

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 12, №2

2013



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2013, Т.12, №2**

**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 «Пресса России» 43 864э

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

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

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

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, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 14.03.2013 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Илюхин С.А., Платонов И.А., Новиков В.Е. Влияние гипоксена и нестероидных противовоспалительных средств на структурно-функциональное состояние подколенных лимфатических узлов при остром воспалении

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние селенсодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на электрическую активность миокарда крыс в условиях острой гипоксии

Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В. Влияние аторвастатина и пиоглитазона на адипокиновый профиль и состояние инсулинорезистентности после ишемических атеротромботических гемисферальных инсультов у пациентов с абдоминальным ожирением

Демяненко А.Н., Алимова И.Л. Возможности применения систем суточного мониторинга гликемии в оценке компенсации углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом I типа

Кузнецова Н.Д., Крикова А.В., Рафальский В.В. Исследование структуры российского рынка противодиабетических лекарственных препаратов

Алибегов Р.А., Мелконян С.С. Интраперитонеальная атензионная пластика в лечении пупочных грыж

ОБЗОРЫ

Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Правдивцев В.А., Евсеев А.В., Брук Т.М. Свойства нервных центров. Принципы координационной (интегративной) деятельности. Рефлекс как операционный механизм функциональной системы (Лекция для студентов)

ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ

Сосин Д.В., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Изобретение: способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки (Патент №2479871)

ЮБИЛЕИ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Сорокина Л.А., Ивлева Е.П. Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (к 90-летию со дня основания)

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

3 Ilyukhin S.A., Platonov I.A., Novikov V.E. Impact on hypoxens and nsoids structural and functional state of the popliteal lymph nodes during acute inflammation

9 Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A. Action of selenium-containing metal-complex substance π Q1983 on electrical activity of rat myocardium in acute hypoxia

19 Delva M.Yu., Lytvynenko N.V. Influences of pioglitazone and atorvastatin use on adipokine profile and insulin resistance in abdominally obese patients after ischemic atherothrombotic hemispheric stroke

26 Demyanenko A.N., Alimova I.L. Possible use of daily monitoring of blood glucose in the assessment of compensation of carbohydrate metabolism in children and teenagers with type I diabetes

32 Kuznetsova N.D., Krikova A.V., Rafalskiy V.V. A study of anti-diabetic drugs market in Russia and its structure

38 Alibegov R.A., Melkonyan S.S. The intraperitoneal tension-free plastic in the treatment of umbilical hernia

REVIEWS

44 Maslova N.N., Andreeva E.A. Possibilities of neuroophthalmologic inspection in early diagnostics of multiple sclerosis

EDUCATION PROCESS

53 Pravdivtsev V.A., Evseyev A.V., Bruk T.M. Properties of the nervous centres. Principles of coordination (integrative) activity. Reflex as the operational mechanism of the functional systems (Lecture for students)

PATENTS, INVENTIONS, DISCOVERIES

68 Sosin D.V., Pravdivtsev V.A., Evseyev A.V. Invention: method for registration of mechanical activity of isolated frog heart (Patent N 2479871)

ANNIVERSARIES AND REMEMBERINGS

72 Bekezin V.V., Sharobaro V.E., Vasilyeva I.A., Sorokina L.A., Ivleva E.P. Department of childhood illness medical and dental faculty (for the 90th anniversary of the foundation)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.015.21:615.276

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕНА И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДКОЛЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

© Илюхин С.А., Платонов И.А., Новиков В.Е.

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

Резюме: Представлены результаты исследования объема конечности и особенностей морфофункциональных изменений левого подколенного лимфатического узла крыс на 1, 7, 14 и 30 сутки при каррагенин-индуцированном воспалении и его фармакологической коррекции антигипоксантом гипоксеном с нестероидными противовоспалительными средствами – ацетилсалициловой кислотой и диклофенаком. Установлено, что гипоксен в комбинации с диклофенаком или ацетилсалициловой кислотой наиболее эффективно, по сравнению с моноведением препаратов, уменьшали величину объема конечности, продолжительность воспаления и выраженность структурно-функциональных изменений подколенных лимфатических узлов.

Ключевые слова: гипоксен, нестероидные противовоспалительные средства, морфометрия, подколенные лимфатические узлы, острое воспаление

IMPACT OF HYPOXENS AND NSAIDS ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE POPLITEAL LYMPH NODES IN ACUTE INFLAMMATION

Ilyukhin S.A., Platonov I.A., Novikov V.E.

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

Summary: Results of the study of the limbs and features of morphological and functional changes in the left popliteal lymph node in rats at 1, 7, 14 and 30 days in carrageenan-induced inflammation and pharmacological correction of antihypoxant hypoxen and anti-inflammatory drugs – acetylsalicylic acid and diclofenac have been presented in the study. It has been found out that hypoxen in combination with aspirin or diclofenac provides the most effective results reducing the size of a limb, course and severity of inflammation as well as structural and functional changes in the popliteal lymph node.

Key words: hypoxen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, morphometry, popliteal lymph nodes, acute inflammation

Введение

Важная роль в защитных реакциях организма при эндотоксических состояниях, например, при воспалительном процессе, принадлежит лимфатическим узлам [2]. При воспалении происходят структурно-функциональные изменения в лимфатических узлах, по выраженности которых можно оценивать тяжесть воспалительного процесса. Препаратами выбора при фармакотерапии воспалительных процессов являются нестероидные противовоспалительные средства [3]. В литературе отсутствуют данные по изучению совместного действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антигипоксантов на лимфатические узлы в зоне воспаления.

Целью работы явилось изучение влияния гипоксена, НПВС и их комбинаций на динамику изменений в лимфатических узлах при каррагенин-индуцированном воспалении с 1-х по 30 сут.

Методика

Опыты проведены на 175 крысах-самцах линии Wistar массой 160-220 г. Моделирование каррагенин-индуцированного воспаления лапы крыс воспроизводили путем субплантарного введения 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина в левую заднюю лапу опытным группам крыс [4]. Контрольной группе животных вводили равный объем растворителя. Препараты вводили внутривенно в эффективных противовоспалительных дозах: гипоксен – 50 мг/кг, кислоту

ацетилсалициловую – 100 мг/кг (АСК), диклофенак – 8 мг/кг. Исследуемые препараты вводили животным за час до индукции воспаления и далее однократно ежедневно в течение 1, 7, 14 и 30 сут. в виде водного раствора. При комбинированном применении вещества вводили с интервалом 1 ч. В динамике измеряли объем левой конечности животных спустя 1, 7, 14 и 30 сут. методом плетизмометрии [6]. После этого животных декапитировали для извлечения подколенных лимфатических узлов (ПЛУ). Материал (ПЛУ) фиксировали в 10% нейтральном формалине. Заливали парафиновые блоки с добавлением 5-6% чистого воска. Срезы с блоков делали через середину лимфатических узлов, вдоль их продольной оси. Толщина срезов составляла 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [5]. Окрашенные препараты заключали в пихтовый бальзам и накрывали покровным стеклом. После этого проводили измерение площади структур лимфатического узла окулярной сеткой (100 точек) Г.Г. Автандилова в 10 полях зрения [1]. При наложении сетки считали точки, выпадающие на профили структур лимфатического узла при увеличении $\times 400$. Проводили измерение площади следующих структурно-функциональных элементов ПЛУ: корковое и мозговое вещество, краевой и мозговой синусы, мозговые тяжи.

Результаты исследования

При индукции воспаления каррагенином (табл. 1) установлено, что объем конечности увеличивался в течение 3 ч. до $2,38 \pm 0,06 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), достигая максимума, и сохранялась в течение 30 сут. ($2,38 \pm 0,06 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$)). При использовании АСК объем конечности увеличился до $1,79 \pm 0,03 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), при этом достоверное уменьшение до уровня контрольных животных наблюдалось спустя 14 сут. На фоне введения диклофенака объем конечности изменялся незначительно ($1,48 \pm 0,01 \text{ см}^3$) и статистически достоверно не отличался от значений контрольной группы. В опытной группе, где применялся гипоксен, объем конечности составил $2,11 \pm 0,08 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) и статистически достоверно не достигал исходного уровня спустя 30 сут. ($1,68 \pm 0,05 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$)). На фоне регулярного введения комбинации гипоксена и АСК величина отека конечности составила $1,58 \pm 0,04 \text{ см}^3$ и к 7 сут. достоверно не отличался от значений контрольной группы. Диклофенак в комбинации с гипоксеном проявлял противовоспалительный эффект в первые сутки после индукции воспаления, который выражался в минимальном увеличении объема конечности ($1,43 \pm 0,02 \text{ см}^3$).

Таким образом, наиболее быстрое восстановление объема конечности наблюдалось при действии диклофенака и диклофенака в комбинации с гипоксеном.

Таблица 1. Влияние гипоксена и НПВС на динамику каррагенин-индуцированного воспаления

Группы животных (n=7)	Доза мг/кг	Изменения объема лапы, см^3 (M \pm m)				
		Исходное состояние	Сутки			
			1	7	14	30
Контрольная группа		1,33 $\pm 0,04$	1,35 $\pm 0,05\#$	1,34 $\pm 0,06\#$	1,33 $\pm 0,03\#$	1,33 $\pm 0,05\#$
Каррагенин		1,32 $\pm 0,04$	2,38 $\pm 0,06^*$	2,34 $\pm 0,03^*$	2,31 $\pm 0,04^*$	2,17 $\pm 0,03^*$
АСК	100	1,31 $\pm 0,03$	1,79 $\pm 0,03^*\#$	1,69 $\pm 0,03^*\#$	1,47 $\pm 0,03\#$	1,32 $\pm 0,03\#$
Диклофенак	8	1,32 $\pm 0,02$	1,48 $\pm 0,01\#$	1,32 $\pm 0,01\#$	1,32 $\pm 0,01\#$	1,32 $\pm 0,02\#$
Гипоксен	50	1,31 $\pm 0,05$	2,11 $\pm 0,08^*\#$	1,95 $\pm 0,04^*\#$	1,85 $\pm 0,06^*\#$	1,68 $\pm 0,05^*\#$
Гипоксен +АСК	50 100	1,31 $\pm 0,05$	1,58 $\pm 0,04^*\#$	1,38 $\pm 0,04\#$	1,33 $\pm 0,06\#$	1,32 $\pm 0,03\#$
Гипоксен +Диклофенак	50 8	1,32 $\pm 0,02$	1,43 $\pm 0,02\#$	1,32 $\pm 0,02\#$	1,32 $\pm 0,02\#$	1,32 $\pm 0,02\#$

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$); # – различие с каррагенином статистически значимо ($p < 0,05$)

При морфологическом исследовании ПЛУ наблюдались следующие изменения: лимфатический узел крыс в контрольной группе имеет округлую бобовидную форму, розовато-серый цвет. Размером 1-1,5 мм. При извлечении легко отделяется, не спаян с окружающими тканями. На срезе

четко проявляется паренхиматозное строение органа. В узле можно выделить корковое и мозговое вещество, капсулу, трабекулы, краевой и мозговой синусы, мозговые тяжи.

Таблица 2. Изменения площади структурно-функциональных элементов лимфатических узлов при каррагенин-индуцированном воспалении и его коррекции

Период после индукции воспаления	Группы животных, (n=7)	Экспериментальная модель каррагенинового воспаления				
		Корковое вещество	Мозговое вещество	Краевой синус	Мозговой синус	Мозговой тяж
	Контрольная группа	0,480 ±0,0060#	0,369 ±0,006#	0,005 ±0,00085#	0,182 ±0,0046#	0,247 ±0,0052#
1-е сутки	Каррагенин	0,632 ±0,0060*	0,312 ±0,0055*	0,015 ±0,0014*	0,230 ±0,0050*	0,316 ±0,0055*
	АСК	0,543 ±0,0060*#	0,351 ±0,0057*#	0,015 ±0,0015*	0,192 ±0,0047#	0,248 ±0,0052#
	Диклофенак	0,520 ±0,0060*#	0,379 ±0,0058#	0,011 ±0,0013*	0,180 ±0,0046#	0,249 ±0,0052#
	Гипоксен	0,548 ±0,0060*#	0,339 ±0,0056*#	0,015 ±0,0014*	0,232 ±0,0050*	0,272 ±0,0053*#
	Гипоксен +АСК	0,515 ±0,0060*#	0,376 ±0,0058#	0,009 ±0,0011*#	0,174 ±0,0045#	0,244 ±0,0051#
	Гипоксен +Диклофенак	0,500 ±0,0060*#	0,370 ±0,0058#	0,011 ±0,0013*	0,169 ±0,0045*#	0,240 ±0,0051#
7-е сутки	Каррагенин	0,680 ±0,0060*	0,213 ±0,0049*	0,030 ±0,0020*	0,271 ±0,0053*	0,362 ±0,0057*
	АСК	0,609 ±0,0060*#	0,319 ±0,0056*#	0,021 ±0,0017*#	0,191 ±0,0047#	0,270 ±0,0053*#
	Диклофенак	0,578 ±0,0060*#	0,339 ±0,0056*#	0,015 ±0,0014*#	0,174 ±0,0045#	0,230 ±0,0050*#
	Гипоксен	0,689 ±0,0055*	0,275 ±0,0053*#	0,020 ±0,0017*#	0,227 ±0,0050*#	0,316 ±0,0055*#
	Гипоксен +АСК	0,572 ±0,0060*#	0,350 ±0,0057*#	0,015 ±0,0014*#	0,189 ±0,0047#	0,241 ±0,0051#
	Гипоксен +Диклофенак	0,531 ±0,0060*#	0,369 ±0,0058#	0,014 ±0,0014*#	0,177 ±0,0046#	0,242 ±0,0051#
14-е сутки	Каррагенин	0,629 ±0,0058*	0,278 ±0,0053*	0,025 ±0,0019*	0,253 ±0,0052*	0,312 ±0,0055*
	АСК	0,538 ±0,0059*#	0,310 ±0,0055*#	0,014 ±0,0014*#	0,198 ±0,0048*#	0,270 ±0,0053*#
	Диклофенак	0,520 ±0,0060*#	0,377 ±0,0058#	0,012 ±0,0013*#	0,172 ±0,0045*#	0,250 ±0,0052#
	Гипоксен	0,620 ±0,0058*	0,302 ±0,0055*#	0,015 ±0,0014*#	0,210 ±0,0049*#	0,249 ±0,0052#
	Гипоксен +АСК	0,519 ±0,0060*#	0,341 ±0,0057*#	0,012 ±0,0013*#	0,168 ±0,0045*#	0,240 ±0,0051#
	Гипоксен +Диклофенак	0,500 ±0,0060*#	0,359 ±0,0057#	0,010 ±0,0012*#	0,170 ±0,0045*#	0,240 ±0,0051#
30-е сутки	Каррагенин	0,629 ±0,0058*	0,278 ±0,0053*	0,021 ±0,0017*	0,200 ±0,0048*	0,281 ±0,0054*
	АСК	0,538 ±0,0059*#	0,310 ±0,0055*#	0,009 ±0,0011*#	0,172 ±0,0045#	0,246 ±0,0051#
	Диклофенак	0,520 ±0,0060*#	0,377 ±0,0058#	0,009 ±0,0011*#	0,164 ±0,0044*#	0,239 ±0,0051#
	Гипоксен	0,620 ±0,0058*	0,302 ±0,0055*#	0,010 ±0,0012*#	0,187 ±0,0046#	0,253 ±0,0052#
	Гипоксен +АСК	0,519 ±0,0060*#	0,341 ±0,0057*#	0,013 ±0,0014*#	0,189 ±0,0047	0,250 ±0,0052#
	Гипоксен +Диклофенак	0,500 ±0,0060*#	0,359 ±0,0057#	0,008 ±0,0010*#	0,166 ±0,0044*#	0,240 ±0,0051#

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); # – различие с каррагенином статистически значимо (p<0,05)

Лимфатические узлы опытных животных увеличены, особенно с левой стороны (со стороны введения каррагенина). При макроскопии заметно напряжение капсулы ПЛУ. Снаружи

лимфатические узлы имели кирпичную окраску и бугристую поверхность. На разрезе все ПЛУ сочные, поверхность несколько выбухает над капсулой. Заметно некоторое увеличение коркового вещества, расширение краевого синуса, увеличение мозговых тяжей.

При фармакологической коррекции изучаемыми НПВС происходит уменьшение размеров ПЛУ, снижение напряжения капсулы, ПЛУ имеют розовато-серый цвет по сравнению с опытной группой, которой вводили каррагинин. Данные изменения незначительно выражены при введении комбинации гипоксена с АСК и гипоксена с диклофенаком. При микроскопическом изучении ПЛУ на фоне введения каррагинина происходят структурные изменения (табл. 2), а именно: увеличение площади коркового вещества ($0,632 \pm 0,0060$ ($p < 0,05$)), уменьшение площади мозгового вещества ($0,312 \pm 0,0055$ ($p < 0,05$)), увеличение краевых ($0,015 \pm 0,0014$ ($p < 0,05$)) и мозговых ($0,230 \pm 0,0050$ ($p < 0,05$)) синусов, мозговых тяжей ($0,316 \pm 0,0055$ ($p < 0,05$)). Данные изменения характерны для всего периода наблюдения. На фоне действия препаратов к 30 сут. все структурно-функциональные элементы ПЛУ оставались увеличенными. Установлено, что спустя 1 сут. происходила нормализация показателя площади мозгового вещества на фоне комбинации диклофенака с гипоксеном ($0,359 \pm 0,0057$). На фоне действия всех препаратов значение площади мозгового тяжа возвращались к исходным значениям на 30 сут.

Полученные данные не позволяют однозначно судить об изменениях в ПЛУ при действии препаратов. В связи с этим были введены следующие коэффициенты для – $K_{1л}$ (отношение площади коркового и мозгового вещества), $K_{2л}$ (краевой синус / мозговой синус), $K_{3л}$ (мозговые тяжи / мозговое вещество). В контрольной группе получены следующие значения показателя $K_{1л}$, $K_{2л}$, $K_{3л}$ – $1,303 \pm 0,0271$, $0,026 \pm 0,0042$, $0,671 \pm 0,0148$, соответственно (табл. 3). На фоне каррагинина происходило достоверное увеличение $K_{1л}$, $K_{2л}$ и $K_{3л}$, которое достигало максимума спустя 7 сут. ($3,200 \pm 0,0151$, и $1,902 \pm 0,0060$ и $1,702 \pm 0,0095$ ($p < 0,05$)). Спустя 30 сут. значения данных коэффициентов на фоне каррагинина уменьшились до $1,728 \pm 0,0079$, $1,318 \pm 0,0032$ и $0,850 \pm 0,0032$ ($p < 0,05$). На фоне АСК наблюдалось достоверное снижение исследуемых коэффициентов, но спустя 30 сут. после индукции воспаления нормализация не отмечалась. На фоне диклофенака выявлено волнообразное течение воспаления. Гипоксен проявлял слабое действие, исследуемые коэффициенты изменялись незначительно, имея тенденцию к уменьшению. При введении гипоксена совместно с АСК в площади структурно-функциональных элементов ПЛУ отмечаются изменения, подобные таковым на фоне АСК, при этом величина ни одного показателя из исследуемых коэффициентов не возвращалась к исходным значениям. При введении гипоксена и диклофенака отмечены минимальные изменения величины исследуемых коэффициентов – к 30 сут. происходит нормализация $K_{1л}$ и $K_{3л}$.

Обсуждение результатов исследования

При анализе данных динамики изменений объема конечности установлено, что гипоксен оказывает незначительное противовоспалительное действие, а в комбинации с АСК и диклофенаком потенцируют их противовоспалительный эффект. Введение каррагинина вызывает структурно-функциональные изменения в ПЛУ. При анализе данных, полученных при морфометрии, установлено, что в течение всего периода наблюдения отсутствует восстановление значений площади краевых и мозговых синусов, причем изменения краевых синусов были наиболее значительными. Данные изменения в синусах указывают на повышение количества лимфы внутри лимфатического узла, что создает условия для освобождения лимфы. Предположительно увеличение площади коркового вещества, особенно мозговых тяжей может свидетельствовать о нарастании В-клеточного иммунитета при экспериментальном воспалении и его фармакологической коррекции, причем, исходя из полученных данных коэффициент отношения площади мозгового вещества к площади мозгового тяжа увеличивается за счет изменений площади мозгового тяжа. Таким образом, как показал проведенный анализ наиболее эффективной противовоспалительной комбинацией оказались диклофенак и гипоксен в комбинации с диклофенаком. Их влияние на величину объема конечности и структурно-функциональные изменения элементов ПЛУ, возможно связано с подавлением синтеза простагландинов со стороны диклофенака и снижением процессов свободнорадикального окисления со стороны гипоксена, что вызывает синергический эффект. В связи с этим при введении исследуемых веществ происходит динамическая нормализация структуры ПЛУ.

Таблица 3. Изменения коэффициентов отношения площадей структурно-функциональных элементов лимфатических узлов при каррагенин-индуцированном воспалении и его коррекции

Период после индукции воспаления	Группы животных, (n=7)	Экспериментальная модель каррагенинового воспаления		
		$K_{1л}$	$K_{2л}$	$K_{3л}$
	Контрольная группа	1,303±0,0271#	0,026±0,0042#	0,671±0,0148#
1-е сутки	Каррагенин	2,038±0,0586*	0,065±0,0030*	1,017±0,0257*
	АСК	1,547±0,0093*#	0,080±0,002*#	0,706±0,0059*#
	Диклофенак	1,372±0,0029*#	0,062±0,0050*	0,656±0,0052#
	Гипоксен	1,618±0,0206*#	0,064±0,0030*	0,805±0,0146*#
	Гипоксен +АСК	1,369±0,0030*#	0,053±0,0040*#	0,650±0,0034#
	Гипоксен +Диклофенак	1,352±0,0051#	0,067±0,0037*	0,647±0,0038#
7-е сутки	Каррагенин	3,200±0,0151*	0,112±0,0041*	1,702±0,0095*
	АСК	1,907±0,0084*#	0,111±0,0036*	0,845±0,0059*#
	Диклофенак	1,704±0,0049*#	0,0846±0,0021*#	0,679±0,0041#
	Гипоксен	2,515±0,0586*#	0,089±0,0031*#	1,155±0,0350*#
	Гипоксен +АСК	1,633±0,0075*#	0,079±0,0051*#	0,687±0,0046#
	Гипоксен +Диклофенак	1,436±0,0034*#	0,076±0,0029*#	0,655±0,0041#
14-е сутки	Каррагенин	2,263±0,0126*	0,100±0,0015*	1,122±0,0047*
	АСК	1,737±0,0071*#	0,072±0,0026*#	0,872±0,0032*#
	Диклофенак	1,380±0,0064*#	0,070±0,0063*#	0,663±0,0034#
	Гипоксен	2,055±0,0062*#	0,071±0,0026*#	0,825±0,0046*#
	Гипоксен +АСК	1,523±0,0034*#	0,069±0,0025*#	0,704±0,0042*#
	Гипоксен +Диклофенак	1,395±0,0070*#	0,058±0,0043*#	0,670±0,0022#
30-е сутки	Каррагенин	1,728±0,0079*	0,106±0,0055*	0,850±0,0032*
	АСК	1,484±0,0166*#	0,052±0,0038*#	0,704±0,0041*#
	Диклофенак	1,328±0,0083#	0,056±0,0027*#	0,636±0,0109#
	Гипоксен	1,654±0,0211*#	0,057±0,0057*#	0,767±0,0131*#
	Гипоксен +АСК	1,642±0,0174*#	0,070±0,0078*#	0,747±0,0129*#
	Гипоксен +Диклофенак	1,317±0,0145#	0,047±0,0019*#	0,638±0,0066*#

Примечание: $K_{1л}$ – отношение площади коркового вещества к площади мозгового вещества; $K_{2л}$ отношение площади краевого синуса к площади мозгового синуса; $K_{3л}$ отношение площади мозгового тяжа к площади мозгового вещества.

* – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$); # – различие с каррагенином статистически значимо ($p < 0,05$)

Выводы

1. При введении каррагенина возникают структурно-функциональные изменения левого подколенного лимфатического узла: увеличение площади коркового вещества, уменьшение площади мозгового вещества, увеличение краевых и мозговых синусов, мозговых тяжей.
2. На фоне действия диклофенака и комбинации гипоксена с диклофенаком происходит нормализация объема конечности и структурно-функциональных элементов подколенных лимфатических узлов.
3. Наиболее активное участие в процессе воспаления и противовоспалительном действии препаратов принимают синусы и корковое вещество подколенного лимфатического узла.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Бородин Ю.И. Лимфатический узел как маркер среднего прессинга на биосистему // Бюлл. СО РАМН. – 1993. – №2. – С. 5-11.
3. Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // Тер. архив. – 1996. – №5. – С. 5-8.
4. Рейхарт Д.В., Фисенко В.П., Хабриев Р.У. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 234-241.
5. Ромейс Б. Микроскопическая техника. Пер. с нем. – М.: Иностранная литература, 1954. – 718 с.
6. Buttle G.A.H., D'Arcy P.F., Howard E.M. Plethysmometric measurement of swelling in the feet of small laboratory animals // Nature. – 1957. – 179. – P. 4560-4569.

Информация об авторах

Илюхин Сергей Алексеевич – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: chemtester@mail.ru

Платонов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: mtsasd-pia@yandex.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

УДК 616.273.015.3.08

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО ВЕЩЕСТВА π Q1983 НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ
© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.

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

Резюме: Изучены особенности влияния нового селенсодержащего металлокомплексного соединения π Q1983 на электрическую активность миокарда крыс после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и после воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). В качестве вещества сравнения использовали антигипоксикант метаболического типа действия амтизол в той же дозе. Вещества вводили за 90 мин (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк непрерывно регистрировали ЭКГ. Установлено, что вещество π Q1983 оказывает тормозное влияние на электрическую активность миокарда, что проявлялось выраженной брадикардией. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ, крысы, защищённые веществом π Q1983, обнаружили в условиях ОГ+Гк более высокий уровень резистентности к гипоксии, чем получавшие антигипоксикант амтизол. Это было подтверждено особенностями ранних реакций миокарда на гиперкапнию, показателями продолжительности жизни и длительности периода относительного благополучия.

Ключевые слова: крыса, острая гипоксия, гиперкапния, антигипоксиканты, ЭКГ, миокард

IMPACT OF A SELENIUM-CONTAINING METAL-COMPLEX SUBSTANCE π Q1983 ON ELECTRICAL ACTIVITY OF MYOCARDIUM IN ACUTE HYPOXIA IN EXPERIMENTAL RATS

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

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

Summary: Changes in electrical activities of myocardium have been studied in oral introduction of a new selenium-containing metal-complex substance π Q1983 in dose 100 mg/kg before and after acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc) development. A substance for comparison – metabolic antihypoxant amthizole was used by same way and dose. The substances were introduced 90 min before (incubation period) placing of animals into hypoxic chambers with 1.0 L free volume. ECG was recorded continually during both an incubation period and a hypoxic experiment. It has been established that the inhibitory action of the substance π Q1983 on electrical activity of myocardium looks like severe bradycardia. According to ECG data, rats protected with substance π Q1983 demonstrate the resistance level to the AH+Hc higher than ones that intake the antihypoxant amthizole. It has been proved by peculiarities of early myocardial hypercapnic reactions, parameters of lifespan, and length of a so called relative wellbeing period.

Key words: rat, acute hypoxia, hypercapnia, antihypoxants, ECG, myocardium

Введение

Наиболее эффективным механизмом адаптации к острой экзогенной гипоксии принято считать способность организма ограничивать скорость течения внутриклеточных метаболических процессов, особенно в энергозависимых тканях и органах [1, 17, 26, 28]. В последние годы появились реальные возможности для обеспечения желаемого результата с помощью фармакологических средств. По мнению ряда авторов наиболее перспективными в этом отношении веществами являются металлокомплексные соединения, имеющие в качестве металл-комплексобразователя II-валентный цинк [9, 13, 25, 30].

Следует отметить, что существенным недостатком большинства антигипоксических средств, включая и металлокомплексные соединения, является заметное снижение или даже полное исчезновение их фармакологической активности в случае введения per os с целью смягчения

негативных последствий остро нарастающей гипоксии, что подтверждается отсутствием публикаций по данной проблеме. Тем не менее, в опытах на мышах нами были выявлены соединения металлокомплексной структуры, способные эффективно защищать организм после внутрижелудочного введения [21]. Особенностью этих соединений явилось присутствие атома селена в составе комплексной молекулы. Результаты исследований показали, что в ряду изученных селенсодержащих веществ наибольшую активность при введении внутрь продемонстрировало вещество $\pi Q1983$ – гексакис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк(II) [22].

Цель исследования – изучить влияние нового селенсодержащего металлокомплексного антигипоксического вещества $\pi Q1983$ после введения *per os* на электрическую активность миокарда крыс до и во время воздействия остро нарастающей гипоксии.

Методика

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar ($n=30$) массой 180-200 г в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.).

Крыс делили на 3 группы по 10 особей – контрольная группа и две опытные. В дальнейшем животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне фармакологической защиты. Состояние ОГ+Гк у крыс моделировали путём помещения животных в гипоксические камеры объёмом 1,0 л. [14].

За 90 мин до ОГ+Гк (период инкубации) крысы 1-й опытной группы получали в качестве протектора гипоксии селенсодержащее металлокомплексное вещество $\pi Q1983$, а крысы 2-й опытной группы – антигипоксикант метаболического типа действия амтизол, нередко используемый как вещество сравнения в опытах с моделированием состояния острой гипоксией [15]. Предварительно вещества растворяли в 3 мл физиологического раствора натрия хлорида и вводили внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг. Животным контрольной группы вводили равный объём физиологического раствора.

В ходе опыта, используя возможности совмещённого с ПЭВМ гибридного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) [7]. Для этого за сутки до начала опыта, в условиях лёгкого эфирного наркоза через кожу спины проводили ЭКГ-электроды, выполненные в форме рыболовных крючков. Активные электроды фиксировали в верхней части спины справа и слева, нулевой электрод закрепляли каудально. Провода электродов выводили наружу через герметизирующую пробку камеры, подсоединяли к клеммам усилителя биопотенциалов биотехнического комплекса. Экранные образы ЭКГ-кривых сохраняли в виде файлов на жёстком диске компьютера. Гибель крыс отмечали по факту исчезновения на ЭКГ желудочкового комплекса.

У всех животных до введения веществ и непосредственно перед помещением в условия ОГ+Гк измеряли ректальную температуру электрическим термометром ТПЭМ-1.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ «Statistica for Windows 6.0».

Результаты исследования

В процессе регистрации ЭКГ была определена исходная частота генерации электрических импульсов в миокарде интактных животных, которая составила в среднем 462 ± 16 /мин, что соответствует литературным данным [19, 25, 29]. При этом ректальная температура в контрольной группе была $37,8 \pm 10^\circ\text{C}$ и достоверно не отличалась от температуры в опытных группах.

В экспериментах, поставленных на крысах 1-й опытной группы, было выявлено, что после введения *per os* вещества $\pi Q1983$ параметры электрической активности миокарда существенно изменялись (рис. 1- $\pi Q1983$). Так, уже через 30 мин вещество $\pi Q1983$ достоверно замедляло частоту генерации желудочковых комплексов до 324 ± 19 /мин (на 21,3%). К 60-й мин наблюдения частота составляла всего 283 ± 15 /мин. Тем не менее, через 70-80 мин после введения вещества у крыс констатировали стабилизацию брадикардии на уровне 290 ± 13 /мин, который значимо не менялся вплоть до помещения крыс в условия ОГ+Гк. Сразу после посадки в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов в 1-й опытной группе составляла 295 ± 14 /мин, т.е. была в 1,5 раза

ниже исходного значения. Введение вещества $\pi Q1983$ отражалось и на амплитудных характеристиках ЭКГ. В частности, наблюдали уменьшение величины зубцов R и P вплоть до полного сглаживания последнего. Зубец реполяризации T во всех записях выявлялся слабо. Следует подчеркнуть, что у крыс данной группы введение вещества $\pi Q1983$ приводило к изменению ректальной температуры, которая на момент завершения периода инкубации снижалась на $5,2 \pm 1,1^\circ\text{C}$.

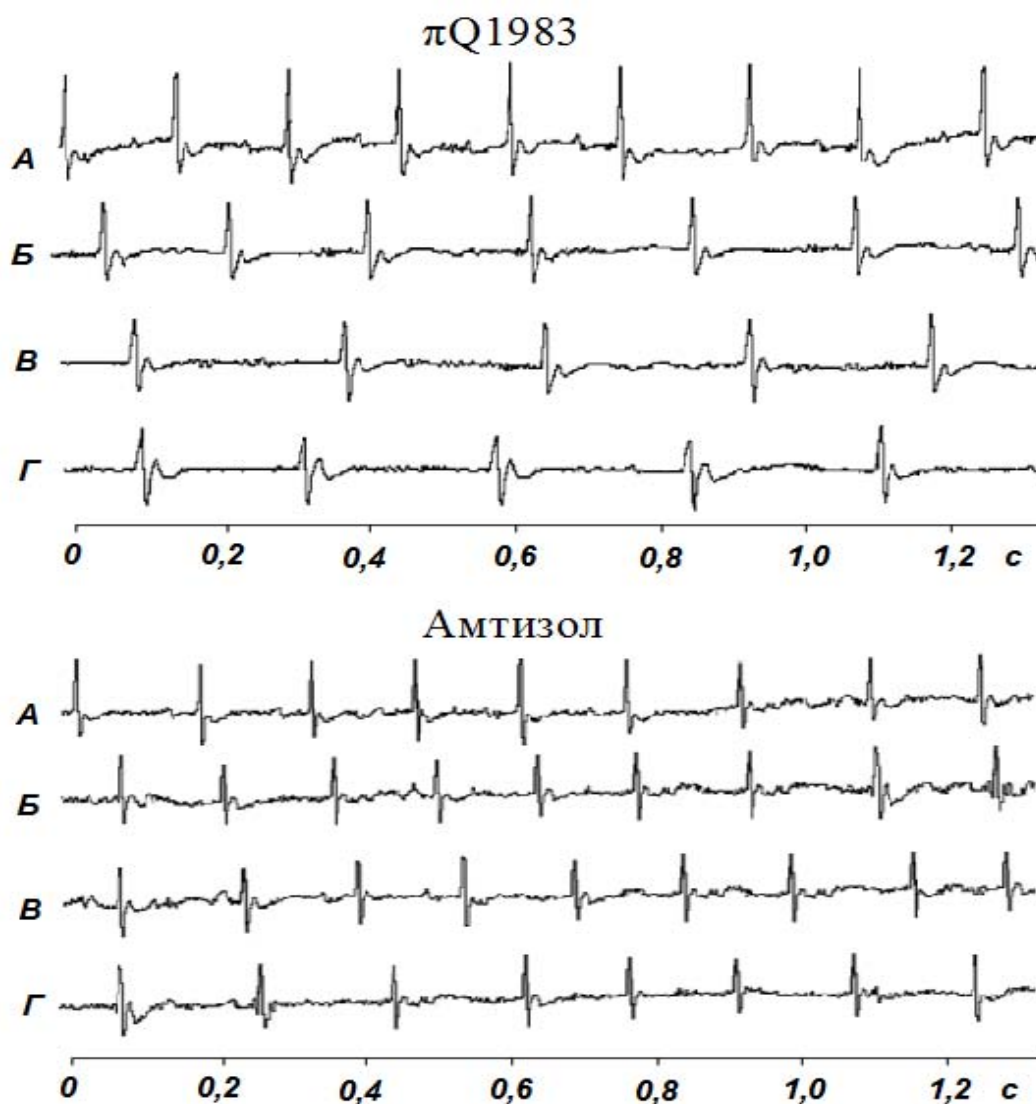


Рис. 1. Влияние вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь на ЭКГ крысы в период инкубации (1-я и 2-я опытные группы).

А – исходная ЭКГ; Б – ЭКГ через 30 мин после введения; В – ЭКГ через 60 мин после введения; Г – ЭКГ через 90 мин после введения

В свою очередь амтизол (2-я опытная группа) на протяжении периода инкубации практически не влиял на амплитудные показатели ЭКГ, но достоверно замедлял частоту генерации желудочковых комплексов, хотя и не так отчётливо, как вещество $\pi Q1983$ (рис. 1-Амтизол).

Исходная частота следования ЭКГ-комплексов в этой группе, т.е. до применения антигипоксанта, составила 470 ± 12 /мин. На фоне действия амтизола за время инкубации показатель снизился до 405 ± 10 /мин. Ректальная температура достоверно не изменялась, и к началу гипоксического эксперимента составляла $37,1 \pm 0,14^\circ\text{C}$ против исходной $37,5 \pm 0,16^\circ\text{C}$.

В соответствии с общим планом проведения исследования, на следующем его этапе крыс всех групп помещали в гипоксические камеры для определения уровня их устойчивости к ОГ+Гк, в том

числе и по параметрам ЭКГ. Динамику изменений ЭКГ животных контрольной группы в ответ на воздействие ОГ+Гк можно проследить по типичным кривым, приведённым на рис. 2.

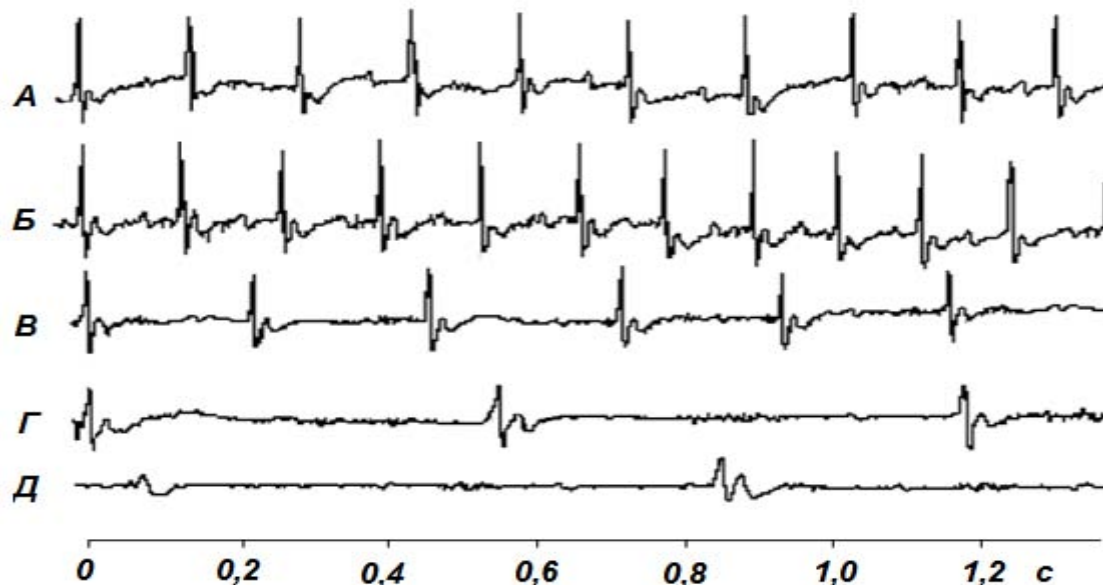


Рис. 2. ЭКГ крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – исходная ЭКГ; Б – ЭКГ через 15 мин ОГ+Гк; В – ЭКГ через 30 мин ОГ+Гк; Г – ЭКГ через 45 мин ОГ+Гк; Д – ЭКГ через 48 мин ОГ+Гк

В частности, на рисунке представлена ЭКГ, зарегистрированная до помещения животного в условия острой гипоксии (рис. 2-А). Как уже было отмечено, средняя частота желудочковых комплексов у крыс в исходном состоянии составляла 462 ± 16 /мин. Особенности изменения частотных характеристик ЭКГ контрольной группы в процессе нарастания ОГ+Гк графически отражены на рис. 3. На нём также приведены сведения относительно соответствующих эффектов для вещества $\pi Q1983$ и амтизола.

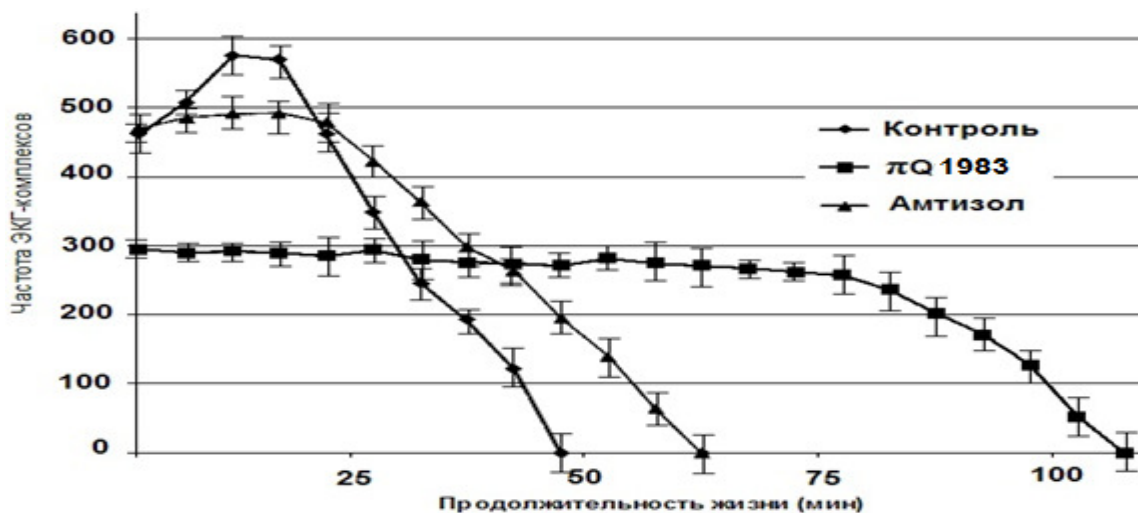


Рис. 3. Динамика изменения частоты ЭКГ-комплексов у крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. Контрольная группа – физиологический раствор NaCl; 1-я опытная группа – вещество $\pi Q1983$, 100 мг/кг; 2-я опытная группа – амтизол, 100 мг/кг

Как видно из графика, построенного по итогам контрольных опытов, у крыс по мере ухудшения в гипоксической камере газовой среды на ранних этапах эксперимента формировалась тахикардия. Максимальную частоту кардиоциклов обычно регистрировали на 15-й мин опыта (576 ± 18 /мин). Одновременно возрастала амплитуда зубцов R (рис. 2-Б).

В дальнейшем характеристики ЭКГ начинали ухудшаться. Так, например, через 30 мин после помещения животных в условия ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов составляла 348 ± 15 /мин, а к 40-й мин – всего 121 ± 12 /мин, что рассматривали как предагональное состояние. Наблюдали снижение амплитуды зубцов R, расширение комплекса QS, увеличение длительности интервала QT. Незадолго до гибели у животных развивалось агональное дыхание, затем после 5-6 агональных вдохов происходила его остановка. Следует отметить, что после полной остановки дыхания электрическая активность миокарда сохранялась короткое время, но спустя 1-2 мин отмечали грубые её изменения, вслед за которыми на ЭКГ преставали регистрироваться желудочковые комплексы – 90% крыс контрольной группы к 46-й мин опыта погибло.

Как ранее было отмечено, введение крысам внутрь вещества $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг оказывало отрицательное влияние на частотные характеристики ЭКГ. В процессе изучения влияния вещества $\pi Q1983$ на электрическую активность миокарда крыс, помещённых в условиях ОГ+Гк (рис. 4- $\pi Q1983$), было установлено, что через 90 мин периода инкубации частота следования желудочковых комплексов составила 295 ± 14 /мин. Данный показатель был принят в качестве контрольной цифры (рис. 3).

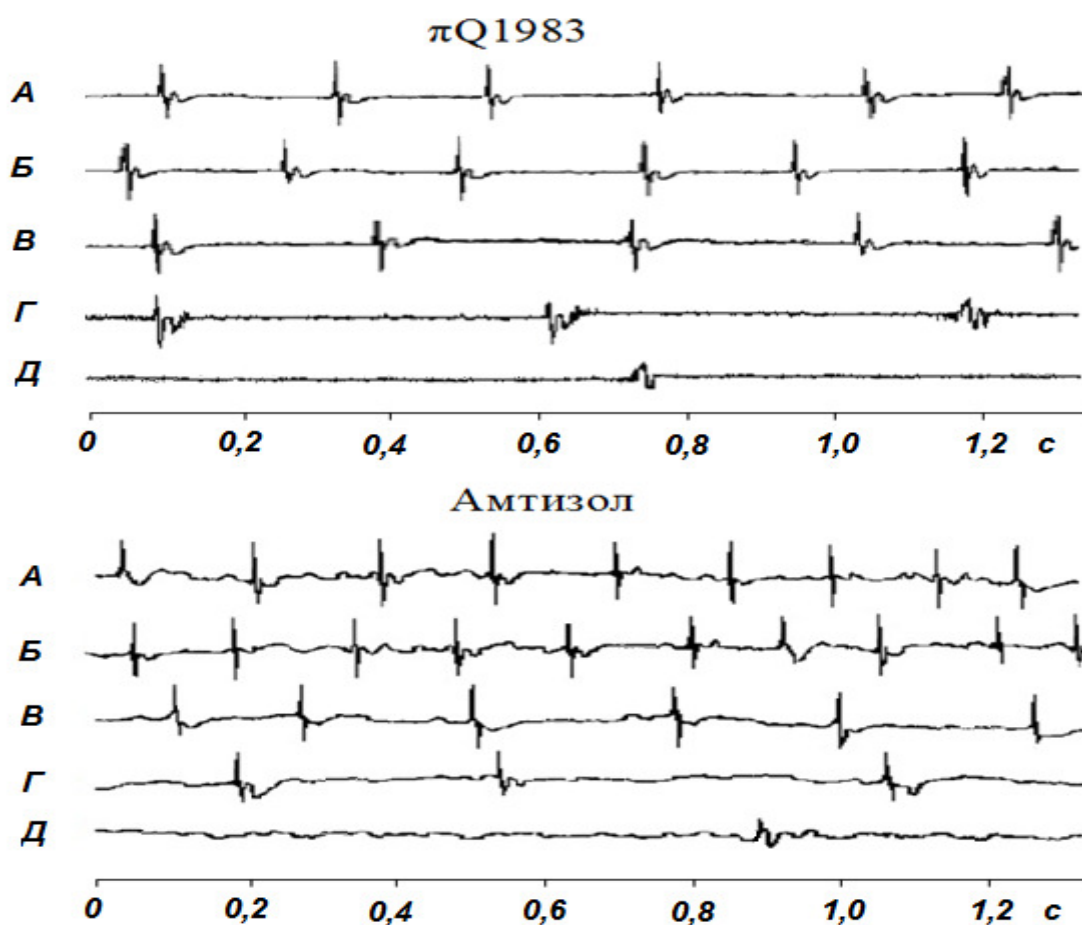


Рис. 4. Влияние вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь на ЭКГ крысы при формировании острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк).

Вещество $\pi Q1983$: А – ЭКГ сразу после помещения крысы в условия ОГ+Гк; Б – ЭКГ через 70 мин ОГ+Гк; В – ЭКГ через 80 мин ОГ+Гк; Г – ЭКГ через 95 мин ОГ+Гк (преагональное состояние); Д – ЭКГ через 100 мин ОГ+Гк (гибель);

Амтизол: А – ЭКГ сразу после помещения крысы в условия опыта; Б – ЭКГ через 70 мин ОГ+Гк; В – ЭКГ через 80 мин ОГ+Гк; Г – ЭКГ через 95 мин ОГ+Гк (преагональное состояние); Д – ЭКГ через 100 мин ОГ+Гк (гибель)

Первые 80 мин пребывания крыс 1-й опытной группы (вещество $\pi Q1983$) в условиях ОГ+Гк не сопровождались значимыми изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов, которая по завершении этого отрезка времени составляла 257 ± 12 /мин (рис. 4- $\pi Q1983$). Следует отметить, что в предыдущих наших работах временной интервал, на протяжении которого в ходе нарастания острой гипоксии у животных (мышь, крыса, кошка) электрическое состояние миокарда оставалось относительно стабильным, был обозначен как «период относительного благополучия» [5, 25]. В

течение последующих 25 мин опыта показатели ЭКГ демонстрировали ослабление электрической активности миокарда, и в большей степени касались частотных характеристик ЭКГ. В конце опыта, который обычно наступал спустя 105-110 мин после начала воздействия ОГ+Гк, электрическая активность миокарда дестабилизировалась и исчезала.

Во 2-й опытной группе животных, т.е. получавших амтизол в известной дозе, по истечении периода инкубации частота ЭКГ-комплексов была на уровне 470/мин (рис. 4-Амтизол). После помещения крыс в условия ОГ+Гк электрическая активность миокарда демонстрировала тенденцию к повышению. Однако через 20 мин опыта частота следования желудочковых комплексов начинала замедляться, достоверность различий с исходными показателями отмечали через 30 мин гипоксического воздействия (рис. 3). Последующие события развивались так же, как и в группе контроля – через 60 мин ОГ+Гк частота ЭКГ-циклов начинала быстро деградировать. Агонию обычно наблюдали в промежутке от 60 до 65 мин.

Следует подчеркнуть, что в отличие от вещества $\pi Q1983$ на фоне действия амтизола у крыс, переживавших гипоксический статус, несмотря на достоверный протективный эффект эталонного антигипоксанта (+29,2%), период относительного благополучия практически отсутствовал.

Обсуждение результатов исследования

В соответствии с данными литературы, адаптивные реакции системы гемодинамики в процессе нарастания острой гипоксии обычно протекают в две фазы [20, 23, 31].

В 1-ю фазу, как правило, наблюдают увеличение частоты и силы сердечных сокращений, что приводит к возрастанию минутного объёма кровотока. Масса циркулирующей крови существенно прирастает также за счёт её поступления из кровяных депо. Принято считать, что увеличение кровообращения в тканях является фактором, гарантирующим поступление к ним требуемого количества O_2 , несмотря на относительно низкое содержание газа в единице объёма крови. Рефлекторные реакции со стороны функциональной системы гемодинамики на ранних стадиях формирования острой гипоксии, как известно, обеспечивают усиление кровообращения на уровне головного мозга, что, в свою очередь, способствует стабилизации параметров активности нервных центров, контролирующих работу жизненно-важных функциональных систем организма [11, 20, 27].

2-ю фазу реагирования, как правило, отмечают с момента манифестации признаков гипоксического повреждения центра регуляции системы кровообращения. Она проявляется в прогрессивном снижении контрактильной активности миокарда [11]. На этом этапе обычно отмечают перебои в работе сердца, а в момент агонии – фибрилляцию желудочков. Кровяное давление, повышенное во время 1-й фазы, при переходе ко 2-й начинает снижаться, иногда стремительно по типу коллапса. Следует отметить, что проблемы центральной гемодинамики неизбежно провоцируют нарушения микроциркуляции на всех уровнях, включая головной мозг и миокард [24].

Согласно данным Н.А. Агаджаняна (2006), «подъём» людей «на высоту» со скоростью 0,1 м/с, сопровождается характерными изменениями амплитудно-частотных характеристик ЭКГ. Как правило, отмечают укорочение кардиоцикла, увеличение амплитуды основных зубцов. При этом нередко наблюдают увеличение интервала QS со смещением электрической оси сердца влево.

В свою очередь, при моделировании состояния острой гипобарической гипоксии у крыс, по завершении «подъёма» животных на высоту 12000 м со скоростью 25 м/с миокард демонстрировал 2-фазную положительную хронотропную реакцию. Первый пик обычно выявляли на высоте порядка 2000-3400 м, и расценивали как ответ на раздражение сосудистых хеморецепторов. Второй пик наблюдали в момент достижения высоты 6300-8000 м. Его происхождение объясняли непосредственным влиянием гипоксемии на головной мозг. Далее следовал период угнетения электрической активности миокарда [1].

Как известно, высотная гипоксия существенно отличается от гипоксии, формирующейся в условиях замкнутого пространства. Несмотря на это, результаты наших опытов мало отличались от данных литературы, характеризующих состояние сердечной мышцы крысы при острой гипобарической гипоксии. Мы также наблюдали непродолжительный период повышенной электрической активности миокарда с укорочением кардиоцикла и расширением комплекса QS. При развитии ОГ+Гк, также как и при гипобарии, период активации сменялся периодом угнетения электрической активности, но без 2-го пика тахикардии [3, 4].

Рассматривая роль фактора гиперкапнии в дестабилизации функционального состояния сердечной мышцы, следует подчеркнуть, что ранняя активация миокарда на фоне нарастающей гиперкапнии

обеспечивает на начальных стадиях острой гипоксии увеличение минутного объема кровотока и, как следствие этого, необходимую скорость удаления избытка CO₂ из тканевой жидкостей [24]. До определённого момента тахикардия даёт организму возможность усиления доставки O₂ к головному мозгу и сердцу, как к наиболее чувствительным к кислородному голоданию органам. Такой эффект достигается не только за счёт ускорения циркуляции, но также обусловлен феноменом уменьшением сродства гемоглобина к O₂, что всегда наблюдается при повышении напряжения CO₂ и уменьшении рН в плазме крови [2].

Как показали наши изыскания, профилактическое введение вещества πQ1983 и антигипоксанта амтизола внутрь в равных дозах (100 мг/кг) оказывает тормозное влияние на ЭКГ-характеристики миокарда крыс в период инкубации. Через 30 мин после введения вещества πQ1983 частота ЭКГ-комплексов замедлялась на 21,3%, преимущественно за счёт удлинения кардиоцикла. В дальнейшем брадикардия усиливалась, но частотные характеристики ЭКГ стабилизировались приблизительно через 70 мин опыта. Частота следования ЭКГ-комплексов по сравнению со стартовыми показателями максимально снижалась в 1,5 раза. Амплитуда зубцов R на этот момент была в 2 раза ниже, чем до введения металлокомплексного соединения.

Введение амтизола внутрь в сравнении с веществом πQ1983 оказывало довольно слабое влияние на ЭКГ крыс, хотя в целом обеспечивало однонаправленные эффекты. Достоверное замедление частоты ЭКГ-комплексов (-13,8%) наблюдали только к концу периода инкубации, но без существенных изменений формы и амплитуды зубцов.

Таким образом, полученные данные доказывают, что вещество πQ1983 и в меньшей степени амтизол после введения *per os* снижают электрическую работу миокарда. При этом оба вещества обеспечивают формирование нового стабильно низкого уровня активности сердечной мышцы, более предпочтительного для условий ОГ+Гк. Детальный анализ электрофизиологических реакций вызванных веществом πQ1983 в миокарде показал, что это металлокомплексное соединение оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Учитывая, что наблюдаемые изменения ЭКГ-характеристик имели для обоих изученных веществ одинаковую направленность, логично предположить, что такого рода реакции могли быть обусловлены не столько прямым влиянием веществ на эффекторы, сколько их способностью снижать потребности органов и тканей в O₂. Последнее было косвенно подтверждено фактом снижения ректальной температуры на фоне применения изученных веществ, что соответствовало их антигипоксической активности.

В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ аминотиолового происхождения, таких, например, как, гутимин, амтизол, металлокомплексное соединение πQ1104. В частности, после 3-х дневного применения амтизола у больных значительно снижалось артериальное давление, формировалась брадикардия [8]. Подобные эффекты были отмечены нами у мышей после внутрибрюшинного введения вещества πQ1104 (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрат) [6]. Следует подчеркнуть, что это соединение, также как и вещество πQ1983, в качестве комплексообразователя содержит II-валентный цинк, что позволило прогнозировать возможность возникновения отрицательного хронотропного эффекта у животных после введения вещества πQ1983. Важно отметить, что селеносодержащие металлокомплексные соединения зарекомендовали себя не только как перспективные протекторы острой экзогенной гипоксии, но также впервые обеспечили впечатляющий эффект после введения внутрь, что существенно повышает к ним интерес в плане создания удобной в применении лекарственной формы для оперативного использования антигипоксанта.

К кардиодепрессивным эффектам антигипоксических средств проявили интерес не только научные работники, но и врачи-клиницисты. Например, благодаря использованию амтизола удалось значительно повысить эффективность лечения сердечных аритмий, кардиогенного шока, аритмогенного коллапса [8]. Признаками протективного влияния амтизола на систему кровообращения больных, переживших состояние близкое к критическому, считают стабилизацию работы сердца по кардиотоническому типу, оптимизацию центральной гемодинамики, улучшение показателей кислотно-щелочного состояния крови [18].

Выявление феномена снижения электрической активности миокарда под влиянием вещества πQ1983 и амтизола после введения их *per os* требовало постановки опытов по изучению влияний этих соединений на ЭКГ крыс при формировании ОГ+Гк.

В ходе экспериментов, существенных изменений электрического состояния миокарда на фоне действия вещества πQ1983 не обнаруживали на протяжении 75-80 мин ОГ+Гк. В свою очередь продолжительность жизни крыс увеличивалась более чем в 2 раза в сравнении с животными контрольной группы, что соответствовало результатам, полученным ранее на мышах [6]. По предложению А.В. Евсеева (2003), промежуток времени, в течение которого электрические

процессы в миокарде животных в условиях ОГ+Гк, оставались относительно стабильными, обозначали как «период относительного благополучия». Было установлено, что период относительного благополучия у крыс на фоне действия вещества $\pi Q1983$ удлинялся в 3 раза по сравнению с группой контроля и составлял 68,2% от продолжительности жизни животных 1-й опытной группы, в то время как у животных, не получавших фармакологической защиты, этот показатель составил всего 49,8%.

Защитный эффект амтизола для крыс переживавших состояние ОГ+Гк был слабым (+24,3%) в сравнении с результатом, полученным после введения вещества $\pi Q1983$ (+127,7%). Период относительного благополучия у крыс, защищённых амтизолом, составил 41,7% от продолжительности жизни, что также ниже соответствующего показателя для вещества $\pi Q1983$. Тем не менее, нельзя не отметить, что вызываемые острой гипоксией нарушения в работе сердечной мышцы у крыс 2-й опытной группы также возникали достоверно позже, чем в контроле.

Обращает на себя внимание то, что в опытах, выполненных на модели ОГ+Гк с применением вещества $\pi Q1983$, по мере ухудшения качества воздуха в гипоксической камере (уменьшение содержания O_2 , увеличение содержания CO_2) со стороны системы кровообращения не было выявлено характерных ранних реакций на гиперкапнию, а именно тахикардии. В связи с этим возникло предположение о способности металлокомплексного соединения вызывать десенситизацию периферических и/или центральных хеморецепторов с последующим снижением их чувствительности к тонким сдвигам газовой константы крови.

В литературе редко встречаются упоминания о состоянии системы кровообращения крыс, находящихся в условиях острой гипоксии, и, в частности, в условиях ОГ+Гк. Для моделирования острой гипоксии чаще используют различные варианты «подъёма на высоту». Иногда состояние острой экзогенной гипоксии у человека и животных формируют путём замены атмосферного воздуха гипоксическими смесями, изготовленными на основе инертных газов-разбавителей [3, 4]. Следует отметить, что результаты, полученные в рамках использования даже технически близких моделей гипоксии, часто существенно разнятся и могут быть противоречивы.

Тем не менее, в работе В.Б. Кошелева (2004), выполненной на крысах, сообщается, что на ранних стадиях острой экзогенной гипоксии у животных заметно возрастает минутный объём кровотока, происходит централизация кровообращения. В свою очередь, Ф.В. Долова (2000) наблюдала у адаптированных к состоянию острой гипобарической гипоксии крыс после «подъёма» на высоту 8000 м правильный синусовый ритм при исходной частоте следования желудочковых комплексов 480/мин, тогда как у нетренированных особей на той же высоте частота возбуждений миокарда снижалась до 282/мин. В этой группе животных синусовая аритмия и ЭКГ-признаки ишемии, зачастую, возникали уже на высоте 4000 м.

Согласно работе J.C. LaManna и соавт. (2004), суммирующей данные многочисленных исследований по этой проблеме, все происходящие в организме изменения вне зависимости от уровня тренированности животных, способствуют оптимизации кислородного обеспечения организма и поддержанию гомеостаза. В результате оперативных функциональных перестроек, особенно на первых стадиях острой гипоксии, существенно повышается продуктивность работы сердца, общая физическая активность животных, улучшается лёгочная вентиляция.

На основании собственных данных С.Г. Кривощёков и соавт. (1998) выдвинули гипотезу, согласно которой основным системообразующим фактором приспособления гемодинамики и дыхания к условиям любого вида острой экзогенной гипоксии выступает так называемый внутренний гипоксический стимул, который может иметь различное происхождение. Стимул способствует переключению механизмов кислородного обеспечения на новый режим активности, обеспечивающий стабильность параметров лёгочной вентиляции, приоритет парасимпатической регуляции в работе сердца, уменьшение реактивности миокарда в сочетании со снижением общей нагрузки на сердечную мышцу.

Известно, что первые попытки поиска высокоэффективных антигипоксантов, способных защитить организм при угрозе быстрого развития гипоксического статуса, склонили выбор в пользу веществ, контролирующих реакции срочной адаптации организма. Речь идёт об аналептиках, психостимуляторах, общетонизирующих средствах и т.п. [16]. Предпосылкой для использования этих агентов с известной целью послужила их способность заметно улучшить параметры внешнего дыхания, повышать кровяное давление, оказывать положительное влияние на коронарное и мозговое кровообращение. В совокупности все перечисленные эффекты, теоретически, должны были способствовать улучшению доставки O_2 к органам, тканям, своевременно включать компенсаторные реакции, повышать общую резистентность организма к острой гипоксии. Однако трудно не согласиться с аргументами оппонентов, указывавших на то, что возбуждающие ЦНС

средства способны значительно ускорять течение метаболических процессов в тканях, увеличивая при этом их кислородные запросы. Опыт применения такого рода «антигипоксантов» показал, что фенамин, этимизол, элеутерококк и другие нейростимуляторы обеспечивают довольно слабый гипоксопротекторный эффект, наблюдаемый исключительно в условиях лёгкой гипоксии. При остром развитии процесса, формировании средней или же глубокой гипоксии указанные вещества закономерно снижают устойчивость организма к кислородной недостаточности [10].

Таким образом, на современном этапе поиска новых антигипоксических средств реальные возможности профилактики и коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами, по нашему мнению, связаны с синтезом и изучением антигипоксических свойств селенсодержащих металлокомплексных соединений на основе II-валентного цинка. Несомненным преимуществом этих соединений является их способность быстро и эффективно защищать организм от последствий остро нарастающей гипоксии не только после парентерального применения, но также и при введении *per os*, что и было подтверждено нашими опытами с веществом $\pi Q1983$.

Выводы

1. Селенсодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$, введенное крысам *per os* в дозе 100 мг/кг, оказывает тормозное влияние на электрическую активность миокарда, что преимущественно проявляется в формировании выраженной брадикардии.
2. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ, крысы защищённые веществом $\pi Q1983$ демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявляется слабой ранней реакцией миокарда на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных, существенным увеличением периода относительного благополучия.
3. Вещество $\pi Q1983$ значительно превосходит антигипоксант амтизол по антигипоксической активности после введения крысам *per os* в равных дозах (100 мг/кг), а также по способности вызывать у животных кардиодепрессивный эффект.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2006. – 208 с.
2. Булярский С.В., Балыкин М.В., Светухин В.В., Вострецов Д.Я. Математическое моделирование и экспериментальное исследование сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 39-45.
3. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Нур. Мед. J. – 2000. – V.8, N1-2. – P. 8-11.
4. Доница Ж.А., Лаврова И.Н. О роли инертного газа разбавителя в обеспечении организма кислородом при гипоксии // Тез. докл. XVII Съезда физиологов России. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 471-472.
5. Евсеев А.В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией // Современные информационные технологии в медицине и экологии – ИТМЭ-2003. Тр. Всерос. науч. конф. 20-21 нояб. 2003 г., г. Смоленск. – М.: Физматлит, 2003. – С. 11-14.
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Евсеева М.А., Яснецов С.А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // Вестн. Смол. мед. академии. – Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. – №3. – С. 12-16.
7. Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Евсеев А.В., Сосин Д.В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // Ж. Гродненского гос. мед. университета. – Гродно: ГрМУ, 2009. – №2. – С. 110-111.
8. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
9. Кебец А.П., Кебец Н.М., Кебец М.А. Синтез и противогипоксическая активность координационных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами // Мат. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе». Т.1. – Кострома, 2003. – С. 79-80.
10. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – №2. – С. 54-56.

11. Кошелев В.Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию // Рос. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №8. – Ч.1. – С. 483.
12. Кривощёков С.Г., Величко И.Л., Диверт Г.М. и др. Системные реакции и центральные механизмы регуляции дыхания при адаптации к гипоксии // Тез. докл. XVII съезда физиологов России. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 235-236.
13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакол. лекарств. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 3-22.
14. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
15. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть 1) // ФАРМиндекс-Практик. – Вып.6. – 2004. – С. 30-39.
16. Рябов Г.А. Этапы развития и некоторые проблемы современной интенсивной терапии гипоксических состояний // Вестн. РАМН. – 1999. – №10. – С. 9-13.
17. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Рос. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 108-126.
18. Семиголовский Н.Ю., Шперлинг К.Н., Нефёдов Р.Б. Сравнительная оценка эффективности девяти антигипоксантов у больных острым инфарктом миокарда // Мат. Рос. науч. конф. «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы». – СПб, 1994. – Вып.2. – С. 133.
19. Слоним А.Д. Частная экологическая физиология млекопитающих. – М., 1976. – 364 с.
20. Сороко С.И., Бурых Э.А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // Физиол. человека. – 2004. – Т.30, №2. – С. 58-66.
21. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А. и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селеносодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // Обзоры по клин. фармакол. лекарств. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 28-34.
22. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение №2472503.
23. Турчанинова В.Ф., Алферова И.В., Голубчикова З.А. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя // Орбитальная станция «Мир». Т.1. – 2002. – С. 267-275.
24. Шошенко К.А. Критическое напряжение кислорода в клетках и тканях и капиллярный кровоток // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 257-267.
25. Яснецов С.А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном введении // Сб. мат. 35-й конф. молодых учёных и науч. работ 59-й науч. студ. конф. СГМА. Ч.2. – Смоленск: Изд-во СГМА. – 2007. – С. 69-70.
26. DeKloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Rev. Neurosci. – 2005. – N6. – P. 463-475.
27. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207. – P. 3163-3169.
28. Lant B., Storey K. An overview stress response and hypometabolic strategies and contrasting signals with the mammalian system // Internat. J. Biol. Sci. – 2010. – N6. – P. 9-50.
29. Prosser C.L. Oxygen, breathing and metabolism // Comparative animal physiology. 3-d edition. V.I / Ed. C.L. Prosser. – Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders company, 1973. – 563 p.
30. Ranch C. On the relationship between drugs size, cell membrane mechanical properties and high level of multidrug resistance // Eur. Biophys. J. – 2008. – V.38, N4. – P. 537-546.
31. Zufall F., Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation // Chem. Sci. – 2000. – V.35, N4. – 473-476.

Информация об авторах

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

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

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

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

УДК 616.831-005.1-056.5

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА АДИПОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКИХ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ГЕМИСФЕРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В.

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Украина, 36024, Полтава, ул. Шевченко, 23

Резюме: Нами изучено влияние постинсультного приема пиоглиазона (30 мг/сут) и аторвастатина (20 и 40 мг/сут) в течение 90 дней на адипокиновый профиль и состояние инсулинорезистентности при ишемических атеротромботических гемисферальных инсультах у пациентов с абдоминальным ожирением II степени. Прием пиоглиазона ассоциировался с достоверным увеличением после инсульта уровня циркулирующего адипонектина на 10-е сут. ($49,3 \pm 2,6$ мкг/мл против $34,0 \pm 2,8$ мкг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) и на 90-е сут. ($53,8 \pm 2,2$ мкг/мл и $42,5 \pm 3,8$ мкг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Пиоглиазон достоверно уменьшал индекс инсулинорезистентности НОМА-IR на 10-е сут. ($1,23 \pm 0,37$ против $2,10 \pm 0,26$, $p < 0,05$) и на 90-е сут. ($1,40 \pm 0,35$ и $3,06 \pm 0,45$, соответственно, $p < 0,05$) после инсульта. Аторвастатин независимо от суточной дозы, не влиял на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности в постинсультном периоде.

Ключевые слова: ишемический атеротромботический инсульт, абдоминальное ожирение, аторвастатин, пиоглиазон, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность

INFLUENCE OF PIOGLITAZONE AND ATORVASTATIN USE ON ADIPOKINE PROFILE AND INSULIN RESISTANCE IN ABDOMINALLY OBESE PATIENTS FOLLOWING ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC HEMISPHERIC STROKE

Delva M.Yu., Lytvynenko N.V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine, 36024, Poltava, Shevchenko St., 23

Summary: Effects of post-stroke intake of pioglitazone (30 mg daily) and atorvastatin (20 or 40 mg per day) for 90 days on adipokine profile and insulin resistance in abdominally obese (class 2 obesity) patients with acute ischemic atherothrombotic hemispheric stroke have been studied. Pioglitazone use was associated with significant increase in circulating adiponectin on 10th day (49.3 ± 2.6 mg/ml vs 34.0 ± 2.8 mg/ml in the control group, $p < 0.05$) and on 90th day after stroke (53.8 ± 2.2 mg/ml vs 42.5 ± 3.8 mg/ml, respectively, $p < 0.05$). Moreover, pioglitazone led to significant decrease in insulin resistance index HOMA-IR on 10th day (1.23 ± 0.37 vs 2.10 ± 0.26 in the control group, $p < 0.05$) and on the 90th day after stroke (1.40 ± 0.35 vs 3.06 ± 0.45 , respectively, $p < 0.05$). Whereas, atorvastatin intake, regardless of the daily dosage, did not affect the adipokine profile and insulin resistance.

Key words: ischemic atherothrombotic stroke, abdominal obesity, atorvastatin, pioglitazone, adiponectin, leptin, insulin resistance

Введение

В наше время острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высоким удельным весом в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности пациентов с данными нозологиями.

В последние годы в научной литературе появились сообщения о непосредственном и существенном влиянии ожирения, как отдельного феномена, на клиническое течение и функциональные исходы ишемических инсультов. В частности, при условии одинаковых нейровизуализационных морфометрических показателей церебральных инфарктов, у лиц с абдоминальным ожирением (АО) ишемические инсульты характеризуются более тяжелым клиническим течением, более частым развитием разнообразных осложнений и, как следствие,

более длительным периодом госпитализации и заметно худшим функциональным восстановлением [2, 18].

В последнее время висцеральная жировая ткань рассматривается как активный секреторный орган с эндокринными свойствами, что выделяет более 50 разнообразных адипокинов. Причем установлено, что некоторые адипокины могут играть значимую роль в развитии и особенностях течения ишемического инсульта [21].

Среди адипокинов важное место занимает адипонектин – специфический для жировой ткани протеин. Уровень адипонектина значительно снижен при ожирении: существует обратная связь между его концентрацией в плазме крови и общим количеством жировой ткани [25]. Адипонектину свойственны антиатерогенные, противовоспалительные и вазопротективные эффекты [5]. В 1-е сут. после инсульта наблюдается достоверное снижение уровня адипонектина крови у пациентов, независимо от массы тела, и эта закономерность прослеживается в течение последующих 6-ти мес. [14]. Нами же выявлено, что у пациентов с АО II степени (ст.) наблюдается стойкое снижение уровня адипонектина крови на протяжении острого периода нелакунарных инсультов по сравнению с его базальными значениями (статья в печати). А при экспериментальных ишемических инсультах у мышей адипонектин проявлял значимый нейропротективный эффект, опосредованный через его способность активизировать фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота и, соответственно, увеличивать церебральный кровоток [15].

Лептин – адипокин, который угнетает аппетит и увеличивает энергетические затраты. Уровень циркулирующего лептина отвечает количеству жировой ткани в организме [10]. Кроме основного лептин имеет и другие физиологические эффекты: увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, активизирует симпатическую нервную систему и повышает артериальное давление, увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов и т.д. [10]. Нами установлено, что при ишемических инсультах у пациентов с АО II ст. значительно повышается уровень лептина в 1-е сут. заболевания с последующим снижением до базальных показателей на 10-е сут. (работа в печати). Однако, эффекты лептина при инсульте изучены недостаточно и являются неоднозначными. В частности, в эксперименте показано, что увеличение уровня этого адипокина в остром периоде инсульта может иметь нейропротективные свойства посредством снижения степени оксидативного стресса и нейронального апоптоза [13].

АО в рамках метаболического синдрома тесно ассоциируется с инсулинорезистентностью, которая является интегративной причиной таких патологических состояний как нарушения метаболизма глюкозы, атерогенные дислипидемии, повышение артериального давления, нарушение сосудистой реактивности, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспалительное состояние, протромботический фенотип и т.д. [4].

В последние два десятилетия значительно расширилось понимание патофизиологических механизмов острой церебральной ишемии и постишемического церебрального поражения, что побуждает к поиску новых препаратов, которые бы эффективно влияли на ишемические и постишемические механизмы повреждения мозга, а также стимулировали бы восстановительные нейропластические процессы.

В последнее время уделяется достаточно большое внимание статинам, как группе препаратов, которые позитивно влияют на течение ишемических инсультов и имеют клинически значимый нейропротективный эффект. Кроме основной (холестерин-снижающей) функции статины обладают дополнительными плеiotропными свойствами (нормализация функций эндотелия, вазодилатация, увеличение эластичности стенок артерий, противовоспалительные, антиоксидантные, антитромбогенные и профибринолитические эффекты, стабилизация атеросклеротических бляшек), которые не зависят от уровня холестерина крови и не опосредуются влиянием на его метаболизм [23]. Причем, наблюдается прямой дозо-зависимый эффект постинсультного приема статинов на 3-х месячный функциональный исход заболевания [8]. При ишемических атеротромботических инсультах у пациентов с АО I-II ст. прием аторвастатина в суточной дозе как 20 мг, так и 40 мг, на протяжении 90 дней улучшал течение острого периода заболевания (согласно шкалы инсультов Американского Национального института здоровья (NIHSS)) и способствовал более выраженному регрессу постинсультного функционального дефекта согласно модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел [1].

Другой перспективной группой препаратов при ишемических инсультах считаются глитазоны – агонисты пролифератор-активирующих рецепторов- γ . Глитазоны реализуют свои эффекты через регуляцию транскрипции определенных генов, вовлеченных в жировой, углеводный, энергетический обмен и т.д. [6]. Глитазоны применяются в клинической практике как «сенситайзеры» инсулина при сахарном диабете 2 типа [6]. Однако в последние годы спектр

применения этих препаратов вышел за рамки инсулинорезистентности благодаря наличию у них целого спектра дополнительных эффектов: нормализация липидного обмена, снижение артериального давления, повышение фибринолитического потенциала крови, нормализация функции эндотелия, ингибирование воспалительных реакций, реакций оксидантного стресса и т.д. [12]. АО сопровождается инсулинорезистентностью, что делает потенциально целесообразным назначение глитазонов у данной категории пациентов. Прием пиоглитазона в дозе 30 мг в сут. на протяжении 12 недель после ишемического атеротромботического инсульта достоверно увеличивал вероятность развития «неинвалидизирующих» функциональных дефектов (в виде показателей модифицированной шкалы Рэнкина ≤ 2 и индекса Бартел ≥ 85) у пациентов с АО II ст. [9].

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что постинсультный прием аторвастатина и пиоглитазона оптимизирует клинико-функциональные показатели у пациентов с АО через влияние этих препаратов на «липотоксичность» и инсулинорезистентность.

Цель исследования – изучить влияние постинсультного приема аторвастатина и пиоглитазона на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности у пациентов с АО II ст. при ишемических атеротромботических гемисферальных инсультах.

Методика

В исследование включено 36 пациентов обоих полов с АО II ст., госпитализированных в неврологическое отделение 1-й ГКБ г. Полтавы с ишемическими атеротромботическими гемисферальными инсультами в течение 1-х сут. после начала заболевания. Атеротромботический подтип ишемических инсультов диагностировался согласно критериям TOAST [3].

Клинические особенности ишемических инсультов и процессы постинсультного функционального восстановления определяются многочисленными факторами, среди которых наиболее важными являются возраст пациента, клиническая тяжесть инсульта при госпитализации (согласно шкалы NIHSS), размер церебрального поражения, наличие предшествующих инсультов и сопутствующей патологии [24]. Поэтому, с целью максимально возможной унификации вышеперечисленных состояний, были отобраны пациенты с относительно одинаковыми показателями возраста (от 54 до 66 лет, $(60,2 \pm 0,6)$ года), клинической тяжести заболевания при госпитализации (от 5 до 12 баллов согласно шкалы NIHSS $(8,4 \pm 0,4)$), размеров церебрального поражения (от 11 до 23 см³ $(16,1 \pm 0,6)$ см³). Все пациенты не имели сахарного диабета и выраженной сопутствующей патологии (онкологические заболевания, судорожный синдром, болезни системы крови, выраженная сердечная, почечная, печеночная или дыхательная недостаточность, прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, сосудистая деменция, алкоголизм и т.д.). Кроме того, у пациентов в анамнезе не было эпизодов острой неврологической симптоматики (согласно медицинской документации), а данные нейровизуализации отрицали наличие ранее перенесенных ишемических нелакунарных инсультов.

Объем инфарктов мозга вычисляли на T-2 магнитно-резонансных томографических или компьютерно-томографических изображениях по формуле эллипсоида.

Масса тела пациентов измерялась механическими весами при госпитализации. В некоторых случаях вес устанавливался со слов родственников пациентов. С помощью сантиметровой ленты измеряли окружность талии (посредине расстояния между краем реберной дуги и гребнем бедренной кости) и окружность бедер (на уровне больших отростков бедренных костей). На основании антропометрических данных высчитывали индекс массы тела (ИМТ) – соотношение массы тела (в килограммах (кг)) к квадрату роста пациента (в метрах (м)). Характер распределения подкожной жировой клетчатки определяли соотношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Нормальная масса тела считалась при значениях ИМТ-18,5-24,9 кг/м². АО II ст. фиксировалось при значениях ИМТ более 35 кг/м² и при условии ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин.

В стационаре пациенты получали максимально унифицированную фармакотерапию (антиагреганты, гипотензивные и метаболические препараты, нейропротекторы, и т. д.), лечебную физкультуру, массаж. После выписки из стационара пациенты принимали препараты с целью вторичной профилактики инсультов и продолжали реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях (лечебная физкультура, логопедические занятия и т.д.).

Было сформировано 4 группы, по 9 пациентов в каждой. Первую группу (контрольную) составили пациенты, которые получали только вышеуказанное стандартное лечение. Вторая и третья группы включали пациентов, которые с 1-го дня после инсульта принимали аторвастатин один раз в сут.

на протяжении 90 дней (вторая группа – по 20 мг, а третья – по 40 мг/сут). Четвертая группа состояла из пациентов, которые в первые 3-е сут. после инсульта начали прием пиоглиитазона по 15 мг дважды в день и продолжали его принимать на протяжении следующих 90 дней.

Кровь из вены брали утром натощак. Для определения уровня адипокинов и инсулина образцы цельной крови центрифугировали при 3000 об./мин. на протяжении 5 мин., сыворотку крови замораживали и сохраняли до анализа при температуре -30° . Исследования концентрации адипонектина, лептина и инсулина в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа на 10-е и 90-е сут. после инсульта. Измерение уровня адипонектина проводили с использованием тест-систем «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit» фирмы «AssayPro» (США), уровня лептина – с использованием тест-системы «DRG[®] Leptin ELISA» фирмы «DRG International, Inc.» (США), а уровня инсулина – с использованием тест-систем «DRG[®] Insulin ELISA» фирмы «DRG International, Inc.» (США) согласно приложенным инструкциям. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови исследовали утром натощак на 10-е и 90-е сут. после инсульта. Для оценки углеводного обмена использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы с определением показателя HOMA-IR. $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкОд/мл)} / 22,5$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika Excel. Количественные результаты представлены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней величины (m). Оценка достоверности разницы количественных признаков между группами проводилась с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, прием пиоглиитазона уже через 10 дней после инсульта ассоциировался с достоверным повышением уровня адипонектина в крови, и эта закономерность прослеживалась на протяжении всего периода наблюдения. Этот феномен согласовывается с данными других исследований. В частности, японскими учеными было показано, что прием пиоглиитазона (30 мг/сут) пациентами без сахарного диабета и с нормальной толерантностью к глюкозе приводил к резкому и достоверному повышению уровня адипонектина крови уже через 3 дня и продолжал в дальнейшем постепенно повышаться в течение всего периода исследования (14 сут.) [11]. А в двойном слепом, рандомизированном исследовании установлено, что прием пиоглиитазона в дозах 30-45 мг в сут. на протяжении 6 мес. здоровыми лицами с АО приводил к значительному повышению уровня циркулирующего адипонектина [19].

Таблица 1. Концентрация адипонектина в сыворотке крови ($M \pm m$), мкг/мл

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	34,0 \pm 2,8	42,5 \pm 3,8
пиоглиитазон	49,3 \pm 2,6*	53,8 \pm 2,2*
аторвастатин 20 мг	35,2 \pm 6,2	48,7 \pm 4,7
аторвастатин 40 мг	38,3 \pm 5,7	47,6 \pm 2,5

* – отличия, достоверные ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой

Кроме того, табл. 1 свидетельствует, что, не зависимо от дозы аторвастатина, отсутствуют какие-либо достоверные изменения уровня циркулирующего адипонектина в постинсультном периоде у пациентов с АО II ст. В литературе существуют противоречивые данные о влиянии аторвастатина на концентрацию адипонектина крови. Прием аторвастатина в дозе 10 мг в сут. на протяжении 12 недель у пациентов с гиперхолестеринемией ассоциировался со статистически недостоверным трендом к увеличению уровня адипонектина [17]. А у пациентов с ишемической болезнью сердца прием аторвастатина в разных суточных дозах от 10 до 80 мг в течение 12 недель сопровождался прямым дозо-зависимым эффектом относительно повышения адипонектина крови [7]. Возможно, использованные нами дозы аторвастатина являются недостаточными для значимого изменения концентрации этого адипокина в крови, а возможно отсутствие эффекта объясняется

определенными особенностями обмена адипонектина в постинсультном периоде у пациентов с АО.

Табл. 2 демонстрирует, что ни в одной группе не наблюдалось достоверных изменений уровня лептина крови. Результаты других исследований большей частью подтверждают эти данные. В частности, прием пиоглитазона в течение 14 дней пациентами без сахарного диабета сопровождался только статистически недостоверным трендом к снижению уровня лептина крови [11]. Применения аторвастатина на протяжении 3 мес. для коррекции гиперхолестеринемии не меняло концентрацию лептина крови [20], тогда как прием аторвастатина по 10 мг в сут. на протяжении 6 мес. достоверно снижал содержание лептина в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца [22]. Возможно, отсутствие гиполептинемического эффекта у аторвастатина в нашем исследовании является результатом относительно кратковременного периода наблюдения (3 мес.), а возможно является следствием особенностей действия аторвастатина в постинсультном периоде у пациентов с АО.

Таблица 2. Концентрация лептина в сыворотке крови ($M \pm m$), нг/мл

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	8,2±1,7	16,2±5,2
пиоглитазон	16,5±5,0	18,7±8,3
аторвастатин 20 мг	14,3±2,9	13,7±4,7
аторвастатин 40 мг	12,1±1,3	12,9±6,7

Табл. 3 показывает, что постинсультный прием пиоглитазона достоверно снижает показатели инсулинорезистентности, что и является результатом основного действия этого препарата, тогда как аторвастатин, независимо от суточной дозы, не влияет на чувствительность тканей к инсулину в постинсультном периоде у пациентов с АО II ст. Данные литературы свидетельствуют, что прием аторвастатина в разных суточных дозах на протяжении 12 недель пациентами с гиперлипидемией, наряду с выраженным гипохолестеринемическим эффектом, не изменял показатели НОМА-IR [16, 20]. Вероятно, влияние на инсулинорезистентность не входит в спектр плейотропных эффектов аторвастатина.

Таблица 3. Показатели индекса НОМА-IR ($M \pm m$)

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	2,10±0,26	3,06±0,45
пиоглитазон	1,23±0,37*	1,40±0,35*
аторвастатин 20 мг	3,38±0,77	2,97±0,57
аторвастатин 40 мг	2,93±0,51	3,09±0,66

* – отличия, достоверные ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой

Таким образом, наряду с другими механизмами, в основе позитивных влияний постинсультного приема пиоглитазона на функциональный исход ишемических атеротромботических инсультов у пациентов с АО II ст., вероятно, лежит увеличение уровня адипонектина крови и снижение показателей инсулинорезистентности. Постинсультный прием же аторвастатина в разных суточных дозировках не ассоциируется с какими-либо значительными изменениями адипокинового профиля и чувствительности тканей к инсулину у пациентов с АО II ст. Возможно, благоприятное влияние аторвастатина на процессы постинсультного восстановления опосредуется другими саногенетическими механизмами (нормализация иммуно-воспалительного статуса, эндотелиальной функции, реактивности сосудистой стенки, влияние на систему гемостаза), что требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У пациентов с АО II ст. постинсультный прием пиоглитазона в дозе 30 мг в сут. достоверно увеличивает уровень циркулирующего адипонектина и снижает показатель инсулинорезистентности. Эти биохимические особенности могут лежать в основе оптимизации функционального восстановления после ишемических атеротромботических гемисферальных инсультов при приеме пиоглитазона.
2. Постинсультный прием аторвастатина в разных суточных дозировках не влияет на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности у пациентов с АО II ст.

Литература

1. Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю. Вплив аторвастатину на клініко-функціональні показники при ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням // Вісн. пробл. біол. медицини. – 2012. – Вип.4, Т.1(96). – С. – 140-143.
2. Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва І.І. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т.11, №4 (36), Ч.1. – С. 55-58.
3. Adams J., Bendixen B., Kappelle L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. – 1993. V.24. – P. 35-41.
4. Arenillas J.F., Moro M.A., Dávalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches // Stroke. – 2007. – V.38. – P. 2196-2203.
5. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // Biochem. Biophys. Res. Communication. – 1999. – V.257(1). – P. 79-83.
6. Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs // Ann. Rev. Med. – 2002. – V.53. – P. 409-435.
7. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Gomez-Guerrero C. et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk // Eur. J. of Pharmacol. – 2008. – V.586. – P. 259-265.
8. Chróinín D.N., Callaly E.L., Duggan J. et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin population stroke study // Stroke. – 2011. – V.42. – P. 1021-1029.
9. Delva M., Lytvynenko N. Post-stroke use of pioglitazone improves atherothrombotic stroke outcome in non-diabetic abdominally obese patients // Neurology. – 2013. – V.80 (meeting abstracts 1). – P. 259.
10. Hajer R., van Haeften T., Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // Eur. Heart J. – 2009. – V.29. – P. 2959-2971.
11. Ikeda Y., Takata H., Inoue K. et al. Pioglitazone rapidly increases serum adiponectin levels in men with normal glucose tolerance // Diabetes Care. – 2007. – V.30, N6. – P. 48.
12. Inzucchi S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review // J. Amer. Med. Ass. – 2002. – V.287. – P. 360-372.
13. Jin-Ying Z., Yi-Ling S., Jie L. et al. Leptin administration alleviates ischemic brain injury in mice by reducing oxidative stress and subsequent neuronal apoptosis // J. Trauma and Acute Care Surg. – 2012. – V.72, N4. – P. 982-991.
14. Marousi S., Theodorou G., Karakantza M. et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role // Act. Neurol. Scand. – 2010. – V.121. – P. 277-284.
15. Nishimura M., Izumiya Y., Higuchi A. et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms // Circulation. – 2008. – V.117. – P. 216-223.
16. Özerkan F., Özdoğan Ö., Zoghi M. et al. Effects of atorvastatin 10 mg/d on insulin resistance: A 12-week, open-label study in hyperlipidemic patients // Curr. Therap. Res. – 2006. – V.67, N1. – P. 44-54.
17. Qu H.Y., Xiao Y.W., Jiang G.H. et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia // Pharmaceutic. Res. – 2009. – V.26, N4. – P. 958-964.
18. Razinia T., Saver J., Liebeskind D. et al. Body mass index and hospital discharge outcomes after ischemic stroke // Arch. Neurol. – 2007. – V.64, N3. – P. 388-391.
19. Salehian B., Bilas J., Mahabadi V. et al. The effect of pioglitazone on adiposity, adiponectin and carotid artery intimal thickness in obese but otherwise healthy minority subjects // Intern. J. Endocrinol. Metabol. – 2008. – V.4. – P. 162-174.

20. Sari R., Eray E. The effect of atorvastatin treatment on insulin resistance, leptin, and highly sensitive C-reactive protein in hypercholesterolemic patients // *Endocrinologist*. – 2007. – V.176. – P. 315-317.
21. Savopoulou C., Michalakis K., Apostolopoulou M. et al. Adipokines and stroke: A review of the literature // *Maturitas*. – 2011. – V.70, N4. – P. 322-327.
22. Takahashi Y., Satoh M., Tabuchi T. et al. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease // *Heart and Vessels*. – 2012. – V.27, N4. – P. 337-343.
23. Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results // *Trends in Molec. Med.* – 2008. – V.14. – P. 37-44.
24. Weimar C., Ziegler A., König I.R. et al. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke // *J. Neurol.* – 2002. – V.249, N7. – P. 888-895.
25. Zhu W., Cheng K., Vanhoutte P. et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci.* – 2008. – V.114. – P. 361-374.

Информация об авторах

Дельва Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетикой ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: delwa@mail.ru

Литвиненко Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетикой ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: neurology@mail.ru

УДК 616.379-008.64-053.2

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ В ОЦЕНКЕ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

© Демяненко А.Н., Алимова И.Л.

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

Резюме: В исследовании показаны возможности суточного мониторинга гликемии в оценке компенсации углеводного обмена и дальнейшей коррекции инсулинотерапии. Проводился суточный мониторинг гликемии детям и подросткам, страдающим сахарным диабетом 1 типа в стадии компенсации и субкомпенсации по уровню гликированного гемоглобина. С помощью CGMS были выявлены ночные гипогликемии, гипергликемические состояния, что позволило провести адекватную коррекцию доз инсулина, достичь целевых значений гликемии, гликированного гемоглобина.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин, системы суточного мониторинга гликемии

DAILY MONITORING OF BLOOD GLUCOSE TO ASSESS COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH TYPE 1 DIABETES

Demyanenko A.N., Alimova I.L.

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

Summary: The study demonstrates diagnostic benefits of blood glucose daily monitoring in carbohydrate metabolism compensation and further adjustments of insulin therapy. Conducted daily monitoring of blood glucose in children and adolescents with type 1 diabetes under subcompensation and compensation and the level of glycated hemoglobin is discussed in the paper. Nocturnal hypoglycemia, hyperglycemia were identified with the CGMS. The procedures allowed adequate correction of insulin doses to achieve target indicators of glycemia and glycosylated hemoglobin.

Key words: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, continuous glucose monitoring system

Введение

Мониторинг глюкозы крови является важным средством достижения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Одной из задач современной диабетологии является получение полной картины колебаний гликемии в течение суток с целью оптимизации проводимой инсулинотерапии [1, 3].

Одним из современных методов контроля гликемии является система суточного мониторинга гликемии CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), представленная приборами, которые измеряют сахар крови через регулярные короткие промежутки времени в течение нескольких дней диапазоне 2,2-22 ммоль/л. В настоящее время существует несколько типов систем мониторинга гликемии, каждая из которых имеет свои особенности, что необходимо учитывать при проведении исследования.

Одной из первых систем мониторинга была CGMS Gold, состоящая из трех частей: глюкосенсора, монитора и программного обеспечения (рис. 1).

Глюкосенсор представляет собой тонкий, стерильный, гибкий платиновый электрод, который устанавливается подкожно. Принцип работы сенсора заключается в том, что глюкоза под воздействием глюкооксидазы (на сенсоре) превращается в глюконовую кислоту с выделением двух электронов. Электроны образуют электрический потенциал, который фиксируется электродом и передается на монитор. Чем выше содержание глюкозы в интерстициальной жидкости, тем больше выделяется электронов, тем выше электрический потенциал. Система

определяет электрический потенциал каждые 10 с., посылает сигнал в монитор по гибкому проводу и сохраняет в памяти. Для калибровки системы необходимо вводить в нее показатели гликемии, полученные на глюкометре, не менее 4 раз в сут. Мониторинг данной системой возможен в течение трех суток, после окончания которых данные с монитора загружаются в компьютер и обрабатываются с помощью специального программного обеспечения. После обработки они доступны как в виде цифровых данных (288 измерений уровня сахара в сутки с указанием времени, границы колебаний гликемии, средних значений гликемии за день и за трое суток), так и в виде графиков, на которых отмечены колебания гликемии по дням [1, 5].



Рис. 1. Мониторинг гликемии системой «CGMS Gold»

Таким образом, и врач, и пациент получают полную картину колебаний уровня глюкозы в крови. Показания сахара в интерстициальной жидкости аналогичны таковым в капиллярной крови, что позволяет использовать их для оценки компенсации углеводного обмена.

Вторым «поколением» систем мониторинга гликемии стала система Guardian REAL-Time (рис. 2). Преимуществом системы Guardian REAL-Time является возможность мониторинга в режиме реального времени. Информация об уровне сахара отображается в виде графиков на мониторе. При превышении или снижении целевых значений гликемии, запрограммированных в систему, а также при быстром изменении уровня сахара, пациент получает сигнал тревоги, что позволяет своевременно провести соответствующую коррекцию. В меню монитора также вводится информация о приемах пищи, времени введения инсулина, физической активности, что дает возможность анализировать колебания гликемии в зависимости от внешних факторов. Данная система мониторинга позволяет пролонгировать исследование до 7 сут. Отмечен положительный опыт применения Guardian REAL-Time у пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии [5].



Рис. 2. Мониторинг гликемии системой «GuardianREAL-Time»

Система iPro2 (рис. 3), состоящая только из сенсора и записывающего устройства, представляет собой «заслепленную» профессиональную систему мониторинга гликемии, которая наиболее точно вычисляет показатели уровня гликемии и на основании данных ретроспективного анализа позволяет врачу оптимально подбирать схему лечения. Она успешно зарекомендовала себя для использования у самых юных пациентов, так как требует минимального «участия» в исследовании. Пациент (родители) в дневнике отмечает уровень сахара, сведения о приеме пищи, физической активности. После исследования информация с устройства передается в персональный компьютер для дальнейшего анализа, так же возможен дистанционный доступ к данным через интернет [4, 5].



Рис. 3. Мониторинг гликемии системой «iPro2»

С помощью систем Guardian REAL-Time и iPro2 с 2012 г. обследовано 20 пациентов, в настоящее время мониторинг проводится всем пациентам с сахарным диабетом.

Цель исследования – изучить возможности суточного мониторирования гликемии в оценке компенсации углеводного обмена и дальнейшей коррекции инсулинотерапии.

Методика

Обследовано 40 пациентов с диагнозом сахарный диабет 1 тип в возрасте с 5-16 лет (22 ребенка и 18 подростков) на базе областной детской клинической больницы и использованием систем мониторинга гликемии CGMS Gold, Guardian REAL-Time и iPro2. Пациенты были распределены на группы: 1-я группа – с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) соответствующим стадии компенсации заболевания (17 детей); 2-я группа – с уровнем гликированного гемоглобина, соответствующим стадии суб- и декомпенсации заболевания (23 ребенка).

Результаты исследования и их обсуждение

У 43% детей и 53% подростков на момент обследования заболевание находилось в стадии декомпенсации по уровню гликированного гемоглобина. Средние значения гликированного гемоглобина у детей составили 8,96%, у подростков – 10,84% (рис. 4).

Результаты суточного мониторирования гликемии представлены в табл. 1. У пациентов 1-й группы уровень гликемии натощак был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,042$).

В то же время гипогликемии регистрировались чаще и длительнее у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, особенно в ночные часы (рис. 5 и 6). У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 3 эпизода гипогликемии (2-я группа – 1, $p=0,03$). В 1-й группе отмечена максимальная длительность ночной гипогликемии – 420 минут (2-я группа – 100 мин, $p=0,021$).

Таким образом, уровень гликированного гемоглобина полностью не отражает степень компенсации углеводного обмена у детей, больных сахарным диабетом 1 типа.

Индивидуальный анализ результатов мониторинга гликемии позволил провести коррекцию инсулинотерапии у всех пациентов, что привело к улучшению показателей уровня гликемии и гликированного гемоглобина.



Рис. 4. Распределение детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа по уровню компенсации

Таблица 1. Показатели гликемии по данным CGMS у обследованных пациентов

Показатели CGMS, Me	1-я группа	2-я группа
HbA1c, %	8,0	12,2
Средняя гликемия, ммоль/л	10,5	10,2*
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6	10,9
Гликемия после еды, ммоль/л	11,4	11,5
Ночная гликемия, ммоль/л	10,1	10,7
% времени >11,0 ммоль/л	42,0	39,0
% времени < 4,0 ммоль/л	2,0	1,0

* – статистически значимые различия

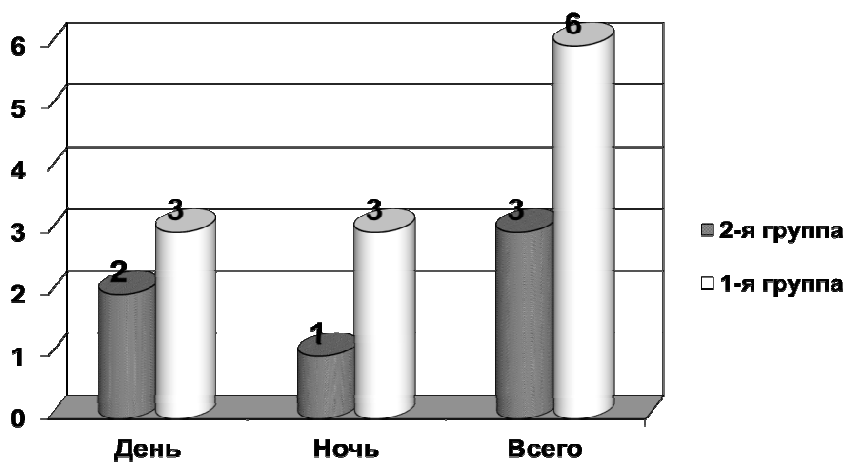


Рис. 5. Количество гипогликемий по данным CGMS

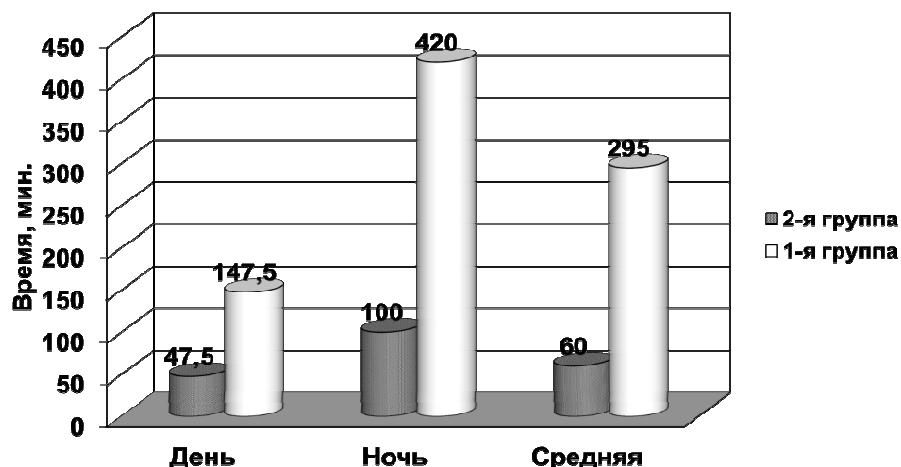


Рис. 6. Длительность гипогликемии по данным CGMS

В качестве примера, иллюстрирующего эффективность применения CGMS для оптимизации лечения, приводим клинический пример.

Пациент И., 10 лет. Длительность заболевания 1 год. Терапия: новорапид 10 ЕД/сут и левемир 10 ЕД/сут, общая доза 0,6 ЕД/кг/сут. Показатели гликированного гемоглобина в течение года: 6,9%; 7,9%; 8,0%, что соответствует стадии компенсации. Однако по данным CGMS суточная гликемия характеризуется выраженной вариабельностью – от 2,9 ммоль/л до 22,0 ммоль/л (рис. 7).

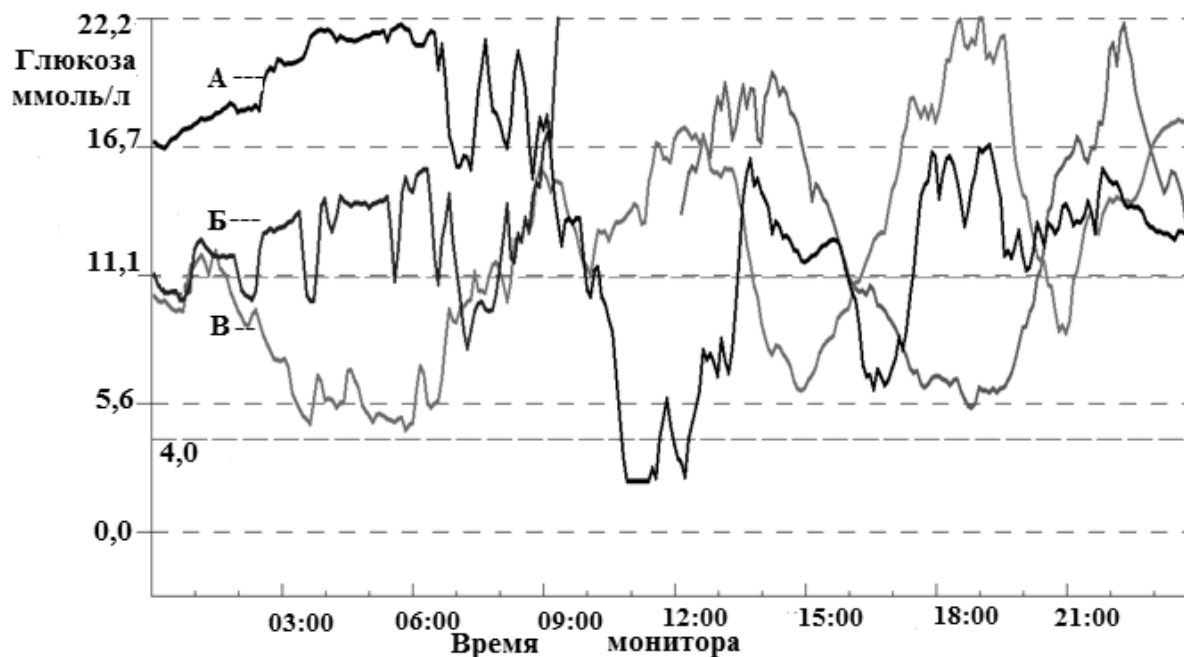


Рис. 7. Пациент И., 10 лет. Результаты суточного мониторирования гликемии в течение 3-х суток до коррекции терапии (А – уровни гликемии в 1-е сутки, Б – 2-й день мониторинга, В – гликемическая кривая 3-х суток)

После анализа результатов CGMS проведена коррекция терапии: отрегулирована диета, количество хлебных единиц в суточном рационе пациента, увеличена доза новорапида до 12 ЕД/сут и левемира до 13 ЕД/сут, общая доза инсулина 0,65 ЕД/кг/сут. Суточная гликемия по данным CGMS: от 5,6 ммоль/л до 16,7 ммоль/л (рис. 8).

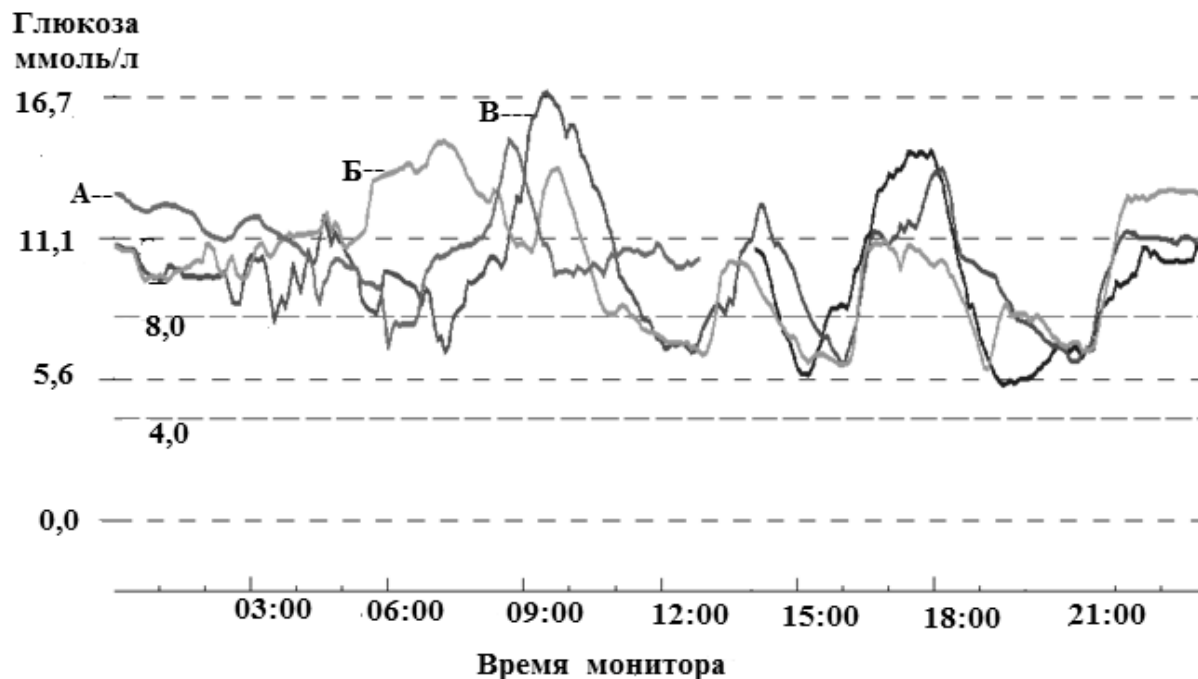


Рис. 8. Пациент И., 10 лет. Результаты суточного мониторинга гликемии в течение 3-х суток после коррекции инсулинотерапии (А – уровни гликемии в 1-е сутки, Б – 2-й день мониторинга, В – гликемическая кривая 3-х суток)

Вывод

Системы постоянного мониторинга гликемии позволяют получить наиболее полную информацию об индивидуальных особенностях углеводного метаболизма у каждого конкретного пациента, выявить проблемы на пути к компенсации сахарного диабета и провести адекватную коррекцию инсулинотерапии.

Литература

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Значение непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Рус. мед. журнал. – 2008. – Т.16, №28. – С. 10-13.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – С. 245.
3. Дедов И.И., Майорова А.Ю. Сахарный диабет 1 типа. – М.: Медицина, 2003. – С. 58-60.
4. Федорова М.В. Суточное мониторирование глюкозы с помощью прибора iPro2. URL: <http://www.poli-clinic.ru>
5. Официальный сайт компании Medtronic. URL: <http://www.medtronic-diabetes.ru>

Информация об авторах

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

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

УДК 615.252.349:615.1

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Кузнецова Н.Д., Крикова А.В., Рафальский В.В.

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

Резюме: С целью определения структуры российского рынка противодиабетических препаратов нами был проведен контент-анализ официальных источников информации, который показал, что в настоящее время ассортимент противодиабетических лекарственных средств, зарегистрированных в России, представлен препаратами инсулина (38,1%) и иными гипогликемическими средствами (60,3%), среди которых 58,7% – пероральные гипогликемические средства и 1,6% – препараты для подкожного введения.

Ключевые слова: сахарный диабет, противодиабетические препараты, контент-анализ

STUDY OF ANTI-DIABETIC DRUG MARKET STRUCTURE IN RUSSIA

Kuznetsova N.D., Krikova A.V., Rafalskiy V.V.

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

Summary: To investigate anti-diabetic drugs market in Russia and analyze its structure a content analysis of official information sources was used. According to the obtained results the range of anti-diabetic medications used in Russia involves insulins (38.1%) and other hypoglycemic agents (60.3%), which include oral hypoglycemics (58.7%) and drugs for subcutaneous injection (1.6%).

Key words: diabetes mellitus, anti-diabetic drugs, content analysis

Во многих странах мира проблема сахарного диабета с каждым годом становится все более актуальной как в медико-биологическом, так и в социально-экономическом отношении. В последние годы этому заболеванию приписывают статус неинфекционной пандемии вследствие бурного роста заболеваемости и частоты осложнений [4]. В связи с этим, особое значение приобретает вопрос оптимального лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом. Особенностью данного заболевания является то, что с момента постановки диагноза на протяжении всей последующей жизни больные нуждаются в постоянной медикаментозной терапии. Над созданием лекарственных средств (ЛС) для лечения различных форм сахарного диабета постоянно работают ведущие фармацевтические компании [6]. В связи с этим, арсенал таких препаратов, с одной стороны, достаточно многочисленен, с другой – постоянно обновляется. Целью представленного исследования явился анализ структуры ассортимента противодиабетических лекарственных препаратов (ЛП), зарегистрированных и применяемых в настоящее время в РФ.

Методика

В качестве объектов исследования нами были использованы данные литературных источников об ассортименте противодиабетических ЛС, применяемых в настоящее время в РФ: «Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ» 2013 г., «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)» 2013 г., справочник Машковского М.Д. «Лекарственные средства: в 2 томах», справочник «Видаль», «Регистр лекарственных средств России РЛС». Отбор ЛС производился на основе изучения сведений о современных методах лекарственной терапии сахарного диабета [5].

В рамках исследования был проведен контент-анализ перечисленных литературных источников. В соответствии с методикой, разработанной Дремовой Н.Б. [3], нами сформирована маркетинговая классификация противодиабетических лекарственных средств, представленных на российском фармацевтическом рынке, по нескольким группам товарных признаков: правому (регистрация в РФ, включение в перечень ЖНВЛП), производственному (страна-производитель, фирма-производитель), фармацевтическому (международное непатентованное наименование, торговое наименование, лекарственная форма, состав), фармакотерапевтическому (АТС-классификация,

механизм действия). На основе сформированной классификации был проведен анализ целевого сегмента фармацевтического рынка РФ – противодиабетических ЛС.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным Государственного реестра лекарственных средств, в 2013 г. на территории РФ зарегистрировано 126 противодиабетических ЛП. Из них 48 (38,1%) – препараты инсулина и 78 (61,9%) – иные гипогликемические ЛС, среди которых 2 ЛС для подкожного введения и 76 наименований пероральных гипогликемических ЛС [1].

Сформированная нами систематизация ассортимента противодиабетических ЛС по фармакотерапевтическому признаку представлена в таблице.

Таблица. Структура ассортимента противодиабетических лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке РФ, по фармакотерапевтическому признаку

№ п/п	Группа, лекарственные средства	Ассортимент	
		Количество	Доля, %
1	Инсулины и их аналоги	48	38,1
1.1	Инсулины короткого действия и их аналоги	18	14,3
1.2	Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги	13	10,3
1.3	Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия	13	10,3
1.4	Инсулины длительного действия и их аналоги	4	3,2
2	Гипогликемические препараты, кроме инсулинов	78	61,9
2.1	Пероральные гипогликемические ЛС	76	60,3
2.1.1	Бигуаниды	24	19,0
2.1.2	Производные сульфонилмочевины II	18	14,3
2.1.3	Производные сульфонилмочевины III поколения	9	7,1
2.1.4	Ингибиторы α -глюкозидазы	1	0,8
2.1.5	Тиазолидиндионы	8	6,3
2.1.6	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)	4	3,2
2.1.7	Меглитиниды	3	2,4
2.1.8	Комбинированные ЛС	9	7,1
2.2	Гипогликемические ЛС для подкожного введения	2	1,6
2.2.1	Аналоги глюкагоноподобного пептида-1	2	1,6
	Всего	126	100,0

Проанализировав структуру ассортимента препаратов группы инсулина и его аналогов, представленных на российском фармацевтическом рынке, мы выяснили, что ассортимент изучаемой группы препаратов представлен 14 международными непатентованными наименованиями (МНН), которые соответствуют 48 торговым наименованиям. По продолжительности действия выделяют 4 группы препаратов инсулина: инсулины короткого действия и их аналоги (37,5%), инсулины средней продолжительности действия и их аналоги (27,1%), инсулины средней продолжительности действия и их аналоги в комбинации с

инсулинами короткого действия (27,1%), инсулины длительного действия и их аналоги (8,3%) (рис. 1).

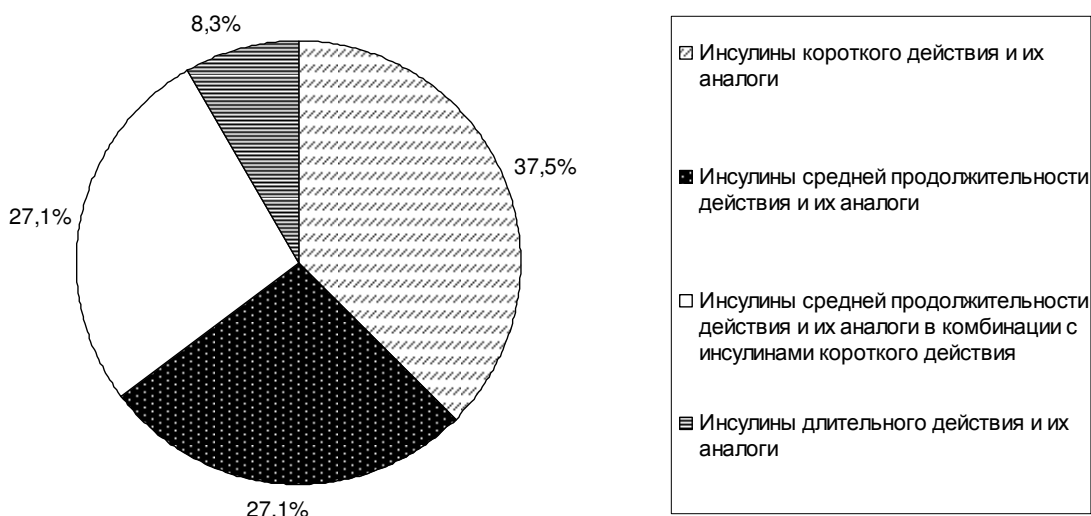


Рис. 1. Структура ассортимента препаратов инсулина и его аналогов по продолжительности действия

Из 48 (100,0%) наименований препаратов инсулина и его аналогов 14 (29,2%) – производятся на территории РФ, 6 (12,5%) – в странах ближнего зарубежья (Украина), и 28 наименований (58,3%) – в странах дальнего зарубежья (рис. 2).

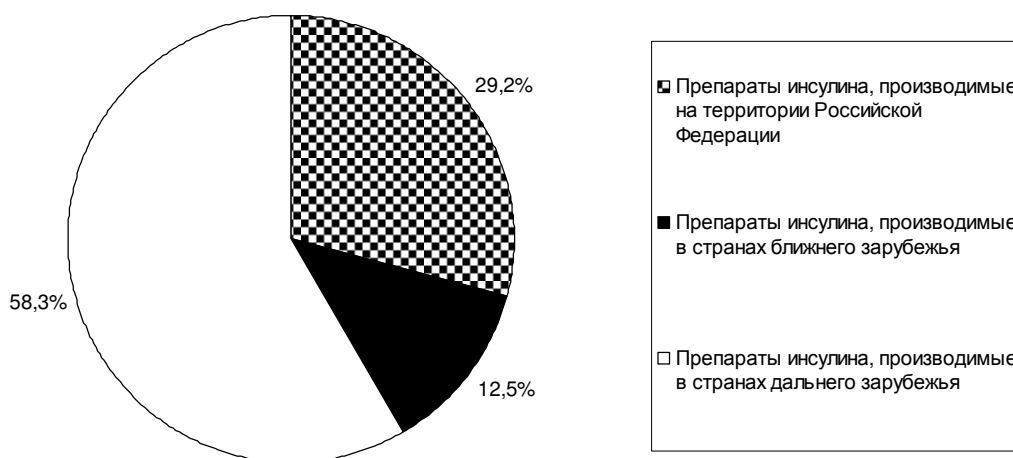


Рис. 2. Структура ассортимента препаратов инсулина и его аналогов по производственному признаку

Таким образом, наибольшее количество наименований препаратов инсулина, представленных на российском фармацевтическом рынке, – препараты зарубежного производства. Следует отметить, что на территории РФ производятся инсулины короткой и средней продолжительности действия, а также их комбинации, в то время как производство аналогов инсулина длительного действия российскими заводами-изготовителями не осуществляется. Наиболее широкий ассортимент препаратов инсулина (25,0%) производит компания Ново Нордиск А/С (Дания), 14,6% наименований приходится на долю компании Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ (Германия) и по 12,5% – на долю компаний Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария) и ЗАО Индар (Украина).

Ассортимент гипогликемических ЛС, зарегистрированных на территории РФ, не относящихся к группе препаратов инсулина и его аналогов, представлен 78 ассортиментными позициями, среди которых 2 ЛП (2,6%) выпускается в форме раствора для подкожного введения, остальные 76 (97,4%) представляют собой ЛС для перорального применения.

Гипогликемические препараты для подкожного введения – Виктоза (МНН – лираглутид) производства компании Ново Нордиск А/С (Дания) [2] и Баета (МНН – эксенатид) производства Эли Лили (Швейцария) – современные противодиабетические ЛС, составляющие группу аналогов глюкагоноподобного пептида-1 [7].

Пероральные гипогликемические средства, применяемые в РФ, представлены монокомпонентными лекарственными формами, содержащими одно действующее вещество (88,2%), и комбинированными лекарственными формами, фармакологическое действие которых определяется содержанием нескольких действующих веществ (11,8%). Наибольшую долю среди монокомпонентных пероральных гипогликемических средств (88,2%) занимают препараты бигуанидов, а именно, метформин (31,6%). На долю производных сульфонилмочевины II поколения приходится 23,7% наименований, и 10,5% наименований относится к группе производных сульфонилмочевины III поколения (рис. 3).

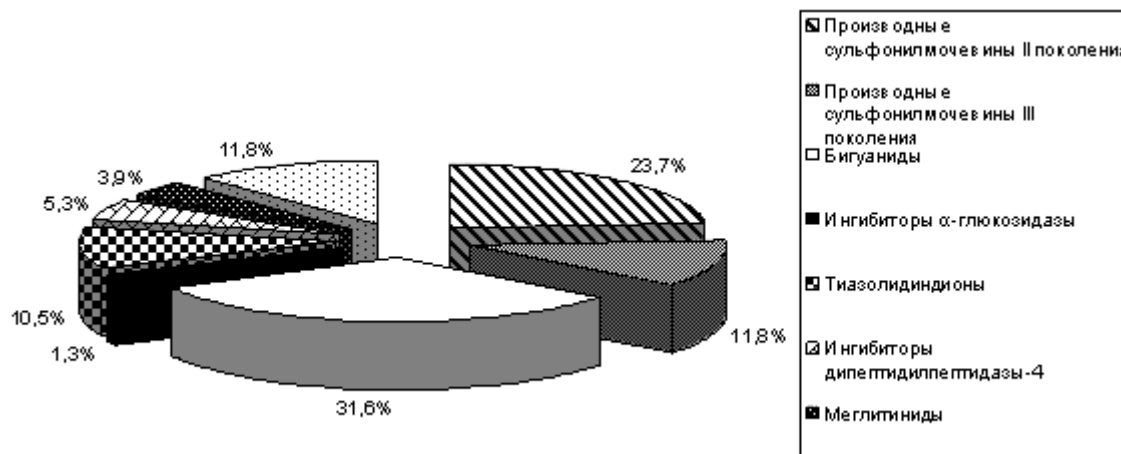


Рис. 3. Структура ассортимента пероральных гипогликемических лекарственных средств по действующему веществу

Среди комбинированных гипогликемических ЛС (100,0%) преимущественно встречается комбинация Метформин+Глибенкламид (44,4%).

Нами была проанализирована структура форм выпуска пероральных гипогликемических ЛС, зарегистрированных на территории РФ. Все ЛП изучаемой группы – это твердые лекарственные формы, из них: 38 наименований выпускается в форме таблеток (50,0%), 29 – в форме таблеток, покрытых оболочкой (38,2%), 4 – таблеток пролонгированного действия (5,3%), 4 – таблеток с модифицированным высвобождением (5,3%), и одно наименование выпускается в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (1,3%) (рис. 4).

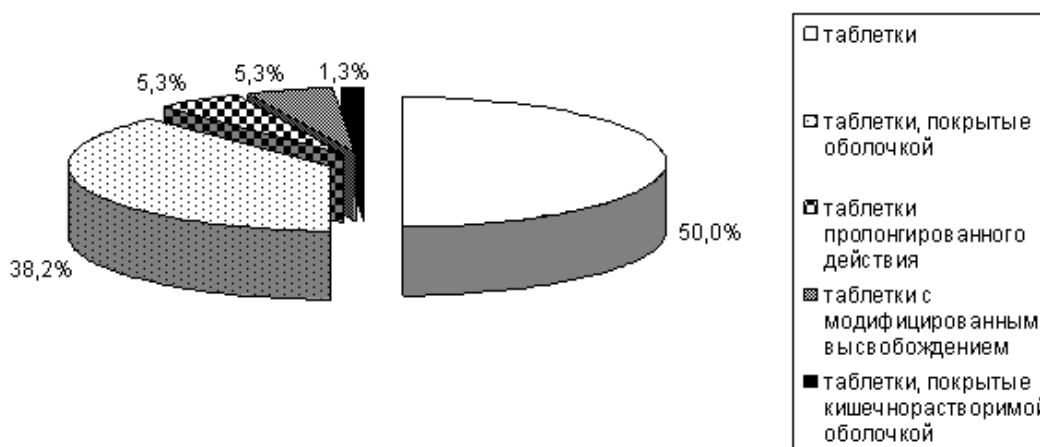


Рис. 4. Структура ассортимента пероральных гипогликемических лекарственных средств по форме выпуска

Анализ производителей пероральных гипогликемических ЛС показал, что 49 наименований препаратов изучаемой группы (67,1%) производятся за пределами РФ, остальные 27 наименований (32,9%) – на территории РФ, причем 9 из них (11,8%) производятся в российских филиалах зарубежных компаний-производителей.

Из зарубежных препаратов изучаемой группы наибольшее количество наименований (18,4%) производится на территории Германии, на долю индийских производителей приходится 10,5% наименований и 6,6% – изготавливается на территории Франции (рис. 5).

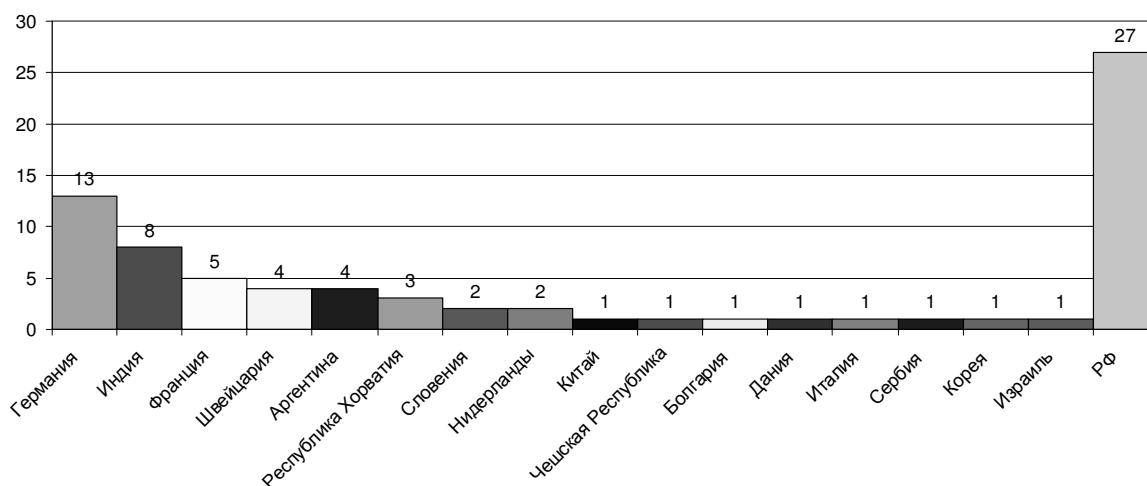


Рис. 5. Структура ассортимента пероральных гипогликемических лекарственных средств по производственному признаку. По оси ординат данные представлены в абсолютных значениях.

Среди компаний-производителей пероральных гипогликемических ЛС по числу производимых наименований лидирует немецкая фирма Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмБХ (7,9%). Среди российских компаний лидирует Акрихин ХФК ОАО, на долю которой приходится столько же (7,9%) ассортиментных позиций препаратов изучаемой группы. Однако, несмотря на преобладание на российском рынке пероральных противодиабетических средств, произведенных на территории РФ, следует отметить, что высокоэффективные инновационные ЛП, не имеющие дженериковых аналогов, производятся исключительно за рубежом. Кроме того, препараты российского производства, как правило, являются воспроизведенными ЛС.

Нами было проанализировано, какая доля противодиабетических ЛС, зарегистрированных на территории РФ, включена в «Перечень ЖНВЛП» в 2013 году. Признак жизненно необходимых и важнейших получили 45 наименований ЛП группы инсулина и его аналогов и 43 наименования иных гипогликемических ЛС. В сумме количество позиций противодиабетических ЛС, включенных в перечень, составляет 69,8% от всех наименований противодиабетических препаратов, представленных на российском фармацевтическом рынке. Причем практически все гипогликемические ЛС группы инсулина и его аналогов (93,8%) включены в перечень ЖНВЛП. Из гипогликемических ЛС, не относящихся к группе инсулина, в перечне содержится чуть больше половины наименований – 55,1%. Из 43 жизненно необходимых и важнейших пероральных гипогликемических препаратов всего 16 (37,2%) производятся на территории РФ, причем лицензии на производство 4 из них (9,3%) принадлежат зарубежным компаниям.

Заключение

Таким образом, ассортимент противодиабетических ЛП в РФ представлен препаратами инсулина (38,1%), пероральными гипогликемическими ЛС (60,3%), а также ЛП для подкожного введения, не относящимися к группе инсулинов (1,6%). Препараты инсулина и его аналоги, разрешенные к применению в РФ, производятся преимущественно за рубежом (70,8%). Другие гипогликемические ЛС для подкожного введения и большинство пероральных противодиабетических ЛС, представленных на российском фармацевтическом рынке (67,1%), – также препараты зарубежного производства. Учитывая чрезвычайную значимость непрерывной медикаментозной терапии различных типов сахарного диабета, представленные данные ещё раз показывают, что в настоящее время в России необходимо принятие реальных мер, направленных на разработку, испытание и внедрение в клиническую практику собственных эффективных противодиабетических средств.

Литература

1. Бирюкова Е.В. О рациональном выборе фармакотерапии при сахарном диабете 2 типа // Фарматека. – 2013. – №5. – С. 13-17.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Новые возможности в терапии сахарного диабета 2 типа: лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С. 67-70.
3. Дремова Н.Б. Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2005. – №1. – С. 62-76.
4. Руюткина Л.А., Сорокин М.Ю. Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С. 89-97.
5. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России в лечении сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2012. – №1. – С. 6-9.
6. Antje N., Yingfen H., Lolkje T.W .et al. Comparison of anti-diabetic drug prescribing in children and adolescents in seven European countries // British J. Clini. Pharmacol. – 2011. – V.72, Iss.6. – P. 969-977.
7. Seino Y., Yabe D. Glucose-dependent insulintropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas // J. Diabetes Investig. – 2013. –V.4, Iss.2. – P. 108-130.

Информация об авторах

Кузнецова Нина Дмитриевна – ассистент кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. E-mail: ninusionok@gmail.com

Крикova Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Рафальский Владимир Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

УДК 617.55-007.43

ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ АТЕНЗИОННАЯ ПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ ПУПОЧНЫХ ГРЫЖ **© Алибегов Р.А.¹, Мелконян С.С.²**

¹Смоленская государственная медицинская академия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Резюме: В статье представлены результаты хирургического лечения 68 пациентов с пупочной грыжей. Основную группу составили 32 пациента, оперированных оригинальным чреспупочным доступом с интраперитонеальной имплантацией эндопротеза Реперен. Группу контроля составили 36 пациентов, оперированных традиционными методами Mayo и Сапезко. Установлено, что предложенный способ обладает рядом преимуществ: малая травматичность, менее выраженный послеоперационный болевой синдром, лучшие косметические результаты. Интраперитонеальная пластика брюшной стенки эндопротезом Реперен может быть широко применена в оперативном лечении пупочных грыж.

Ключевые слова: пупочные грыжи, чреспупочный доступ, интраперитонеальная имплантация, эндопротез Реперен

INTRAPERITONEAL TENSION-FREE PLASTICS IN UMBILICAL HERNIA **Alibegov R.A.¹, Melkonyan S.S.²**

¹Smolensk State Medical Academy, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk City Clinical Hospital N1, Smolensk, Frunze St., 40

Summary: Results of surgical treatment of 68 umbilical hernia patients are presented in the paper. 32 of the investigated patients were operated with transumbilical access with intraperitoneal implantation Reperen. The control group consisted of 36 patients, operated with conventional methods. The proposed method has a number of advantages. They include low traumatism, cosmetic surgery, and slight postsurgical pain syndrome. Intraperitoneal plastics of the abdominal wall with implants Reperen can be applied in umbilical hernia.

Key words: umbilical hernia, transumbilical access, intraperitoneal plastic, implantation of Reperen

Введение

Пупочные грыжи составляют 11,7% от всех оперированных наружных грыж живота и занимают второе место по частоте после паховых грыж [11, 12]. Основными операциями, которые до настоящего времени применяют для лечения пупочных грыж, являются аутопластические способы Mayo и Сапезко.

С 2010 г. в клинике ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска стали применять ИРОМ-пластику при лечении пупочных грыж с чреспупочным доступом с сохранением грыжевого мешка. Метод отличается меньшей травматичностью, хорошими ближайшими, отдаленными результатами и косметическим эффектом, при котором доступ к грыжевому мешку осуществляется продольным разрезом через пупок, пластика выполняется сетчатым эндопротезом Реперен интраперитонеально с сохранением грыжевого мешка.

Цель исследования: Провести сравнительную оценку результатов лечения больных с пупочными грыжами, оперированных чреспупочным доступом с интраперитонеальной пластикой эндопротезом Реперен и традиционными способами Mayo и Сапезко.

Методика

Представлены результаты лечения 68 пациентов с вправимыми и невправимыми (в том числе ущемленными) пупочными грыжами за период с 2010-2013 гг. В исследование вошли пациенты от 25 до 84 лет, 45 женщин (66%) и 23 мужчин (34%). Все больные были разделены на 2 группы. У пациентов обеих групп изучались анамнестические данные (длительность грыженосительства, наличие условий труда, связанных с тяжелой физической нагрузкой), проводилось физикальное

обследование, общеклинические анализы крови, мочи, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости по показаниям. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов отражено в табл. 1.

Табл.1. Характеристика сопутствующих заболеваний в группах больных

Сопутствующая патология	Контрольная группа, (n=36)	Основная группа, (n=32)
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	15	12
Ожирение	4	7
Желчекаменная болезнь	-	3
Язвенная болезнь	1	-
Гепатит, асцит	2	1
Хронические обструктивные болезни легких	1	1
Комбинированная грыжа	1	-
Абдоминоптоз	1	-
Сахарный диабет	2	2
Сочетанная патология	6	6

Тактика ведения послеоперационного периода была активной. Больным уже на 2-е сут. разрешали активные движения, дыхательную гимнастику. В обеих группах для оценки выраженности болевого синдрома мы использовали известную в России визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [14], также сравнивали необходимость назначения сильных анальгетиков, длительность пребывания в стационаре, наличие осложнений в области раны, выраженность послеоперационного кожного рубца. В послеоперационном периоде рекомендовали ношение бандажа до 1 мес. и ограничение физических нагрузок до 2 мес. Все пациенты находились под наблюдением после операции в сроки от 1 до 10 мес. Жалоб со стороны послеоперационного рубца больные не предъявляли, рецидивов грыж в обеих группах не отмечено.

1-ю группу (n=36) составили пациенты, которым мы выполняли грыжесечение традиционными методами Мауо и Сапезко. Техника указанных операций соответствует описанию их в «Атласе оперативной хирургии грыж» под руководством В.Н. Егиева [11]. Операции проводились чаще всего под перидуральной или общей анестезией.

2-ю группу (n=32) составили пациенты, оперированные чреспупочным доступом с интраперитонеальной пластикой сетчатого эндопротеза Реперен.

Техника выполнения. Чаще всего применяли перидуральную анестезию. При небольших пупочных грыжах возможна местная анестезия, при больших, осложненных грыжах – общее обезболивание. Операцию мы начинали с продольного разреза через пупок. С косметических целей обязательно нужно стремиться сохранить пупок (рис. 1, 2).

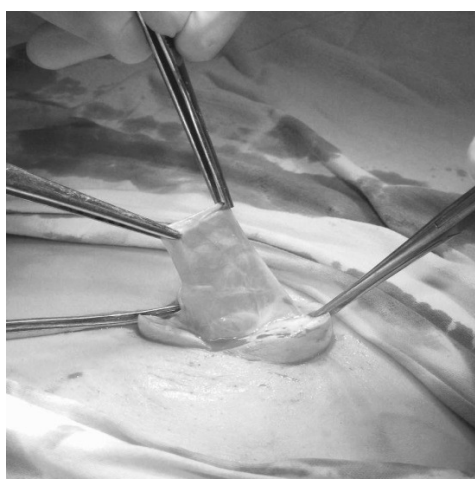
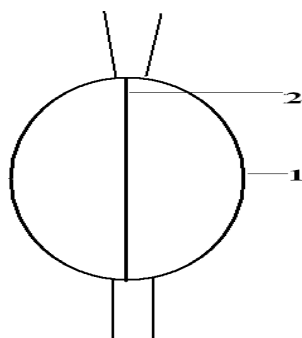


Рис. 1. Вид раны на этапе чреспупочного доступа. Выделен грыжевой мешок



Рис

2. Схематическое изображение чреспупочного доступа. 1 – пупок; 2 – разрез через пупок

Выделяли, вскрывали грыжевой мешок. При наличии в грыжевом мешке содержимого, последнее вправляли в брюшную полость, при необходимости – резецировали. Вскрытая полость грыжевого мешка представляет хороший обзор для хирургических манипуляций, разделения спаек и освобождения грыжевых ворот от фиксированных органов. Освобожденная полость использовали в качестве раневой апертуры для выполнения пластического этапа операции. Работа внутри грыжевого мешка удобна, поскольку нет нависания подкожной жировой клетчатки, которая при этом практически не травмируется. Сохраненный грыжевой мешок не препятствовал протезирующей пластике, которую выполняли под визуальным контролем. Способ интраперитонеальной пластики и сохранение грыжевого мешка позволяли нам исключить столь нежелательный контакт подкожной клетчатки с поверхностью эндопротеза. Последний моделировали несколько больших размеров, чем площадь грыжевых ворот. Захождение эндопротеза за края дефекта составлял 2-3 см. Далее интраперитонеально устанавливали сетчатый эндопротез Реперен, по периметру фиксировали узловыми П-образными швами к брюшине. Данный эндопротез интенсифицирует репаративные процессы в зоне имплантации, соответствует таким требованиям как биоинертность, прочность, эластичность, гидрофобность, устойчивость к воздействию биологически активных и агрессивных жидкостей, антиадгезивность, обладает «памятью формы», не сокращается в размерах [15, 17, 18, 20, 21]. Поверх эндопротеза ушивали пупочное кольцо отдельными узловыми швами. Операцию завершали наложением швов на кожу пупка (рис. 3).

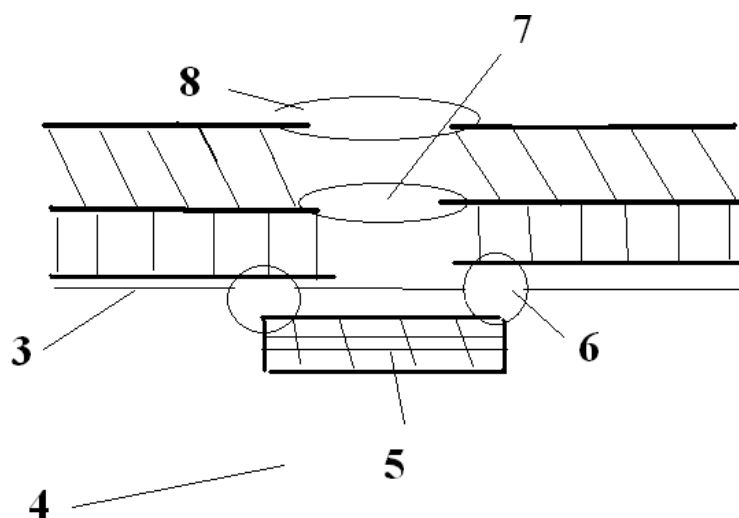


Рис. 3. Схематическое изображение расположения сетчатого эндопротеза интраперитонеально. 3 – брюшная; 4 – брюшная полость; 5 – сетчатый эндопротез; 6– узловые швы, фиксирующие эндопротез к брюшине; 7 – швы на апоневроз; 8 – швы на кожу

Результаты исследования

В 1-й группе по способу Mayo было прооперировано 29 пациентов (81%), по способу Сапезко прооперировано 7 пациентов (19%). Из них в плановом порядке прооперировано 29 пациентов (81%) и в экстренном порядке 7 пациентов (19%). В послеоперационном периоде отмечалась необходимость назначения помимо НПВС более сильных анальгетиков – трамадола 5% 2мл 2-3 раза в день, а иногда промедола – 2% 1мл 1-2 раза в день. Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале колебалась от 4 до 6 баллов. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 7-8 дней. Швы снимали на 7-е сут. после операции. Кожные рубцы на передней брюшной стенке более выраженные, чем у пациентов 2-й группы. У 2-х пациентов (6,9%), оперированных в экстренном порядке, отмечалось нагноение послеоперационной раны, в связи с чем проводилась антибактериальная терапия, местная физиотерапия. Раны заживали вторичным натяжением. Пациентов выписывали из стационара на 8-9 сут. в удовлетворительном состоянии.

Во 2-й группе в плановом порядке оперировано 28 пациентов (87%), 4 пациента (13%) оперировано в экстренном порядке. В 1-е сут. после операции назначали постельный режим. На 2-е сут. больные самостоятельно вставали, передвигались по палате, обслуживали себя. При этом рекомендовалось ношение абдоминального бандажа. В качестве обезболивания в послеоперационном периоде назначали кеторол 30 мг 1 раз в день. Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале пациентами отмечалась как «слабые» и «умеренные», что соответствовало 2-3 баллам. Послеоперационный период у пациентов данной группы протекал без осложнений. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 2-4 дня. Швы снимали на 7-е сут. в поликлинике по месту жительства. После снятия швов кожные рубцы в глубине пупка были практически не заметны (рис. 4).



Рис. 4. Рубец в области пупка через год после лечения (отмечен линией)

Обсуждение результатов исследования

Существует ошибочное мнение, что лечение пупочных грыж уже решенный вопрос, а применяемые рутинные оперативные вмешательства обеспечивают вполне удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты [2]. Однако, по данным литературы, рецидивы после лечения пупочных грыж традиционными методами составляют от 1 до 30% [5, 9, 12, 22, 24, 26, 30]. В 1901 г. американский врач Mayo предложил способ лечения пупочных грыж, идея которой заключается в создании дубликатуры из белой линии живота швом, который накладывают в поперечном направлении [11]. Недостатком способа Mayo является то, что белая линия живота не суживается, а наоборот расширяется. Деформируются и прямые мышцы, что является в

функциональном отношении невыгодным. При необходимости расширения доступа приходится пересекать мышцы, сосуды и нервы околопупочной области, формируется выраженный кожный рубец на передней брюшной стенке. Кроме того, следует отметить, что этот метод не устраняет диастаз прямых мышц [16]. В 1900 г. К.М. Сапежко предложил так называемую «сюртучную» пластику по аналогии с полами сюртука, которые застегиваются один на другой. При этом методе выполняют продольный разрез с обходом пупка слева, предполагается перестройка всей белой линии живота, накладывают П-образные швы на апоневрозы с захватом медиальных краев прямых мышц живота, при этом создают дубликатуру апоневроза и прямых мышц живота, что также сопровождается травматизацией последних [11]. При данном способе также формируется выраженный кожный рубец передней брюшной стенки.

В хирургическом лечении грыж брюшной стенки ведущие позиции заняла ненапряжная пластика с имплантацией сетчатого эндопротеза, что позволило существенно улучшить результаты и в несколько раз уменьшить частоту рецидивов [1, 4]. Всё большее распространение получает методика IPOM (intraperitoneal onlay mesh) – способ пластики брюшной стенки, который подразумевает доступ в брюшную полость (эндоскопический или открытый), интраперитонеальное размещение сетки с полным перекрытием имеющегося дефекта [3]. Основным материалом для ненапряжной пластики является полипропилен. В литературе описано формирование тонкокишечных и толстокишечных свищей, развитие кишечной непроходимости после применения такой сетки [18, 23, 25, 27, 29]. Известны следующие направления профилактики осложнений IPOM: новая техника изоляции, противоспаечные покрытия, современные синтетические материалы и альтернативные способы фиксации эндопротеза. Для отграничения сетки от петель кишечника используют большой сальник, отсепанованную брюшину, грыжевой мешок [6, 7, 8]. Многие авторы убеждены, что опасность контакта сетки с внутренними органами явно преувеличена, а внутрибрюшинное расположение сетки не ассоциировано с формированием кишечных свищей [19, 31].

Предложенный нами способ лечения пупочных грыж с использованием чреспупочного доступа и с интраперитонеальной пластикой эндопротеза Реперен по сравнению с традиционными методами Мауо и Сапежко является малотравматичным, более косметичным, щадящим по отношению к тканям, поскольку не травмируются мышцы, сосуды и нервы околопупочной области, не иссекается грыжевой мешок. Благодаря этому метод дает хорошие ближайшие и отдаленные результаты.

Выводы

1. Интраперитонеальная пластика брюшной стенки синтетическими эндопротезами является простым и надежным способом в лечении пупочных грыж.
2. Отсутствие способности к сокращению в размерах эндопротеза из Реперена, а также его антиадгезивное свойство сводит к минимуму риск развития рецидива заболевания и интраабдоминальных осложнений, что позволяет чаще применять данный эндопротез в лечении пупочных грыж.
3. Чреспупочный доступ в лечении пупочных грыж является малотравматичным, и обеспечивает хорошие результаты в ближайшем и отдаленном периодах.

Литература

1. Аверьянов М.Ю., Гаар Е.В., Горохов В.Н. Сравнительный анализ применения ненапряжных и традиционных способов герниопластики при грыжах живота // *Соврем. технол. мед.* – 2011. – №3. – С. 39-43.
2. Адамян А.А., Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р. Хирургическое лечение больных с грыжами белой линии живота и пупочными грыжами // *Герниология.* – 2008. – №4. – С. 25-26.
3. Беляев М.В., Осипов С.В., Поздняков И.В. Интрабрюшинная лапароскопическая пластика паховых грыж // *Герниология.* – 2009. – №3. – С. 6.
4. Винник Ю.С. Оперативное лечение грыж передней брюшной стенки. – Красноярск, 2011. – 260 с.
5. Воскресенский П. В., Горелик С.Л. Хирургия грыж брюшной стенки. – Москва: Медицина, 1965. – 326 с.
6. Григорьев С.Г. Новое и старое в проблеме обработки грыжевого мешка при паховых, пупочных и послеоперационных вентральных грыжах // *Вестн. эксперим. клин. хирургии.* – 2011. – №2. – С. 264-268.

7. Григорьев С.Г. Особенности внутрибрюшного эндопротезирования пупочных и послеоперационных вентральных грыж // Вестник Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – №2. – С. 63-67.
8. Григорьева Т.С. Способ защиты кишечника от контактной травмы при интраперитонеальной пластике грыж передней брюшной стенки // Мат. 8-й конф. «Актуальные вопросы герниологии». – М. – 2011. – С. 65-66.
9. Грубник В.В., Лосев А.А., Баязитов Н.Р. Современные методы лечения брюшных грыж. – Киев: Здоров'я, 2001. – 227 с.
10. Егиев В.Н. Натяжная герниопластика. – М.: Практика, 2002. – 148 с.
11. Егиев В.Н., Лядов К.В., Воскресенский П.К. Атлас оперативной хирургии грыж. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 228 с.
12. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций. – Симферополь: Бизнес Информ, 2002. 438 с.
13. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота. – М: МИА, 2005. – 400 с.
14. Жудро А.А. Острая боль в хирургической практике и её количественная оценка // Мед. новости. – 2007. – №7. – С. 12-18.
15. Клише У., Конце И., Ануров М. Сморщивание полипропиленовых сеток после имплантации (экспериментальное исследование) // Мат. конф. «Актуальные вопросы герниологии». – Москва. – 2002. – С. 21.
16. Лаврова Т.Ф. Клиническая анатомия и грыжи передней брюшной стенки. – М.: Медицина, 1979. – 104 с.
17. Мизуров Н.А., Григорьев В.Н., Осипов В.Ф. Применение синтетического полимера Реперен в лечении грыж // Нижегород. ведомости медицины. – 2007. – №4. – С. 39-40.
18. Романов Р.В., Паршиков В.В., Градусов В.П. Экспериментально-клиническое обоснование применения синтетического материала Реперен в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки // Нижегород. мед. журнал. – 2008. – №1. – С. 53-59.
19. Самсонов А.А. Применение полипропиленовой сетки для интраперитонеальной пластики при ущемленных грыжах // Герниология. – 2009. – №3. – С. 42.
20. Треушников В.М. Основные принципы создания биосовместимых имплантатов // Нижегород. ведомости медицины. – 2007. – №6. – С. 46-55.
21. Успенский И.В. Полимерные сетки «Реперен» // Нижегород. ведомости медицины. – 2006. – №1. – С. 8-9.
22. Arroyo A., Garcia A., Perez F. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults // Br. J. Surg. – 2001. – V.88. – P. 1321-1323.
23. Basoglu M. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair // Acta Chir. Belg. – 2004. – N4. – P. 425-428.
24. Bowley D.M.G., Kingsnorth A.N. Umbilical hernia, Mayo or mesh? // Hernia. – 2000. – N4. – P. 195-196.
25. Foda M., Carlson M.A. Enterocutaneous fistula associated with ePTFE mesh: case report and review of the literature // Hernia. – 2009. – N3. – P. 323-326.
26. Garcia-Urena M., Rico P., Seoane J. Hernia umbilical del adulto // Cir. Espanol. – 1994. – V.56. – P. 302-306.
27. Nicolson A. Colovaginal fistula: a rare long-term complication of polypropylene mesh sacrocolpopexy // J. Obstet. Gynaecol. – 2009. – N5. – P. 444-445.
28. Novotny T. Evaluation of a knitted polytetrafluoroethylene mesh placed intraperitoneally in a New Zealand white rabbit model // Surg. Endosc. – 2012. – N7. – P. 1884-1891.
29. Seker D. Long-term complications of mesh repairs for abdominal-wall hernias // J. Long Term Eff. Med. Implants. – 2011. – P. 3.
30. Venclauscas L., Silanskaite J., Kiudelis M. Umbilical hernia: factors indicative of recurrence // Medicina (Kaunas). – 2008. – V.44, N11. – P. 855-859.
31. Vrijland W.W. Intraperitoneal polypropylene mesh repair of incisional hernia is not associated with enterocutaneous fistula // Br. J. Surg. – 2000. – N3. – P. 348-352.

Информация об авторах

Алибегов Расул Абакарович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: alibegov-rasul@mail.ru

Мелконян Сергей Сосович – врач-хирург хирургического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: sergeymelkonyan9@gmail.com

ОБЗОРЫ

УДК 616.832-004.2:617.7

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© Маслова Н.Н., Андреева Е.А.

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

Резюме: В статье указывается на анатомо-функциональную и патогенетическую связь оптического неврита и рассеянного склероза. Изложены возможности современных визуализационных и функциональных методов исследования, используемых для ранней диагностики рассеянного склероза у пациентов с дебютом заболевания с оптического неврита. Рассмотрены современные подходы к ранней диагностике рассеянного склероза. Указывается на необходимость не только неврологического, но и офтальмологического обследования больных для наиболее раннего выявления демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптический неврит, диагностика, оптическая когерентная томография, зрительные вызванные потенциалы

NEUROOPHTHALMOLOGIC EXAMINATION IN EARLY DIAGNOSTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Maslova N.N., Andreeva E.A.

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

Summary: Anatomical, functional and pathogenetic dependence of optical neuritis and multiple sclerosis are discussed in the paper. Diagnostic opportunities of up-to-date visualization and functional research techniques used for early diagnostics of multiple sclerosis in patients with optical neuritis are analyzed in detail. Modern approaches to early diagnostics of multiple sclerosis are considered. Significance of both neurological and ophthalmological inspection of patients for the earliest identification of demyelinating CNS diseases is clearly demonstrated.

Key words: multiple sclerosis, optical neuritis, diagnostics, optical coherent tomography, the visual caused potentials

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС, имеющее в большинстве случаев на ранних стадиях волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, реже – неуклонно-прогрессирующее течение. По статистическим данным, количество больных РС в мире превышает 3 млн. Тенденция к повышению частоты встречаемости рассеянного склероза в странах южной Европы и США является одной из основных особенностей эпидемиологии этого заболевания. Вторая тенденция связана с увеличением частоты его на многих территориях. Это вызвано улучшением качества диагностики, принятием унифицированных диагностических шкал и стандартизированных методов проведения эпидемиологических исследований, увеличением возможностей симптоматической терапии, что привело к учащению случаев с длительным течением заболевания, и, наконец, с истинным нарастанием заболеваемости [7, 8].

РС является одной из самых главных причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста [8]. Через 10 лет от начала заболевания 30-37% больных способны передвигаться только с посторонней помощью; 50% больных имеют трудности с выполнением профессиональных обязанностей, более 80% больных вынуждены сменить работу. Через 15 лет от начала заболевания только 50% больных сохраняют способность работать, обслуживать себя и передвигаться без посторонней помощи. Смертность от РС составляет 2 случая на 100000 населения в год. В 50% случаев причиной смерти являются такие осложнения, как пневмонии и инфекции мочевыводящих путей (уросепсис), средний возраст умерших больных составляет 51 год. Среди больных с РС значительно выше (в 3,0-7,4 раза) уровень суицидальной смертности по сравнению с

общей популяцией. Средний возраст умерших больных в группе с суицидальной смертностью 44 года. Выживаемость больных с РС через 25 лет от начала заболевания составляет 75% всех случаев [7, 16].

Несмотря на широкое и многоплановое изучение этого заболевания, РС, по-прежнему, является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Болезнь, как правило, поражает лиц молодого и среднего возраста, ведущих активную трудовую и социальную жизнь. Значительные расходы на диагностику, лечение и реабилитацию больных с РС определяют высокую медико-социальную значимость проблемы [6, 9].

История изучения рассеянного склероза начинается со второй половины XIX века, когда французский патологоанатом Ж. Крювелье в 1835 г/ описал «пятнистый» или «островковый» склероз (sclerosis en plaque). Приоритет описания клинической картины и особенностей течения рассеянного склероза принадлежит Jean-Martin Charcot (1856), который выделил заболевание в отдельную нозологическую форму и характеризовал его как сочетание спастической параплегии, интенционного тремора, нарушение речи, зрительных расстройств и нистагма [6].

Несмотря на многолетние и разноплановые исследования, причина возникновения до сих пор точно неизвестна. В настоящее время РС рассматривается как мультифакторное заболевание, развивающееся при возможном участии воздействия вирусов, факторов внешней среды, и, вероятно, гормональных факторов при наличии генетической предрасположенности. Вклад каждой из причин оценивается различно. С.М. Poser считает, что генетические факторы, видимо, в большей степени влияют на заболеваемость РС, а средовые – на его клинические проявления [7, 24]

В последние годы, благодаря данным, полученным при патоморфологических, иммунологических, нейровизуализационных методах исследования, представления о РС как о заболевании ЦНС, имеющем ремитирующее течение и приводящее к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга, значительно изменились. Выявление различных паттернов демиелинизации, варьирующих от преобладания воспалительных реакций до олигодендроглиопатии и аномальной ремиелинизации, а также доказательства аксонального повреждения не только в активных очагах, но и во внешне неизменном белом веществе сблизил РС с нейродегенеративными заболеваниями. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что при РС имеют место два патологических процесса, а именно: очаговое воспаление с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация [7, 10, 19].

Механизм развития воспалительных аутоиммунных изменений при РС достаточно изучен. Он включает: 1) активацию анергичных неактивных Т-клеток типа CD4+ вне ЦНС; 2) проникновение их через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); 3) образование тримолекулярного комплекса, включающий соответствующий рецептор активированной Т-клетки и аутоантиген, связанный с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и клетках глии). Проникшие в нервную систему аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и клетки глии секретируют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α , и др.), которые в свою очередь в еще большей степени индуцируют и поддерживают воспалительные реакции и усиливают проницаемость ГЭБ. Помимо активации клеточного звена, в патогенезе РС играет роль и гуморальное звено иммунитета, активируется система комплемента. Несмотря на то, что клиническое течение РС на первых этапах характеризуется чередованием обострения и ремиссий, иммуновоспалительный процесс в целом имеет постоянное течение. Развитие аксональной дегенерации, связанной с воспалительными реакциями, может быть обусловлено целым рядом факторов: увеличением внеклеточного давления при воспалительном отеке; эксайтоксическим повреждением в результате воздействия глутамата, продуцируемого активированными макрофагами и микроглией, на олигодендроглиальные AMPA-рецепторы; выделением провоспалительных цитокинов; воздействие оксида азота и свободных радикалов, продуцируемых в большом количестве в месте воспаления. Нарушение аксонально-глиальных взаимосвязей, сопровождающееся изменением распределения ионных каналов и их проницаемости с нарушением кальциевого гомеостаза в аксоне, приводит к активации кальций-зависимых протеаз, дегградации цитоскелета, уменьшению аксонального транспорта и, наконец, повреждению аксонов, что является универсальным механизмом и при других заболеваниях ЦНС [6, 10].

При РС наблюдается многоочаговое поражение ЦНС, что обуславливает большую вариабельность клинических проявлений и нередко вызывает затруднения при ранней диагностике заболевания. Клиническая картина РС складывается из симптомов поражения различных отделов ЦНС: черепных нервов (чаще зрительного, глазодвигательного, тройничного, лицевого), мозжечка и его связей, пирамидных трактов, а также их симптомов нарушений функций тазовых органов [3, 6].

К наиболее типичным симптомам относятся: ретробульбарный неврит, спастичность и другие симптомы поражения пирамидного пути, чувствительные нарушения, нистагм, диплопия, головокружение, нарушения функций тазовых органов.

Достаточно часто при РС также встречаются: когнитивные нарушения и другие нервно-психические расстройства, усталость, различные болевые синдромы. Более редкими симптомами данного заболевания являются пароксизмальные расстройства, вовлечение черепных нервов (кроме зрительного), вегетативные нарушения (расстройства потоотделения, сердечно-сосудистые нарушения, синдром Горнера), синдром беспокойных ног, диссомния.

Атипичными проявлениями РС являются: афазия, гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, фасцикуляции [19].

Нарушение зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [7, 8, 10]. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит, причем только у 35-55% пациентов развивается острая клиническая картина оптического неврита, тогда как в 45-65% случаев поражение зрительного нерва протекает субклинически. При этом больные могут не обращаться за медицинской помощью, а через несколько лет обнаруживаются симптомы поражения различных отделов ЦНС [6, 9, 15].

Известно, что в основе РС лежит целый каскад иммунопатологических реакций, приводящих к разрушению миелина в острой стадии процесса и формированию очагов склероза («бляшек») при хроническом течении [10, 11].

Частое вовлечение в патологический процесс зрительного нерва обусловлено рядом анатомо-функциональных особенностей. Известно, что миелиновая оболочка зрительного нерва идентична миелину ЦНС, поскольку источником миелина в ней являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (как в миелиновых оболочках других черепных нервов) [2].

Из особенностей кровоснабжения глазного яблока известно, что артериальный круг Галлера и Цинна сформирован собственными анастомозами задних цилиарных артерий, питающих интрасклеральную и прилежащую к склере часть зрительного нерва [2, 15]. Кроме того, в сосудистой оболочке существует большое количество венозных анастомозов, которые предрасполагают к задержке циркулирующих иммунных комплексов и развитию аутоиммунных реакций [2, 15, 20]. Также сообщается о существовании некоторого депо лимфоидных клеток в хориоидее, что дает право сравнивать глазное яблоко с лимфатическим органом [2, 3].

Аутоиммунное повреждение миелиновых оболочек ЗН вызывает ряд физико-химических, иммунохимических, конформационных изменений миелина, что в конечном итоге приводит к развитию целого каскада реакций с развитием демиелинизации и аксонального повреждения зрительного нерва [11]. Кроме того, венозный отток крови от глазного яблока и зрительного нерва, осуществляемый в пещеристый синус, вероятно, может способствовать переходу аутоиммунных комплексов в ткань ЦНС [2, 15].

Исходя из всего вышеизложенного, становится понятным необходимость и важность нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике РС. На ранних этапах заболевания рутинные офтальмологические методы могут оказаться малоинформативными и не выявлять каких-либо изменений ввиду больших компенсаторных возможностей головного мозга. Так известно, что даже при гибели трети аксонов зрительного нерва снижение остроты зрения может не быть [11, 15].

Острое снижение зрения вплоть до светоощущения, которому могут предшествовать приступы «затуманивания» в течение нескольких часов, наблюдаются при оптическом неврите [7, 10, 16]. В 90% случаев при оптическом неврите снижение зрения связано с наличием центральной или парацентральной скотомы. Кроме того, методом периметрии можно выявить сужение полей зрения на 10-30%, часто сопровождаемое изменением цветового зрения с потерей тона и цвета, преобладанием серого цвета, сужением полей зрения на красный и зеленый цвета [2, 15, 20].

Изменения полей зрения могут быть весьма вариабельны в зависимости от того, захватывает ли воспаление периферические отделы или проникает более глубоко в ствол зрительного нерва. Может отмечаться как небольшое сужение полей зрения, так и значительное сужение с резко неправильными очертаниями. При вовлечении в процесс демиелинизации хиазмы изменения полей зрения варьируют в больших пределах [15]. Может быть выявлено: битемпоральное сужение с центральными скотомами, битемпоральное сужение с битемпоральными парацентрально-скотомами, битемпоральное сужение с темпоральной скотомой на одном глазу, битемпоральные центральные скотомы без сужения границ, битемпоральное сужение без скотом, темпоральная гемианопсия на одном глазу при слепоте другого глаза, битемпоральное сужение с

гоманимными скотомами. Выявление гоманимной гемианопсии, абсолютной или относительной, частичной или полной, как правило, свидетельствует о демиелинизации зрительных путей позади хиазмы [2, 15, 17].

Клинический пример 1. Больная Р., 21 год, студентка, обратилась к офтальмологу с жалобами на резкое снижение зрения на оба глаза, больше на правый, наличие «пелены», «бликов» в поле зрения, боль при движении глазами. На момент осмотра считает себя больной в течение 2 дней, когда внезапно отметила появление вышеуказанных жалоб. Травмы, интоксикации отрицает. Накануне проводилась вакцинация против вирусных гепатитов. При детальном сборе анамнеза, больная вспомнила кратковременный эпизод головокружения около 3 мес. назад.

Неврологический статус на момент осмотра: ЧН – зрачки, глазные щели равны. Движения глазами болезненны, несколько ограничены кнаружи. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глубокие рефлексы: живые D=S, рефлексогенные зоны расширены. Координаторные пробы выполняет неуверенно, с промахиванием. В позе Ромберга легкая атаксия. Нечеткий симптом Бабинского справа. Чувствительных расстройств на момент осмотра не выявлено. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов не нарушены.

При офтальмологическом осмотре: Vis OD 0,02; Vis OS 0,1. Электроретинография (ЭРГ): порог электрической чувствительности (в мкА): функциональное состояние внутренних слоев сетчатки OD – 117, OS – 39. Электрическая лабильность (в Гц) (функциональное состояние) аксонального пучка зрительного нерва: OD – 53; OS – 76.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП): OS – функциональные нарушения проводящих путей зрительного нерва не выявлено; OD – значительные функциональные нарушения проводящих путей на уровне зрительного нерва.

При офтальмоскопии: OS – диск зрительного нерва бледно-розовый. Незначительное побледнение височных половин, границы несколько сглажены, соотношение сосудов не нарушено; OD – диск зрительного нерва бледный в височной половине, немного отечный, границы размыты. Сосуды сужены. Периметрия: OD – обширная центральная скотома. OS – выявлена центральная скотома.

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) – выявлено уменьшение толщины слоя нервных волокон перипапиллярной зоне.

Таким образом, данные анамнеза, неврологического статуса, данные офтальмоскопии, электроретинографии, зрительных вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии, позволили предположить у пациентки двусторонний ретробульбарный неврит. Для подтверждения демиелинизирующего процесса оставалось только обнаружить характерные изменения со стороны ЦНС по данным МРТ, что и было выполнено.

Протокол МРТ головного мозга: на серии томограмм, взвешенных по T1 и T2, в трех проекциях, визуализированы суб – и суправентрикулярные структуры. В белом веществе обеих теменных долей левой теменной доле, правой височной доле перивентрикулярно и субэпидимарно, а также в задне-левых отделах ствола мозолистого тела, выявляются множественные очаги, больше в левой гемисфере, размерами от 0,3 до 1,0 см, имеющие высокоинтенсивный сигнал по T2 и Tirm, изогипоинтенсивные по T1, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую форму, с явлениями умеренно выраженного перифокального отека вещества головного мозга. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Боковые желудочки мозга не расширены, асимметричны (D>S). Третий и четвертый желудочки, базальные цистерны не изменены. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Субарахноидальные пространства локально расширены по конвексальной поверхности мозга. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка расположены на уровне базального отверстия. Заключение: МР картина демиелинизирующего процесса головного мозга.

Таким образом, в данном случае речь идет о классическом примере дебюта рассеянного склероза с ретробульбарного неврита. Данные нейроофтальмологического обследования здесь играют ключевую роль в ранней диагностике заболевания, что дает возможность своевременно назначить патогенетическую терапию и избежать необоснованных ошибочных назначений.

Характерной особенностью РС по Д.А. Маркову и А.Л. Леонович (1976) является феномен «клинического расщепления», или синдром «клинической диссоциации», – несоответствие степени сохранности функции с выраженными изменениями объективных данных. Например, наличие нормальной остроты зрения и выявление на глазном дне признаков частичной атрофии диска зрительного нерва [6, 14].

Также весьма характерным для РС является своеобразный гиперкинез глазных яблок – опсоклонус. Кроме того наблюдаются разностояние глазных яблок по вертикали и горизонтали, недоведение глазных яблок кнутри и кнаружи, вертикальный и горизонтальный нистагмы, асимметричный нистагм с ротаторным компонентом [6, 7, 15].

Клинический пример 2. Больной А., 25 лет, обратился с жалобами на двоение в глазах, особенно при взгляде прямо и влево, периодически возникающее головокружение, неустойчивость при ходьбе, частые позывы на мочеиспускание, иногда – упускание мочи; а также повышенную утомляемость, раздражительность, плохой прерывистый сон.

Со слов больного, в 2002 г. при диспансерном осмотре окулистом поликлиники по месту жительства было выявлено расходящееся косоглазие. Обследования по данному поводу не проводилось, так как подобный симптом носил преходящий характер и был кратковременным. Затем, до 2009 г., зрительных и глазодвигательных расстройств больной не отмечал, за медицинской помощью не обращался. В 2009 г. вновь появилось двоение в глазах, окружающие стали замечать косоглазие у пациента. Кроме того, с того же периода времени появились периодические головные боли, диффузного распирающего характера, головокружение, неустойчивость при ходьбе, учащенное мочеиспускание, в связи с чем и обратился за медицинской помощью.

Операций, травм не было. Хронические интоксикации, вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. В подростковом возрасте занимался боксом.

Неврологический статус: ЧН – зрачки, глазные щели равны. Диплопия при взгляде влево и вверх. Моноуклеарный ротаторный нистагм в отводимом глазу. Фотореакции сохранены. Легкая асимметрия лица. Глубокие рефлексы: живые D=S, с расширенными рефлексогенными зонами. Координаторные пробы выполняет неуверенно, с промахиванием. В позе Ромберга выраженная атаксия. Нечеткий симптом Бабинского справа. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов нарушены по типу императивных позывов.

При осмотре офтальмологом: острота зрения 0,1 н/к на каждый глаз. Нормальная трихромазия. Правый глаз дивергирован на $1,5^\circ$ по Гиршберу. Движения глазных яблок не ограничены, безболезненны. Преломляющие среды прозрачны. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, контур четкий, умеренно сужены артерии. Характер зрения бинокулярный.

Электроретинография (ЭРГ): порог электрической чувствительности (в мкА): OD – 76; OS – 72. Электрическая лабильность (в Гц) (функциональное состояние) аксонального пучка зрительного нерва: OD – 56; OS – 53.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП): OD – функциональные нарушения проводящих путей зрительного нерва не выявлено; OS – незначительные функциональные нарушения проводящих путей на уровне зрительного нерва.

МРТ головного мозга: в белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон перивентрикулярно и субэпидимарно, а также в мозолистом теле. Выявляются множественные очаги размерами от $0,2 \times 0,2$ до $0,9 \times 0,7$ см, имеющие высокоинтенсивный сигнал по T2 и изоинтенсивные по T1, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму, с явлениями умеренно выраженного перифокального отека вещества мозга. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Боковые желудочки мозга не расширены, третий и четвертый желудочки, базальные цистерны не изменены. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка расположены обычно. Заключение: МР картина демиелинизирующего процесса головного мозга.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и данных дополнительных методов исследований больному был выставлен диагноз рассеянного склероза, проведена пульс-терапия метилпреднизолом. В настоящее время пациент получает терапию глатирамера ацетатом.

В данном клиническом примере описан патогномичный для РС синдром межъядерной офтальмоплегии, еще раз подчеркивается значение нейроофтальмологической диагностики для ранней диагностики рассеянного склероза.

В качестве примера феномена «клинической диссоциации» предлагаем рассмотреть следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 3. Больной С., 42 года, поступил в клинику с жалобами на головные боли, головокружение, усиливающееся при перемене положения тела, неустойчивость при ходьбе, периодическое онемение в правой половине лица, нарушение речи (стала прерывистой, нечеткой),

изменение почерка (стал крупнее, размашистее), выраженную общую слабость, повышенную утомляемость. Снижения зрения не отмечал.

Впервые к неврологу по месту жительства обратился в 2004 г. с жалобами на выраженную головную боль, головокружение по типу смещения предметов, сопровождающееся тошнотой, выраженную общую слабость. Накануне отмечалась сильная психотравмирующая ситуация. Состояние было расценено как синдром вегетативной дисфункции. Было проведено лечение вазоактивными и ноотропными препаратами, на фоне которого отмечалось улучшение состояния – головные боли, головокружения значительно уменьшились. Офтальмологического исследования, МРТ головного мозга не проводилось.

Неврологический статус: ЧН – зрачки, глазные щели равны. Движения глазных яблок не ограничены. Горизонтальный крупноразмашистый нистагм в обе стороны. Сглажена правая носогубная складка. Язык по средней линии. Речь скандированная. Глубокие рефлексы: живые, симметричны, с расширенными рефлексогенными зонами. Клонусы надколенника. Положительный симптом Бабинского справа. Координаторные пробы выполняет неуверенно, с промахиванием, больше выраженном в правой руке, и интенцией. Убедительных расстройств чувствительности на момент осмотра не выявлено. Походка с широким основанием. При ходьбе неустойчив. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Осмотр офтальмолога: Vis OD – 1,0; Vis OS – 1,0. При бинокулярной фиксации положение глаз правильное. Движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный крупноразмашистый нистагм в обе стороны. Конвергенция сохранена. Конъюнктивы бледно-розовые, роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачная, зрачок 3,0×3,0 мм, на свет реагирует, хрусталики прозрачные, стекловидное тело без особенностей. Глазное дно: OD – диск зрительного нерва бледный в височной половине, границы размыты. Сосуды сужены, соотношение их не нарушено. OS – диск зрительного нерва бледноват, больше в височной половине. Сосуды сужены.

Порог электрической чувствительности (в мкА): OD – 107; OS – 103. Электрическая лабильность (в Гц): OD – 32; OS – 35.

ЗВП: OU – выявлены значительные функциональные нарушения со стороны зрительного нерва (снижение амплитуды и увеличение латентности волны P₁₀₀₁ на шахматный паттерн).

При МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги демиелинизации, характерные для РС.

Таким образом, в данном случае мы видим пример феномена «клинического расщепления» - нормальная острота зрения при наличии признаков атрофии зрительного нерва, выявленной при помощи функциональных методов обследования (электроретинография, зрительные вызванные потенциалы). Оценивая неврологический статус данного пациента, убеждаемся в характерном для РС мультифокальном поражении ЦНС.

Для диагностики РС наиболее важным критерием является выявление очагов демиелинизации. При осмотре глазного дна с помощью фундус-камеры обнаруживаются линейные участки просветления и затемнения, расходящиеся веерообразно вдоль сосудов, свидетельствующие о вовлечении зрительного нерва в процесс демиелинизации [2, 13].

В настоящее время установлено, что в результате каскада иммунопатологических реакций при РС происходит развитие демиелинизации с вовлечением аксонов уже на ранних стадиях патологического процесса [10, 19]. По мере развития заболевания происходит накопление аксональных повреждений, что в конечном итоге приводит к атрофии зрительных нервов и инвалидизации пациентов. Однако выявить аксональные повреждения на ранних стадиях заболевания достаточно сложно [3, 10].

Для диагностики РС очень важным критерием является обнаружение очагов демиелинизации в ЦНС – «бляшек» в головном и спинном мозге, а также истончения ганглионарных волокон зрительного нерва с уменьшением их слоя на 8-33% [21, 22, 23].

Снижение толщины нервных волокон сетчатки, связанной с уменьшением количества аксонов и свидетельствующее о нейродегенерации, в настоящее время представляется возможным при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) [1, 12, 13].

Оптическая когерентная томография – оптический метод исследования, с помощью которого можно получить отображение структуры биологических тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения.

Современная ОКТ – бесконтактная неинвазивная технология, которую используют для исследования морфологии переднего и заднего отрезков глазного яблока на микроскопическом

уровне *in vivo*. В основе действия ОКТ – определение степени излучения объекта, освещенного лазерным лучом. Механизм ОКТ основан на измерении времени, за которое пучок когерентного света проходит от источника до цели и обратно к принимающему устройству. В ОКТ применяют пучок когерентного света инфракрасного диапазона с длиной волны 820 нм. Оптические когерентные томограммы представляют в виде логарифмических черно-белых шкал, трансформируемых для лучшего восприятия в псевдоцветные. В них участкам с высокой степенью отражения соответствуют красный и белый цвета, а оптически прозрачным средам – черный. При помощи данного метода можно получить ценную информацию о состоянии, как нормальных структур глаза, так и о различных патологических процессах [23, 24]. При ОКТ проводят измерения толщины исследуемых тканей и степень их оптической плотности. Полученные количественные измерения можно сравнивать со стандартными нормальными значениями или данными, полученными в результате предыдущих обследований. Многократное повторение исследований дает возможность проследить за динамикой патологического процесса [1, 2, 12]. При интерпретации данных обращают внимание на морфологию тканей (изменение внешнего контура, взаимоотношений различных слоев, взаимоотношения с прилежащими тканями), повышение или понижение прозрачности тканей, наличие патологических включений. С помощью количественного анализа можно выявить утолщение или истончение отдельного слоя клеток, а также всей структуры, оценить объем и получить карту исследуемой поверхности. В норме слои сетчатки на ОКТ дифференцируют согласно светоотражающей способности, без очаговых включений. Слой нервных волокон и пигментного эпителия обладают высокой светоотражающей способностью. Для плексиформного и ядерного слоев сетчатки характерна средняя степень светоотражения, а слой фоторецепторов практически прозрачен. Благодаря резкому контрасту в окрашивании тканей, возможно количественное измерение толщины сетчатки. В норме в области центральной ямки желтого пятна она составляет около 162 мкм, у края фовеа – 235 мкм [2, 12, 13].

Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет хорошо различить слой нервных волокон и измерить его толщину. Информацию о состоянии различных участков зрительного нерва можно получить на основании серии томограмм, выполненных в разных меридианах. ОКТ дает возможность оценить толщину слоя нейроэпителия и его структуру, что является крайне необходимым для объективной диагностики и мониторинга патологических процессов при демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваниях [1, 21, 22].

Важными методами для оценки функционального состояния, степени сохранности зрительных путей, а также для определения локализации патологического очага, «не звучащего клинически» являются функциональные методы исследования, такие как электроретинография (ЭРГ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Установлено, что ЗВП изменены у 75-97% больных с достоверным РС даже при отсутствии жалоб на снижение зрения [4, 5, 18].

Электроретинография – метод, позволяющий получить графическое выражение биоэлектрической активности сетчатки, возникающей в ответ на световую стимуляцию. С помощью метода ЭРГ оценивается нейрональная активность сетчатки глаза и зрительного нерва. ЭРГ состоит из а- и b-волн, которые отражают суммарную биоэлектрическую активность всех клеточных элементов сетчатки. В ее интеграции принимают участие фоторецепторы, пигментный эпителий, биполярные, горизонтальные, амакриновые, интерплексиформные, ганглионарные клетки и клетки Мюллера. В ответ на световую стимуляцию происходит выход K^+ из деполяризующихся ретинальных клеток в межклеточное пространство. С этого начинается генерация ЭРГ (onp-ответ). Мембрана клеток Мюллера, проницаемая для K^+ , локально деполяризуется и является основным источником генерации b-волны ЭРГ. Биоэлектрическая активность распространяется от наружного ядерного слоя до поверхности сетчатки и коррелирует с количеством нейронов в дистальной и проксимальной части сетчатки. Выключение светового импульса приводит к генерации d-волны (off-ответ) [3, 19].

При РС отмечается снижение амплитуды (мкВ) и увеличение времени (латентности) ЭРГ, что обуславливается выраженностью и распространенностью демиелинизации зрительных волокон [3]. ЗВП отражают суммарную биоэлектрическую активность корковых нейронов зрительного анализатора и других отделов зрительных путей, возникающих на вспышку света или структурированные стимулы, выраженную графически. ЗВП используют для оценки функционального состояния зрительных путей, зрительного нерва, хиазмы, постхиазмальных отделов, а также корковых зрительных центров. Для оценки функционального состояния ганглиозных клеток и аксонов, формирующих зрительный нерв, используют время проведения нервного импульса от сетчатки по зрительному нерву до зрительных центров.

При оценке данных ЗВП в первую очередь обращают внимание на форму в основном P_{100} , амплитуду (мкВ) и время до пиков волн (мс). Кроме того, существенным моментом является

определение разности латентности P_{100} при стимуляции правого и левого глаза (межокулярной разности латентности и амплитуд), межполушарной асимметрии, а также парадоксальности латерализации ЗВП, когда P_{100} – паттерн реверсивного ЗВП выражен над окципитальной областью ипсилатеральной гемисферы по отношению к полю стимуляции. Не менее важным моментом является оценка формы ЗВП. Так, W-подобная форма пика P_{100} может отражать наличие центральной скотомы в поле зрения или частичной атрофии зрительного нерва. Чувствительным тестом для определения субклинических поражений зрительных путей является определение времени латентности ЗВП – увеличение латентности компонента P_{100} – ранний и наиболее устойчивый признак поражения зрительного нерва, возникающим еще до клинических проявлений заболевания [4, 6, 17].

По мере прогрессирования заболевания наблюдается увеличение периода латентности (на 30-35% от нормальных показателей) с одновременным снижением амплитуды и изменением конфигурации ответа. Амплитуда и конфигурация ЗВП могут постепенно нормализоваться при восстановлении зрительных функций, тогда как временные характеристики продолжают оставаться увеличенными даже после нормализации клинических показателей [3, 19]. Кроме того, описаны также характерные для поражения зрительного нерва при РС нарушения конфигурации ЗВП, выявляющиеся в форме расщепленного компонента P_{100} , образованного трехфазным комплексом волн PN_2P_3 , вместо нормального $N_1P_2N_2$. На демиелинизацию зрительного нерва указывают увеличение ретинокортикального времени при сохранной паттерн-ЭРГ и увеличение временных параметров ЗВП [2, 4, 5].

При грубых поражениях аксонов с ретроградной дегенерацией волокон зрительного нерва наблюдается резкое снижение амплитуды или отсутствие паттерн-ЭРГ в сочетании с изменениями ЗВП [5, 18]. При частичной атрофии зрительных нервов наблюдается снижение амплитуды и увеличение периода латентности P_{100} . Эти изменения могут возникать независимо друг от друга [2, 17]. Отсутствие ЗВП свидетельствует об атрофии зрительного нерва, несостоятельности зрительных путей и центров [4, 5, 18].

Заключение

Таким образом, учитывая большую распространенность рассеянного склероза, взаимосвязь оптического неврита с патологией ЦНС, общие патогенетические механизмы повреждения нервного волокна, не вызывает сомнения тот факт, что современные методы нейроофтальмологического обследования являются крайне необходимыми для ранней диагностики демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Литература

1. Аверьянов Д.А. Алпатов С.А., Букина В.В. и др. Оптическая когерентная томография в офтальмологии / Под ред. А.Г. Щука, В.В. Малышева. – Иркутск, 2005. – 112 с.
2. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 944 с.
3. Быков Ю.Н., Леонтьева Ю.М., Черных М.А. Клинические, функциональные, иммунологические исследования в диагностике дебюта рассеянного склероза // Сиб. Мед. журнал. – 2004. – Т.46, № 5. – С. 16-19.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: Издательство ТГТУ, 1997. – 252 с.
5. Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. – М.: МБН, 2001. – 472 с.
6. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
7. Гусев Е.И., Бойко А.Н. и др. Демиелинизирующие заболевания ЦНС // Consilium Medicum. – 2002. – С. 12-18.
8. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и др. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. Спец. вып. «Рассеянный склероз». – 2002. – Т.1. – С. 3-6.
9. Гусева М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т.2, №1. – С. 6-12.

10. Завалишин И.А., Переседова А.В. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения // Анн. клин. эксперим. неврологии. – 2007. – Т.1, №1. – С. 32-40.
11. Коваленко А.В., Бисага Г.Н, Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе // Вест. Воен.-мед. академии. – 2011. – Т.3. – С. 126-132.
12. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Бисага Г.Н. и др. Диагностические возможности когерентной томографии у больных рассеянным склерозом // Вест. Воен.-мед. академии. – 2009. – Т.4. – С. 16-21.
13. Малов В.М., Малов И.В., Синеок Е.В., Власов Я.В. Новые перспективы ранней диагностики оптического неврита и рассеянного склероза // Невролог. вестник. – 2010. – Т.ХЛII, Вып.1. – С. 71-74.
14. Марков В.М., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. – М.: Медицина, 1976. – 274 с.
15. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 624 с.
16. Пекарская Е.В., Шамова Т.М. Характеристика качества жизни при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. – 2009. – Т.7, №1. – С. 83-84.
17. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные исследования в офтальмологии. – М: Медицина, 2002. – 415 с.
18. Шмидт Т.Е. Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
19. Хьюбелл Д. Глаз, мозг, зрение. – М.: Мир, 1990. – 239 с.
20. Cense B. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography // Intestig. Ophthalmol. Visual Sci. – 2004. – V.45. – P. 2600-2612.
21. Cettomai D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis // Arch. Neurol. – 2008. – V.65. – P. 1218-1222.
22. Fu Y. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis // Expert. Opin. Med. Diagn. – 2008. – V.2, N9. – P. 1055-1065.
23. Houguaard J.L. Evaluation of Heredity as a Determinant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography // Intestig. Ophthalmol. Visual Sci. – 2003. – V.44. - P. 3011-3016.
24. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosi: guidelines for research protocols // Ann. Neurol. – 1983. – V.13. – P. 227-231.

Информация об авторах

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

Андреева Елена Александровна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-невролог госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Калужской области». E-mail: andreeva_e@inbox.ru

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 612 (075.8)

СВОЙСТВА НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ. ПРИНЦИПЫ КООРДИНАЦИОННОЙ (ИНТЕГРАТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. РЕФЛЕКС КАК ОПЕРАЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (Лекция для студентов)© Правдивцев В.А.¹, Евсеев А.В.¹, Брук Т.М.²¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214019, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: В лекции рассматриваются проблематика свойств нервных центров, дискуссионные вопросы координационной (интегративной) деятельности нервных центров. Отмечается, что рефлекторный акт является операционным механизмом обеспечения адаптивных реакций нервных центров, функционирующих в составе целостных центрально-периферических объединений, ориентированных на достижение в ходе развертывания системных процессов определенных полезных результатов.

Ключевые слова: нервный центр, координационная (интегративная) деятельность, рефлекторный акт, функциональная система.

PROPERTIES OF NERVOUS CENTRES. PRINCIPLES OF COORDINATIVE (INTEGRATIVE) ACTIVITY. REFLEX AS AN OPERATIONAL MECHANISM OF THE FUNCTIONAL SYSTEMS (Lecture for students)Pravdivtsev V.A.¹, Evseyev A.V.¹, Bruk T.M.²¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Smolensk State Academy of physical culture, sport, and tourism, Russia, 214019, Smolensk, Gagarina Av. 23

Summary: In the lecture the problems of properties of nerve centers, coordinative (integrative) activity of nerve centers are discussed. It is pointed out that reflex act is an operational mechanism providing adaptive reactions of nerve centers functioning as a part of complete central-peripheral associations, oriented to achieve certain useful results during realization of body natural activity.

Key words: nervous centers, coordinative (integrative) activity, reflex act, functional system

Определение понятия «нервный центр»

Нервный центр (НЦ) – объединение нейронов, координирующих и регулирующих в составе функциональной системы (П. К. Анохин) активность различных физиологических эффекторов, деятельность которых обеспечивает стабильность констант внутренней среды организма (рис. 1).

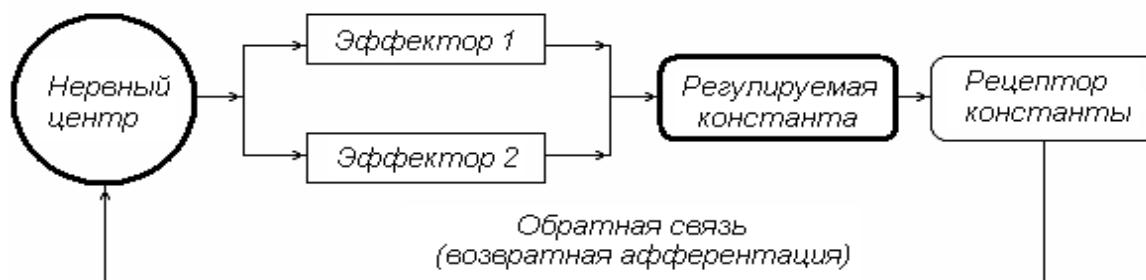


Рис. 1. Принципиальная схема функциональной системы (ФС) организма

Например, дыхательный центр – объединение нейронов ствола мозга, регулирующих работу дыхательной мускулатуры для поддержания стабильности газовой константы организма; сердечно-сосудистый центр – объединение нейронов продолговатого мозга, регулирующих работу сердца, тонус сосудов для обеспечения стабильности константы оптимального кровяного давления; терморегуляторный центр – нейронный комплекс гипоталамической области, координирующий и регулирующий работу множества эффекторов, активность которых поддерживает постоянство температурной константы организма.

Организация нервных центров

Нервные центры вне зависимости от степени сложности организованы практически одинаково. В составе НЦ всегда можно найти входные (афферентные) нейроны, вставочные (промежуточные) нейроны, выходные (эфферентные, моторные) нейроны, аксоны которых связывают НЦ с периферическими эффекторами. Интересно, что в количественном отношении число входных нейронов НЦ обычно превышает число вставочных нейронов, при этом число вставочных нейронов обычно превышает число выходных нейронов. Констатируем, что НЦ организованы по принципу «воронки» (Ч. Шеррингтон). Внутренние связи между нейронами НЦ могут быть самыми разнообразными. В простейшем варианте – это линейные связи.

Элементарной единицей НЦ является нейронный модуль – совокупность входных, вставочных нейронов, замыкающихся на один выходной (моторный), или конечный нейрон. НЦ обычно состоят из большого числа модулей, функционально связанных друг с другом. На рис. 2 представлена схема простейшего НЦ, в состав которого входят 2 модуля. Каждый отдельно взятый нейронный модуль демонстрирует активность, характерную для всего НЦ.

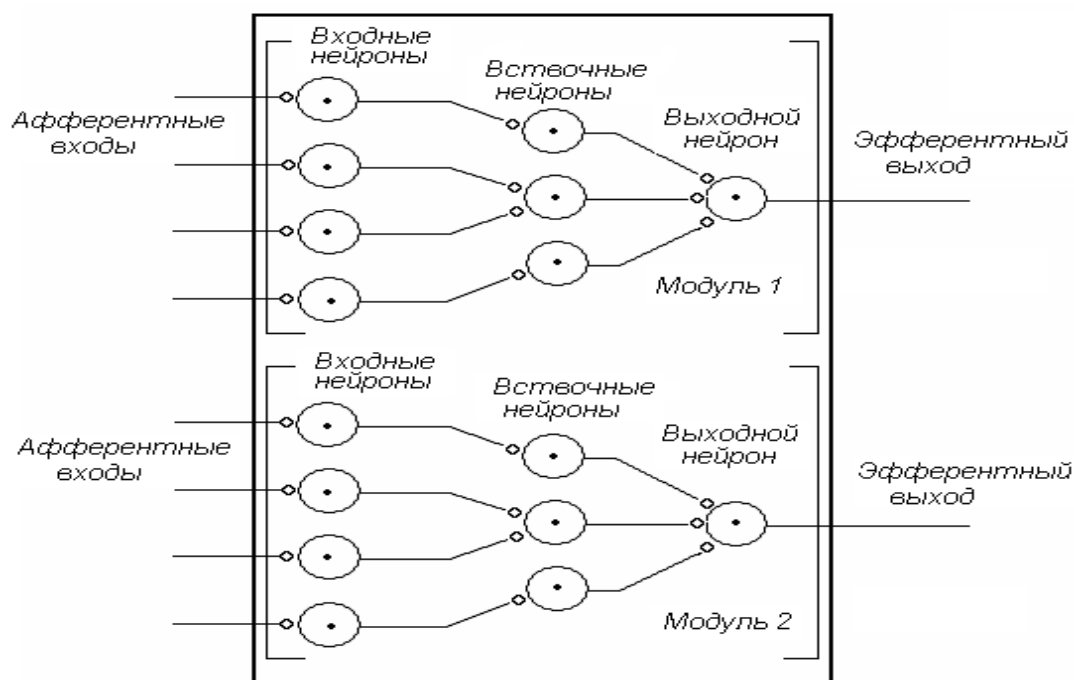


Рис. 2. Принципиальная схема простейшего НЦ, в состав которого входят 2 модуля (связи между ними – не показаны)

Общие свойства нервных центров

Нервные центры обладают рядом характерных свойств, присущих всем нервным центрам. От чего зависят эти свойства? 1) От свойств одиночных нейронов, входящих в состав НЦ. 2) От свойств химических синапсов, обеспечивающих передачу влияний одних нейронов на другие. 3) От особенностей связей между отдельными нейронами в составе нейронного модуля.

Частные свойства нервных центров

1. НЦ проводит возбуждение только в одну сторону – от входных нейронов к выходным. Данное свойство определяется как односторонняя проводимость. Односторонняя проводимость НЦ объясняется тем, что химические синапсы (рис. 3, синапс 1, синапс 2) проводят возбуждение только в одну сторону – от пресинаптической мембраны к постсинаптической.

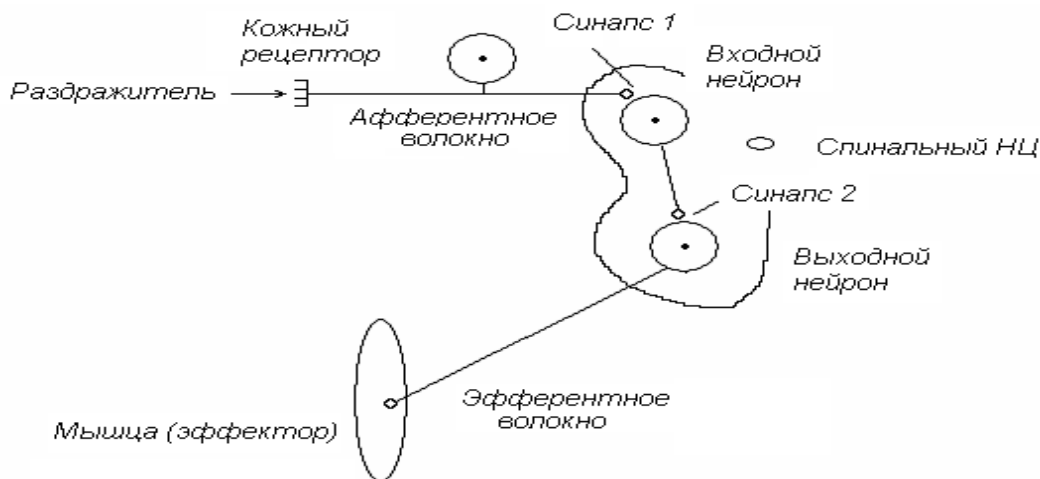


Рис. 3. Схема проведения афферентного возбуждения через спинальный НЦ к скелетной мышце – от входного нейрона к выходному

Одностороннюю проводимость НЦ можно доказать в простом эксперименте с раздражением задних и передних корешков спинного мозга. Если раздражать электрическим током задние корешки, от передних корешков всегда можно зарегистрировать потенциалы действия. Это свидетельствует о проведении возбуждения через НЦ от входных нейронов к выходным. Если раздражать передние корешки, от задних потенциалы действия никогда не регистрируются. Это свидетельствует о том, что от выходных нейронов к входным возбуждение в НЦ не проводится.

2. Возбуждение в нервных центрах распространяется с небольшой скоростью. Данное свойство определяется как замедленное распространение возбуждения.

По периферическим нервным волокнам возбуждение распространяется быстро. Так, по аксонам чувствительных нейронов возбуждение в среднем распространяется со скоростью 50-70 м/с. Однако как только возбуждение поступает в НЦ, скорость его распространения существенно уменьшается, что связано с феноменом синаптической задержки. Время проведения возбуждения через один химический синапс составляет примерно 2 мс (суммарная синаптическая задержка). Следовательно, если возбуждение в НЦ проходит несколько синапсов, средняя скорость проведения возбуждения в НЦ оказывается сниженной по сравнению со скоростью проведения возбуждения в нервных волокнах.

Хорошо известно, что рефлекторные реакции, т.е. изменения активности периферических эффлекторов в результате раздражения сенсорных рецепторов и проведения афферентного возбуждения через НЦ, возникают с некоторым скрытым (латентным) периодом, под которым понимают время от момента нанесения раздражения до появления ответной реакции. Значительную часть латентного периода составляет время проведения возбуждения через НЦ. Последнее определяется как центральное время рефлекторной реакции, или рефлекс.

3. Возбуждение в ЦНС может широко иррадиировать от одного НЦ к другим, часто расположенных в самых отдаленных зонах ЦНС.

Иррадиация возбуждения в ЦНС объясняется ветвлением аксонов выходных нейронов нервных центров, связывающих соседние НЦ. При этом создаются возможности для иррадиации возбуждения по ЦНС (рис. 4). Беспрепятственную иррадиацию возбуждения в ЦНС ограничивают тормозные нейроны.

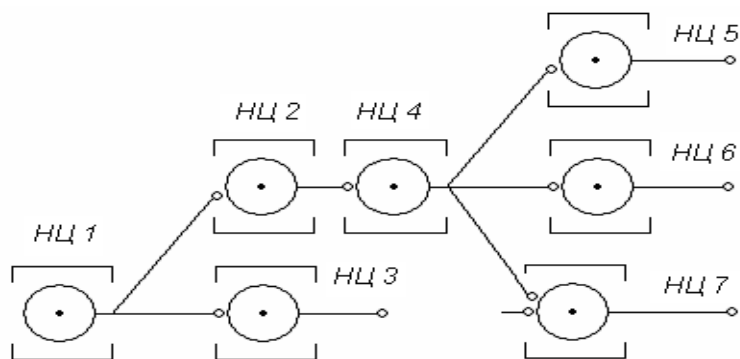


Рис. 4. Иррадиация возбуждения от НЦ1 к другим НЦ (2, 3, 4 и т.д.) в составе ЦНС

Примеры макроорганизации иррадиации периферического возбуждения по коре головного мозга.

Горизонтальная иррадиация

Возбуждение от кожных болевых рецепторов поступает по спиноталамическому тракту, формируя первичный очаг в коре головного мозга. От места возникновения первичного очага возбуждение по горизонтальным ассоциативным связям может широко иррадиировать по коре головного мозга (рис. 5), вовлекая в процесс возбуждения многочисленные корковые нервные центры.

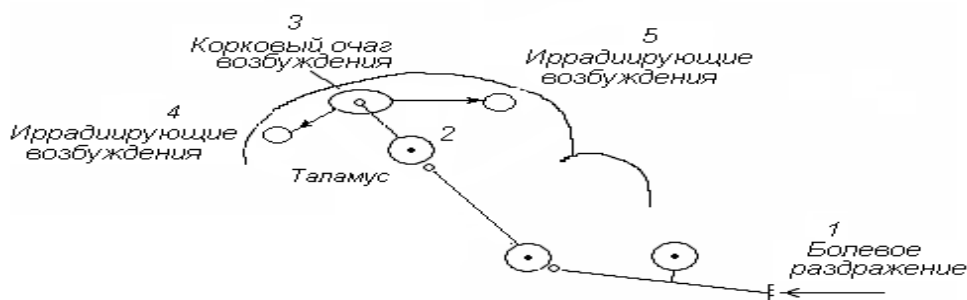


Рис. 5. Механизм горизонтальной иррадиации периферического возбуждения по коре головного мозга

Вертикальная иррадиация

Возбуждение от кожных болевых рецепторов по спиноталамическому тракту поступает в кору головного мозга, а также по многочисленным коллатералям – в стволовую ретикулярную формацию. По вертикальным ретикуло-кортикальным трактам возбуждение из ретикулярной формации вторично иррадирует по коре головного мозга, вовлекая в процесс возбуждения многочисленные корковые нервные центры. Данный механизм иррадиации периферического возбуждения по коре головного мозга является основным (рис. 6).

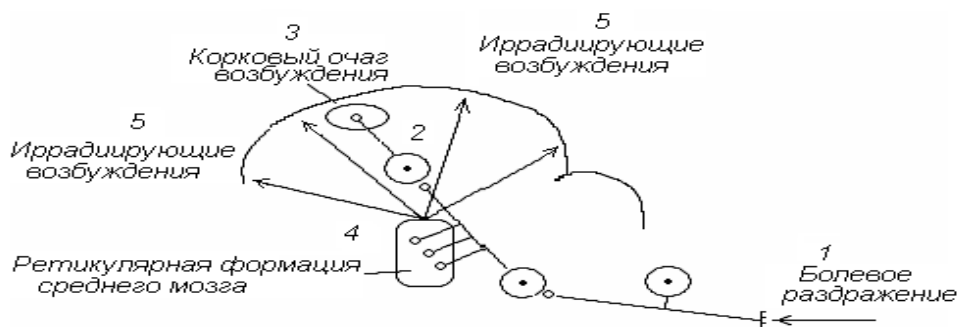


Рис. 6. Механизм вертикальной иррадиации периферического возбуждения по коре головного мозга с участием ретикулярной формации ствола мозга

Возвратная иррадиация

Очаг первичного возбуждения в коре головного мозга по корково-ретикулярным связям может активировать нервные центры восходящей ретикулярной формации ствола мозга, при этом возбуждение из ретикулярной формации может вторично переместиться в кору по вертикальным ретикуло-кортикальным трактам, иррадируя к различным корковым нервным центрам (рис. 7).

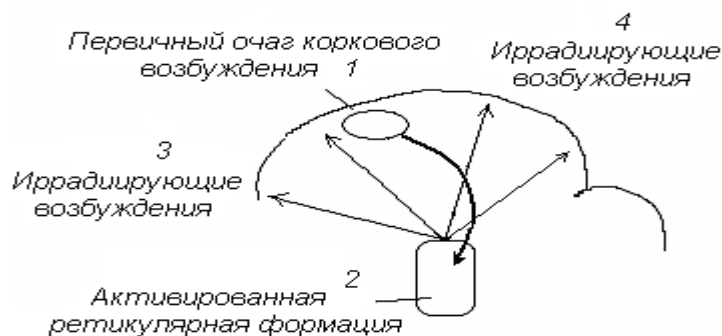


Рис. 7. Механизм возвратной иррадиации возбуждения по коре головного мозга.

4. Нервные центры обладают свойством трансформировать, т.е. преобразовывать входной сигнал. Можно указать на 2 типа трансформации. 1-й тип – усиление входного сигнала. В этом случае нейронная сеть НЦ работает в режиме «усилителя». 2-й тип – ослабление входного сигнала. В этом случае нейронная сеть НЦ работает как «редуктор».

На рис. 8 представлена нейронная сеть НЦ, обеспечивающая режим усиления, или мультипликации (умножения) входного сигнала.

На вход НЦ поступает 2 нервных импульса, на выходе регистрируется 6. Феномен усиления входной импульсации осуществляется в результате ее мультипликации на нейронах 1, 2, 3 НЦ, связанных в конечном итоге с нейроном выходным.

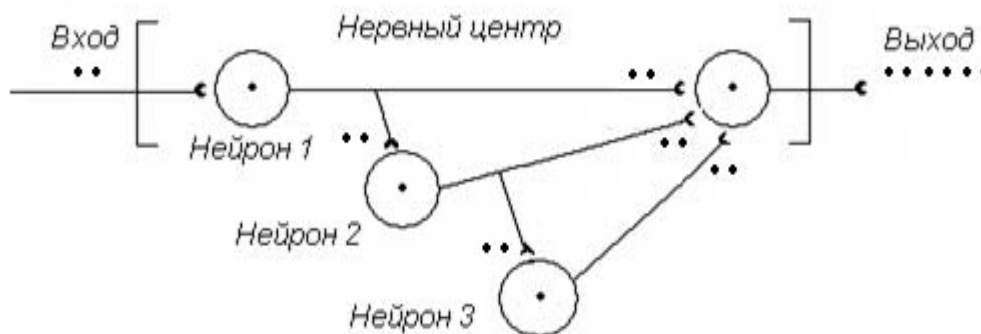


Рис. 8. Схема нейронной сети НЦ, работающей в режиме усилителя входного сигнала в результате его мультипликации на нейронах 1, 2, 3

На рис. 9 представлена нейронная сеть НЦ, обеспечивающая ослабление (редукцию) входного сигнала. Рассмотрим простейшую ситуацию. Линейная цепь нейронов 1-2 не выполняет преобразовательную работу. Введем в нее дополнительный элемент – тормозной нейрон (3), возбуждаемый выходными сигналами клетки 2. Аксон тормозного нейрона соединен с выходным нейроном 2 по схеме возвратного торможения. Что наблюдается на выходе НЦ, если на входной нейрон 1 непрерывно будет поступать нервная импульсация?

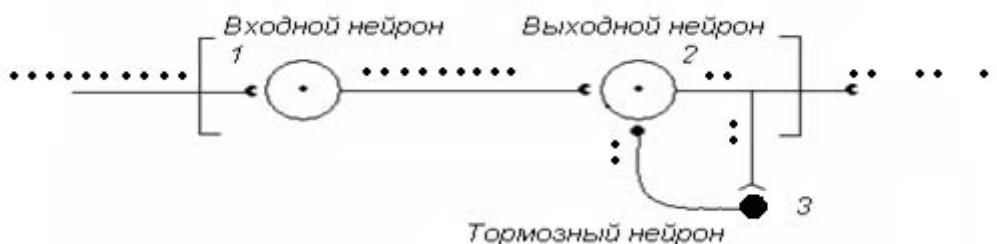


Рис. 9. Нейронная сеть нервного центра с тормозным нейроном, включенным по схеме возвратного торможения

Нейрон 1 принимает поток входных импульсов, передавая их на нейрон 2, который работает в паре с тормозным нейроном 3. От нее возбуждение поступает к нейрону 2, который при этом переходит в состояние торможения. Нейрон 2 перестает реагировать на импульсацию от нейрона 1, следовательно, в структуре выходного потока клетки 2 появляется пауза. Однако, как только клетка 2 перестает работать под влиянием нейрона 3, последний сам перестает работать, т.к. к нему не поступает возбуждающая импульсация. Это немедленно восстанавливает возбудимость нейрона 2, и он вновь начинает реагировать на импульсацию от нейрона 1. Далее циклы повторяются, при этом выходной поток НЦ носит форму, в которой вспышки активности чередуются с тормозными паузами. В целом выходная импульсация оказывается редуцированной в сравнении с исходной.

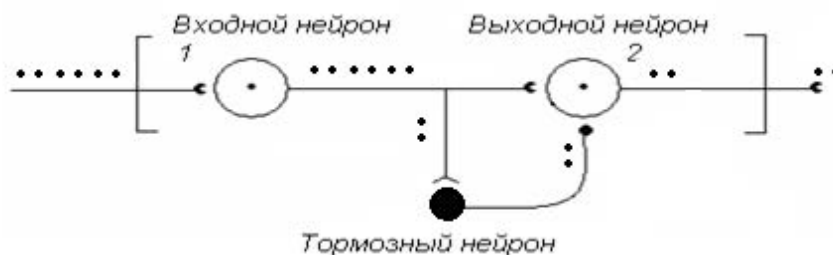


Рис. 10. Нейронная сеть НЦ с тормозным нейроном, включенным по схеме параллельного торможения

Еще один пример с участием тормозного нейрона (рис. 10). Что будет на выходе НЦ, если тормозная клетка включается в нейронную сеть по схеме параллельного торможения?

Под влиянием начальной порции возбуждения входной нейрон 1 генерирует несколько импульсов. Через коллатераль его аксона параллельно активируется тормозной нейрон, который оказывает тормозное влияние на нейрон 2. Его активность блокируется. В итоге – на выходе наблюдаем всего два ПД в сравнении с шестью на входе.

5. Нервным центрам присуще явление последействия, под которым понимают повышенную активность нейронов НЦ на протяжении некоторого времени после прекращения поступления нервных импульсов на вход НЦ. Как этот феномен можно объяснить с позиций нейрофизиологии? Линейная цепь нейронов А-В (рис. 11) последействие не обеспечивает. Однако ситуация изменяется, если между нейронами А и В встраивается замкнутая сеть вставочных нейронов (1, 2, 3).

Что привносят вставочные нейроны? Итак, от аксона нейрона А коллатераль поступает к нейрону 1, от нейрона 1 аксон поступает к нейрону 2, от нейрона 2 – к нейрону 3, а от нейрона 3 – к входному нейрону А. Формируется «ловушка возбуждения» – циклически замкнутый нейронный комплекс. Возбуждение в таком комплексе может длительно циркулировать, непрерывно поддерживая высокий уровень активности выходного нейрона В на протяжении некоторого времени после прекращения поступления входной импульсации на нейрон А.

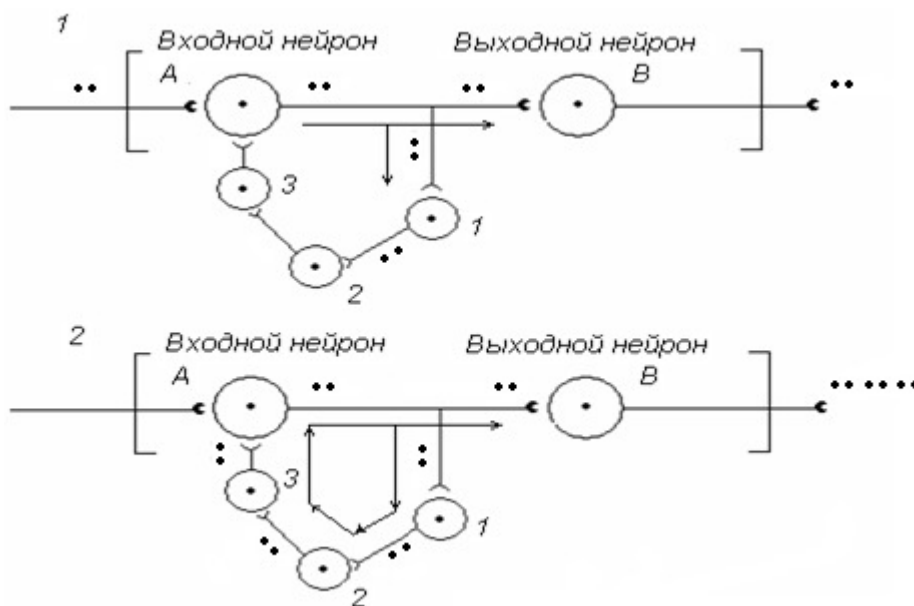


Рис. 11. Схема нейронной сети, обеспечивающей феномен последствия в НЦ за счет циркуляции (реверберации) нервных импульсов в цепи вставочных нейронов 1, 2, 3

Учитывая, что «ловушки возбуждения» в нервных центрах сохраняют рисунок входной импульсации (фактически запоминают параметры входной информации) в настоящее время такого рода объединения нейронов в ЦНС рассматривают в качестве конкретного механизма кратковременной памяти.

6. Нервные центры обладают способностью суммировать возбуждения, поступающие к ним по афферентным каналам. Суммация может быть 2-х видов: временная и пространственная.

Временная, или частотная суммация (рис. 12). К нейрону НЦ (А) в результате воздействия на входной проводник подходят друг за другом 2 нервных импульса. Каждый из импульсов вызывает генерацию ВПСП, недостаточную для выведения мембранного потенциала нейрона до критического уровня деполяризации (КУД) – В. Однако если 2-й импульс приходит к нейрону на фоне развития ВПСП от 1-го, ВПСП от 2-го импульса, суммируясь с ВПСП от первого, смещает мембранный потенциал до КУД, нейрон НЦ при этом возбуждается (С). В рассмотренном примере суммация 2-х входных подпороговых воздействий к НЦ является производным фактора времени между входными воздействиями. При некотором оптимальном временном интервале два подпороговых воздействия могут суммироваться на нейронах НЦ, вызывая значимые изменения активности НЦ.

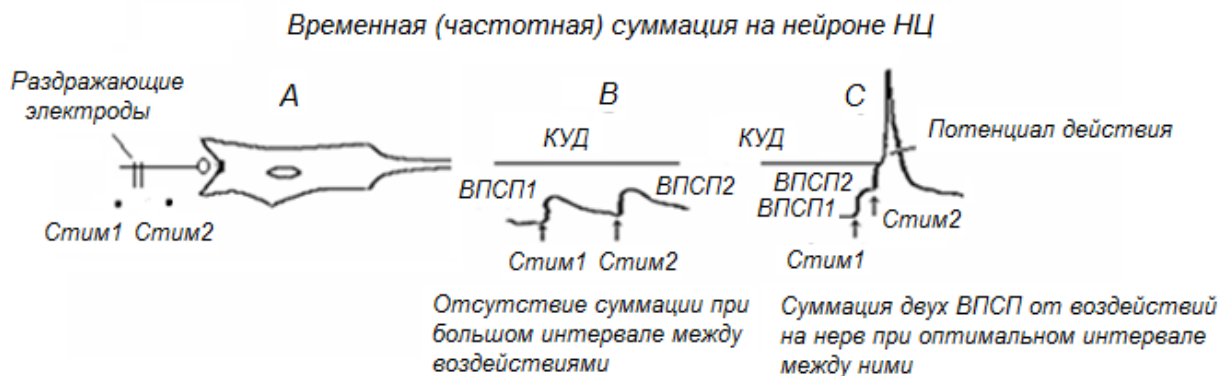


Рис. 12. Временная (частотная) суммация входных воздействий на нейроне НЦ.

Пространственная суммация (рис. 13). К нейрону по различным входным проводникам поступают два нервных импульса (А). Каждый вызывает подпороговый ВПСП (В). Однако если нервные импульсы поступают к нейрону НЦ одновременно – подпороговые ВПСП суммируются (С), при этом мембранный потенциал нейрона смещается до КУД, что приводит к возбуждению нейрона НЦ.

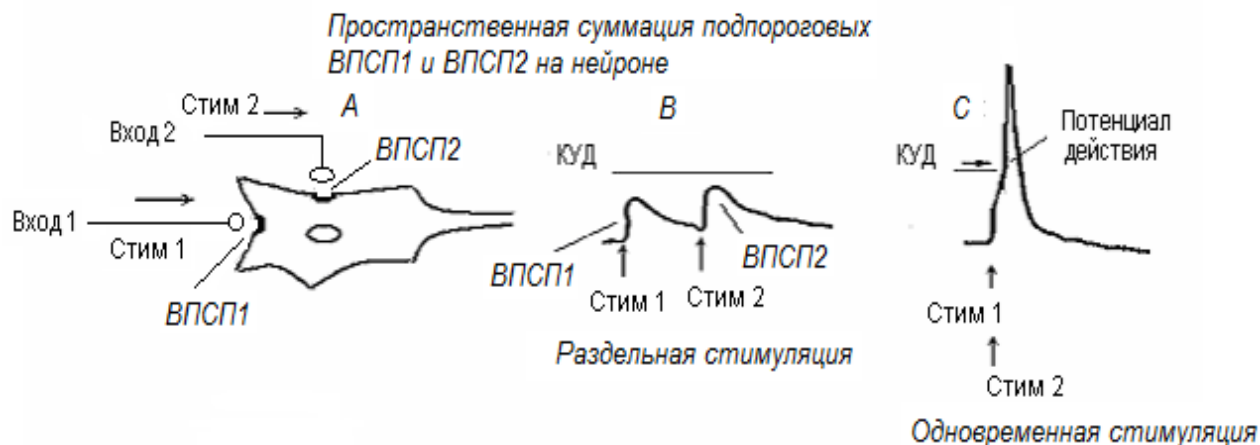


Рис. 13. Пространственная суммация входных воздействий на нейроне НЦ, когда два импульса подходят к нейрону одновременно по различным афферентным проводникам (феномен конвергенции).

7. Нервные центры обладают способностью перестраивать свою работу в зависимости от изменения активности сопряженных нервных центров. Данное свойство определяется как пластичность.

Как доказать феномен пластичности НЦ? На рис. 14-1 представлена упрощенная схема моторных центров спинного мозга А и В, осуществляющих контроль за активностью мышц А и В. Перережем эфферентные (моторные) нервы и соединим их по схеме: нерв А – с мышцей В, нерв В с – мышцей А (рис. 14-2). Спустя некоторое время функциональная целостность нервов восстанавливается, однако моторная активность подопытного животного после вмешательства будет грубо нарушена. Животное теряет способность нормально передвигаться. Тем не менее после многочисленных попыток перемещения в среде обитания ситуация постепенно начинает улучшаться вплоть до приемлемого восстановления моторной активности в результате перестройки нейронной активности спинальных двигательных центров.

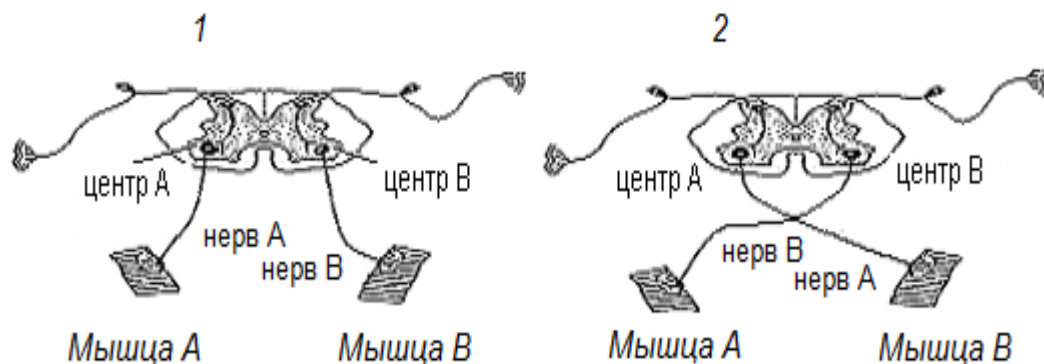


Рис. 14. Упрощенная схема моторных центров спинного мозга интактного животного (1) и животного после перекрестного сшивания эфферентных нервов (2)



Рис. 15. Упрощенная схема связей коры головного мозга со спинальными центрами

В рассмотренном примере перестройка в работе спинальных нервных центров происходит преимущественно за счет пластических перестроек нейронной активности на уровне коры головного мозга, при этом нисходящие корковые возбуждения нового качества вносят решающий вклад в изменение работы спинальных нервных центров (рис.15). Ведущую роль коры головного мозга в обеспечении пластических перестроек спинальных нервных центров можно доказать в эксперименте с перерезкой нисходящих в спинной мозг корковых двигательных трактов у животного после восстановления двигательных функций. В этой ситуации все немедленно возвращается к исходному состоянию, при котором животное вновь оказывается не способным к перемещению в пространстве.

8. Нервные центры обладают повышенной утомляемостью. Известно, что нервное волокно практически не утомляется (Н.Е. Введенский), напротив, нервные центры обладают повышенной утомляемостью. Неслучайно в целом организме утомление раньше всего развивается в ЦНС (И.М. Сеченов). Причина повышенной утомляемости нервных центров заключается в повышенной утомляемости многочисленных межнейрональных синапсов.

9. Нервные центры обладают повышенной чувствительностью к ядам, биологически активным веществам, лекарственным веществам, что связано с обилием синаптических контактов в нейронных сетях, реализующих передачу возбуждения от одного нейрона к другому с участием множественных гетерогенных химических механизмов. По этой же причине нервные центры обладают повышенной чувствительностью к недостатку кислорода.

10. Нервные центры могут пребывать в трех функциональных состояниях, отражающих совокупный уровень активности всех нейронов: а) исходное состояние – нормальная (штатная) активность нейронов НЦ; б) сниженная активность нейронов; в) повышенная активность нейронов. В последнем случае НЦ в составе ЦНС становится доминантным, или господствующим (А.А. Ухтомский).

Причины перехода НЦ из исходного состояния в доминантное состояние

1) Гормональные причины, обычно связанные с избытком или недостатком в циркулирующей крови тех или иных гормонов. 2) Патологические причины. Например, хроническая болевая импульсация, формирующая доминантное состояние центров, ответственных за переработку болевой импульсации (ядра ретикулярной формации, гипоталамуса, таламуса, лимбической системы головного мозга). 3) Метаболические причины. Например, недостаток воды в организме формирует доминантное состояние гипоталамического центра жажды. 4) Информационные причины. Применительно к человеку речь идет о восприятии качества словесных сигналов, письменных и других сообщений, могущих сформировать при определенных ситуациях доминантное состояние корковых центров.

Доминантный НЦ обладает рядом специфических свойств. Среди них – стойкость, повышенная возбудимость нейронов. Повышенная возбудимость доминантного НЦ предопределяет способность нейронов доминантного НЦ реагировать на возбуждения, на которые ранее они не реагировали, иначе доминантный НЦ как бы «притягивает к себе» иррадиирующие по ЦНС возбуждения. На центры-конкуренты доминантный НЦ оказывает угнетающее влияние. Например, человек в состоянии сильной жажды обычно отказывается от еды – доминантный центр

жажды угнетает пищевой центр. Доминантный НЦ всегда активирует аппарат биологически отрицательных эмоций, поэтому доминантное состояние того или иного НЦ у человека всегда протекает на фоне неприятных, тягостных эмоциональных ощущений, переживаний. Последнее позволяет сделать вывод о том, что состояние доминанты в ЦНС формируется как реакция на возникновение жизненно важных проблем, конкретных трудностей и сложностей. Приспособительное значение доминантного состояния НЦ заключается в том, что на основе доминантного НЦ формируется целенаправленный поведенческий акт, ориентированный на достижение таких результатов, которые обеспечивают устранение причин, вызвавших переход соответствующего НЦ из обычного (штатного) состояния в состояние доминантное.

Функцию нервных центров в целом можно определить как координационную, или интегративную. Координационная (интегративная) деятельность нервных центров – деятельность, направленная на обеспечение упорядоченности, согласованности в работе периферических эффекторов, активность которых поддерживает стабильность жизненно важных параметров внутренней среды организма в условиях постоянно изменяющейся среды обитания. Координационная (интегративная) деятельность нервных центров реализуется в составе функциональной системы, под которой понимают центрально-периферическую организацию, обеспечивающую достижение полезных для организма конечных результатов. Таким образом, субстратом координационной (интегративной) деятельности НЦ является функциональная система (П.К. Анохин)

В состав ФС (рис. 16) входят: нервный центр; проводники, связывающие НЦ с периферическими эффекторами (канал прямой связи); совокупность периферических эффекторов, определяющих статус регулируемой константы; рецептор регулируемой константы, активность которого отражает ее возможные отклонения от оптимального уровня; канал обратной связи, по которому информация о параметрах регулируемой константы поступает в НЦ, координирующий работу эффекторов, обеспечивая оптимальный для жизнедеятельности организма статус регулируемой константы.

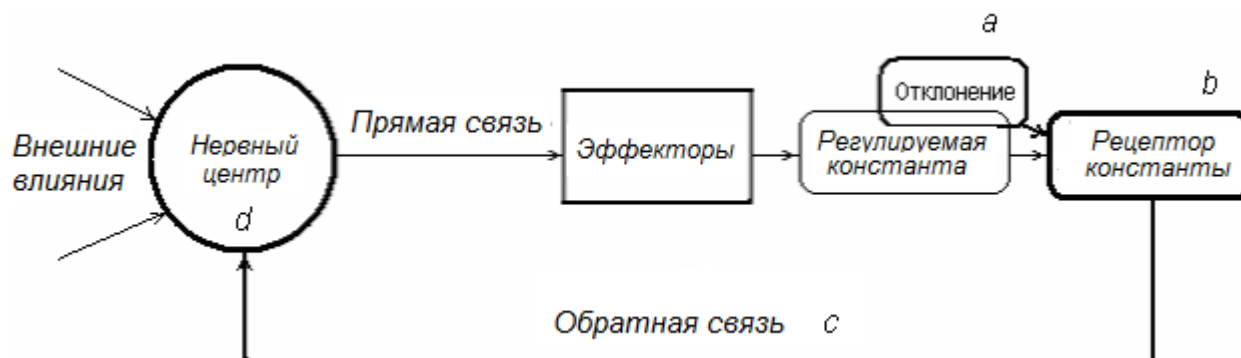


Рис. 16. Схема функциональной системы как субстрата координационной (интегративной) деятельности НЦ – a, b, c, d – последовательность событий в составе функциональной системы, направленных на предотвращение отклонения регулируемой константы от оптимального уровня (описание в тексте)

Возникает вопрос – какой операционный механизм функциональной системы обеспечивает процесс вовлечения НЦ в натуральную координационную (интегративную) деятельность? Ответ: механизм рефлекса, под которым понимают реакцию НЦ, проявляющуюся в изменении физиологической активности эффекторов функциональной системы, под влиянием афферентной импульсации (рис. 17). Путь, который проходит нервный импульс в процессе реализации рефлекса, получил название рефлекторной дуги. В состав рефлекторной дуги входят: сенсорный рецептор, афферентные нервы, НЦ (нейроны НЦ), эфферентный нервный проводник, периферический эффектор (эффекторный орган) или периферические эффекторы.

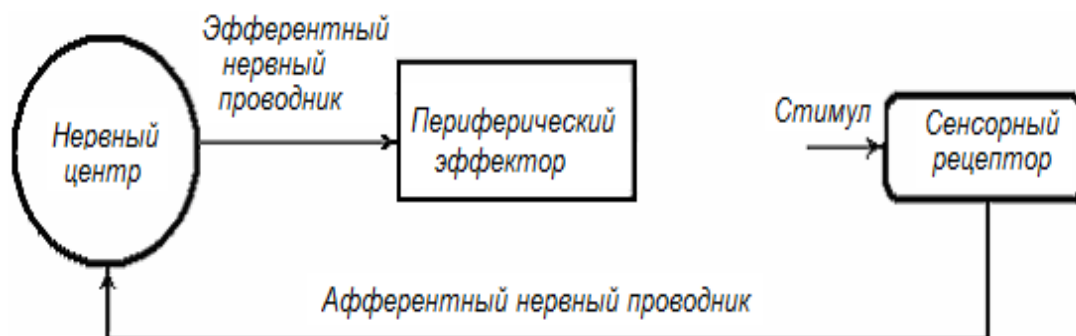


Рис. 17. Принципиальная схема рефлекса как операционного механизма функциональной системы

Примеры простейших рефлекторных актов.

Миотатический рефлекс (коленный рефлекс) – рефлекс в ответ на растяжение мышцы (мышечных веретен), проявляющийся в том, что нейроны спинального НЦ вызывают сокращение этой же мышцы. Схема рефлекторной дуги, включающая всего 2 нейрона (моносинаптический рефлекс), представлена на рис. 18.

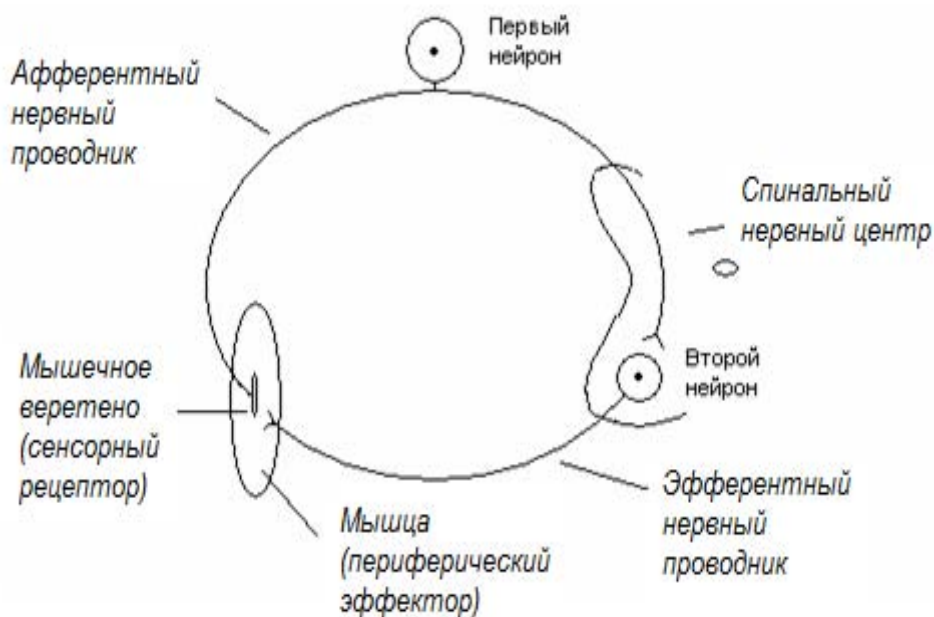


Рис. 18. Схема 2-нейронной рефлекторной дуги миотатического рефлекса

Сгибательный рефлекс – рефлекс в ответ на раздражение кожных рецепторов, проявляющийся в том, что нейроны спинального нервного центра вызывают сокращение сгибательных мышц конечности. Схема рефлекторной дуги, включающая три нейрона (полисинаптический рефлекс), представлена на рис. 19.

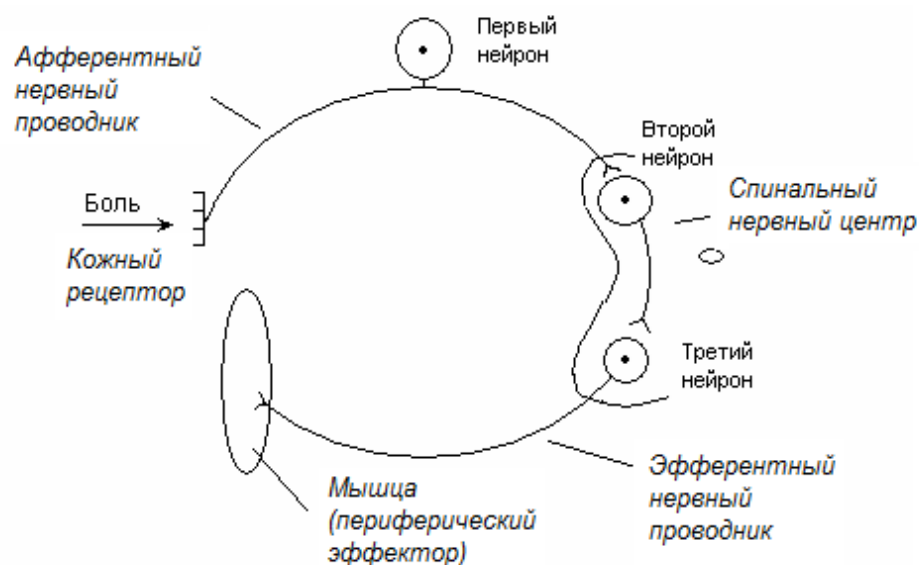


Рис. 19. Схема 3-нейронной рефлекторной дуги сгибательного рефлекса

Классификация рефлексов (рефлекторных актов). Принципы рефлекторной теории

1. Рефлексы классифицируются по критерию локализации сенсорных рецепторов, возбуждение которых вызывает тот или иной рефлекс. Условно всю совокупность рецепторов подразделяют на экстеро-, интеро- и проприорецепторы. Следовательно, все рефлексы можно классифицировать как а) экстероцептивные рефлексы; б) интероцептивные рефлексы; в) проприоцептивные рефлексы.

2. Рефлексы классифицируются по критерию локализации нервных центров, обеспечивающих соответствующие рефлексы. Отсюда – а) спинальные рефлексы, реализуемые спинным мозгом; б) бульбарные рефлексы, реализуемые продолговатым мозгом; в) мезенцефальные рефлексы, реализуемые средним мозгом; г) диэнцефальные рефлексы, реализуемые промежуточным мозгом; д) кортикальные рефлексы, реализуемые корой головного мозга.

3. Рефлексы классифицируются по числу синаптических переключений. Соответственно различают – а) моносинаптические рефлексы (один синаптический контакт в составе 2-нейронной рефлекторной дуги); б) полисинаптические рефлексы с множеством синаптических переключений в нервном центре.

4. Рефлексы классифицируются по характеру рефлекторного эфферентного процесса. По данному критерию различают: а) двигательные рефлексы, если в конце рефлекторного акта сокращается мышца; б) секреторные, если в конце рефлекторного акта выделяется секрет железы; в) сердечные; г) желудочные, д) сосудистые и т.д.

Указанные критерии используются для идентификации рефлекторных актов. Например, рефлекс, вызывающий сгибание конечности при раздражении сенсорных кожных рецепторов – это экстероцептивный, спинальный, полисинаптический двигательный рефлекс.

Идея рефлекса была сформулирована Рене Декартом – французским естествоиспытателем и математиком (XVII век). Термин «рефлекс» в физиологической литературе широко стал использовать чешский ученый Ян Прохазка (XIX век). Особое развитие рефлекторная теория получила в России благодаря работам И.М. Сеченова и И.П. Павлова. И.П. Павлов впервые сформулировал принципы рефлекторной теории, к которым относятся: 1) Принцип детерминизма (причинности), 2) Принцип структурности. 3) Принцип единства процессов анализа и синтеза в рамках рефлекторных процессов.

Частные принципы координационной (интегративной) деятельности нервных центров

1. Принцип прямой связи (рис. 14) НЦ с эффекторами. Прямая связь предоставляет НЦ реальную возможность координировать работу эффекторов функциональной системы.
2. Принцип обратной связи. По каналам обратной связи НЦ получает информацию о достаточности или недостаточности координирующих влияний на периферические эффекторы в рамках регуляции по отклонению, при которой первичным пусковым фактором, активирующим новую координацию, выступает отклонение регулируемой константы от заданного уровня. Например, в силу каких-то причин у нормального человека температура внутренней среды обнаружила тенденцию к увеличению. В этом случае немедленно активируются системные рецепторы константы. По каналам обратной связи информация поступает в НЦ, который, изменяя качество координации периферических эффекторов, предотвращает сдвиг температурной константы в сторону увеличения.
3. Принцип конвергенции входных возбуждений на нейронах НЦ. Под конвергенцией понимают схождение разнородных возбуждений к одним и тем же нейронам. В результате конвергенции происходит интеграция множественных потоков входных возбуждений в один выходной, как это показано на рис. 2, 13.
4. Принцип реципрокности, или исключительности в работе нейронных сетей нервных центров. Различные нервные центры в составе ЦНС, как правило, состоят из двух «антагонистических» подцентров. Например, дыхательный центр включает подцентры вдоха и выдоха; терморегуляторный центр – подцентры теплопродукции и теплоотдачи; сосудодвигательный центр – подцентры прессорный и депрессорный; гипоталамический пищевой центр – подцентры голода и насыщения. Возникает вопрос: на основе какого принципа соотносится деятельность подцентров-антагонистов, реализующих принципиально различные эффекты на периферии? Ответ: на основе принципа реципрокности, или исключительности.

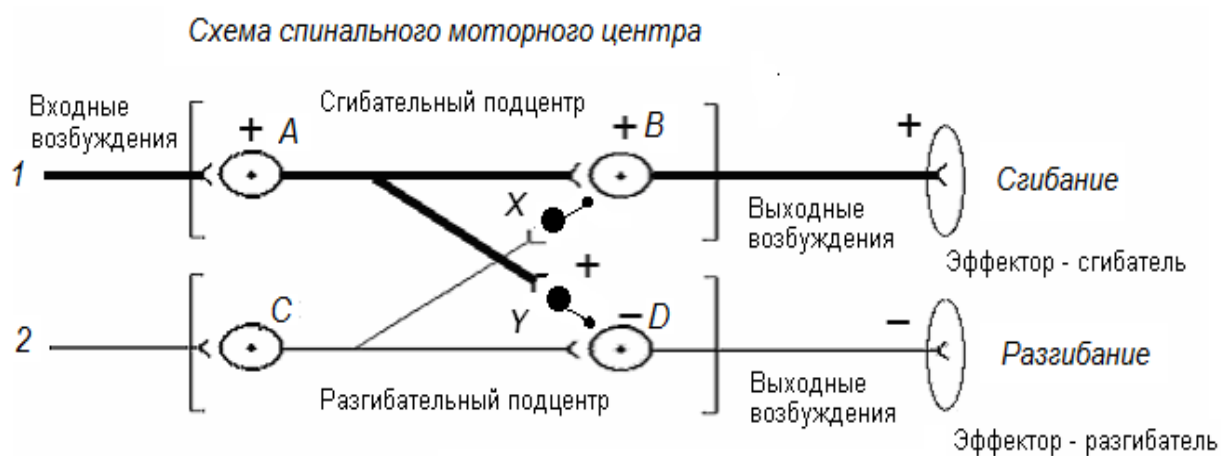


Рис. 20. Схема межнейронных связей на уровне спинального центра, реализующих принцип реципрокности

На рис. 20 представлена схема, иллюстрирующая принцип реципрокности применительно к активности спинального нервного центра, обеспечивающего сгибание и разгибание конечности, например, при ходьбе. Отметим, что спинальный нервный центр состоит из двух подцентров. С одной стороны – это подцентр, контролирующий активность сгибательных мышц в составе входного нейрона А и моторного нейрона В, с другой – подцентр, контролирующий активность разгибательных мышц в составе входного нейрона С и моторного нейрона D. Как будет работать центр в ситуации, когда конечность должна согнуться? Для обеспечения результативного сгибания необходимо, чтобы в первую очередь сокращались сгибательные мышцы, вместе с тем в этот же момент необходимо, чтобы разгибательные мышцы оказались в состоянии расслабления.

Исключительность в работе мышц-антагонистов (одни сгибаются, другие расслабляются) обеспечивается реципрокными взаимоотношениями в работе сгибательного и разгибательного подцентров. При этом, если афферентное возбуждение (1) первично поступает к нейронам

сгибательного подцентра (нейроны А и В), обеспечивающих сгибание, по коллатерали нейрона А возбуждается тормозный нейрон У в составе разгибательного подцентра, при этом выходной – моторный нейрон D переходит в состояние торможения. Иначе, в ответ на возбуждение 1 нейрон В – возбуждается, сгибатели сокращаются, тогда как моторный нейрон D – тормозится, разгибатели расслабляются. Все вместе взятое обеспечивает адекватный процесс сгибания конечности. Если ситуация меняется, и в спинальный нервный центр первично поступает возбуждение 2, возбуждаться будет нейрон D, тогда как нейрон В будет тормозиться, конечность в этой ситуации будет разгибаться.

Развитие представлений о координационно-интегративной деятельности ЦНС

Впервые математическое понятие «интеграция» в биологию ввел английский философ Герберт Спенсер (1820-1903), имея в виду общие закономерности эволюции как производного поэтапной «интеграции материи, сопровождаемой рассеянием движения, переводящей материю из неопределённой, бессвязной однородности в определённую, связную разнородность».

В последующем понятие «интеграция» было использовано английским невропатологом Джоном Джексоном (1835-1911), по мнению которого, сущность многих неврологических и психических расстройств человека следует рассматривать с позиций нарушения работы высших «интегративных механизмов» ЦНС, в результате чего совокупная активность организма трансформируется и начинает функционировать на более низком уровне вследствие включения в работу низших «интегративных механизмов».

Значительный вклад в углубление представлений об интеграции применительно к активности ЦНС, в расшифровку конкретных механизмов интегративной (координационной) деятельности, имеющих универсальное значение, был сделан английским физиологом Чарльзом Шеррингтоном (1857-1952). Именно ему современная физиология обязана введением в физиологический лексикон таких понятий как «общий конечный путь», «реципрокность», «облегчение», «окклюзия», «аллиированные дуги рефлексов», детально описанные в его монографии под знаковым названием «Интегративная деятельность нервной системы» (1906).

Выдающийся русский физиолог П.К. Анохин (1898-1974) подверг критике представления Ч. Шеррингтона об интегративной деятельности, сделав акцент на том, что в исследованиях на обездвиженных животных Ч. Шеррингтон всего лишь конкретизировал представления о средствах интеграции, тогда как теорию закономерностей интеграционных процессов в масштабе натуральных целостных организаций он создать не смог. Препятствием в разработке теории явилось отсутствие общепринятых положений о том, что являет собой «целостная организация по своей физиологической сути, какие новые свойства она приобретает, как только становится целостной и что может служить критерием целостности, если мы приступаем к её физиологическому анализу».

С точки зрения П.К. Анохина, адекватный анализ реальных координационно-интегративных механизмов ЦНС возможен только в том случае, если этот анализ проводится в ходе наблюдений за натуральной физиологической активностью нервного центра, управляющего эффекторами, обеспечивающими достижение конечного полезного результата. Иными словами, если экспериментатор стремится к получению данных о том, как отдельно взятые механизмы координационно-интегративной деятельности («реципрокность», «облегчение», «окклюзия» и т.д.) нервного центра вовлекаются в работу, как они изменяют свою работу в связи с возникновением системных проблем, активность соответствующего нервного центра следует изучать не в острых опытах, а в опытах, когда нервный центр работает «по настоящему», т. е. демонстрирует активность в составе целостной организации, примером которой может служить функциональная система – центрально-периферическая интеграция, поддерживающая в каждый момент времени должный статус эффекторов, необходимый для выведения регулируемого процесса на оптимальный уровень.

Выводы

1. Нервный центр – объединение нейронов, выполняющих в составе функциональной системы регулирующую функцию по отношению к набору периферических эффекторов, активность которых предопределяет статус жизненно важной константы внутренней среды организма.
2. Нервный центр реализует свою координационно-интегративную функцию только в составе функциональной системы.

3. Системообразующим фактором целостной системной организации всегда выступает требуемый полезный результат.
4. Рефлекс является операционным механизмом, обеспечивающим процесс вовлечения нервного центра в координационную (интегративную) деятельность в составе функциональной системы.

Дополнительная информация по теме

Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина, 1968. – 547 с.

Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975.– 446 с.

Смирнов В.М., Агаджанян Н.А., Барбараш Н.А. и др. Физиология человека: учебник / Под ред. Смирнова В.М. – М.: Изд. центр Академия, 2010. – 480 с.

Шерригтон Ч. Интегративная деятельность нервной системы.– Ленинград: Изд. Наука, 1969. – С. 390.

Guyton F.C., Hall J.E. Textbook of Medical Physiology. – Philadelphia: Saunders Company, 2001. – 1064 p.

Информация об авторах

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

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

Брук Татьяна Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологических дисциплин ГБОУ ВПО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ

МПК А61 В5/00

ИЗОБРЕТЕНИЕ: СПОСОБ РЕГИСТРАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА ЛЯГУШКИ (ПАТЕНТ №2479871)

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

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

Формула изобретения: способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки путём записи кривой, отличающийся тем, что изолированное сердце располагают в растворе Рингера для холоднокровных животных, а запись осуществляют с помощью реографической установки «Реоспектр» биполярно, для чего один электрод помещают на изучаемую область сердца, а второй – в раствор Рингера, окружающий сердце.

INVENTION: A TECHNIQUE TO REGISTER MECHANICAL ACTIVITY OF AN ISOLATED FROG HEART (PATENT N 2479871)

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

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

The formulae of invention: a method for registration of a mechanical activity of an isolated frog heart with a record of a curve from a heart placed into Ringer solution for coldblooded animals. The process is monitored with a the reographic computer «Reospectr», with a bipolar technique during the study the first electrode is applied to the investigated area, but the second is puts just into Ringer solution surrounding the heart

Заявка № 2012104333

Приоритет изобретения от 07.02.12

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20.04.13

Изобретение относится к области экспериментальной физиологии и фармакологии. Способ может быть применен для изучения динамики изменения механической работы изолированного нефиксированного сердца лягушки в условиях воздействия на него различных физических и химических раздражителей, в том числе фармакологических веществ.

Известен способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки по методу Штрауба, использующийся для изучения влияний различных биологически активных веществ и фармакологических препаратов на сократительную активность миокарда в физиологических и фармакологических опытах.

Согласно методу Штрауба лягушку с разрушенной центральной нервной системой прикалывают к пробковой доске спиной книзу и обнажают у неё сердце. Подводят 3 тонкие лигатуры: 1 – под аорту до её разветвления, 2 – под венозный синус и 3 – под корни обоих лёгких. Лигатуры 2 и 3 завязывают сразу. Делают надрез дуги аорты. В разрез против тока крови вводят кончик канюли подходящего размера, частично наполненной раствором Рингера для холоднокровных животных так, чтобы кончик проник через полулунные клапаны в полость желудочка, а её шейка оказалась под лигатурой 1. Введение кончика канюли в желудочек сопровождается появлением в ней крови, окрашивающей раствор Рингера. После этого лигатуру 1 затягивают вокруг шейки канюли. Если канюля вставлена правильно, то жидкость из неё во время диастолы поступает в желудочек сердца, растягивает его, и оно начинает усиленно работать. Затем сердце вырезают из грудобрюшной полости. Для этого на уровне венозного синуса обрезают полые вены, перерезают обе дуги аорты, оба корня лёгких и другие ткани. На этом этапе подготовительные действия завершаются.

Процедура регистрации сократительной активности миокарда начинается с подсоединения к верхушке сердца записывающего устройства с помощью серфина (прищепки). Запись осуществляется на вращающемся барабане кимографа. Регистрируемая кривая, механокардиограмма (МКГ), характеризует механическую работу сердца (Большой практикум по физиологии человека и животных // Под общей редакцией Л.Л. Васильева и И.А. Ветюкова. – М.: Государственное издательство «Советская наука», 1954. – С. 104-106).

Недостатками описанного метода является его трудоёмкость, наличие технических сложностей в ходе выполнения оперативных вмешательств, часто приводящих к повреждению препарата, необходимость фиксации сердца на канюле, механическая кимографическая регистрация, представляющая собой устаревший способ записи.

Задачей настоящего изобретения является упрощение и облегчение в ходе опыта процесса регистрации механической работы изолированного нефиксированного сердца лягушки в целом, а также его различных отделов без риска повреждения миокарда с возможностью записи процесса на компьютере.

Сущность предложенного способа регистрации механической работы изолированного сердца лягушки путём записи кривой состоит в том, что изолированное сердце располагают в растворе Рингера для холоднокровных животных, а запись осуществляют с помощью реографической установки «Реоспектр» биполярно, для чего один электрод помещают на изучаемую область сердца, а второй – в раствор Рингера, окружающий сердце.

Использование в эксперименте раствора Рингера для холоднокровных животных является предпочтительным в сравнении с другими физиологическими растворами, т.к. его химический состав обеспечивает оптимальные условия для жизнедеятельности изолированных органов холоднокровных животных, включая и миокард лягушки (C.L. Prosser, F.A. Brown. Comparative animal physiology. 2-d edition // W.B. Saunders company, Philadelphia London, 1962. – 458 p.).

Основное назначение реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия, г. Иваново) – регистрация реограмм, кривых, отражающих динамику кровенаполнения доступных для исследования органов и тканей. Принцип действия установки «Реоспектр» основан на измерении импеданса – полного сопротивления исследуемых структур при пропускании через них высокочастотного низкоамплитудного электрического тока.

В наших опытах параметризацию механической работы изолированного сердца проводили на основе оценки характеристик импеданскардиограммы (ИКГ) – кривой, отражающей колебание переменной составляющей импеданса системы «миокард – раствор Рингера в полостях сердца – раствор Рингера, окружающий сердце». При этом переменная составляющая системы преимущественно связана с фазами контрактильной активности миокарда (систола – диастола).

Установка «Реоспектр» позволяет одновременно с измерением импеданса осуществлять регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), что существенно расширяет возможности в проведении анализа сократительной активности сердечной мышцы с выведением процессов на монитор компьютера и записью всех полученных данных на его жёсткий диск.

Сущность способа поясняется фиг. 1, где 1 – сердце; 2 – раствор Рингера для холоднокровных животных в стеклянной емкости; 3 и 5 электроды реографа; 4 – реографическая установка «Реоспектр»; 6 – импеданскардиограмма (ИКГ); 7 – монитор компьютера; 8 – электрокардиограмма (ЭКГ); 9 и 10 – электроды для регистрации электрокардиограммы.

Способ осуществляют следующим образом. После разрушения центральной нервной системы у лягушки вскрывают грудобрюшную полость. Сердце 1 вырезают без каких-либо дополнительных процедур и переносят в стеклянную ёмкость, например, в чашку Петри, содержащую раствор Рингера 2 для холоднокровных животных. Для оценки механической работы сердца 1 один электрод 3 установки «Реоспектр» 4, располагают на поверхности сердца 1. С учётом объекта исследования в качестве электрода 3 используют гибкую металлическую проволоку диаметром 0,1 мм и длиной 50 мм, с припаянной на конце контактной пластинкой размером 2×2 мм. Вторым электродом 5 установки «Реоспектр» 4 размещают в растворе Рингера 2. В итоге, установка «Реоспектр» 4 практически фиксирует динамику импеданса сердца 1 в зависимости от смены фаз кардицикла, что отображается в виде кривой характерной формы – импеданскардиограммы 6 на мониторе компьютера 7.

Форма регистрируемой кривой (ИКГ), как видно из фиг. 2, идентична механокардиограмме (МКГ), где А – механокардиограмма (C.L. Prosser, F.A. Brown. Comparative animal physiology. 2-d edition // W.B. Saunders company, Philadelphia London, 1962. – 458 p.); Б – оригинальная импеданскардиограмма.

В случае необходимости одновременной регистрации ИКГ 6, отражающей механическую активность сердца 1, и ЭКГ 8, отражающей электрическую активность сердца 1, как, например, в наших опытах, в непосредственной близости от сердца 1 в растворе Рингера 2 располагают электроды 9 и 10 для отведения ЭКГ 8.

Пример: у лягушки разрушали центральную нервную систему, вскрывали грудобрюшную полость, изолировали сердце и помещали его в раствор Рингера. Устанавливали электроды для регистрации ИКГ и ЭКГ, после чего на протяжении некоторого отрезка времени осуществляли запись фоновой механической и электрической активности миокарда. По истечении 5 минут на сердце апплицировали 2 капли 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, который вызывал положительные изменения в работе сердца по показателям силы сокращений (ИКГ), частоты следования кардиоциклов (ИКГ, ЭКГ), скорости проведения возбуждения по миокарду (ЭКГ).

На фиг. 3 представлены изменения ИКГ (верхний канал) предсердно-желудочковой области и ЭКГ (нижний канал) после аппликации 2-х капель 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, где 1) фоновая активность работы изолированного нефиксированного сердца; 2) активность сердца через 15 мин после аппликации адреналина гидрохлорида; 3) остановка сердца через 40 мин после аппликации адреналина гидрохлорида.

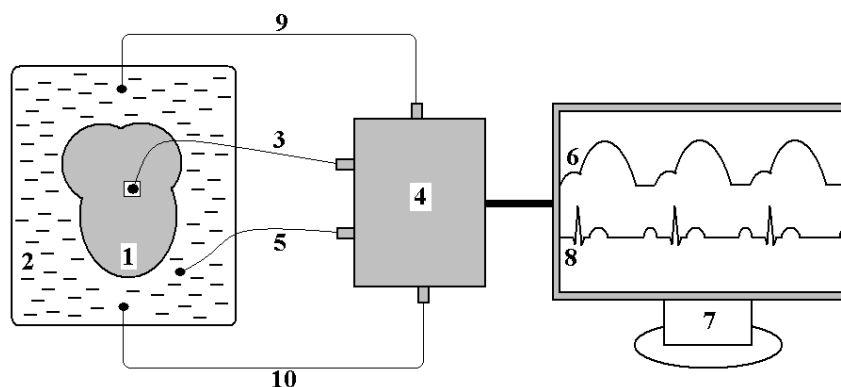
В зависимости от расположения на поверхности сердца электрода реографа можно получать данные о механической работе различных функциональных областей миокарда – область желудочка, предсердно-желудочковая область, область предсердий. Так, на фиг. 4 представлены ИКГ (верхний канал), зарегистрированные от желудочка сердца лягушки (А) и от левого предсердия (Б).

Всего выполнено 28 опытов, в которых осуществляли изучение характеристик механической работы изолированного нефиксированного сердца при регистрации ИКГ от предсердно-желудочковой области сердечной мышцы (n=9), от желудочка (n=11), от предсердия (n= 8).

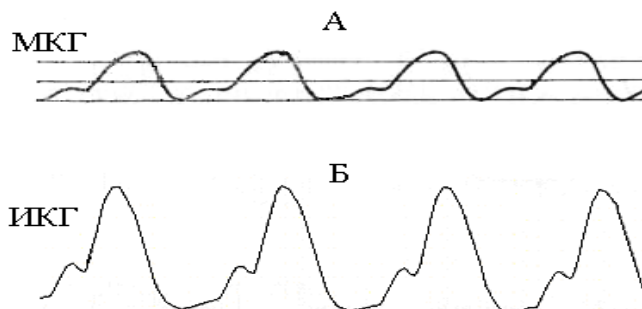
Предлагаемый способ регистрации позволяет проводить на одном препарате изолированного нефиксированного сердца лягушки длительные эксперименты.

Таким образом, техническим результатом предлагаемого способа является возможность просто и легко, без риска повреждения миокарда получать данные о механической работе различных отделов изолированного нефиксированного сердца лягушки при воздействии на него фармакологических препаратов в условиях непрерывной продолжительной компьютерной регистрации импеданскардиограммы и электрокардиограммы с сохранением результатов на цифровых носителях.

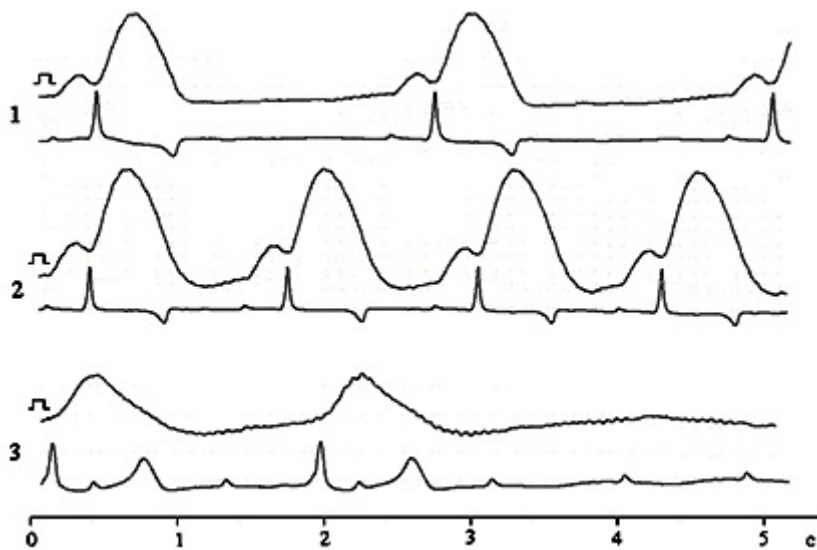
Приложение. Фигуры к изобретению «Способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки»



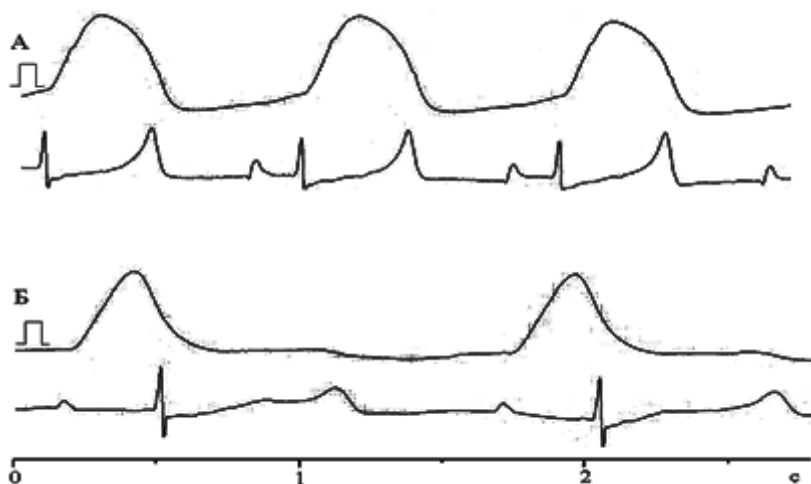
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 616-053.2(09)

**КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
ЛЕЧЕБНОГО И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ
(к 90-летию со дня основания)****DEPARTMENT OF CHILDREN'S DISEASES
MEDICAL AND DENTAL FACULTY
(for the 90th anniversary of the foundation)**

В 2013 г. кафедре детских болезней лечебного и стоматологического факультетов Смоленской государственной медицинской академии исполняется 90 лет. История кафедры тесно и неразрывно связана с историей нашей ALMA MATER – Смоленским государственным медицинским институтом, а затем Смоленской государственной медицинской академией. История кафедры – одна из ярких летописных страниц жизни вуза. Кафедра явилась колыбелью кафедр педиатрического факультета академии, многие ее выпускники (клинические ординаторы и аспиранты) по сегодняшний день успешно трудятся как в Смоленской медицинской академии, так и в практическом здравоохранении Смоленской области и других регионов России [3].

Первым заведующим кафедрой был профессор В.А. Леонов (1923-1924 гг.), заслуженный деятель науки, действительный член АН Белорусской ССР. После ухода профессора В.А. Леонова кафедру возглавил профессор В.П. Жуковский (1924-1929 гг.). Ассистентами в этот период на кафедре работали Е.Н. Хохол, впоследствии заведующая кафедрой детских болезней Киевского медицинского института, действительный член АМН СССР; Э.Н. Подвальный, И.Г. Лифшиц, позднее возглавлявший кафедру детских болезней Челябинского медицинского института. В 1929-1931 гг. заведующим кафедрой был профессор Н.М. Фришман – ученик и последователь профессора А.А. Киселя. После перехода профессора Н.М. Фришмана в Харьковский медицинский институт кафедру в г. Смоленске возглавил в 1931-1932 гг. доцент В.С. Вайль, который оставил ее в связи с переходом в Ленинград в Военно-медицинскую академию на кафедру академика М.С. Маслова. После В.С. Вайля кафедрой заведовал профессор Н.Р. Шастин (1932-1934 гг.) – ученик и последователь профессора Н.И. Красногорского. Ассистентами в этот период были И.М. Островская (до 1933 г.), И.П. Манькина, Н.А. Вакар, Г.Д. Голованова, С.Г. Гиммельфарб, А.Т. Петряева (до 1934 г.).



Осмотр больного ребенка первым заведующим кафедрой педиатрии проф. В.А. Леоновым, 1923 г.

В последующие годы значительный вклад в развитие кафедры внесли профессор, заслуженный деятель науки РФ Анна Тимофеевна Петряева – заведующая кафедрой с 1934 по 1970 г., доцент Пацевич Маргарита Николаевна – заведующая кафедрой с 1970 по 1980 г., а также профессор, заслуженный врач РФ, почетный профессор Смоленской медицинской академии Валентина Егоровна Шарбаро – заведующая кафедрой с 1980 по 2012 г. [1, 2, 3].



Проф. А.Т. Петряева – заведующая кафедрой с 1934 по 1970 г.

В послевоенные годы на кафедре работали: ассистенты С.Г. Гиммельфарб (с 1948 г. доцент кафедры), Г.Д. Голованова (до 1963 г.), Р.П. Поз (до 1956 г.), Э.М. Ханина (1948-1954 гг.); ассистент, а затем доцент Н.И. Фомина (1953-1982 гг.), М.Н. Пацевич (1954-1966 гг. – ассистент, 1969-1970 гг. – доцент), ассистент Г.А. Будько (1956-1980 гг.), А.Г. Грачева (1953-1956 гг. – ассистент, 1956-1970 гг. – доцент), ассистент В.И. Степанова (1966-1993 гг.), ассистент В.А. Ваганов (1973-2002 гг.), ассистент В.И. Сушкова (1993-1996 гг.), доцент Т.Г. Степина (1988-2005 гг.), ассистент к.м.н. А.И. Козлова.



Проф. В.Е. Шарбаро – заведующая кафедрой с 1980 по 2012 г.

Первыми аспирантами в послевоенные годы на кафедре были Л.В. Асмоловская, В.В. Голованова, Е.П. Дубасова и А.И. Козлова, которые после защиты кандидатских диссертаций длительное

время работали ассистентами и доцентами педиатрических кафедр нашего вуза. Антонина Георгиевна Грачева с 1980 по 1990 г. работала заместителем министра здравоохранения РСФСР, является почетным профессором Смоленской медицинской академии.

Направления научных исследований кафедры за свою историю были разнообразными, о чем свидетельствуют и темы защищенных диссертаций. Среди них: «Терморегуляция у детей раннего возраста в зависимости от степени нарушения питания» (Н.А. Вакар, кандидатская диссертация, 1939 г.); «О распространении витамина «С» в организме и его роль в физиологии и патологии детского возраста» (А.Т. Петряева, докторская диссертация, 1937 г.); «Клиническое значение исследования желчной функции печени» (С.Г. Гиммельфарб, кандидатская диссертация, 1941 г.); «Клинические проявления аллергического (экссудативно-катарального) диатеза в зависимости от функционального состояния физиологической системы соединительной ткани» (В.Е. Шаробаро, докторская диссертация, 1981 г.); «Зависимость клинических проявлений аллергического (экссудативно-катарального) диатеза от состояния клеточных мембран» (Л.П. Жаркова, кандидатская диссертация); «Роль перекисных процессов в патогенезе септических состояний у детей раннего возраста» (Н.В. Машкова, кандидатская диссертация); «Состояние активности основных желез внешней и внутренней секреции и процессов перекисного окисления липидов при рахите» (В.Н. Костюченкова, кандидатская диссертация); «Прогнозирование тяжести и течения клинических проявлений атопического диатеза у детей по данным клинико-иммунологических показателей» (Л.А. Сорокина, кандидатская диссертация, 1998 г.); «Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии» (В.Н. Григорьева, кандидатская диссертация, 2002 г.); «Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста» (И.А. Васильева, кандидатская диссертация, 2003 г.); «Значение показателей иммунной системы в прогнозировании течения пиелонефрита у детей» (Е.П. Ивлева, кандидатская диссертация, 2006 г.) и др.

Кафедра сегодняшнего дня – коллектив из 5 человек: заведующий кафедрой (с 2012 г.) д.м.н. профессор Владимир Владимирович Бекезин, профессор кафедры – Валентина Егоровна Шаробаро и 3 ассистента – кандидаты медицинских наук Ирина Александровна Васильева (с 1983 г.), Лариса Анатольевна Сорокина (с 1997 г.), Елена Петровна Ивлева (с 2002 г.).



Проф. В.В. Бекезин – заведующий кафедрой с 2012 г.

Клиническими базами кафедры являются стационар №1 на 80 коек (Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16) и поликлиника №2 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска. Главный врач лечебного учреждения заслуженный врач РФ к.м.н. доцент Валентина Михайловна Олейникова. Коллектив кафедры в тесном взаимодействии с практическими врачами успешно осуществляет лечебно-консультативную работу, проводит рецензирование историй болезни, участвует совместно с учреждениями здравоохранения в научно-практических и патологоанатомических конференциях.



Коллектив кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (слева направо) – Факих Ибрахим Мунир (аспирант), В.В. Бекезин (зав. кафедрой, профессор), В.Е. Шаробаро (профессор), ассистенты: Л.А. Сорокина, Е.П. Ивлева, И.А. Васильева (2013 г.)



Стационар №1 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска – клиническая база кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (2012 г.)

Основной задачей кафедры является ее образовательная деятельность: на кафедре проходят обучение по дисциплине «Детские болезни» студенты 5 курса лечебного и стоматологического факультетов, а также студенты факультета иностранных учащихся (ФИУ) по специальности «Лечебное дело».

Научно-исследовательская работа занимает достойное место в жизни кафедры: в 2012 г. были защищены 2 кандидатские диссертации, в 2013 г. – защищена 1 кандидатская диссертация, планируется к защите 1 докторская диссертация. На кафедре сегодня выполняются научно-исследовательские работы (НИР) еще 3 аспирантов и 3 соискателей (2 кандидатские и 1 докторская НИР). Ежемесячно на базе кафедры проводятся заседания регионального отделения Союза Педиатров России (председатель – Шаробаро В.Е.). Научные результаты коллектива кафедры докладываются на Всероссийских и Международных конференциях и конгрессах (Съезд Педиатров России, конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Детская кардиология, РОХМИНЭ и др.) до 5-6 докладов в год. По итогам научной работы за 2012 год в Смоленской медицинской академии – кафедра награждена дипломом лауреата.

Активное участие в научно-исследовательской деятельности кафедры принимают студенты и молодые ученые. До 15-20 студентов лечебного факультета участвуют в работе студенческого научного кружка (СНК) на кафедре. С 2012 г. в рамках кружка проводится студенческая олимпиада по педиатрии и представлена самостоятельная секция в рамках ежегодной студенческой и молодых ученых научно-практической конференции (с 2013 г. – Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы науки XXI века»).



Коллектив кафедры и студенческий научный кружок (2013 г.)

Перспективы развития кафедры неразрывно связаны с перспективами развития академии в целом. В связи с переходом на обучение по новым ФГОС увеличивается учебная нагрузка по дисциплине «Детские болезни» на лечебном факультете и ФИУ. При открытии новых специальностей и уровней высшего профессионального образования (ВПО) в академии (бакалавр по специальности «Сестринское дело»; специальность «Медицинская биохимия») планируется преподавание на кафедре новых дисциплин. Несомненно, будет расширяться и интеробразование в ВУЗе, меняться подход к внутривузовской науке. Все это предъявляет повышенные требования к профессорско-преподавательскому составу кафедры, планирует расширение ее материально-технической базы и увеличение кадрового состава.



В.А. Ваганов и Т.Г. Степина в гостях на кафедре детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (2013 г.)

Несмотря на имеющиеся трудности, коллектив кафедры с оптимизмом смотрит в будущее и надеется, благодаря поддержке администрации академии в лице ректора проф. И.В. Отвагина, а

также проректора по учебной и воспитательной работе проф. О.А. Козырева, успешно решать предстоящие задачи.

Коллектив кафедры сердечно поздравляет ветеранов кафедры с юбилеем и благодарит их за работу, а также выражает благодарность администрации академии, руководству клинической базы за поддержку.

Литература

1. Профессор Валентина Егоровна Шаробаро (к 75-летию со дня рождения) // Вестн. Смол. гос. мед. академии. – 2011. – №4. – С.11-12.
2. Смоленская государственная медицинская академия – наша судьба и наша история. – Смоленск: Изд-во «Мажента», 2010. – 232 с.
3. Юбилейные и знаменательные даты истории СГМА 2013 г. – Вып.8.- Смоленск, 2012. – 90 с.

В.В. Бекезин, В.Е. Шаробаро, И.А. Васильева, Л.А. Сорокина, Е.П. Ивлева

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

Объем рукописей

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

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

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

Структура рукописей

1. УДК

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

3. Инициалы и фамилии авторов.

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

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

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

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

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

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

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

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

Заключительный раздел – выводы.

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

Список литературы к лекции не нумеруется, так как должен содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике.

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

Требования к графическому оформлению рукописей

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

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

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

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

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

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

Резюме

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

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

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

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

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

Summary

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

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

Введение

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

Целью настоящей работы явилось...

Методика

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

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы

Список литературы

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Пример для статьи в журнале:

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

Пример для статьи в сборнике:

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

Пример для монографии:

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

Пример для материалов конференции:

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

Пример для патента:

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

Пример для интернет-публикации:

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

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

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

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

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

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

Контактные телефоны:

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

Научная часть СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru