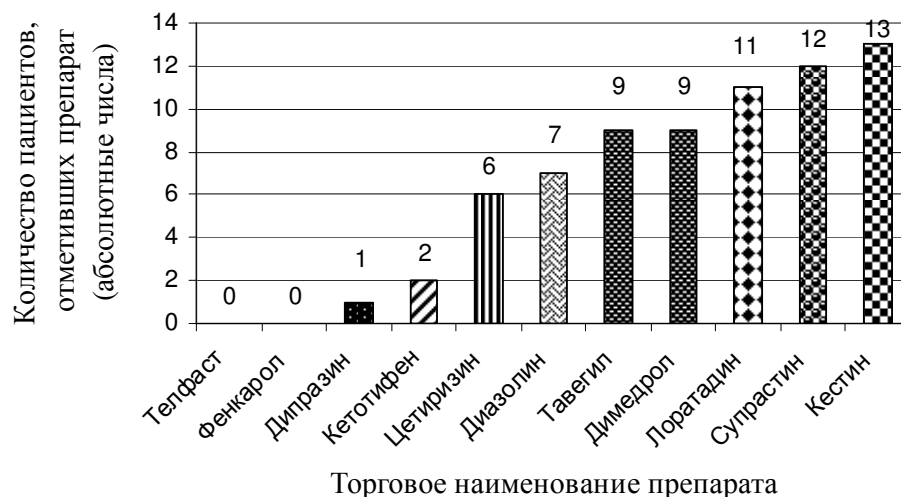


Рис. 2. Анализ ассортимента антигистаминных препаратов по количеству среди опрошенных пациентов г. Смоленска

При выборе аптеки для приобретения ЛС пациенты в основном ориентируются на ее расположение, а именно – близость к дому (23%), полноту ассортимента и наличие скидок (19%). Квалификация персонала и дизайн аптеки – маловажные факторы для опрошенных пациентов.

### Заключение

В ходе проведенного исследования составлен социально-демографический портрет амбулаторного пациента, страдающего аллергическим заболеванием, с учетом его медицинской культуры и опыта применения АГП. Полученные данные можно использовать в разработке методов по улучшению оказания фармацевтической помощи больным аллергией в г. Смоленске.

### Список литературы

1. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. (Пособие для врачей) – М., 2000. – 55 с.
2. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – 2009. – Курск. – 608 с.
3. Статистическая информация – Заболеваемость населения России в 2010 году.
4. URL:<http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/118>
5. Фассахов Р.С. Современная номенклатура аллергии и классификация аллергических заболеваний. – ИД «Практика», Казань: Практическая медицина 03 (09).
6. URL:<http://mfvt.ru/sovremennaya-nomenklatura-allergii-i-klassifikaciya-allergicheskix-zabolevanij>

УДК 616-006.04-08-039.75

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

**В.С. Зуй, В.И. Соловьев**

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

Некоторыми специалистами отрицается позитивное влияние паллиативного хирургического и других методов воздействия на опухолевый процесс при раке почки. Имеет место некоторое улучшение ранней диагностики данного заболевания, но высокие показатели IV стадии процесса указывают на наличие резервов по дальнейшему решению этой проблемы.

*Ключевые слова:* рак почки, паллиативное лечение

*PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSIMINATED RENAL CANCER*

*V.S. Zuj, V.I. Solovyev*

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

The aim of the study is to determine a method of choice in dissiminated renal cancer. Some experts deny positive influence of palliative surgical and other methods of influence on tumor process in kidney cancer. Some improvement in early diagnostics of the disease has taken place, but high indicators of IV stage of the process require further study of this problem.

*Key words:* kidney cancer, palliative care

Целью исследования явилась необходимость определения наиболее оптимального выбора вида лечения, поскольку до сих пор некоторыми специалистами отрицается позитивное влияние паллиативного хирургического и других методов воздействия на опухолевый процесс при распространенном раке почки [1, 4].

**Методика**

По видам лечения больные были распределены на 4 группы: 1-я группа – без лечения (по причине определения противопоказаний или при отказе больного), диагноз выставлен клинически. 2-я группа – монохирургическое лечение. 3-я группа – комбинированное лечение, которое включало в себя операцию, послеоперационную лучевую терапию (до 2004 г.) и/или иммунотерапию. 4-я группа – симптоматическое лечение (обезболивание и возможно иммунотерапия), обязательна верификация опухоли или метастазов.

В 1-ю группу больных вошли 193 (26% от общего числа) пациента, средний возраст выше общего показателя и составил 69 лет. Больных с I стадией – 21, II – 66, III – 53, IV – 53, при этом отмечено стабилизация числа больных с IV стадией и общее снижение больных всех стадий с 49,5% в 2002 г. до 27,2% в 2007 г.

Во 2-ю группу вошли 403 больных (54,3%). Средний возраст – 61,2 года. Отмечено увеличение числа больных, получивших хирургическое лечение с 29,06% в 2002 г. до 75,8% в 2007 г. Начальные формы рака составили 51,6%, а местно распространенные – 34,8%. Увеличение количества больных, получивших только хирургическое лечение мы связываем с изменением стандартов лечения (2004 год).

В 3-ю группу вошли 44 пациента (5,9%). Средний возраст 51,6 года. По стадиям: I – 2, II – 4, III – 31, IV – 7. Начальные формы рака – 15,31%, местно распространённые – 70,45%. Таким образом, в данную группу попали больные с наименее «благоприятными» факторами – молодой возраст и местно распространённый процесс (2002-2004 гг.).

В 4-ю группу вошли 102 больных (13,7%) с IV стадией процесса и средним возрастом 69,6 года.

Нами проанализирован непосредственный и отдаленный результат лечения 742 больных раком почки в 2002-2007 гг. в Смоленской области. По нашим данным отмечен рост заболеваемости раком почки на 100 тысяч населения с 6,3 в 1993 году до 10,8 в 2007 г. Из 742 больных мужчин было 438 (59,03%), женщин – 304 (40,97%), что не соответствует среднереспубликанским данным. Средний возраст пациентов составил 65,4 года. По стадиям заболевания больные распределились

следующим образом: I стадия – 72 больных (9,7%), II – 155 (20,9%), III – 271 (36,5%), IV – 244 (32,9%). При сравнительном анализе этого показателя по годам отмечено, что количество больных с I стадией с 2,56% в 2002 году возросло до 13,3% в 2007 году при стабильных относительных показателях IV стадии процесса. Это говорит о некотором улучшении ранней диагностики данного заболевания, но высокие показатели IV стадии процесса указывают на наличие резервов по дальнейшему решению этой проблемы.

### Результаты исследования

Хирургическому лечению подвергнуты 447 больных (2-я и 3-я группы), что составило 60,2% от общего числа. Их них нефрэктомия выполнена 433 (98,2%), пробная лапаротомия – 14 (1,8%). Паллиативная нефрэктомия у 75 больных (68 – в 1-й и во 2-й группе, а также 7 – в 3-й). В послеоперационном периоде умерло 9 больных (2%), из них 1 после пробной лапаротомии и 8 после нефрэктомии (1,9% от всех радикальных операций).

Одногодичная летальность составила всего 32,2%, при этом не дожили до года в 1 группе 112 пациентов (58%), во 2-53 (13,1%) все III и IV стадии, в 3-7 (15,90%) все в III и IV стадии, в 4-68 (66,7%).

3-летняя выживаемость по группам составила: в 1 – 25,7%, во 2 – 66,7%, в 3 – 55,56%, в 4 – 26,5% (все больные старше 75 лет), а после паллиативных нефрэктомий – 34,6%.

### Заключение

Паллиативное лечение (нефрэктомия) позволяет добиться лучших показателей при IV стадии рака почки в сравнении с группой больных, которым лечение не проводилось по объективным причинам или проводилось лишь симптоматическое лечение.

### Список литературы

1. Матвеев В.Б. Лечение метастазов рака почки в кости / Под ред. Б.П. Матвеева // Клинич. онкоурология. - М.: Вердана, 2003. – С. 118.
2. Носов Д.А. «Таргетная» терапия злокачественных новообразований // Вместе против рака. – М., 2005. – С. 17-18.

УДК 612.46.23

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЗДОРОВЬЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ

*Охапкин А.С., Беркс П.М., Каманин Е.И.*

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

В статье рассмотрены прогрессивные модели профилактики и реабилитации здоровья у населения, страдающего алкогольной зависимостью.

*Ключевые слова:* реабилитация, профилактика, алкогольная зависимость

STRATEGICALLY AND TACTICAL OPTIMAL METHODS OF HEALTH-MANAGEMENT IN OCCASION OF PREVENTION AND REHABILITATION OF ALCOHOLIC DEPENDENCE PEOPLE IN THE REGION

*Okhapkin A.S., Berks P.M., Kamanin E.I.*

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

In this article we cover modern models of prevention and health rehabilitation of the population, suffering from alcoholic dependence.

*Key words:* rehabilitation, prevention, alcoholic dependence

Актуальность проблемы определена с одной стороны, усилением медико-социальной значимости алкогольной патологии в нашей стране, а с другой стороны, недостаточностью исследований по отработке организационно-функциональной модели управления качеством профилактики развития и реабилитации больных с данной патологией в изменившихся условиях функционирования наркологической службы как структурной части территориальной системы здравоохранения [3].

В то же время необходимо отметить, что в современных условиях, когда система здравоохранения, находящаяся на этапе перехода к рыночным отношениям и к системе обязательного медицинского страхования, испытывает экономические и медико-организационные трудности. Совершенствование организационно-управленческой модели наркологической помощи наиболее целесообразно рассматривать с позиций системного анализа [1]. В этой связи эффективность наркологической помощи как структурной части территориальной системы здравоохранения будет определяться действием внутрисистемных факторов между собой и с внесистемными факторами, возникающими со стороны других структур территориального системокомплекса. Поэтому для поиска путей совершенствования управления качеством профилактики и реабилитации при алкогольной патологии необходимо получение в конкретный временной период комплексной информации. Во-первых, о населении, имеющем данную патологию и факторы риска ее развития, и, во-вторых, о среде (медицинской и социальной), в рамках которой отмечено развитие данного процесса.

Такой методологический подход, направленный на одновременное получение информации о факторах риска и прогрессирования данной патологии и о проблемах возникающих при управлении этими факторами в территориальной медицинской и социальной среде, в проведенных ранее исследованиях не реализовывался. Это определяло отсутствие необходимой теоретической базы для формирования стратегии и тактики развития территориальной наркологической помощи. При этом возможность рассмотрения этих подходов на примере профилактики и реабилитации при алкогольной патологии определяется сохранением ее приоритетности среди других форм патологии у пациентов наркологической службы.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы определено на основе комплексного социально-гигиенического исследования внутри и внесистемных факторов, определяющих эффективность управления качеством профилактики и реабилитации (на примере алкогольной патологии), предложить стратегию и тактику их оптимизации в условиях наркологической службы как структурной части территориального системокомплекса. Полученные данные о состоянии социальной среды с позиций готовности к появлению факторов, формирующих развитие алкогольной зависимости у населения, а также данные о готовности медицинской среды к коррекции данных факторов и качестве проведения первичной, вторичной и третичной профилактики данной патологии, данные о социально-гигиеническом портрете, образе жизни,

соматическом здоровье лиц, имеющих алкогольную зависимость, данные о роли населения в профилактике развития и прогрессирования алкогольной зависимости и факторах, способствующих ее эффективности явились научной основой формирования стратегических целей оптимизации системы первичной, вторичной и третичной профилактики алкогольной зависимости у населения на территориальном уровне.

Соответственно данным стратегическим направлением могут быть определены тактические подходы их реализации, а именно:

- совершенствование медико-организационных, социально-экономических, социально-психологических основ системы управления качеством первичной профилактики путем предупреждения факторов риска развития алкогольной зависимости у населения на территориальном уровне;
- совершенствование медико-организационных, социально-экономических, социально-психологических основ территориальной системы управления качеством вторичной профилактики алкогольной зависимости у населения, имеющего факторы риска развития данной патологии;
- совершенствование медико-организационных, социально-экономических, социально-психологических основ территориальной системы управления качеством третичной профилактики за счет совершенствования медико-социальной реабилитации больных, имеющих данную патологию.

Тактика реализации первого направления включает комплекс мероприятий, направленных на совершенствование организационно-функциональной готовности территориальной медицинской и социальной среды к выполнению мер по профилактике возникновения факторов риска алкогольной зависимости у населения. Тактика реализации второго направления – включает комплекс мероприятий, направленных на совершенствование организационно-функциональной готовности территориальной медицинской среды и социальной среды к выполнению мер по профилактике возникновения данной патологии у лиц, имеющих факторы риска алкогольной зависимости. Тактика реализации третьего направления включает комплекс мероприятий, направленных на совершенствование организационно-функциональной готовности территориальной медицинской и социальной среды к выполнению мер по реабилитации у данных больных.

Комплекс мероприятий по всем тактическим направлениям включает:

- а) совершенствование организационной структуры системы управления качеством профилактики и реабилитации при алкогольной зависимости у населения данной территории;
- б) совершенствование методического обеспечения контроля готовности медицинских работников к проведению мер профилактики и реабилитации при алкогольной зависимости;
- в) совершенствование правовой базы системы управления качеством профилактики и реабилитации при алкогольной зависимости;
- г) совершенствование методического обеспечения контроля готовности социальной среды к проведению мер по профилактике алкогольной зависимости у населения данной территории и медико-социальной реабилитации при развитии данной патологии;
- д) совершенствование информационного обеспечения системы управления качеством профилактики алкогольной зависимости у населения и медико-социальной реабилитации больных с данной патологией на территориальном уровне;
- е) совершенствование программно-целевого подхода к управлению качеством профилактики алкогольной зависимости и медико-социальной реабилитации больных с данной патологией на территориальном уровне.

Совершенствование организационно-функциональной структуры системы управления качеством профилактики и реабилитации при алкогольной зависимости заключается в нахождении и построении определенной структурной системы соотношения элементов, характеризующих рыночные отношения врача и пациента. Исследование структурных и функциональных взаимосвязей такой системы позволяет приблизиться к решению проблемы по разработке единой концепции, оптимально соотносящей интересы больного и врача на современном этапе. Анализ организации и управления в наркологии с точки зрения медицинской психологии (деонтологии) предполагает исследование отношений, которые возникают и складываются между людьми в процессе оказания медицинских услуг. Субъектами организации и управления в наркологии является врач и пациент, объектами выступают медико-социальная проблема, медицинская услуга, медицинский стандарт, стоимость медицинских процедур, эффективность оказания медицинской помощи и т.д. Субъекты характеризуются врачебной квалификацией, болезнью пациента, целью медицинского обслуживания, потребностью в медицинской помощи, результатом оказанной

медицинской помощи. Экономическое содержание наркологического учреждения ставит его в один ряд с другими самостоятельно хозяйствующими субъектами, специализирующимися на оказание медицинских услуг [2].

В настоящее время создается впечатление, что теоретики и практики попали в сложную ситуацию, когда реформа здравоохранения лишила организаторов административных рычагов воздействия, а некоторые высказывания о недопущении либерального управления и вовсе привела к «синдрому управленческого паралича». Управление наркологическим учреждением, работающим в системе рыночных отношений, и особенно в условиях нестабильного финансирования, требует постоянного научного анализа различных вариантов возможных управленческих решений. Перед руководством наркологического учреждения и служб стоит целый ряд проблем- минимизация расходов, переход на новые финансовые инструменты (например лизинг, факторинг), оптимизация материально-технической и кадровой базы в соответствии с теми существующими параметрами, которые характеризуют качество медицинской помощи. Считаем необходимым шире привлекать внимание всего общества и властных структур к крайне низкому ресурсному обеспечению наркологической и психиатрической помощи, проводить общественные акции и работу со СМИ, направленные на распространение информации о вреде алкоголизма и наркоманий. На базе организационно-методического консультативного отдела по наркологии необходимо создание мониторингового, информационно-аналитического учебного центра.

Совершенствование методического обеспечения готовности медицинской среды к проведению профилактики (первично и вторичной) алкогольной зависимости и реабилитации населения с данной патологией включает комплекс мероприятий: предложения по совершенствованию прогнозирования риска развития алкогольной зависимости и ее тяжелых форм, предложения по совершенствованию стандартов медико-социальной профилактики и реабилитации и предложения по методическому обеспечению контроля качества готовности медицинской среды к профилактике и реабилитации при данной патологии. В научном плане «реабилитация в наркологии» остается мало изученной. В целом это понятие можно определить как систему медицинских, психологических, воспитательных, социальных, правовых, трудовых мер, направленных на личностную реадaptацию больных, их последующую ресоциализацию и реинтеграцию в общество при условии отказа от употребления алкоголя. Реабилитация представляет собой сложную медико-социальную систему, образующую функциональную целостность, способную к развитию, интеграции, самодетерминированности и адаптации. Эффективность этой системы во многом зависит от конструктивной взаимосвязи медико-биологических и психосоциальных методов работы с больными, обеспечивающих единство лечебных и реабилитационных мероприятий как в условиях стационара, так и амбулатории. Цель реабилитации в наркологии состоит в максимальном восстановлении физического, психического и духовного здоровья наркологических больных, их нормативных личностных и социальных факторов, которая достигается путем осуществления комплекса последовательных мероприятий, заключающихся в следующем: в устранении патологических проявлений основного заболевания; в максимально возможном восстановлении в определенные оптимальные сроки физического и психического здоровья больного; в восстановлении или формировании личностных и социальных качеств больного, его способности полноценного функционирования в обществе без употребления алкоголя; в обеспечении постреабилитационной психологической и социальной поддержки больного, направленной на предотвращение рецидивов заболевания и стабилизацию его социального статуса.

## Заключение

Таким образом, предложенная стратегия и тактика оптимизации системы управления качеством профилактики и реабилитации (на примере алкогольной патологии), осуществляемых наркологической службой как структурной частью территориального системокомплекса, включающая мероприятия по совершенствованию системы прогноза, стандартов реабилитации, организационной структуры системы управления, методического обеспечения готовности медицинской и социальной среды к участию в профилактике и реабилитации при данной патологии обеспечила в условиях организационного эксперимента достижимые медико-социальной эффективности.

## Список литературы

1. Мартиросян А.Э. Основные направления профилактики алкоголизма. – М.: Эксмо, 2004. – 187 с.
2. Тимофеев В.Ф. Современные технологии лечения алкоголизма. – М.: ИНФА, 2006. – 134 с.
3. Федеральный закон от 22 ноября 1995 года №171-ФЗ «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции».

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 61(09):575.1:576.1:577.1

«СПИРАЛЬ ЖИЗНИ»

(К 50-летию присуждения Нобелевской премии Фрэнсису Крику, Джеймсу Уотсону и Морису Уилкинсу «за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живых системах»)

*А.С. Королёв, А.В. Литвинов*

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

Науки, требуя упорного труда,  
мирны и всемирны,  
светят же далеко...

Д.И. Менделеев

В нынешнем году исполняется 50 лет с того момента, когда решением Нобелевского комитета была присуждена одноименная премия в области физиологии и медицины Фрэнсису Крику, Джеймсу Уотсону и Морису Уилкинсу «за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живых системах».

*Ключевые слова:* геном, нуклеиновая кислота, живые системы, код, лаборатория

«SPIRAL OF LIFE»

(The fiftieth anniversary of the awarding of Francis Crick, James Watson and Maurice Wilkins with the Nobel Prize «For their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and their significance for information transfer in living systems»)

*A.S. Korolev, A.V. Litvinov*

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

This year is the fiftieth anniversary since the time when the Noble committee made a decision to award Francis Crick, James Watson and Maurice Wilkins in the physiology and medical field «for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and their significance for information transfer in living systems».

*Key words:* genome, nucleic acid, living systems, code, laboratory

Исследование генома человека уходит своими корнями в середину XIX века, когда в 1868 г. швейцарский патологоанатом Иоган Фридрих Мишер выделил из клеточного ядра субстанцию, названную им нуклеином. Через некоторое время в 1889 г., Рихард Альтман предложил термин «нуклеиновые кислоты» и разработал способ их выделения. В 1891 г. Альбрехт Коссель показал, что продукты кислотного гидролиза нуклеиновой кислоты содержат фосфорную кислоту, аденин, гуанин и некоторые углеводы, природа которых была установлена к 1929 г. В 1909 г. Ф.А.Т. Левин установил, что в состав нуклеиновых кислот входят гуанин, аденин, урацил и цитозин, а в 1944 г. Освальд Теодор Эйвери с сотрудниками доказали, что генетический материал состоит из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Вплоть до 50-х гг. XX века точное строение ДНК, как и способ передачи наследственной информации, оставались неизвестными. При этом уже было установлено, что ДНК состоит из нескольких нуклеотидных цепочек, однако никто не знал количества этих цепочек и как они соединены между собой. Расшифровка структуры ДНК стала одним из поворотных моментов в истории современной биологической науки.





Рис. 1. Френсис Крик (8 июня 1916 г. - 30 июля 2004 г.)

Английский молекулярный биолог Френсис Харри Комптон Крик (рис. 1) родился в городе Нортхемптон (Англия). Он был старшим из двух сыновей Харри Комптона Крика, зажиточного обувного фабриканта и Анны Элизабет Вилкинс Крик. В этом же городе он закончил среднюю классическую школу. Во время экономического кризиса, наступившего после I-й мировой войны, коммерческие дела семьи пришли в упадок, и родители Ф. Крика переехали в Лондон. Будучи студентом школы Милл-Хилл, Ф. Крик проявил большой интерес к физике, химии и математике. В 1934 г. он поступил в Университетский колледж в Лондоне для изучения физики и окончил его через 3 года, получив звание бакалавра естественных наук. В Университетском колледже Ф. Крик изучал вопросы вязкости воды при высоких температурах. Эта работа была прервана в 1939 г. разразившейся II-й мировой войной. В военные годы он занимался созданием мин в научно-исследовательской лаборатории Военно-морского министерства Великобритании. Именно в это время он прочитал известную книгу Эрвина Шредингера «Что такое жизнь? Физические аспекты живой клетки», вышедшую в свет в 1944 г., в которой автор задается вопросом: «Как можно пространственно-временные события, происходящие в живом организме, объяснить с позиции физики и химии?». Идеи, изложенные в книге, настолько повлияли на молодого учёного, что он, намереваясь заняться физикой частиц, переключился на биологию.

В 1947 г. Ф. Крик приступил к работе в Стрэнджвейской лаборатории в Кембридже. Здесь он изучал биологию, органическую химию и методы рентгеновской дифракции, используемые для определения пространственной структуры молекул. Его познания в биологии значительно расширились после перехода в 1949 г. в знаменитую Кавендишскую лабораторию в Кембридже – один из мировых центров молекулярной биологии. Под руководством Макса Перуца Ф. Крик исследовал молекулярную структуру белков. Во время этой работы у него возник интерес к изучению генетического кода последовательности аминокислот в белковых молекулах. Изучая вопрос, определенный им как «граница между живым и неживым», Ф. Крик пытался найти химическую основу генетики, которая, как он предполагал, могла быть заложена в структуре ДНК.

К этому времени уже было известно, что нуклеиновые кислоты состоят из ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК), каждая из которых образована молекулами моносахарида группы пентоз (дезоксирибозы или рибозы), фосфатом и четырьмя азотистыми основаниями – аденином, тиминном, гуанином и цитозином (в РНК вместо тимина содержится урацил). В 1950 г. Эрвин Чаргафф из Колумбийского университета показал, что ДНК включает равные количества этих азотистых оснований. Морис Х.Ф. Уилкинс и его коллега Розалинда Франклин из Королевского колледжа Лондонского университета впервые провели рентгеновские дифракционные исследования молекул ДНК и сделали вывод, что они имеют форму двойной спирали, напоминающей винтовую лестницу.

В 1951 г. двадцатитрехлетний американский биолог Джеймс Девей Уотсон пригласил Ф. Крика на работу в Кавендишскую лабораторию. Впоследствии между ними установились тесные творческие контакты. На основании работ своих предшественников Ф. Крик и Д. Уотсон намеревались определить химическую структуру ДНК. В течение двух лет они разработали пространственную структуру молекулы ДНК, сконструировав модель из шариков, кусков проволоки и картона. Согласно их идее, ДНК представляет собой двойную спираль, состоящую из двух цепей моносахарида и фосфата (дезоксирибозофосфата), соединенных парами оснований внутри спирали, причем аденин соединяется с тиминном, а гуанин с цитозином, а основания друг с другом водородными связями.

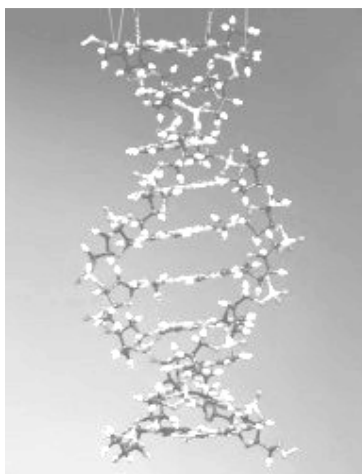


Рис. 2. Модель структуры ДНК

В 1953 г. Ф. Крик и Д. Уотсон завершили создание модели ДНК (рис. 2). «Когда мы увидели, что ДНК состоит из 2-х комплементарных цепочек, мы сразу вскрикнули: «Oh, boy!»» – писал впоследствии Д. Уотсон. В этом же году Ф. Крик получил степень доктора философии в Кембридже, защитив диссертацию, посвященную рентгеновскому дифракционному анализу структуры белка. В течение следующего года он изучал структуру белка в Бруклинском политехническом институте в Нью-Йорке и читал лекции в различных университетах США. Возвратившись в Кембридж в 1954 г., он продолжил свои исследования в Кавендишской лаборатории, сконцентрировав внимание на расшифровке генетического кода. Будучи изначально теоретиком, он начал совместно с Сиднеем Бреннером (будущим лауреатом Нобелевской премии 2002 г. «за открытия, касающиеся регулирования развития и программируемой смерти клеток») изучение генетических мутаций в бактериофагах – вирусах, инфицирующих бактериальные клетки.

К 1961 г. были открыты три типа РНК: информационная, рибосомальная и транспортная. Согласно теории Ф. Крика и его коллег, именно информационная РНК получает генетическую информацию с ДНК в ядре клетки и переносит ее к рибосомам (местам синтеза белков) в цитоплазме клетки. Транспортная же РНК доставляет туда аминокислоты. Информационная и рибосомная РНК, взаимодействуя друг с другом, обеспечивают соединение аминокислот для образования молекул белка в правильной последовательности. Генетический код составляют триплеты азотистых оснований ДНК и РНК для каждой из 20 аминокислот. Состоящие из многочисленных основных триплетов гены Ф. Крик назвал кодонами. Они одинаковы у различных биологических видов. Предложенная модель ДНК позволила отчетливо представить механизм её репликации. Две цепи молекулы разделяются в местах водородных связей наподобие открытия застёжки-молнии, после чего на каждой половине прежней молекулы ДНК происходит синтез новой. Последовательность оснований действует как матрица, или образец, для новой молекулы. В год получения Нобелевской премии Ф. Крик стал заведующим биологической лабораторией Кембриджского университета и иностранным членом Совета Солковского института в Сан-Диего (Калифорния, США). Получив в 1977 г. приглашение на должность профессора, он переехал в Сан-Диего, где активно занимался изучением роли космоса в возникновении жизни на Земле («непосредственная панспермия»).

Многочисленные награды Ф. Крика включают премию Шарля Леопольда Майера Французской академии наук (1961), научную премию Американского исследовательского общества (1962), Королевскую медаль (1972), медаль Копли Королевского общества (1976). Он являлся почетным членом Лондонского Королевского общества, Королевского общества Эдинбурга, Королевской ирландской академии, Американской ассоциации содействия развитию наук, Американской академии наук и искусств и американской Национальной академии наук.

Вторым лауреатом знаменитой Нобелевской премии 1962 г. стал один из самых молодых в нобелевской плеяде учёных Джеймс Девей Уотсон (рис. 3). Он родился в Чикаго (Иллинойс, США), где получил начальное и среднее образование. Вскоре стало очевидно, что Джеймс является необыкновенно одаренным ребенком. Прочувшись в средней школе лишь 2 года, он получил в 1943 г. стипендию для обучения в экспериментальном 4-годичном колледже при Чикагском университете, где проявил интерес к изучению орнитологии. Став бакалавром

естественных наук в университете Чикаго в 1947 г., он продолжил образование в Индианском университете Блумингтона.

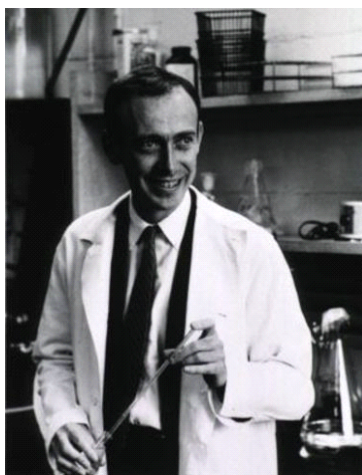


Рис. 3. Джеймс Уотсон (родился 6 апреля 1928 г.)

К этому времени Д. Уотсон заинтересовался генетикой и проходил обучение под руководством специалиста в этой области Германа Мёллера и бактериолога Сальвадора Лурия. Защитив диссертацию о влиянии рентгеновских лучей на размножение бактериофагов (вирусов, инфицирующих бактерии), он получил в 1950 г. степень доктора философии. Субсидия Национального исследовательского общества позволила ему продолжить исследования бактериофагов в Копенгагенском университете в Дании. Там он проводил изучение биохимических свойств ДНК бактериофага. Однако, как он позднее вспоминал, эксперименты с фагом стали его тяготить, ему хотелось узнать больше об истинной структуре молекул ДНК, о которых так увлеченно говорили и спорили генетики.

Весной 1951 г., во время пребывания на симпозиуме в Неаполе (Италия), Д. Уотсон познакомился с английским исследователем Морисом Уилкинсом. Основываясь на представлениях М. Уилкинса о двойной винтообразной спирали ДНК, Д. Уотсон решил исследовать химическую структуру нуклеиновых кислот. Национальное общество по изучению детского паралича выделило ему для этих целей субсидию. В октябре 1951 г. Д. Уотсон отправился в Кавендишскую лабораторию Кембриджского университета для исследования пространственной структуры белков. Там он познакомился с уже известным нам Ф. Криком, физиком, интересовавшимся биологией и работавшим в то время над докторской диссертацией.

Обнаружив сходство своих интересов, Д. Уотсон и Ф. Крик в 1952 г. решили попытаться определить структуру ДНК. Им было известно, что существует два типа нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, каждая из которых состоит из моносахарида группы пентоз, фосфата и четырех азотистых оснований: аденина, тимина (в РНК – урацила), гуанина и цитозина. В течение последующих восьми месяцев Д. Уотсон и Ф. Крик обобщили полученные ими результаты и, сравнив их с уже имевшимися, в феврале 1953 г. высказали представление о структуре ДНК. Месяцем позже они создали трехмерную модель молекулы ДНК.

Открытие химической структуры ДНК было оценено во всем мире как одно из наиболее выдающихся биологических открытий века. После опубликования описания модели строения ДНК в английском журнале «Nature» в апреле 1953 г. тандем Ф. Крика и Д. Уотсона распался. Через год с небольшим Д. Уотсон был назначен старшим научным сотрудником кафедры биологии Калифорнийского технологического института в Пасадене (Калифорния, США). В 1955 г., когда он работал ассистентом профессора биологии в Гарвардском университете Кембриджа (Массачусетс, США), судьба на короткое время вновь свела его с Ф. Криком. В 1958 г. Д. Уотсон был назначен адъюнкт-профессором, а в 1961 г. – полным профессором. С 1968 г. Д. Уотсон – директор лаборатории молекулярной биологии в Колд-Спринг-Харборе (Лонг-Айленд). Значительное место в его работе занимают нейробиология и изучение роли вирусов и ДНК в развитии рака. Он также является автором одного из наиболее известных и популярных учебников по молекулярной биологии – «Молекулярная биология гена». С 1988 по 1992 гг. Д. Уотсон успешно сотрудничал с проектом «Геном человека». В 2007 г. расшифровал совместно с

коллегами свой собственный геном, стоимость работы над которым составила 1 млн. долларов. В свободное время любит прогуливаться и наблюдать за поведением птиц. Несмотря на свой возраст, продолжает играть в теннис.

Среди многочисленных премий и наград Д. Уотсона – премия Альберта Ласкера Американского национального общества здоровья (1960), медаль Джона Д. Карти Национальной академии наук (1971) и президентская медаль Свободы (1977). Он член Национальной академии наук, Американского общества биохимиков, Американской ассоциации исследований рака, Американского философского общества и Датской академии наук и искусств, а также член совета студентов Гарвардского университета. Он был удостоен почетных степеней университетов Чикаго, Хофстра, Лонг-Айленда, Брандейса, Гарварда, Нью-Йорка, Рокфеллеровского университета, а также Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна.

Третьим лауреатом престижной премии стал английский биофизик Морис Хью Фредерик Уилкинс (рис. 4), который родился в Понгароа (Новая Зеландия) в семье увлекающегося научными исследованиями школьного директора Эдгара Генри Уилкинса. Его мать Эвелин (Виттейкер) Уилкинс в своё время эмигрировала из Ирландии. В возрасте 6 лет Морис был отправлен в Бирмингем (Англия) для обучения в школе им. короля Эдуарда. В 1934 г. он был зачислен в колледж св. Джона (Кембридж) для изучения физики. После получения степени бакалавра искусств в 1938 г. М. Уилкинс получил работу в министерстве внутренней безопасности и самолетостроения, где он выполнял исследования по радарам в Бирмингемском университете. В 1940 г. получил учёную степень доктора философии, защитив диссертацию по люминесценции кристаллов, вызванной перемещением электронов. Его работа явилась существенным вкладом в дело совершенствования радарных установок.



Рис. 4. Морис Уилкинс (15 декабря 1916 г. - 5 октября 2004 г.)

Вскоре М. Уилкинс был переведен в группу английских исследователей, работавших над проблемой разделения изотопов урана с целью создания атомного оружия. В 1944 г. он был направлен в Калифорнийский университет в Беркли (США) для участия в разработке Манхэттенского проекта. Именно в это время он, как и Ф. Крик, прочел книгу Эрвина Шрёдингера «Что такое жизнь? Физические аспекты живой клетки», которая определила его дальнейшую судьбу как учёного. Э. Шрёдингер, физик по профессии, высказал идею о том, что с помощью квантовой физики можно понять биологическое развитие, а через это осознать саму жизнь. Как и многие молодые ученые его времени, М. Уилкинс испытал большое влияние этой идеи и в результате, как он вспоминал позднее, «заинтересовался исследованиями в области биологии».

Удобный случай испытать свои силы представился ему в 1945 г., когда один из его первых профессоров Бирмингемского университета Д.Т. Рэндал пригласил его на должность преподавателя физики во вновь образованный исследовательский отдел биофизики в университете Сент-Андруса (Шотландия). М. Уилкинс присоединился к работе Совета по медицинским исследованиям и начал изучение ДНК, обеспечивающей воспроизведение клеток в живых организмах. М. Уилкинс пытался разработать методы, которые позволили бы установить сложную химическую структуру молекулы ДНК. Вначале для этой цели он применил ультрафиолетовую микроскопию. Позднее, изучая клеточный материал под микроскопом, он увидел «тонкую и почти незаметную нить ДНК, располагающуюся в виде волокна паутины». Вместе с Розалин Франклин, коллегой по Королевскому колледжу, М. Уилкинс подверг образцы ДНК рентгеновскому дифракционному анализу, используемому для определения химической структуры молекул. Полученные

феноменальные результаты показали, что молекула ДНК имеет форму двойной спирали, напоминающую винтовую лестницу.

М. Уилкинс и Р. Франклин поделились своими данными с Ф. Криком и Д. Уотсоном, предложившими ранее трехмерное строение молекулы ДНК. С 1955 по 1970 г. М. Уилкинс работал заместителем директора, а с 1970 по 1972 г. – директором биофизического отдела Центра медицинских исследований Королевского колледжа. Затем он был назначен директором отдела нейробиологии, в котором с 1974 по 1980 гг. возглавлял отдел клеточной биофизики. В 1981 г. ему присвоили звание заслуженного профессора Королевского колледжа. Помимо исследований молекулярной структуры нуклеиновых кислот, М. Уилкинс изучал строение мембран нервных клеток.

М. Уилкинс являлся лауреатом премии Альберта Ласкера Американской ассоциации здравоохранения (1960), членом Королевского общества, почетным иностранным членом Американского биохимического общества и Американской академии наук и искусств, президентом английского Общества социальной ответственности в науке и членом комитета Рассела против химического оружия. В жизни он был страстным садоводом и коллекционером скульптур.

Фундаментальные научные открытия Ф. Крика, Д. Уотсона и М. Уилкинса способствовали стремительному развитию биологической науки. В 1969 г. впервые был синтезирован искусственный фермент, в 1971 г. – искусственный ген. В конце XX века стало возможным создание искусственных бактерий, вырабатывающих необычные для них аминокислоты, а также жизнеспособных «синтетических» вирусов. Ведутся работы по созданию более сложных искусственных организмов – растений и животных. Генная инженерия привела к разработке методики модификации генома и клонирования биологических объектов. В 1980 г. был выдан первый патент на проведение экспериментов с генами млекопитающих, а год спустя была создана трансгенная мышь с искусственно модифицированным геномом. В 1995 г. на свет появилось первое клонированное млекопитающее – овечка Долли, потом к ней присоединились клонированные мыши, крысы, коровы и обезьяны...

В 2002 г. был успешно завершён проект «Геном человека», в ходе которого создана полная генетическая карта человеческих клеток. В ходе 13-летней работы над ним была установлена последовательность нуклеотидов человека (анонима мужского пола из Нью-Йорка), которая состояла из трёх миллиардов «букв», составлявших два метра ДНК, хранящихся в ядре каждой клетки организма. Установка, с помощью которой была записана ДНК, занимала несколько больших ангаров, а стоила эта работа около трёх миллиардов долларов. В настоящее время на запись генома одного человека уходит около месяца и стоит эта работа около 100 тыс. долларов и вскоре достигнет, вероятно, одной тыс. долларов, что позволит использовать её в широкой практике. В 1978 г. был создан инсулин, практически полностью идентичный человеческому, а затем его ген был внедрен в геном бактерий, превратившихся в «фабрику инсулина». Всего на сегодняшний день в клинической практике применяется более 350 препаратов и вакцин, при создании которых используется генная инженерия. В настоящее время полным ходом идет изучение генетических механизмов развития самых разных заболеваний (от рака до артрита) и поиск методов исправления вызывающих их «генетических ошибок».

Имена выдающихся учёных современности Ф. Крика, Д. Уотсона и М. Уилкинса, раскрывших фундаментальные механизмы биологической сущности человека, навечно войдут в историю человечества.

### Список литературы

1. Литвинов А.В., Литвинова И.А. Нобелевская плеяда медицинских открытий. – Смоленск: Смол.гор. типография, 2008. – С. 82-85.
2. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л. и др. Нобелевские премии по физиологии и медицине за 100 лет. – СПб: «Гуманистика», 2002. – С. 72.
3. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия. Т.2. Пер. с англ. – М: «Прогресс», 1992. – С. 96.
4. Ичас М. Биологический код. Пер. с англ. – М., 1971. – С. 130.
5. Уотсон Д. Молекулярная биология гена. Пер. с англ. – М.: Изд-во «Мир», 1981. – С. 67.
6. Уотсон Д. Двойная спираль: Воспоминания об открытии структуры ДНК. – М., 1969. – С. 58.

*НАШИ ПОТЕРИ*

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ  
ВЕРЫ ГЕОРГИЕВНЫ ПОДОПРИГОРОВОЙ  
(1952-2012)



Вера Георгиевна Подопрigorова родилась в 1952 г. в городе Смоленске в семье служащих. Окончила среднюю школу, затем Смоленский государственный медицинский институт в 1975 г. После обучения в интернатуре на базе Смоленской областной клинической больницы работала врачом-терапевтом в Руднянской центральной районной больнице, участковым терапевтом в поликлинике №2 г. Смоленска, врачом-терапевтом в Смоленской областной клинической больнице. Обучалась в клинической ординатуре, затем в заочной аспирантуре по внутренним болезням на кафедре пропедевтики внутренних болезней.

В 1986 г. Вера Георгиевна была избрана на должность ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней. В 1991 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Переокисление липидов в оценке фаз развития и течения язвенной болезни». Продолжив научные исследования, в 1998 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами». В 1999 г. Вера Георгиевна была избрана на должность профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, а в 2000 г. утверждена в учёном звании профессора. С 2007 г. по 2012 г. заведовала кафедрой пропедевтики внутренних болезней Смоленской государственной медицинской академии. В.Г. Подопрigorова доброжелательно относилась к сотрудникам, поддерживала творческую инициативу. Доверяла молодым преподавателям, поручая им подготовку отдельных лекций по преподаваемым дисциплинам с последующим выступлением на методических совещаниях с целью повышения педагогического мастерства. Вера Георгиевна была прекрасным лектором, читала лекции студентам лечебного факультета и студентам факультета иностранных учащихся на английском языке. Она понимала проблемы молодёжи, никогда не отказывала в помощи.

Вера Георгиевна была прекрасным клиницистом, чутким и внимательным врачом. Многие больные обязаны ей возвращением к трудовой деятельности, многим она спасла жизнь.

Профессор В.Г. Подопрigorова – автор более 200 научных работ, 1 монографии, 5 патентов на изобретение и 10 рационализаторских предложений. Под её руководством были выполнены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций. Вера Георгиевна была активным участником

различных конференций и симпозиумов, проводимых в нашей стране и за рубежом, организатором 6-ти конференций с международным участием по проблеме «Свободные радикалы и болезни человека» (Смоленск, 1999-2011 гг.). Научные интересы Веры Георгиевны были разнообразны, но, главным образом, сосредоточены на изучении биофизических процессов, протекающих в организме. В 1999 г. на основе полученного гранта от МЗ России под руководством профессора В.Г. Подопригоровой была открыта проблемная научная лаборатория (ПНИЛ) клинической биофизики и антиоксидантной терапии.

С 2001 г. В.Г. Подопригорова являлась членом специализированного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций, а в 2005 г. была назначена председателем проблемной комиссии по физико-химической медицине.

К сожалению, Вера Георгиевна слишком рано ушла из жизни, находясь в расцвете творческих сил. Все, кто общались с ней, навсегда сохранят светлую память об этой удивительной женщине.

Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Азизов Илья Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Карагандинского государственного медицинского университета (респ. Казахстан). E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Беркс Павел Михайлович – доктор медицинских наук, депутат Смоленской областной думы. E-mail: duma@admin.smolensk.ru

Богданова Татьяна Александровна – врач НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО РЖД. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Вислобоков Анатолий Иванович – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: vislobokov@yandex.ru

Дехнич Андрей Владимирович – кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии по научной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Дикманов Виктор Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: vitek230387@gmail.com

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

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

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: zuu67@mail.ru.

Каманин Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Карпова Инесса Владимировна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. E-mail: inessa.karpova@gmail.com

Ковалева Любовь Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: elena-klm@mail.ru

Ковалева Элла Александровна – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: elissent@mail.ru



Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Козлова Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, врач НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО РЖД. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Козырева Варвара Константиновна – кандидат биологических наук, аспирант кафедры микробиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Королёв Алуksандр Сергеевич – клинический ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Костякова Екатерина Александровна – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: katuhaalimova@yandex.ru

Крикова Анна Вячеславовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН им. С.В.Аничкова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Марышева Вера Васильевна – доктор биологических наук, преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: pdshabanov@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

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Михеев Владимир Владимирович – доктор биологических наук, преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Николаенкова Людвига Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Новиков Василий Егорович – кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

Обухов Валентин Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом постдипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmi0145@yandex.ru

Осташук Мария Сергеевна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Отвагин Игорь Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: admsgma@sci.smolensk.ru

Охапкин Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Парфенов Эдгар Андреевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН. E-mail: phcao@yandex.ru

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

Петрова Маргарита Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом постдипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmi0145@yandex.ru

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

Романов Андрей Вячеславович – младший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии по научной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: onkolog@admin.smolensk.ru.

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

Тапальский Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Гомельского государственного медицинского университета (респ. Беларусь). E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Федоров Геннадий Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennfedorow2012@yandex.ru

Фетисова Евгения Сергеевна – врач-невролог ГБУЗ «Брянская городская детская больница». E-mail: dr\_jane@list.ru

Цепов Леонид Макарович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: leonid\_tsepov@mail.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

Щербакова Татьяна Евгеньевна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kukolka0208@Gmail.com

Эйдельштейн Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии по научной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Юрьева Наталья Вечеславовна – кандидат медицинских наук ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: yustra@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 комплексных лекций для врачей и студентов.

Рабочие рубрики журнала – оригинальные статьи, обзоры, организация здравоохранения, краткие сообщения, в помощь молодым специалистам, учебный процесс, 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. Индекс статьи – 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 должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к теме статьи. 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 литературы неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Структура обзоров, 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 допускаются. 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 612.095

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

*(Реферат)*

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

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**

*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 – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru