

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Выпуск 1 (157)

**Луганск
2020**

Главный редактор
д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 2 от 06.02.2020).

Каждая работа, представленная в сборнике, обязательно рецензируется независимыми экспертами - докторами или кандидатами наук, специалистами в соответствующей области медицины (биологии, иммунологии, генетики, экологии, биохимии, фармации, иммунофармакологии и др.).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

Сборник внесен 27.11.2018 г. в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Луганской Народной Республики (протокол №9 от 26.11.2018 г.)

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2020

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 152, № 2

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 2 from 06.02.2020).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2020

Редакционная коллегия

д.мед.н., проф. **Е.Ю. Бибик** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.Н. Волошин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Л.Н. Иванова** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.А. Игнатенко** (Донецк);
д.мед.н., проф. **С.А. Кащенко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Коломиец** (Луганск);
д.хим.н., проф. **С.Г. Кривоколыско** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Лузин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.В. Мироненко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **И.В. Мухин** (Донецк);
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовой** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.С. Рачкаускас** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.А. Сиротченко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.В. Симрок** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцкая** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.П. Тананакина** (Луганск);
д.биол.н., проф. **С.Н. Федченко** (Луганск)

Editorial Board

prof. **E.Yu. Bibik**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.N. Voloshin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **L.M. Ivanova**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **S.A. Kashchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Kolomiets**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.G. Krivokolysko**, Chem.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Luzin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.V. Mironenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **I.V. Mukhin**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.S. Rachkauskas**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.A. Sirotchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.V. Simrok**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **Ya.A. Sotskaya**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.P. Tananakina**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Введение.....</i>	6
----------------------	---

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

<i>Бибик В.В., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Ковалёв В.Б., Ковалёва И.С., Сухоплюева Н.И. Влияние сопутствующего дисбиоза кишечника на показатели микрогемоциркуляции и метаболические нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.</i>	8
<i>Благодаренко Е.А. Влияние лей-энкефалинов на активность митогенактивируемых протеинкиназ в культурах клеток.....</i>	13
<i>Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. Оценка активности сывороточной лактатдегидрогеназы и её изоферментного спектра у больных с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне пневмоконииоза в сочетании с вегето-сенсорной полинейропатией под влиянием комплексной терапии.....</i>	20
<i>Пустовой А.Ю. Метаболические нарушения системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с черепно-мозговой травмой.....</i>	28
<i>Резниченко Н.А., Адуцц А.Г. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза.....</i>	38

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

<i>Азаб Х.А., Торба А. В. Высокочастотное ультразвуковое исследование базальноклеточной карциномы для определения риска рецидива после лечения.....</i>	48
<i>Баранов И.Г., Абашиин Э.В., Сонин Д.Н., Зоря А.В., Иванова Л.Н., Холина Е.А., Сидоренко Ю.В., Пилюева Е.В., Сысойкина Т.В.</i>	

Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии высокого риска с эффективным тромболизисом.....	53
Ковалёв В.Б., Бибик В.В., Ковалёва И.С., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Сухоплюева Н.И., Меденцев Е.Ю., Питченко А.Л. Полипрагмазия при лечении сердечно-сосудистой патологии у лиц старших возрастных групп и её последствия в работе врача первичного звена	59
Лещинский П.Т., Валиев О.А., Краснополяская Е.Н., Борисенко М.Д., Егупова Т.Ю. Течение беременности и состояние плода у женщин с ожирением.....	65
Лузин В.И., Зинченко Е.В. Изменение гистологического строения середины диафиза плечевых костей крыс, под влиянием внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при нанесении дефекта большеберцовых костей.....	73
Лузин В.И., Луговсков Д.А. Влияние толуола на морфо - функциональное состояние мышечного хряща нижней челюсти крыс (экспериментальная стоматология).....	82
Мироненко Т.В., Ершова Я.П., Бахтояров П.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с хронической ишемией мозга.....	90
Семендяева Е.В. Клинические особенности хронической obstructивной болезни легких сочетанной с артериальной гипертензией на фоне тревожно-депрессивного расстройства	98
Халимова А.П., Гончарова А.А., Липатникова А.С., Пишова Е.В. Гипогликемия у студентов по утрам.....	108
Холина Е.А. Особенности функционально-адаптивного состояния у больных гипотиреозом, ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и в условиях коморбидности.	117

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 1 (157) сборника за 2020 год содержит научные статьи сотрудников Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького» и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

Сборник рассчитан на специалистов в области клинической иммунологии, медицинской генетики, клинической фармакологии, а также медиков и биологов различных специальностей, которых интересуют современные проблемы клинической и экологической иммунологии, общей биологии и генетики, фитотерапии, фармации.

Редколлегия

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ
БИОХИМИИ**

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

**В.В. Бибик, Е.Р. Гуляева, Л.В. Зенина,
В.Б. Ковалёв, И.С. Ковалёва, Н.И. Сухоплёва**
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Нарушения микрогемоциркуляции у пациентов с ХОБЛ формируются на ранних этапах заболевания, носят системный характер и представлены в зоне воспаления периваскулярным отеком, мелкоточечными диапедезными кровоизлияниями, спазмом артериол, расширением венул и капилляров, замедлением кровотока, агрегацией эритроцитов, снижением кровенаполнения [6]. Термин «средние молекулы» (СМ) применяется для обозначения веществ с молекулярной массой 500-5000 дальтон. Они образуются в результате биodeградации белков крови – фибриногена, альбуминов, тромбина, макроглобулина. Такую же массу имеют некоторые биорегуляторы (брадикинин, ангиотензин, серотонин), адренокортикотропный гормон, окситоцин, глюкагон, эндорфины, энкефалины, вазоактивный кишечный пептид, секретин. Подобные и иные вещества образуются в избыточном количестве при различных патологических процессах и отражают состояние эндогенной метаболической интоксикации. Следует также отметить, что патогенез ХОБЛ в значительной мере связан с нарушениями процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Цель исследования – оценить влияние сопутствующего кишечного дисбиоза на показатели микрогемоциркуляции, системы ПОЛ – АОЗ, выраженность синдрома эндогенной метаболической интоксикации у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 97 пациентов с ХОБЛ II стадии в возрасте от 37 до 54 лет, в том числе 71 (73,2%) мужчин и 26

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

(26,8%) женщин. Среди обследованных были сформированы две группы: I (32 пациента), у которых отсутствовали клинические проявления дисбиоза толстого отдела кишечника и изменения кишечного дисбиоза не были установлены при микробиологическом исследовании кишечного содержимого, и II (65 человек) - у указанных лиц одновременно с ХОБЛ был выявлен различной выраженности дисбиоз толстого отдела кишечника, находившийся в период обследования в стадии обострения. Исследование микроциркуляции проводилось методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с использованием щелевой лампы ЩЛ-2 М. Оценивались качественные и количественные изменения микрососудистого русла. Выраженность сосудистых, внутри- и внесосудистых нарушений выражалась в баллах с последующим расчетом коэффициентов (соответственно, KI_1 , KI и KI_3), а общий конъюнктивальный индекс ($KI_{\text{общ}}$) рассчитывался² как сумма KI_1 , KI и KI_3 [4]. Для оценки выраженности эндогенной интоксикации в² периферической крови с помощью анализатора К-1000 фирмы Sysmex (Япония) определялся средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV), а также в сыворотке крови определялось содержание СМ [2]. Интенсивность процессов ПОЛ и активность функционирования эндогенной антиоксидантной системы изучали с помощью спектрофотометрического метода: анализировался уровень промежуточных и конечных продуктов пероксидации липидов (диеновые конъюгаты - ДК, малоновый диальдегид - МДГ); функцию эндогенной антиоксидантной системы изучали путем определения в крови активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [1]. Рассчитывался интегральный коэффициент «Ф» по формуле "каталаза x СОД/ДК", характеризовавший сбалансированность функции оксидантных и антиоксидантных систем [5]. 27 практически здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту составили контрольную группу.

Полученные результаты и их обсуждение

При поступлении в стационар у больных обеих групп были выявлены нарушения микрогемодинамики, однотипно проявлявшиеся сужением артериол и дилатацией венул, снижением артериоло-венулярного коэффициента до 1:4-1:5 (у практически здоровых - 1:2-1:3), уменьшением числа функционирующих капилляров с образованием в ряде случаев аваскулярных зон, извитостью и неравномерностью калибра венул, замедлением

кровотока, сладж-синдромом I-II степени в венулах и капиллярах (внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови); выявлялся также периваскулярный отёк. У 7 больных I группы и 39 - II были диагностированы микроаневризмы и саккуляции венул и капилляров, у 11 и 29 - меандроподобная извитость микрососудов. Во внутрисосудистом отделе у них имели место замедление кровотока и ретроградный кровоток, стаз крови в капиллярах и одиночных артериолах, в венулах - сладж-синдром II-III степени. Внесосудистые нарушения характеризовались отеком I и II степени, микрогеморрагиями и пигментными пятнами. Сравнительный анализ позволял констатировать у больных обеих групп увеличение конъюнктивальных индексов, которые превышали таковые у практически здоровых лиц. Следует отметить, что в острой стадии заболевания различия в величинах конъюнктивальных индексов при сравнении у больных I и II групп выявлены не были. $KI_{\text{общ.}}$, характеризовавший собой суммарную выраженность микрогемодициркуляторных нарушений в различных отделах микроциркуляторного русла, превышал показатель референтной нормы, соответственно, в 2,5, 2,6 и 2,8 раз. Повышенными были и значения индексов KI_1 , KI_2 и KI_3 , характеризовавших соответственно сосудистые, внутри- и внесосудистые изменения.

В период обострения ХОБЛ у всех обследованных больных с наличием или отсутствием дисбиоза толстого отдела кишечника были констатированы метаболические нарушения различной выраженности - активация процессов ПОЛ и неэффективность эндогенной антиоксидантной системы. В сравнении с показателями у практически здоровых лиц отмечалось увеличение в крови содержания ДК и МДА и уменьшение содержания в эритроцитах каталазы и СОД. Так, уровень ДК у больных I и II групп превышал в этот период показатель физиологической нормы, соответственно, в 2,4 и в 2,9 раз. Увеличенным было также содержание МДА, уровень которого в группах в 1,8-2,3 раз превышал аналогичный показатель у практически здоровых лиц. Активация процессов ПОЛ у всех пациентов сопровождался недостаточной активностью эндогенной системы антиоксидантной защиты. Последнее выражалось в значительном снижении каталитической способности ключевых энзимов - каталазы и СОД. Снижение этих показателей было выражено тем сильнее, чем интенсивнее у больных протекали процессы ПОЛ.

Кратность снижения активности каталазы составляла 1,5-1,8 раз. Аналогичная динамика регистрировалась в отношении ферментативной активности СОД. Хотя достоверных различий в изменениях показателей у больных I и II групп в этот период выявлено не было, однако, все изученные показатели, характеризовавшие функциональное состояние системы ПОЛ-АОЗ, свидетельствовали о более значительных нарушениях у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с дисбиозом толстого отдела кишечника. У этих пациентов по сравнению с пациентами ХОБЛ без дисбиоза содержание ДК в крови было больше на 18-20,0%, МДА – на 18-31%, активность каталазы была снижена на 21-24% и СОД – на 25-31,5%.

Показатели, характеризовавшие выраженность синдрома эндогенной интоксикации, свидетельствовали о наличии таковой у пациентов обеих групп: содержание в сыворотке крови СМ при поступлении в стационар составляло у больных I группы $0,67 \pm 0,04$ и II – $0,72 \pm 0,04$ усл.ед. (у практически здоровых лиц – $0,52 \pm 0,04$, $P < 0,05$), МСV, – соответственно, $113,9 \pm 5,1$, $117,0 \pm 5,1$ и $92,6 \pm 4,8$ fl ($P < 0,05$). Была установлена сильная позитивная корреляционная связь между показателем KI_1 и содержанием в сыворотке крови средних молекул ($r = +0,449$), а также величиной показателя МСV ($r = +0,372$), свидетельствовавших о влиянии эндогенной интоксикации на состояние сосудистого звена микрогемоциркуляции.

Выводы

1. Таким образом, обострение ХОБЛ сопровождается нарушением процессов пероксидации липидов, угнетением активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты, нарушениями в сосудистом, внутри- и внесосудистом звеньях микрогемоциркуляции.

2. Нарушения в системе ПОЛ – АОЗ были более значительными у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с дисбиозом толстого отдела кишечника.

Литература

1. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.М. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
2. Громашевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.

3. Значение колонизационной резистентности микрофлоры слизистых дыхательных путей и толстого кишечника у детей с хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.Ф. Коляденко, Ю.В. Черненко, С.Н. Леонова, В.Л. Леонов [и др.] // 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 9-13 ноября 2001 г.: Сб. Резюме. – Пульмонология. – 2001. – Приложение. – С. 73.

4. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемоциркуляции / С.А. Селезнев, Г.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.

5. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андалте, Я. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9-13.

6. Barnes P. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.J. Barnes // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P.269-280.

Резюме

Бибик В.В., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Ковалёв В.Б., Ковалёва И.С., Сухоплюева Н.И. Влияние сопутствующего дисбиоза кишечника на показатели микрогемоциркуляции и метаболические нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

В статье проанализированы показатели микрогемодинамики, системы антиоксидантной защиты (АОЗ), выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндогенной интоксикации у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с дисбиозом толстого отдела кишечника.

Ключевые слова: микрогемоциркуляция, эндогенная интоксикация, ХОБЛ, дисбиоз кишечника.

Summary

Bibik V. V., Gulyaeva E. R., Zenina L. V., Kovalev V. B., Kovaleva I. S., Sukhoplyueva N. I. Influence of concomitant intestinal dysbiosis on the indicators of microhemocirculation and metabolic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The article analyzes the indicators of microhemodynamics, the system of antioxidant protection (AOS), the severity of lipid peroxidation (POL), endogenous intoxication in patients with COPD, combined with dysbiosis of the large intestine.

Key words: microhemocirculation, endogenous intoxication, COPD, intestinal dysbiosis.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Холина

ВЛИЯНИЕ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНОВ НА АКТИВНОСТЬ МИТОГЕНАКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК

Е.А. Благодаренко

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Опиоидные рецепторы передают сигналы через рецепторы, связанные с G-белком, и регулируют разнообразные клеточные ответы, включая выживание клеток. Предполагается, что множество сигнальных путей участвуют в передаче воздействия опиоидов в клетке. Оказалось, что стимулирующие рост эффекты опосредуются через сигнальные каскады АКТ и ERK [1, 2]. Эффекты, способствующие смерти клеток, связывают со стабилизацией белка p53, активностью синтазы оксида азота, c-Jun-N-концевой киназы и других сигнальных путей [3, 4]. В целом, результаты очень сильно зависели от клеточной линии и типа опиоидов, использованных в исследованиях. Лей-энкефалины мало изучены в этом контексте. Предыдущая наша работа показала, что лей-энкефалины участвуют в регуляции путей передачи сигналов апоптоза при гипертрофии почки [5]. Изменение интенсивности апоптотической гибели клеток важно при различных патофизиологических состояниях, от аутоиммунных заболеваний до рака. Несмотря на достигнутый прогресс в нашем понимании этих процессов, все еще есть пробел в том, как внутриклеточные сигнальные белки подавляют апоптоз. В случае Bcl-2 поддержание митохондриального гомеостаза Ca^{2+} имеет решающее значение для выживания клеток [6]. CRAF показал аналогичное влияние на уровень Ca^{2+} в митохондриях и оказывает влияние на продукцию АФК, как критическое промежуточное соединение [7]. Как RAF-киназы, так и АКТ являются важными компонентами внутриклеточных сигнальных путей, которые контролируют выживание клеток и часто совместно активируются при распространенных опухолях человека [8, 9].

Цель работы - выявить влияние опиоидов на контроль

выживания клеток и молекулярные механизмы, посредством которых осуществляется данный эффект.

Материалы и методы исследования

Культура клеток. Культуры клеток выращивали при 37 °С во влажном CO₂ инкубаторе во флаконах типа T-75 для обычных пассажей и засекали в 6-луночные планшеты для экспериментальных процедур. Клетки PC-12 выращивали в среде DMEM, с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 2мМ L-глутамин, 100Ед/мл:100мкг/мл пенициллина/стрептомицина. Для клеток HL-1 флаконы были предварительно покрыты 0.00125% фибронектином в 0.02% желатине. В среду Claycomb Media™ были добавлены 0.1 mM норадреналин, 2мМ L-глутамин, 100 U/ml: 100μg/ml пенициллин/стрептомицин, and 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Отделение клеток от дна флакона производилось путем инкубирования клеточной культуры в 0,05% растворе Трипсин/EDTA в течение 5 минут после удаления инкубационной среды. Пассаж клеток производился на каждые третьи сутки в отношении 1:5.

Анализ жизнеспособности и пролиферации клеток. Жизнеспособность клеток определялась путем подсчета клеток при окрашивании трипановым синим. Клетки засекались в 6-луночные планшеты. После сбора клеток 50 мкл клеточной суспензии смешивалось с 50 мкл трипанового синего. Погибшие клетки окрашиваются в синий цвет. Подсчет живых и мертвых клеток производился в гемоцитометре. Жизнеспособность рассчитывалась как отношение живых клеток к общему количеству клеток.

МТТ-анализ. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 50 000 клеток / лунка для клеток PC-12 и 10 000 клеток / лунка для клеток HL-1. После экспериментальной процедуры к клеткам добавляли 10 мкл исходного раствора МТТ (5 мг тетразолиевого соли МТТ / мл) на лунку. После инкубации при 37 °С в течение 1 ч среду удаляли и метаболизированный МТТ-формаза растворяли в 100 мкл ДМСО (диметилсульфоксида). Измерения проводились в считывающем устройстве для микропланшетов на длине волны 550 нм. Показатель поглощения пропорционален количеству жизнеспособных клеток.

Вестерн-блоттинг. Активность изученных киназ зависит от степени их фосфорилирования/дефосфорилирования в специфических сайтах. Метод вестерн-блоттинга применялся для

определения содержания суммарного количества киназ и фосфорилированной их формы. Для получения образцов для анализа лизис клеток и экстракция белков производились по методу Лэммли в лизис-буфере. Равные количества проб смеси белков разделялись электрофорезом в 10% полиакриламидном геле с напряжением 150 В в течение 1 часа. Разделенные белки из геля переносились на нитроцеллюлозную мембрану методом танк-блоттинга с силой тока 0,4 А в течение 1 часа. Затем мембрана была блокирована в 5% растворе нежирного сухого молока в течение 1 часа. Специфические антитела к фосфорилированным киназам (Cell Signaling, Santa Cruz) добавлялись к раствору на ночь в условиях помешивания и температуре 4° С. После трехразового промывания мембрана инкубировалась с пероксидаза-меченными козыими анти-кроличьими вторичными антителами (Amersham Biosciences) в течение 1 часа. Затем мембрану промывали три раза, и комплекс антиген-антитело был визуализирован при помощи набора хемиллюминисценции. Уровень содержания фосфорилированных белков был стандартизирован путем повторного анализа мембраны с соответствующим суммарным антителом.

Эксперименты проводились в среде, не содержащей сыворотки для снижения фонового фосфорилирования киназ. В каждой серии эксперимента в одну из проб добавлялась сыворотка для контроля реактивности клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы «Ststistica 10» с подсчетом критерия Стьюдента. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В эксперименте выполняли обработку двух клеточных линий двумя лей-энкефалинами: даларгином и DADLE. Использовали следующие клеточные линии: иммортализованные кардиомиоциты HL-1 и клетки феохромоцитомы PC-12. Клеточные линии HL-1 и PC-12 были выбраны для экспериментов, поскольку они естественным образом экспрессируют дельта-опиоидные рецепторы.

Сначала мы проводили эксперименты на выживание клеток. В среде без добавления сыворотки обе клеточные линии показали снижение жизнеспособности клеток. Однократная обработка лей-энкефалином в различных концентрациях не увеличивала выживаемость клеток HL-1 и PC-12, когда период наблюдения длился 24 часа (рис. 1).

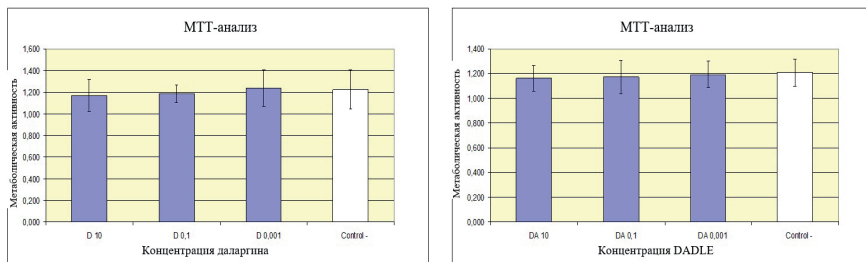


Рис. 1. Метаболическая активность клеток HL-1 cells на основании MTT-анализа в среде без сыворотки с добавлением даларгина и DADLE.

Другим экспериментом на выживание в стрессовых условиях было воздействие на клеточные линии 0,050 мкМ стауроспорина (STS) в течение 12 часов. Такое воздействие снижало жизнеспособность клеток до 60% от контроля. Предварительная обработка 0,5 ч DADLE 10 или 0,1 мкМ увеличивала жизнеспособность клеток PC-12 на 20% (рис. 2). В клетках HL-1 DADLE не проявлял значительного защитного эффекта. Даларгин не был эффективным в этом виде эксперимента в обеих клеточных линиях (рис. 2,3).

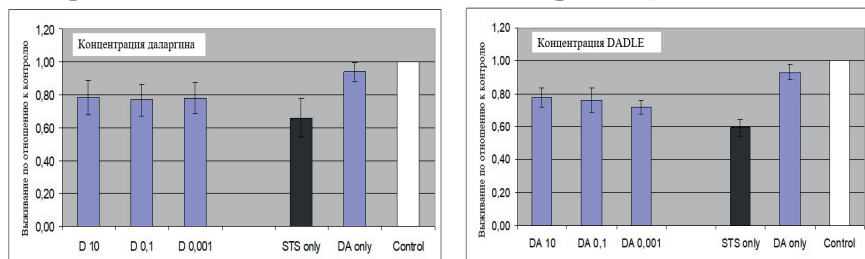


Рис. 2. Выживаемость клеток PC-12 в среде с 0,050 мкМ стауроспорина и добавлением даларгина и DADLE.

Фосфорилирование/активация митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) как нижестоящего элемента Raf каскада была изучена с помощью вестерн-блоттинга. Эффекты энкефалинов зависели от типа клеток: в клетках HL-1 активация ERK была вызвана 15-минутной обработкой 0,1 и 0,01 мкМ даларгина, но под действием DADLE происходило только незначительное повышение (рис. 4).

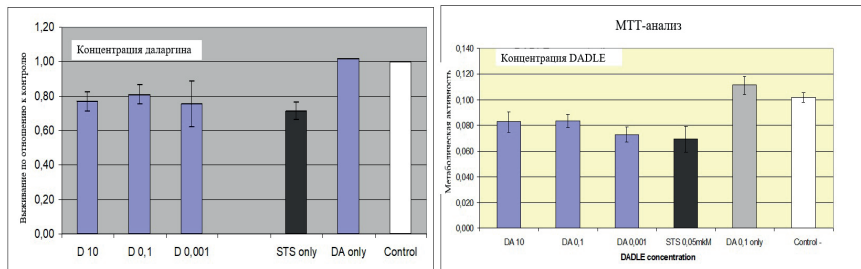


Рис. 3. Выживаемость клеток HL-1 в среде с 0,050 мкМ стауроспорина и добавлением даларгина и DADLE.

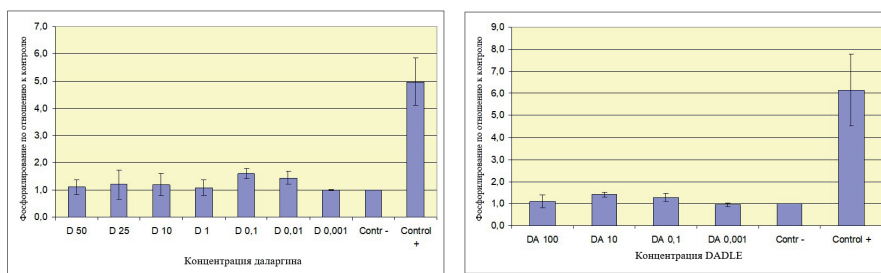


Рис. 4. Активность киназы ERK в клетках HL-1 после 15 минут инкубации с даларгином и DADLE.

В клетках PC-12 добавление даларгина не оказывало влияния на активность ERK. Но 0,001 мкМ DADLE после 15-минутной обработки клеток PC-12 вызывал повышение уровня pERK (рис. 5).

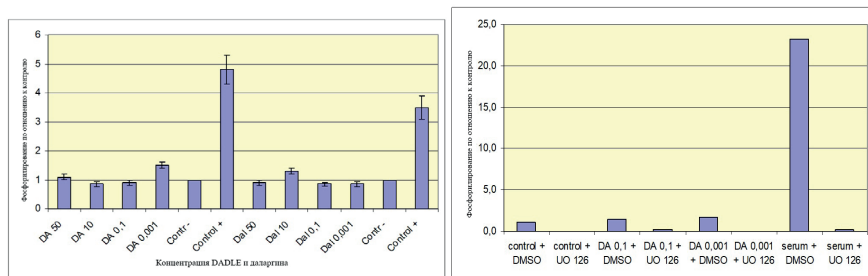


Рис. 5. Активность киназы ERK в клетках PC-12 после 15 минут инкубации с даларгином и DADLE.

Рис. 6. Активность киназы ERK в клетках PC-12 после 15 минут инкубации с DADLE и ингибитором UO126.

Различие в эффектах даларгина и DADLE может зависеть от разного сродства этих пептидов к дельта-опиоидным рецепторам. Также применение UO-126 (ингибитор MEK, MEK является сигнальным белком каскада RAF) предотвращало активацию ERK лей-энкефалинами (рис. 6). Обработка в течении 30 минут клеток HL-1 раствором 0,05 мкМ стауроспорина вызывала активацию ERK. 30-минутная предварительная обработка даларгином подавляла фосфорилирование этих белков, возвращая эти значения близко к контрольному уровню (рис. 7).

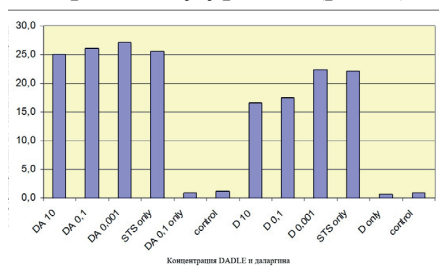


Рис. 7. Активность киназы ERK в клетках HL-1 с 30 минут пре-инкубацией энкефалинов перед стауроспориновым стрессом.

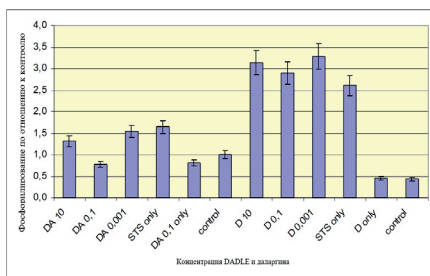


Рис. 8. Активность киназы ERK в клетках PC-12 с часовой пре-инкубацией энкефалинов перед стауроспориновым стрессом.

Обработка в течении 30 минут клеток PC-12 с 0,05 мкМ стауроспорина вызывала активацию ERK. Предварительная обработка DADLE 0,1 мкМ в течении часа оказывала аналогичный эффект (см. рис. 8).

Выводы

Обработка исследуемых клеток HL-1 и PC-12 энкефалинами способствовала активации сигнальных путей выживания MAPK. Предварительная обработка этих клеток энкефалинами перед стрессом, вызванным STS, повышает жизнеспособность клеток PC-12 и нормализацию активности сигнальных путей. Таким образом молекулярные эффекты лей-энкефалинов зависят от фонового состояния метаболизма и оксидантного стресса в клетке.

Литература

1. Schwindinger W. Heterotrimeric G-protein betagamma-dimers in growth and differentiation / W. Schwindinger, J. Robishaw // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20 – P. 1653-1660.

2. Zhang W. A novel function of Gα_i: mediation of extracellular signal-regulated kinase activation by opioid receptors in neural cells / W. Zhang, Z. Zhang, Y. Ni, Y. Wu. // *Neurochem.* - 2003. - Vol. 86 - P. 1213-1222.
3. Opioids are non-competitive inhibitors of nitric oxide synthase in T47D human breast cancer cells / M. Kampa, A. Hatzoglou, G. Notas, M. Niniraki. // *Cell Death Differ.* - 2001. - Vol. 8 - P. 943-952.
4. A critical role of neural-specific JNK3 for ischemic apoptosis / C. Y. Kuan, A. J. Whitmarsh, D. D. Yang [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2003. - Vol. 100 - P. 15184-15189.
5. Blagodarenko Y.A. Leu-enkephalin and kidney prostanoids are involved in regulation of apoptosis signal pathways at a hypertrophy of a sole kidney / Y.A. Blagodarenko // *FEBS Journal.* - 2005 - Vol. 272 - P. 321.
6. Mitochondrial calcium signalling in cell death / S. Leo, K. Bianchi, M. Brini, R. Rizzuto. // *Febs J.* - 2005. - Vol. 272 - P. 4013-4022.
7. Regulating cell survival by controlling cellular energy production: novel functions for ancient signaling pathways? / A. V. Kuznetsov, M. Janakiraman, R. Margreiter, J. Troppmair // *FEBS Lett.* - 2004 - Vol. 577 - P. 1-4.
8. Wellbrock C. The RAF proteins take centre stage / C. Wellbrock, M. Karasides, R. Marais // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2004 - Vol. 5 - P. 875-885.
9. Hanada M. Structure, regulation and function of PKB/AKT--a major therapeutic target / M. Hanada, J. Feng, B. A. Hemmings // *Biochim Biophys Acta.* - 2004 - Vol. 1697 - P. 3-16.

Резюме

Благодаренко Е.А. Влияние лей-энкефалинов на активность митогенаактивируемых протеинкиназ в культурах клеток.

Была изучена активация МАП киназы ERK в клетках HL-1 и PC-12 под действием лей-энкефалинов – далагина и DADLE. Виявлено, что лей-энкефалины влияют на фосфорилирование МАПК в клетках, использованных в исследовании. Обработка клеток энкефалином перед стрессовым воздействием STS повысила выживаемость клеток PC-12 и нормализовала активность изученных сигнальных путей.

Ключевые слова: МАПК, лей-энкефалины, клетки HL-1, PC-12, стресс

Summary

Blagodarenko E.A. Influence of leu-enkephalins at the activity of mitogen-activated protein kinases in cell cultures.

The activity of MAP kinase ERK was studied in HL-1 and PC-12 cells under the treatment of leu-enkephalins – Dalargin and DADLE. Leu-enkephalins were found to influence phosphorylation of MAPK in studied cells. Pretreatment of these cells by enkephalins before the stress, coursed by STS, increased the viability of PC-12 cells and normalisation of signal pathways activity.

Key words: MAPK, leu-enkephalin, HL-1 cells, PC-12 cells, stress.

Рецензент: к.мед.н., доц. И.В. Соловьева

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОЙ
ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ
И ЕЁ ИЗОФЕРМЕНТНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОНИОЗА В СОЧЕТАНИИ
С ВЕГЕТО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ
ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Г.В. Мякоткина, Я.А. Соцкая

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

За последние десятилетия заболеваемость хронической патологией печени, прежде всего хроническими гепатитами (ХГ), существенно увеличилась, как в России, так и в других странах СНГ [5, 9]. При этом практический опыт позволяет установить, что значительная часть больных, особенно в условиях экологически загрязненных регионов, в частности в крупном промышленном регионе Донбасса, страдает хронической патологией гепатобилиарной системы (ХПГБС) токсического генеза: как алкогольного, так и обусловленного негативным воздействием экологически вредных веществ (ксенобиотиков) на паренхиму печени [9, 11].

В силу значительных этиологических изменений и расширений спектра вредно действующих факторов на организм человека, болезни органов дыхания составляют одну из актуальных проблем профессиональной патологии [1]. Несмотря на улучшение условий труда, ежегодно регистрируются новые случаи пылевых заболеваний легких, при этом доминирующим является именно пневмокониоз, регистрирующийся у работников угледобывающей промышленности [3, 4, 6]. Уровень заболеваемости шахтеров пневмокониозом остается высоким во всех странах мира, в том числе и в сфере угольной промышленности региона Донбасса, вызывая значительные экономические убытки [7].

Второе место по частоте в структуре профессиональной патологии занимает вегето-сенсорная полинейропатия (ВСП) [8]. Ее клини-

ческая картина характеризуется полиморфностью симптомов с преимуществом сосудистых, сенсорных, моторных и трофических.

В ряде исследований установлено, что у больных с ХПГБС имеют место четко выраженные нарушения со стороны ферментных систем, в частности, угнетение показателей общей активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра [12]. Поэтому мы считали целесообразным изучить характер и выраженность изменений со стороны активности сывороточной ЛДГ и ее изоферментного состава у больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП.

Цель работы - изучить активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП под влиянием комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 108 пациентов мужского пола с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП. Возраст обследованных составил 30-59 лет. Все пациенты были поделены на две равные группы – основную – 54 чел. (50%) и сопоставления – 54 чел. (50%), с учетом рандомизации по возрасту и частоте обострений ХПГБС. Все обследованные работают в условиях шахтного производства в течение 10 и более лет, а также проживают в условиях промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что, безусловно, негативно влияет на состояние их здоровья [7].

Диагноз ХПГБС был выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями гастроэнтерологической ассоциации РФ и Российского общества по изучению печени, учитывая данные анамнеза болезни и жизни, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Сонографический метод позволил определить диффузную гиперэхогенность паренхимы, ее неоднородность и нечеткость сосудистого рисунка. Неинвазивную оценку степени фиброза печени проводили, используя аппарат «FibroScan», где зачастую определяли умеренную стадию фиброза от F1 до F2 [5]. В процессе обследования исключали пациентов с наличием в крови положительных маркеров HCV, HBV, HDV-инфекции методом ПЦР; аутоиммунный гепатит; цирроз печени.

На основании комплексного анализа клинических, анамnestических, объективных данных, подтвержденных результатами рентгенологического и спирографического исследований, а также учитывая данные профмаршрута и санитарно - гигиенической

характеристики условий труда, пациентам был выставлен диагноз - пневмокониоз [13]. ВСП подтверждали путем исследования периферического кровообращения (реовазография, термография).

Пациенты обеих групп на фоне диеты №5 получали стандартное лечение, включающее дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды), сорбенты, антиоксиданты. Пациенты основной группы, по нашей инициативе, дополнительно получали комбинированный гепатопротектор фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день первые 2 недели, а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30-40 дней, а также комбинированный цитопротектор цитофлавин по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 дней с целью антиоксидантной и метаболической терапии.

Для достижения цели исследования мы изучали показатели активности фермента лактатдегидрогенезы (ЛДГ общ, мкмоль/л·час), с подробным исследованием концентрации его фракций (ЛДГ_{1+2'}, ЛДГ_{3'}, ЛДГ₄₊₅ в %) [2]. Для полноценной оценки энергетического метаболизма, обследованные больные были распределены на группы методом случайной выборки с использованием таблицы случайных чисел, с помощью Excel.

Статистическую обработку полученного в ходе исследования цифрового материала, осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3200+ путем одно - и многофакторного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5).

Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения большинство обследованных нами больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, повышенную утомляемость, снижение эмоционального тонуса, боли и парестезии в руках, отдышку при физической нагрузке, кашель, преимущественно по утрам, со скудным количеством мокроты, снижение аппетита, периодический незначительный дискомфорт и чувство «тяжести» в области правого подреберья, горечь или металлический привкус во рту время от времени.

При объективном обследовании до начала лечения мы наблюдали наличие умеренно выраженной пальмарной эритемы, матовости ногтевых пластинок, цианоза, телеангиоэктазий, незначительную субиктеричность склер более, чем у половины пациентов, гепатомегалию различной степени выраженности, чувствитель-

ность печеночного края при пальпации. В целом данная клиническая картина соответствовала обострению патологического процесса в гепатобилиарной системе (ГБС).

При проведении специального биохимического исследования больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП было установлено, что на момент начала проведения терапевтических мероприятий у обследованных лиц отмечалась четкая тенденция к повышению общей активности ЛДГ в сыворотке крови и определенные изменения ее изоферментного спектра, которые заключались в увеличении как относительного, так и абсолютного уровня активности «промежуточной» фракции ЛДГ₃ и суммы «анаэробных» (катодных) фракций ЛДГ₄₊₅ при уменьшении суммы активности «аэробных» (анодных) фракций ЛДГ₁₊₂ (табл. 1).

Таблица 1

Активность ЛДГ и её изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП до начала лечения (M±m)

Активность ЛДГ и её изоферментов	Группы больных		Р
	основная (n=54)	сопоставления (n=54)	
ЛДГ _{общ.} (мкмоль/л с)	2,61±0,08	2,59±0,06	>0,05
	Норма ЛДГ _{общ.} (2,11±0,06) мкмоль/л с		
(%)	41,4±1,5	42,1±1,3	>0,05
	Норма (77,5±2,3) %		
ЛДГ ₁₊₂ (мкмоль/л с)	1,08±0,04	1,09±0,06	>0,05
	Норма (1,64±0,05) мкмоль/л с		
(%)	47,1±1,6	46,7±1,8	>0,05
	Норма (16,2±1,1) %		
ЛДГ ₃ (мкмоль/л с)	1,23±0,03	1,21±0,06	>0,05
	Норма (0,34±0,02) мкмоль/л с		
(%)	11,5±1,2	11,2±1,8	>0,05
	Норма (6,3±0,4) %		
ЛДГ ₄₊₅ (мкмоль/л с)	0,30±0,03	0,29±0,04	>0,05
	Норма (0,13±0,01) мкмоль/л с		

В целом характер проанализированных показателей изоферментного спектра ЛДГ свидетельствовал о типичных изменениях со

стороны энергетического метаболизма у обследованных больных, а именно о разобщении процесса окислительного фосфорилирования и переключении энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза [12].

Анализ изоферментного спектра ЛДГ показал, что сдвиги показателей заключались, прежде всего, в увеличении как относительной, так и абсолютной активности ферментов ЛДГ₄₊₅, так называемых анаэробных „печеночных“ фракций, повышение активности которых считают характерным для гипоксических состояний и, в частности хронической патологии печени. Так, сумма «аэробных» (анодных) фракций ЛДГ₁₊₂ до начала лечения была снижена: в основной группе пациентов относительный показатель был в среднем в 1,87 раза ниже нормы и равнялся при этом $41,4 \pm 1,5\%$, а в абсолютном значении – в среднем в 1,52 раза, составляя $1,08 \pm 0,04$ мкмоль/л·с. В группе сопоставления активность ЛДГ₁₊₂ до начала лечения была снижена в процентном отношении в среднем в 1,84 раза и в абсолютном соотношении – в среднем в 1,5 раза. Относительная активность «промежуточной» фракции ЛДГ – изофермента ЛДГ₃ была повышена в среднем в 2,91 раза относительно нормы в основной группе и в среднем в 2,88 раза в группе сопоставления; в абсолютном отношении - было увеличено в 3,6 раза относительно нормы у лиц основной группы; у пациентов группы сопоставления - в 3,56 раза. Абсолютное содержание «анаэробных» (катодных) фракций ЛДГ₄₊₅ до начала лечения было повышено относительно нормы в основной группе пациентов в среднем в 2,31 раза, а в группе сопоставления – в среднем в 2,23 раза.

При комплексном лечении с использованием подобранной нами комбинации препаратов (фосфоглив и цитофлавин) большинство больных основной группы уже спустя неделю от начала комплексной терапии отмечали существенное улучшение общего самочувствия, нормализацию аппетита. Объективно через 10 - 14 дней от начала лечения субиктеричность склер практически не отмечалась или была незначительной, также была отмечена тенденция к нормализации размеров печени.

В группе сопоставления мы также наблюдали положительную динамику, однако менее активную: жалобы на недомогание, общую слабость, повышенную утомляемость, периодические диспепсические расстройства и горечь во рту продолжали сохраняться

спустя 2 недели после начала общепринятой терапии, регресс субиктеричности и гепатомегалии по длительности был дольше - в среднем на неделю, относительно больных основной группы.

На момент завершения лечения у лиц основной группы, которые дополнительно получали фосфоглив и цитофлавин, отмечалась практически полная нормализация изученных показателей метаболического гомеостаза, в то время как у больных группы сопоставления, несмотря на положительную динамику, нормализации изученных показателей не было достигнуто. Полученные данные обобщены в таблице 2.

Таблица 2

Активность ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП после завершения лечения (M±m)

Активность ЛДГ и её изоферментов	Группы больных		Р
	основная (n=54)	сопоставления (n=54)	
ЛДГ _{общ.} (мкмоль/л с)	2,13±0,07	2,49±0,06*	>0,05
	Норма ЛДГ _{заг.} (2,11±0,06) мкмоль/л с		
ЛДГ ₁₊₂ (%)	75,1±1,5	57,0±1,3	>0,05
	Норма (77,5±2,3) %		
ЛДГ ₁₊₂ (мкмоль/л с)	1,60±0,04	1,42±0,06	>0,05
	Норма (1,64±0,05) мкмоль/л с		
ЛДГ ₃ (%)	17,8±1,6	34,1±1,8	>0,05
	Норма (16,2±1,1) %		
ЛДГ ₃ (мкмоль/л с)	0,38±0,03	0,85±0,06	>0,05
	Норма (0,34±0,02) мкмоль/л с		
ЛДГ ₄₊₅ (%)	7,0±1,2	8,8±0,6	>0,05
	Норма (6,3±0,4) %		
ЛДГ ₄₊₅ (мкмоль/л с)	0,15±0,03	0,22±0,04	>0,05
	Норма (0,13±0,01) мкмоль/л с		

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что включение комбинации препаратов, состоящей из фосфоглива и ци-

тофлавина, в комплекс амбулаторного лечения больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП положительно влияет на состояние энергетического метаболизма, а именно способствует восстановлению ЛДГ в сыворотке крови и нормализации её изоферментного спектра. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным включение данной комбинации препаратов в комплекс лечебных средств патогенетической терапии у больных с ХПГБС на фоне пневмокониоза с ВСП.

Литература

1. Андриенко, Л.А. Патогенетическое обоснование риска развития профессиональных заболеваний легких при воздействии пылевого фактора: дисс... канд. мед.наук / Л.А. Андриенко. – Новосибирск, 2014. – 121 с.
2. Берестовская, В.С. Методы определения активности лактатдегидрогеназы / В.С. Берестовская // Лабораторная диагностика. – 2008. – № 1. – С. 17-21.
3. Боева, С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция: дис... канд. мед. наук. / С.С. Боева. – Донецк, 2010. – 153 с.
4. Будаи, Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких: дис... канд. мед.наук / Д.С. Будаи. – Самара, 2017. – 200 с.
5. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2015. – 38 с.
6. Илькович, М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М.М. Илькович. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. – 560 с.
7. Киреева, И.С. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
8. Распространенность и клинко – нейрофизиологическая характеристика болевого синдрома верхних конечностей у горнорабочих виброопасных профессий и больных вибрационной болезнью при воздействии локальной вибрации в сочетании с физическими перегрузками и охлаждающим микроклиматом: дис...канд. мед.наук. / И.П. Кривцова. – Екатеринбург, 2016. – 192 с.
9. Малеев, В.В. Вопросы гепатологии / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов. – СПб.: SpecLit; 2016. – 367 с.
10. Мендиякова, Е.В. Оценка показателей спирометрии при пневмокониозе у работников угледобывающей промышленности Кемеровской области / Е.В. Мендиякова, В.А. Семенихин, О.В. Одинцева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3. – С. 57-61.

11. Полунина, Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики / Т.Е. Полунина. - М., 2014. - 32 с.

12. Соснин, Д.Ю. Активность каталазы и лактатдегидрогеназы желчи у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей / Д.Ю. Соснин, Н.А. Зуборева // Пермский медицинский журнал. - 2010. - № 4. - С. 88 - 94.

13. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З.Р. Айсанов // РМЖ. - 2014. - № 5. - С. 331-346.

Резюме

Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. Оценка активности сывороточной лактатдегидрогеназы и её изоферментного спектра у больных с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне пневмокониоза в сочетании с вегето-сенсорной полинейропатией под влиянием комплексной терапии.

Представлены результаты проведенного лечения 108 пациентов с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне пневмокониоза с вегето-сенсорной полинейропатией, одна группа из которых получала общепринятое лечение, вторая – дополнительно гепатопротектор на основе фосфолипидов и глицирризиновой кислоты (фосфоглив) и комбинированным метаболическим препаратом (цитофлавин). До и после курса терапии определяли активность внутриклеточного гликолитического фермента лактатдегидрогеназы и концентрацию его основных фракций. Результаты позволили установить, что включение в общепринятую схему лечения предложенной комбинации препаратов способствовало более быстрой нормализации дисбаланса изоферментной активности, что указывало на угнетение процесса тканевой деструкции.

Ключевые слова: хроническая патология гепатобилиарной системы, пневмокониоз, вегето-сенсорная полинейропатия, лактатдегидрогеназа, изоферментный спектр.

Summary

Makhotkina G. V., Sotskaya J. A. Assessment of lactate dehydrogenase activity and its isoenzyme spectrum in patients with chronic pathology of the hepatobiliary system on the background of pneumoconiosis in combination with vegetative-sensory polyneuropathy under the influence of complement therapy.

There are results of the treatment of 108 patients with chronic pathology of the hepatobiliary system with pneumoconiosis and vegetative-sensory polyneuropathy, one group of whom received conventional treatment, the second group an additional received hepatoprotector based on phospholipids and glycyrrhizic acid (phosphogliv) and a combined metabolic drug (cytoflavin). Before and after the course of therapy, the activity of the intracellular glycolytic enzyme lactate dehydrogenase and the concentration of its main fractions were determined. The results allowed us to establish that the inclusion of the proposed combination of drugs in the generally accepted treatment regimen contributed to a faster normalization of the imbalance of isoenzyme activity, which indicated that the process of tissue destruction was inhibited.

Key words: chronic pathology of the hepatobiliary system, pneumoconiosis, vegetative-sensory polyneuropathy, lactate dehydrogenase, isoenzyme spectrum.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С
НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ
С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ****А.Ю. Пустовой***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

В настоящее время большое внимание привлекает патология печени невирусной этиологии – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая объединяет в себе стеатоз печени (СП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1, 9]. Заболеваемость НАЖБП в общей популяции западных стран составляет от 20% до 40% случаев и может быть основной причиной криптогенного цирроза печени [14]. В современных условиях НАСГ становится ведущим по частоте встречаемости хроническим диффузным поражением печени после хронических гепатитов вирусного генеза [10, 13-14]. Черепно-мозговая травма, в свою очередь, является одной из главных причин инвалидизации и смертности населения, особенно молодых людей. [3,6] Выявлено, что при НАСГ значительно повышена чувствительность гепатоцитов к токсическому действию метаболитов перекисного окисления липидов, с тенденцией к формированию выраженного дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ [5, 7-8]. Наибольшие метаболические нарушения данной направленности происходят при взаимном патогенетическом отягощении неалкогольного стеатогепатита и черепно-мозговой травмы [2, 4].

Целью данной работы является исследование содержания в сыворотке крови промежуточных метаболитов ПОЛ – диеновых конъюгат (ДК) и конечных метаболитов – малонового диальдегида (МДА), и активности ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД, а также изучение динамики коэффициента ПОЛ/АОЗ. Полученные данные целесообразно в перспективе использовать с целью оптимизации комплексного лечения больных с коморбидной патологией НАСГ в сочетании с ЧМТ. [12, 16].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 140 больных, проходивших лечение в Луганской республиканской клинической больнице с ЧМТ различной степени тяжести. Среди наблюдаемых пациентов было 104 мужчины, 36 женщин. Возраст пациентов колебался от 18 до 63 лет. Общее состояние больных в 7,9% случаев (11 человек) было расценено как легкое, в 55,7% случаев (78 человек) как среднетяжелое, в 32,1% случаев (45 человек) как тяжелое, и в 4,3% случаев (6 человек) как крайне тяжелое. Группу референтной нормы составили 48 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 18 по 50 лет (средний возраст $42,4 \pm 2,2$ года), в том числе 31 мужчина и 16 женщин. Исследование ПОЛ/АОЗ проводилось в различные временные периоды – при поступлении в стационар, на 5-й день пребывания в отделении и при выписке из стационара. Определение ДК ненасыщенных высших жирных кислот осуществляли в сыворотке крови по Стальной И.Д. Определение МДА в сыворотке крови проводили по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. Данные показатели выражали в мкмоль на литр. Активность каталазы изучали по Королук М.А. и соавт. Активность СОД в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [11, 15]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода вариационной статистики и определения достоверности различий по Стьюденту. Статистическую обработку выполняли на компьютере IBM Pentium-IV пакетом Microsoft Excel [17-20].

Полученные результаты и их обсуждение

Установлено, что изменения показателей ПОЛ/АОЗ при коморбидной патологии НАСГ и ЧМТ имеют патогенетически взаимоотношающийся характер. Уровень изменения данных метболических показателей коррелируют со степенью тяжести ЧМТ в сочетании с НАСГ. Как следует из приведенных в табл. 1. данных, содержание в сыворотке крови промежуточных (ДК) и конечных (МДА) метаболитов ПОЛ при поступлении больных с НАСГ в сочетании с черепно-мозговой травмой было увеличено, не зависимо от тяжести травмы. Однако, наиболее значительные изменения активности ПОЛ имели место у пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени, менее выраженные – у пациентов с травмой средней степени тяжести, тогда как наименее значительные негативные сдвиги активности ПОЛ наблюдались у пациентов с черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести.

Состояние ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в сыворотке крови больных с НАСГ в сочетании с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести.

Показатели	Референтная норма n=48	При поступлении в стационар	На 5-й день пребывания в стационаре	При выписке из стационара
Лёгкая степень тяжести (n=101)				
ДК, мкмоль/л	5,4±0,2	6,1±0,2*	5,9±0,14*	5,3±0,13
МДА, мкмоль/л	4,2±0,1	4,6±0,14*	4,4±0,13	4,1±0,12
Каталаза, мкат/ч*л	12,7±0,4	14,2±0,4*	13,6±0,4	12,9±0,35
СОД, МЕ/мгНб	6,5±0,3	7,6±0,2*	7,1±0,2	6,6±0,2
К, у.е.	0,5±0,03	0,49±0,02	0,50±0,015	0,48±0,014
Средняя степень тяжести (n=17)				
ДК, мкмоль/л	5,4±0,2	6,9±0,2***	6,2±0,18**	5,9±0,17
МДА, мкмоль/л	4,2±0,1	5,3±0,16***	4,8±0,14***	4,3±0,12
Каталаза, мкат/ч*л	12,7±0,4	14,6±0,44***	14,2±0,42**	13,2±0,39
СОД, МЕ/мгНб	6,5±0,3	7,9±0,24***	7,4±0,22*	6,9±0,2
К, у.е.	0,5±0,03	0,54±0,015	0,51±0,15	0,51±0,015
Тяжёлая степень (n=22)				
ДК, мкмоль/л	5,4±0,2	7,5±0,23***	7,0±0,21***	6,2±0,19**
МДА, мкмоль/л	4,2±0,1	5,6±0,17***	5,2±0,16***	4,7±0,14*
Каталаза, мкат/ч*л	12,7±0,4	15,4±0,46***	14,2±0,43*	13,7±0,41
СОД, МЕ/мгНб	6,5±0,3	8,2±0,25***	7,4±0,22*	7,0±0,21
К, у.е.	0,5±0,03	0,56±0,017	0,56±0,017	0,53±0,016

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем референтной нормы.

Сходная направленность сдвигов наблюдалась и в отношении активности ферментов системы АОЗ. Как оказалось, в остром периоде заболевания (поступление пострадавших в стационар) активность каталазы и СОД сыворотке крови наблюдаемых пациентов существенно превышала соответствующие показатели референтной нормы, независимо от степени тяжести травмы. Вместе с тем, наиболее значительное повышение активности каталазы и СОД имело место у пациентов с НАСГ в сочетании с черепно-мозговой травмой тяжелой степени, менее значительное – при травме средней степени тяжести, тогда как при травме легкой степени тяжести подъем активности каталазы и СОД был наименьшим.

Следует также отметить, что повышение активностей ПОЛ и ферментативной системы АОЗ при всех степенях тяжести черепно-мозговой травмы происходит равнозначно, в связи с чем баланс в системе ПОЛ/АОЗ существенно не изменялся, о чем свидетельствовали соответствующие показатели коэффициента К, характеризующего соотношение активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ.

Нарушения активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ сохранялись и на 5-й день пребывания больных в стационаре, однако выявленные нарушения со стороны указанных метаболических систем были менее значительные, чем это наблюдалось при поступлении в стационар. При этом угасание выявленных нарушений ПОЛ и системы АОЗ соотносилось со степенью тяжести черепно-мозговой травмы. А именно, при травме легкой степени тяжести, на 5-й день пребывания в стационаре подавляющее большинство изучаемых показателей не имели существенных различий с референтной нормой, тогда как при травме средней и тяжелой степени тяжести, изучаемые показатели ПОЛ и АОЗ, оставаясь существенно измененными, имели направленность к уменьшению, что было наиболее выражено у пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести.

К моменту выписки из стационара активность ПОЛ и ферментативной системы АОЗ приходила к норме в группах пациентов, имевших черепно-мозговые травмы легкой и средней степени тяжести, тогда как у пациентов с тяжелой степенью травмы полной нормализации активности ПОЛ не наблюдалось.

Более детальный анализ результатов исследования, приведенных в таблице 1, позволил отметить следующее. При легкой степени тяжести черепно-мозговой травмы в сочетании с НАСГ concentra-

ция ДК в сыворотке крови при поступлении больных в стационар была выше аналогичного показателя референтной нормы в 1,13 раза, а концентрация МДА – выше в 1,1 раза. В тоже время, активности каталазы и СОД у этих же пациентов превысили уровни референтной нормы в 1,12 и в 1,17 раза, соответственно. Во всех случаях сравнения $p < 0,05$. Коэффициент К при этом составил в среднем $0,49 \pm 0,02$ у. ед., против $0,5 \pm 0,03$ у. ед. для референтной нормы, что статистически значимой разницы не имело.

Наряду с этим, у пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени в сочетании с НАСГ тяжести при поступлении в стационар кратность увеличения концентрации ДК в сыворотке крови относительно референтной нормы составила 1,28 раза, МДА-1,26 раза, а активности каталазы и СОД были увеличены соответственно в 1,15 и в 1,22 раза (во всех сопоставлениях $p < 0,001$). Коэффициент «К» для данной группы пациентов при поступлении в стационар составил, в среднем, $0,54 \pm 0,015$ у.ед., что несущественно превысило соответствующий показатель референтной нормы.

Еще более значительные изменения изучаемых показателей ПОЛ и ферментативной системы АОЗ при поступлении в стационар наблюдали у больных с черепно-мозговой травмой тяжелой степени.

Как оказалось, у данного контингента пациентов содержание ДК в сыворотке крови оказалось выше референтной нормы в 1,39 раза, а содержание МДА – выше в 1,33 раза ($p < 0,001$ в обоих сравнениях). В тоже время, активность каталазы в сыворотке крови превысила референтную норму в 1,21 раза, а СОД – в 1,26 раза ($p < 0,001$ в обоих сопоставлениях). Коэффициент «К» при этом составил $0,56 \pm 0,017$ у.ед., что превысило показатель референтной нормы в 1,12 раза, однако, выявленное увеличение не являлось статистически значимым, и было расценено, как тенденция к преобладанию активности ПОЛ над активностью ферментативной системы АОЗ.

Таким образом, в остром периоде черепно-мозговой травмы в сочетании с НАСГ (поступление пострадавших в стационар) имеет место активация ПОЛ и ферментативной системы АОЗ, о чем свидетельствуют повышенные концентрации в крови больных метаболитов ПОЛ – ДК и МДА, а также происходит увеличение активности ключевых ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД. Указанные нарушения прогрессивно увеличиваются по мере нарастания степени тяжести черепно-мозговой травмы. Наиболее

значительные негативные изменения ПОЛ и ферментативной системы АОЗ имеют место при черепно-мозговой травме тяжелой степени тяжести, умеренные – при травме средней степени тяжести, и наименьшие – при травме легкой степени тяжести.

На 5-й день после возникновения черепно-мозговой травмы активность ПОЛ и активность ферментативной системы АОЗ в сыворотке крови пострадавших заметно снижались.

Так, у пациентов, имевших черепно-мозговую травму легкой степени тяжести в сочетании с НАСГ, на 5-й день болезни концентрация ДК снизилась, против его исходного уровня в 1,03 раза, а МДА – в 1,05 раза. Для активностей каталазы и СОД подобные степени снижения составили 1,07 раза в обоих случаях. При этом, только содержание ДК существенно (в 1,09 раза) превышало аналогичную референтную норму ($p < 0,05$). Коэффициент «К» для данной группы пациентов соответствовал показателю референтной нормы.

В тоже время, у пациентов, имевших черепно-мозговую травму средней степени тяжести в сочетании с НАСГ, к 5-му дню пребывания в стационаре концентрация ДК в сыворотке крови, снизившись против исходного уровня в 1,11 раза, оставалась в 1,15 раза выше аналогичного показателя референтной нормы ($p < 0,05$ для последнего сравнения). Подобные степени изменения для МДА составили соответственно 1,10 и 1,14 раза, для каталазы – 1,03 и 1,12 раза, а для СОД – 1,07 и 1,14 раза. То есть, показатели ПОЛ, и активности ферментативной системы АОЗ на 5-й день болезни у пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести на фоне проводимой терапии не нормализовались. Вместе с тем, коэффициент «К» для данной группы пациентов, в указанной временной точке исследования, находился в пределах референтной нормы.

Наиболее существенные остаточные изменения активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ на 5-й день болезни наблюдались у пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени тяжести в сочетании с НАСГ. Так, к указанному сроку концентрация ДК в сыворотке крови указанных больных, составляя в среднем $7,0 \pm 0,21$ мкмоль/л, была ниже своего исходного уровня в 1,07 раза и в 1,29 раза оставалась выше показателя референтной нормы ($p < 0,001$ в последнем сравнении). Для МДА подобные кратности различий составили 1,08 и 1,24 раза, для каталазы – 1,08 в обоих случаях, а для СОД – 1,11 и 1,14 раза, соответственно. В целом,

все изучаемые показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ у данного контингента больных к 5-му дню заболевания достоверно превышали соответствующие показатели референтной нормы, при сохранении коэффициента «К» на исходном уровне ($0,56 \pm 0,017$ у. ед.). То есть, при имеющей место позитивной динамике изменений ПОЛ и системы АОЗ у данного контингента больных, нарушения указанных метаболических систем оставались наибольшими, по сравнению с таковыми у пациентов с более легкими вариантами черепно-мозговой травмы.

Исследование активности ПОЛ и системы АОЗ в сыворотке крови наблюдаемых пациентов при выписке их из стационара показало, что у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму легкой степени тяжести в сочетании с НАСГ наступала полная нормализация всех изучаемых показателей. У пациентов после травмы средней степени тяжести в сочетании с НАСГ также имело место существенное улучшение показателей ПОЛ и системы АОЗ, однако, все изучаемые показатели находились у верхней границы референтной нормы, что указывало на неполную их нормализацию и на незавершенность патологического процесса.

Наибольшие остаточные изменения показателей ПОЛ и ферментативной системы АОЗ наблюдались у пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму в сочетании с НАСГ. У данного контингента реконвалесцентов при выписке из стационара концентрация ДК составила в среднем $6,2 \pm 0,19$ мкмоль/л, что было в 1,21 раза ниже исходного уровня, но оставалось в 1,15 раза выше аналогичного показателя референтной нормы ($p < 0,01$ в обоих сравнениях). Подобные степени изменений для МДА составили 1,19 и 1,12 раза, соответственно ($p < 0,05$ для обоих сопоставлений). В тоже время, активности каталазы и СОД у данного контингента пациентов существенно не отличались от соответствующих показателей референтной нормы, превышая таковые в 1,08 раза в обоих случаях ($p > 0,05$). Коэффициент К при этом составлял $0,53 \pm 0,016$ у. ед., против $0,51 \pm 0,015$ у. ед. и $0,48 \pm 0,014$ у. ед. в группах пациентов с черепно-мозговыми травмами средней и легкой степени тяжести, соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях сравнения).

Выводы

1. Таким образом, анализ полученные данные позволяют утверждать, что возникновение черепно-мозговой травмы в соче-

тании с НАСГ сопровождается активацией ПОЛ и ферментативной системы АОЗ, о чем свидетельствуют увеличенные в сыворотке крови травмированных концентрации метаболитов ПОЛ – ДК и МДА, а также повышение в сыворотке крови активности ключевых ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД.

2. Степень увеличения показателей ПОЛ и АОЗ возрастает по мере повышения степени тяжести травмы на фоне НАСГ, наибольшие негативные сдвиги ПОЛ и системы АОЗ имеют место при черепно-мозговой травме тяжелой степени.

3. Нарушения пероксидации липидов и ферментативной системы АОЗ у травмированных пациентов являются наибольшими в остром периоде болезни (при поступлении в стационар), уменьшаются к 5-му дню пребывания в стационаре, и становятся минимальными к моменту выписки из стационара.

4. Наибольшие остаточные изменения активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ наблюдаются у лиц, имевших черепно-мозговую травму тяжелой степени в сочетании с НАСГ.

Литература

1. Анализ показателей антропометрии, активности ферментов плазмы крови и липидограммы у пациентов со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом / А.Л. Коркин, В.В. Шелестюк // Научный медицинский вестник Югры. - 2018. - № 1 (15). - С. 4-7.
2. Ельский В.Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, А.М. Кардаш, Г.А. Городник; под. ред. В.И.Черния. - Донецк: Изд-во ДГМУ, 2014. - 200 с.
3. Клиническая неврология. В трех томах. – Т. III: Основы нейрохирургии / Под редакцией А.Н. Коновалова . – М.: Медицина, 2014. – 600 с.
4. Курсов С.В. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / С.В. Курсов, Н.В. Лизогуб, С.Н. Скороплет // Медицина неотлож. состояний. – 2008. - №32 (15). - С.44–49.
5. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей / В.В. Лебедев, В.В. Крылов. - М.: Медицина, 2010. - 568 с.
6. Курако Ю.Л. Легкая закрытая черепно-мозговая травма / Ю.Л. Курако, В.В. Букина. – К.: Здоровье, 2009. – 160 с.
7. Нейротравма: актуальные рекомендации / A.I.R. Maas, M. Dearden, F. Servadei [et al.] // Медицина неотложных состояний. - 2008. - №2(15). - С.132-140.
8. Нейротравматология. Справочник / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана. – Москва: Вазар-ферро, 2004. – 415 с.

9. Некоторые аспекты ведения больных с неалкогольным стеатогепатитом / С.А. Мендель, А.В. Яценко, А.В. Русских, Л.А. Конькова // *Медицинский вестник МВД*. - 2017. - № 1 (86). - С. 41-45.
10. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного иалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // *Практикующий врач*. - 2015. - Т. 4. № 1 (13). - С. 46-52.
11. Основы нейрохирургии / Э.Пастор – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 2015. - 278с.
12. Практическая нейрохирургия / Под редакцией Б.В.Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2012. – 648 с.
13. Ранняя диагностика печеночно-клеточного повреждения и воспаления при неалкогольном стеатогепатите слабой активности / О.П. Дуданова, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова, Н.А. Ларина // *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. - 2018. - № 2. - С. 15-20.
14. Способ лечения больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома / Некрасова А.С., Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г. Патент на изобретение RU 2595815 C1, 27.08.2016.
15. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи / Е.Г. Педаченко, И.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. - Киев: ВИПОЛ, 2009. - 276 с.
16. Черепно-мозговая травма / М.Г.Дралюк, Н.С.Дралюк – Ростов-на-Дону: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2016. – 192 с.
17. Brain concussion / E.P. Pälvimäki, J. Siironen, J. Pohjola, J. Hernesniemi // *Diodesim*. – 2011. – Vol. 127(21) – P. 2303-2307.
18. Early and delayed CT findings in patients with mild-to-moderate head trauma / S. Dalbayrak, S. Gumustas, A. Bal, G. Akansel // *Turk Neurosurg*. – 2011. – Vol. 21 (4). – P. 591-598.
19. McCrory P. Second impact syndrome or cerebral swelling after sporting head injury / P.McCrory, G. Davis, M. Makdissi // *Curr Sports Med Rep*. – 2012. – Vol. 11(1). – P. 21-23.
20. Slovarp L. The effect of traumatic brain injury on sustained attention and working memory / L. Slovarp, T. Azuma, L. Lapointe // *Brain Inj*. – 2012. – - Vol. 26(1). – P. 48-57.

Резюме

Пустовой А.Ю. Метаболические нарушения системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с черепно-мозговой травмой.

Целью данной работы является исследование содержания в сыворотке крови больных с НАСГ в сочетании с ЧМТ промежуточных метаболитов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и конечных метаболитов – малонового диальдегида (МДА), и активности ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД, а также изу-

чение динамики коэффициента ПОЛ/АОЗ. Было установлено, что изменения показателей ПОЛ/АОЗ при коморбидной патологии НАСГ и ЧМТ имеют патогенетически взаимоотгощающий характер. Уровень изменения данных метболических показателей коррелируют со степенью тяжести ЧМТ в сочетании с НАСГ. Полученные данные позволяют утверждать, что возникновение черепно-мозговой травмы в сочетании с НАСГ сопровождается активацией ПОЛ и ферментативной системы АОЗ, о чем свидетельствуют увеличенные в сыворотке крови травмированных концентрации метаболитов ПОЛ – ДК и МДА, а также повышение в сыворотке крови активности ключевых ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД. Степень увеличения показателей ПОЛ и АОЗ возрастает по мере повышения степени тяжести травмы на фоне НАСГ, наибольшие негативные сдвиги ПОЛ и системы АОЗ имеют место при черепно-мозговой травме тяжелой степени. Нарушения пероксидации липидов и ферментативной системы АОЗ у травмированных пациентов являются наибольшими в остром периоде болезни (при поступлении в стационар), уменьшаются к 5-му дню пребывания в стационаре, и становятся минимальными к моменту выписки из стационара. Наибольшие остаточные изменения активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ наблюдаются у лиц, имевших черепно-мозговую травму тяжелой степени в сочетании с НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, черепно-мозговая травма, метаболитические нарушения, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Summary

Pustovoy A.Yu. *Metabolic disorders in the system POL/AOP at patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with traumatic brain injury.*

The goal of this work is investigation of metabolites of lipids peroxidation (LPO) - diene conjugates (DC) and malonic dialdehyde (MDA), and activity of enzymes of antioxidant protection system (APS) - catalase and superoxide dismutase (SOD), and dynamic of ratio of LPO/APS. Acquired data can be used for optimization of complex treatment of patients with NASH and TBI. It was established, that changes in the system LPO/AOP have pathogenetically mutually aggravating character. Level of these metabolic changes correlates with severity degree of TBI in combination with NASH. Received data show that occurrence of TBI in combination with NASH accompanies with activation of LPO and enzymes system AOP. It results in increasing of LPO metabolites in patients serum - DC and MDA, main enzymes of AOP system - catalase and SOD. Level of metabolites elevation is increasing in dependence of TBI severity. Maximal negative shifts of LPO/AOP have at severe TBI. Disorders of LPO/AOP system at traumatized patients are maximal in acute disease period (at admittance in hospital), are decreasing towards 5-th day of treatment, and are minimal at discharge from hospital. Maximal residual changes of system of LPO/AOP are observed at patients with severe TBI in combination with NASH.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, traumatic brain injury, metabolic disorders, lipid peroxidation, antioxidant protection system.

Рецензент: д.мед.н., доц. И.В. Бобрышева

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Н.А. Резниченко¹, А.Г. Адунц²

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

Введение

Современная медицина предлагает достаточно широкий перечень препаратов для лечения постменопаузального остеопороза (ОП), целью назначения которых является увеличение минеральной плотности костной ткани у пациента и снижение риска переломов [1]. Наиболее востребованными в клинической практике являются бисфосфонаты, к которым относятся алендронат, золедронат, ибандронат, ризедронат. Во многих странах мира они считаются препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП [2-4]. Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов, которые составляют костный матрикс и обладают устойчивостью к действию ферментов организма. Механизм действия лекарственных средств заключается в свойстве подавлять функциональную активность остеокластов и, тем самым, уменьшать интенсивность костной резорбции. Следует отметить, что назначаются бисфосфонаты длительными курсами. Минимальная продолжительность непрерывного их приема составляет 3-5 лет [5]. Перед началом терапии бисфосфонатами, а также в процессе лечения всем женщинам регулярно должны производиться анализы крови, в том числе определяться биохимические показатели, при помощи которых изучается количество кальция в крови, функция печени, почек и т.д. Исследование биохимических параметров необходимо для оценки как отдельных органов и систем, так и состояния организма в целом. Использование лабораторных анализов в комплексе с клиническими и инструментальными данными для выявления и коррекции нарушений здоровья женщины может быть важным для предупрежде-

ния осложнений и побочных эффектов, которые могут развиваться в ответ на длительный прием бисфосфонатов [6, 7]. Кроме того, наличие патологических процессов в организме женщины может, в конечном итоге, неблагоприятно влиять и на эффективность терапии постменопаузального остеопороза.

Цель работы – изучить биохимические показатели сыворотки крови в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты.

Материалы и методы исследования

Обследовано 117 женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения препаратом ибандроновой кислоты – до начала терапии и после 12-ти месячного курса лечения. Критерии включения: женский пол, наличие естественной постменопаузы, инструментально подтвержденного ОП, письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании и выполнение врачебных рекомендаций. Критерии исключения: прием женщинами антиостеопоротических препаратов, гормональной заместительной терапии или глюкокортикостероидных препаратов, наличие хирургической или медикаментозной менопаузы, длительной иммобилизации, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний, эндокринных заболеваний (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.), гематологических и неопластических состояний и т.д. В качестве контрольных служили результаты обследования 75 практически здоровых женщин в постменопаузе аналогичного возраста.

При установке диагноза ОП у женщин руководствовались общепринятым диагностическим алгоритмом ВОЗ. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. При помощи денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) осуществлялось определение показателей минеральной плотности кости (МПК) и T-критерия в зонах поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев включал прием женщинами бисфосфоната 3-го поколения ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц внутрь), а также кальция и холекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно. Назначения

также включали стандартно рекомендуемые при остеопорозе лечебно-профилактические мероприятия (сбалансированное и правильное питание, препараты железа при железодефицитной анемии, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.).

В сыворотке крови, забранной утром натощак, определялись показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), глюкозы, холестерина общего, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, кальция (Ca), магния (Mg), железа (Fe), калия (K), фосфора (P), цинка (Zn), меди (Cu). Использовались автоматический биохимический анализатор «ChemWell» (США) и наборы реагентов «Global Scientific» (США) и «Вектор-Бест» (Россия).

При статистической обработке вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения центров двух независимых выборок применялся U-тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок использовался ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Сравнение центральных тенденций двух связанных выборок осуществлялось с помощью Т-критерия Вилкоксона. В случае нормального распределения вариант рассчитывались среднее значение и ошибка среднего, использовался критерий Стьюдента. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

На первом этапе статистической обработки полученных результатов было произведено сравнение женщин, имеющих ОП, с контрольной группой по основным характеристикам (табл. 1). Сравнительный анализ показал, что две вышеуказанные группы женщин были равнозначны по возрасту, росту и длительности постменопаузы ($p > 0,05$). Вместе с тем, пациенты с ОП характеризовались существенно более низкими значениями веса и индекса массы тела ($p < 0,001$).

На втором этапе математического анализа были изучены результаты остеоденситометрии и биохимических показателей у женщин с ОП в динамике лечения. Выполненные исследования продемонстрировали существенное увеличение МПК ($p < 0,001$) у женщин в результате 12-месячного курса терапии препаратом ибандроновой кислоты. В поясничных позвонках L1-L4 прирост МПК составил $4,55 \pm 0,51\%$, в проксимальном отделе и шейке левой

бедренной кости – $3,07 \pm 0,43\%$ и $2,71 \pm 0,53\%$ соответственно, в проксимальном отделе и шейке правой бедренной кости – по $3,64 \pm 0,66\%$.

Таблица 1

Основные характеристики женщин с постменопаузальным остеопорозом в начале антиостеопоротической терапии

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)		Р
	Здоровые (n=75)	Остеопороз (n=117)	
Возраст, лет	60,0 (54,0-64,0)	58,0 (54,0-63,0)	0,118
Рост, см	164,0 (158,5-167,0)	162,0 (158,0-165,0)	0,105
Вес, кг	88,0 (78,0-98,0)	68,0 (60,0-73,0)	<0,001
Индекс массы тела	35,5 (29,4-36,8)	20,8 (18,6-22,9)	<0,001
Длительность постменопаузы, лет	10,0 (5,0-17,0)	10,0 (4,0-15,0)	0,400

В таблицах 2 и 3 представлены результаты биохимических исследований у обследованных пациентов в динамике лечения. Установлено, что женщины с ОП на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались увеличенной активностью ЩФ ($p < 0,01$) и сниженными концентрациями в сыворотке крови холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$). Следует отметить, что в результате 12 месячного курса терапии у пациентов была отмечена динамика снижения активности ЩФ ($p = 0,009$) и увеличения сывороточных уровней Mg ($p = 0,004$) и Fe ($p = 0,002$). Вследствие этого значения вышеуказанных трех показателей достигли после лечения контрольных значений. Содержание же общего холестерина у женщин с ОП оставалось более низким, чем в контрольной группе, и после курса терапии ($p < 0,05$).

Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что спустя 12 месяцев лечения у женщин с постменопаузальным ОП была обнаружена динамика снижения активности основных ферментов гепатоцитов – АЛТ ($p = 0,023$) и АСТ ($p = 0,002$). Так, если при первом обследовании женщин с ОП показатели активности АЛТ и АСТ составили соответственно 26,4 (22,1-33,9) Ед/л и 25,9 (20,6-30,2) Ед/л, то после терапии – 24,5 (20,4-29,9) Ед/л и 24,2 (19,0-28,4) Ед/л соответственно.

Таким образом, выполненные исследования демонстрируют хороший ответ костной ткани женщин с постменопаузальным ОП на 12 месячный курс приема ибандроната. Полученные данные согласуются с результатами ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности ибандроната в лечении

остеопороза у женщин в постменопаузе. Показано, что различные дозы и режимы назначения ибандроната в течение 1-2-х лет позволяют достичь прироста МПК у женщин в поясничных позвонках до 3,4-4,9%, а в бедренных костях – до 1,7-3,0% [8].

Таблица 2

**Основные биохимические показатели сыворотки крови
у женщин с постменопаузальным остеопорозом
в динамике лечения ибандронатом**

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха			Р
	Здоровые (n=75)	Остеопороз		
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
АЛТ, Ед/л	25,5 (19,8-32,4)	26,4 (22,1-33,9)	24,5 [#] (20,4-29,9)	0,120
АСТ, Ед/л	24,3 (19,7-29,3)	25,9 (20,6-30,2)	24,2 ^{##} (19,0-28,4)	0,081
ЩФ, Ед/л	63,7 (53,8-74,6)	74,6 ^{**} (62,5-86,9)	65,2 ^{##} (56,9-79,6)	<0,001
ГТПП, Ед/мл	21,5 (15,4-28,3)	19,9 (15,1-28,0)	22,2 (16,0-28,0)	0,715
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,44 (5,03-5,96)	5,33 (4,88-5,82)	5,37 (4,99-5,89)	0,300
Холестерин, ммоль/л	5,97 (5,22-6,55)	5,44 [*] (4,84-6,31)	5,49 [*] (4,76-6,34)	0,016
Креатинин, мкмоль/л	74,9 (66,5-87,0)	75,6 (65,8-86,2)	76,5 (66,5-85,9)	0,926
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4,4-6,5)	5,3 (4,5-6,5)	5,1 (4,2-6,2)	0,577
Белок общий, г/л	72,7 (67,8-78,7)	73,3 (70,3-77,4)	73,3 (68-79,5)	0,752
Альбумин, г/л	39,5 (37,7-41,8)	39,7 (37,8-41,1)	40,0 (38,1-41,9)	0,562

Примечание: в табл. 2-3 * и ** соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; # и ## – соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ у больных в динамике лечения.

Установленные нами изменения отдельных биохимических параметров сыворотки крови при постменопаузальном ОП было выявлено и в других исследованиях. В ряде работ демонстрируется увеличение у женщин с ОП активности ЩФ и снижение концентраций в сыворотке и/или поступления с пищей Fe, K, Mg, Ca,

Zn и других важных для костеобразования элементов [9-16]. Нормализация активности ЩФ и концентраций Mg и Fe, а также снижение показателей АЛТ и АСТ у женщин к концу курса терапии свидетельствует, по всей видимости, о хорошем ответе организма в целом на проводимые лечебно-профилактические мероприятия (правильное питание, физические упражнения и т.д.), в том числе костной ткани на антиостеопоротическую терапию ибандронатом.

Таблица 3

**Микро- и макроэлементы сыворотки крови у женщин с
постменопаузальным остеопорозом
в динамике лечения ибандронатом**

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)			P
	Здоровые (n=75)	Остеопороз		
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
Ca, ммоль/л	2,31 (2,26-2,40)	2,29 (2,15-2,43)	2,28 (2,25-2,36)	0,128
Mg, ммоль/л	0,79 (0,76-0,84)	0,74* (0,66-0,85)	0,80 ^{##} (0,76-0,84)	0,003
Fe, мкмоль/л	14,5 (11,9-17,0)	13,2* (9,9-15,8)	14,7 ^{##} (11,5-17,0)	0,005
K, ммоль/л	4,51 (4,28-4,78)	4,38 (4,00-4,82)	4,52 (4,15-4,84)	0,256
P, ммоль/л	1,14 (0,92-1,27)	1,13 (0,96-1,36)	1,15 (1,05-1,28)	0,670
Zn, мкмоль/л	13,4 (11,4-15,4)	13,7 (11,9-16,3)	13,7 (11,7-15,7)	0,800
Cu, мкмоль/л	16,5 (13,8-18,9)	16,8 (14,4-18,8)	16,4 (12,9-18,6)	0,287

Обращают внимание существенно более низкие значения у женщин с ОП по сравнению с данными контрольной группы таких показателей как масса тела и ИМТ, а также концентраций в сыворотке крови холестерина до и после лечения. Это согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о существенной роли неправильного рациона питания и низкой массы тела, ИМТ в качестве факторов риска ОП [17, 18].

Выводы

1. Пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими значениями веса и индекса массы тела ($p < 0,001$), показателей в сыворотке крови холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$) при повышенной активности ЩФ ($p < 0,01$).
2. Эффект от 12 месячного курса терапии женщин с ОП (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций, холекальциферол, коррек-

ция питания, физические упражнения и т.д.) установлен во всех участках скелета женщин ($p < 0,001$): минимальный показатель прироста МПК был характерен для шейки левого бедра ($2,71 \pm 0,53$ %), а максимальный – для поясничных позвонков L1-L4 ($4,55 \pm 0,51$ %).

3. Лечение женщин с ОП сопровождается достоверной динамикой нормализации показателей ЩФ, Mg и Fe ($p < 0,05$), тогда как сывороточный уровень холестерина остается и после терапии на прежнем более низком уровне, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

4. Полученные результаты необходимо использовать для ранней диагностики постменопаузального остеопороза и учитывать при лечении женщин с вышеуказанным заболеванием.

Литература

1. *Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review* / Y. Ukon, T. Makino, J. Kodama [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – E. 2557. doi: 10.3390/ijms20102557.

2. *Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций* / И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Н.А. Шаламанова [и др.] // *Consilium Medicum.* – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 50-53. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190530.

3. *Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis* / P. Marozik, V. Alekna, E. Rudenko [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 8. – e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511

4. *Langdahl, B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis* / B.L. Langdahl // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – 10.1111/bph.15024. doi: 10.1111/bph.15024.

5. Крюкова, И.В. Возможности длительной терапии остеопороза / И.В. Крюкова // *Клиническая геронтология.* – 2019. – № 3-4. – С. 57-63. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04057-063.

6. Тельнова, М.Э. Бисфосфонаты в лечении остеопороза. Эффективность и безопасность применения ибандроната / М.Э. Тельнова, Н.А. Петунина // *Фарматека.* – 2017 – № 5. – С. 43-47.

7. Шевцова, В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины / В.В. Шевцова // *Охрана материнства и детства.* – 2018. – № 1. – С. 60-63.

8. Григор'єва, Н.В. Ефективність та безпечність ібандронової кислоти: фокус на результати рандомізованих досліджень і метааналізів / Н.В. Григор'єва // *Біль. Суглоби. Хребет.* – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 36-45.

9. *Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis* / E. Okyay, C. Ertugrul, B. Acar [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol.

76, № 4. – P. 320-325. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.015.

10. Factor analysis of biochemical markers associated with bone mineral density in adults / J.H. Cho, M.T. Kim, H.K. Lee [et al.] // *J Phys Ther Sci.* – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 1225–1229. doi: 10.1589/jpts.26.1225.

11. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis / J. Zheng, X. Mao, J. Ling [et al.] // *Biol Trace Elem Res.* – 2014. – Vol. 160, № 1. – P. 15–23. doi: 10.1007/s12011-014-0031-7.

12. Mahdavi-Roshan, M. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women / M. Mahdavi-Roshan, M. Ebrahimi, A. Ebrahimi // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 18-21. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.018.

13. Correlation between bone mineral density and serum trace elements in response to supervised aerobic training in older adults / A.H. Alghadir, S.A. Gabr, E.S. Al-Eisa, M.H. Alghadir // *Clin Interv Aging.* – 2016. – № 11. – P. 265-273. doi: 10.2147/CIA.S100566.

14. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis / J. Thulkar, S. Singh, S. Sharma, T. Thulkar // *J Midlife Health.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 108-113.

15. Dietary potassium intake is beneficial to bone health in a low calcium intake population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2008-2011) / S.H. Kong, J.H. Kim, A.R. Hong [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 1577-1585. doi: 10.1007/s00198-017-3908-4.

16. Assessment of differences in nutrients consumption in women diagnosed with osteoporosis as compared to a healthy control group / A. Wawrzyniak, P. Klimczyk, A. Woźniak [et al.] // *Rocz Panstw Zakl Hig.* – 2017. – Vol. 68, № 2. – P. 143-149.

17. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 70-78.

18. Лукьянчикова, Н.С. Комплексный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом / Н.С. Лукьянчикова, Е.И. Шарапова // *Остеопороз и остеопатии.* – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 39-43.

Резюме

Резниченко Н.А., Адунц А.Г. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза.

Исследованы сывороточные уровни биохимических показателей у 117 пациенток с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения (ибандронат, кальций, холекальциферол, коррекция питания, физические упражнения и т.д.). Контрольную группу составили 75 практически здоровых женщин

аналогичного возраста. На начало лечения больные с остеопорозом отличались от лиц контрольной группы более низкими показателями веса ($p<0,001$), индекса массы тела ($p<0,001$), сывороточных уровней холестерина, Mg, Fe ($p<0,05$) и повышенной активностью ЩФ ($p<0,01$). В результате 12 месячного курса терапии минимальный прирост МПК был зарегистрирован у женщин в шейке левого бедра ($2,71\pm 0,53\%$, $p<0,001$), а максимальный – в поясничных позвонках L1-L4 ($4,55\pm 0,51\%$, $p<0,001$). В динамике лечения была установлена нормализация показателей ЩФ, Mg и Fe ($p<0,05$), тогда как сывороточный уровень холестерина остался после терапии на прежнем более низком уровне, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Полученные результаты необходимо использовать как для ранней диагностики постменопаузального остеопороза, так и при его лечении.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, лечение.

Summary

Reznichenko N.A., Adunts A.G. *Biochemical parameters of blood serum in women in the dynamics of postmenopausal osteoporosis treatment.*

Serum biochemical parameters were studied in 117 patients with postmenopausal osteoporosis in the course of treatment (ibandronate, calcium, cholecalciferol, nutritional correction, exercise, etc.). The control group consisted of 75 apparently healthy women of the same age. At the beginning of treatment, patients with osteoporosis differed from those in the control group in lower weight ($p<0.001$), body mass index ($p<0.001$), serum levels of cholesterol, Mg, Fe ($p<0.05$) and increased ALP activity ($p<0.01$). As a result of 12-month therapy, the minimum increase in BMD was registered in left femoral neck ($2.71\pm 0.53\%$; $p<0.001$), and the maximum one – in L1-L4 lumbar vertebrae ($4.55\pm 0.51\%$; $p<0.001$). In the dynamics of treatment, ALP, Mg and Fe normalization ($p<0.05$) was established, while the serum cholesterol level after therapy remained at the same lower level than in control group ($p<0.05$). The obtained results should be used both for early diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis, treatment.

Рецензент: к.мед.н., доц. Е.А. Коробкова

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПИРЕМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Х.А. Азаб, А.В. Торба

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Ультрасонография основывается на отражении звуковых волн от тканей. В соответствии с анатомической структурой, ее васкуляризацией и плотностью ультразвуковые волны отражаются обратно к преобразователю, который преобразует их в серую шкалу, наблюдаемую на мониторе. Чем выше частота волн, излучаемых датчиком, тем лучше пространственное разрешение и последующая визуализация структур вблизи него. Внедрение датчиков с частотой выше 15 МГц привело к возникновению высокочастотного УЗИ (вчУЗИ). Самая короткая длина волны, полученная на этой частоте, позволила лучше оценить поверхностные структуры, значительно расширив ее использование при кожных заболеваниях.

В нормальной коже экзогенность каждого слоя зависит от его основного компонента, который в эпидермисе представлен кератином, в дерме - коллагеном, а в подкожной клетчатке - жировыми дольками. На изображении вчУЗИ эпидермис выглядит как гиперэхогенная линия, дерма - гиперэхогенная полоса, менее яркая, чем эпидермис, а подкожная клетчатка - гипозоногенный слой с гиперэхогенными фиброзными перегородками между ними.

Дермоскопия является важным дополнительным исследованием в дерматологической практике, которое позволяет на ранней стадии дифференцировать злокачественные и доброкачественные кожные образования. Исследование точности этого метода при диагностике базально-клеточной карциномы показало высокую чувствительность (87%) [1].

Базально-клеточная карцинома (БКК) представляет собой эпителиальное новообразование, которое соответствует приблизительно

но 75-80% кожных опухолей у лиц среднего возраста со светлой кожей. Это обычно затрагивает области, подвергающиеся воздействию солнечного излучения, с самым высоким уровнем заболеваемости на лице. Переоценка площади опухоли может привести к ненужным эстетическим проблемам. С другой стороны, неполное иссечение связано с изменением структуры опухоли, что приводит к более агрессивному поведению. Установлено, что от 5 до 50% БКК иссекаются не полностью [2].

Определение размера опухоли и адекватных пределов безопасности имеет первостепенное значение для хирургического вмешательства. С помощью дермоскопии можно оценить расширение поражения в продольной и горизонтальной осях. Однако невозможно определить его глубину и потенциальную инвазию в соседние структуры, такие как хрящи и мышцы, основываясь только на по клинической и дермоскопической оценке. С помощью вчУЗИ можно определить границы опухоли на основе разницы в рефракции между областью гипоехогенной опухоли и областью гиперэхогенной периферической зоны. Параллельно можно оценить васкуляризацию опухоли, ее природу и распределение с помощью цветных доплеровских исследований.

Материалы и методы обследования

Два пациента, один мужчина и одна женщина в возрасте 67 и 73 лет, имели поражения на носо-губной складке и правом боку соответственно (рисунки 1 и 2). Дермоскопия (DermLite DL3, 3-е поколение) и 17-22 МГц вчУЗИ (Esaote, My Lab Touch, Италия) были выполнены у обоих пациентов.

Полученные результаты и их обсуждение

Пациент мужского пола сообщил, что три года назад было удалено поражение в том же месте. Дермоскопическое исследование показало, что в обоих случаях присутствовали телеангиэктазии и округлые образования. ВчУЗИ (18 - 22 МГц) продемонстрировало гипоехогенное повреждение в дерме первого пациента на глубину от 1 мм до 1,9 мм по своему наибольшему диаметру, в окружении чуть менее эхогенной области, соответствующей фиброзу. Цветной доплерографический анализ показал наличие кровеносных сосудов, пронизывающих опухоль (рис. 2а). Гипоехогенные поражения размером 1 × 3,5 мм, ограниченные гиперэхогенной окружающей дермой, наблюдались у второго пациента; данные цветового доплера были такими же, как и у первого пациента.

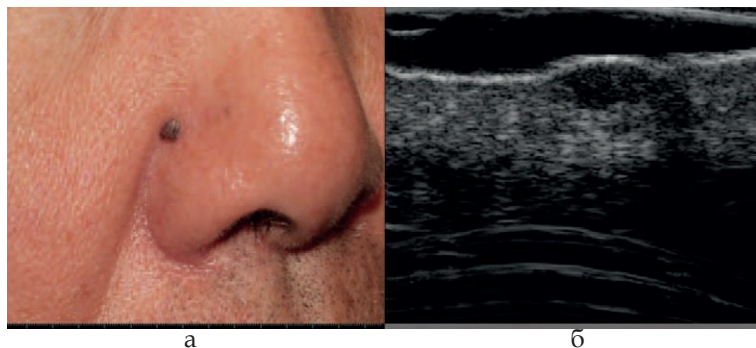


Рис. 1. Базальноклеточная карцинома. Клинические, ультразвуковые и гистологические изображения поражения БКК (подтип высокого риска).

(а) Клиническое изображение показывает изъязвленное, пигментированное и узелковое поражение на левом крыле носа. (б) Ультразвуковое исследование датчиком 18 МГц показало плохо определенное, нерегулярное, гипоэхогенное поражение.

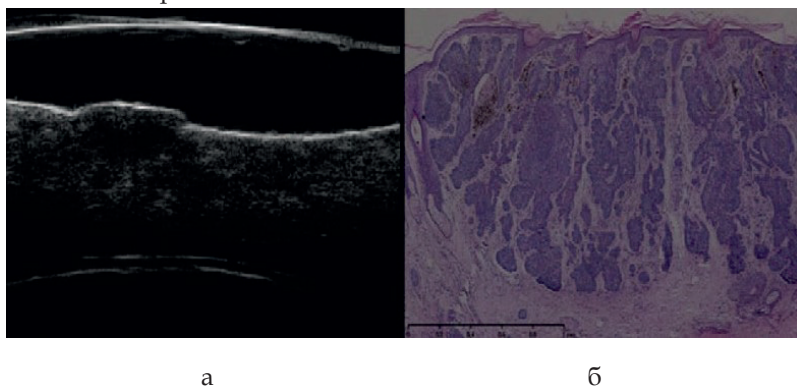


Рис. 2. Этот же больной

(а) Ультразвуковое исследование датчиком частотой 20 МГц показало утолщение эпидермиса и дермы с неровностями эпидермиса и гипоэхогенным поражением кожи, которое представлено тремя гиперэхогенными пятнами. (б) Результаты гистологии подтверждают БКК (окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$).

Пациенты подвергались удалению очагов в пределах здоровых тканей (опухолевых краев), руководствуясь данными дермоскопии и вчУЗИ. Гистопатологическое исследование выявило, в первом случае, гнезда базальных клеток среди старых рубцов, достигая 1

мм в глубину и 1,8 мм в поперечном направлении. У второго пациента был аналогичный гистопатологический результат: повреждение достигало 1 мм в глубину и 3,5 мм в поперечном направлении.

В настоящее время гистопатологическое исследование является золотым стандартом диагностики и морфофункциональной оценки БКК. Тем не менее, новые методы исследования *in vivo* были использованы для ускорения диагностики и оптимизации предоперационной оценки. Исследования показывают, что вчУЗИ представляет собой инновационный метод исследования кожных опухолей, в том числе БКК. Этот анализ не подходит для оценки клеточного состава опухоли, его нельзя использовать для подтверждения диагноза, но он позволяет провести подробное предоперационное исследование: путем оценки различных слоев кожи и их соответствующей толщины, размера опухоли и вовлечения глубоких плоскостей. Цветная доплерография может оценить кровоток на поражение и его окружение [3-5]. Гистопатологический анализ подтвердил оценку предоперационных инструментальных методов.

Выводы

Таким образом, наше исследование иллюстрирует, что сочетание вчУЗИ с дермоскопией добавляет важную информацию к анализу размеров БКК, позволяет безопасно (неинвазивно) определить их границы и паттерны васкуляризации до удаления опухоли.

Литература

1. *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis* / D. Altamura, S.W. Menzies, G. Argenziano [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 67-75.
2. *Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when?* / X. Wortsman // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2013. – Vol. 34. – P. 177–195. – doi: 10.1053/j.sult.2012.10.001.
3. *Usefulness of high-frequency ultrasound in the classification of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma* / C. Hernandez-Ibanez, N. Blazquez-Sanchez, M. Aguilar-Bernier, [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2017. – Vol. 108. – P. 42–51. – doi: 10.1016/j.ad.2016.08.002.
4. *Non-invasive imaging in dermatology and the unique potential of raster-scan optoacoustic mesoscopy* / B. Hindelang, J. Aguirre, M. Schwarz [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. – Vol. 33(6). – P. 1051–1061. – doi: 10.1111/jdv.15342
5. *High-frequency ultrasound in the diagnosis of selected non-melanoma skin nodular lesions* / Paweł Piłat, Adam Borzęcki, Mieczysław Jazienicki [et al.]

Резюме

Азаб Х.А., Торба А.В. *Высокочастотное ультразвуковое исследование базально-клеточной карциномы для определения риска рецидива после лечения.*

Высокочастотное УЗИ позволило улучшить разрешающую способность визуализации компонентов кожи и подкожной клетчатки. При базально-клеточной карциноме визуализируются границы опухоли, а с помощью цветового доплера определяется ее васкуляризация. Мы представляем два случая для иллюстрации клинического значения УЗИ, дермоскопии и гистологического исследования для оценки риска рецидива базально-клеточной карциномы после лечения.

Ключевые слова: карцинома, базальная клетка; дермоскопии; ультразвук.

Summary

Azab Hussein Ahmad, Torba A.V. *High-frequency ultrasound examination of basal cell carcinoma to determine the risk of relapse after treatment.*

The recent development of high-frequency ultrasound, associated with the improved sensitivity in color Doppler, enabled the identification of various skin structures and layers. In basal cell carcinoma, the high MHz frequency ultrasound permits the delimitation of tumor margins, while color Doppler, determines its vascularization. We present two cases in which the association of both exams allowed an in vivo analysis of the tumor's morphology, size, thickness and vascularization, thus contributing to a better pre-operative evaluation.

Key words: carcinoma, basal cell, dermoscopy, ultrasound.

Рецензен: д. мед.н., проф. Л.А. Шкондин

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЫСОКОГО РИСКА С ЭФФЕКТИВНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ

И.Г. Баранов, Э.В. Абашин, Д.Н. Сонин, А.В. Зоря,
Л.Н. Иванова, Е.А. Холина, Ю.В. Сидоренко,
Е.В. Пилюева, Т.В. Сысойкина

ГУ «Луганский республиканский кардиологический диспансер» ЛНР
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – распространенное неотложное состояние сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся острой, но потенциально обратимой правожелудочковой недостаточностью [1,2]. Диагностировать ТЭЛА сложно из-за неспецифической клинической картины. Однако ранняя постановка диагноза имеет принципиальное значение, поскольку немедленное лечение является высокоэффективным [3,4,5]. В зависимости от клинической картины первоначальная терапия направлена либо на восстановление кровотока через тромбированные легочные артерии (ЛА) с целью спасения жизни. ТЭЛА можно разделить на несколько уровней риска ранней смерти (понимается, как риск наступления смерти во время госпитализации или в течение 30 дней) на основании наличия маркеров риска (индекс PESI). Непосредственная клиническая оценка госпитализированных пациентов на наличие или отсутствие клинических маркеров позволяет подразделять состояния на «ТЭЛА с высоким риском, промежуточным и низким риском» [6,7,8,9]. Данную классификацию следует также применять к пациентам с подозрением на ТЭЛА, поскольку она помогает в выборе оптимальной диагностической стратегии и первоначального лечения. О крайне высоком риске ранней смерти при ТЭЛА свидетельствует наличие шока или длительной артериальной гипотензии [7,10].

В нашей работе мы приводим *клинический случай* эффективного применения тромболизиса для лечения ТЭЛА высокого риска.

Больная О., 10.12.1938 года рождения, поступила в блок интенсивной терапии (БИТ) ГУ «Луганский республиканский кардиологический диспансер» ЛНР (ЛРКД) с жалобами на общую слабость и выраженную инспираторную одышку в покое. Из анамнеза настоящего заболевания: в течение последнего месяца беспокоила незначительная инспираторная одышка, которая внезапно усилилась и больная была доставлена СМП в терапевтическое отделение. На 3-е сутки пребывания в отделении на фоне сохраняющейся инспираторной одышки снизились цифры АД до 110/70 мм рт. ст., появились давящие боли за грудиной. В связи отрицательной динамикой (нарастала одышка и гипотония), больная была переведена БИТ ЛРКД с подозрением на ОКС без подъема ST. При поступлении: состояние крайней степени тяжести. Сознание заторможено. Кожные покровы бледные, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы, симметрично участвует в акте дыхания обе половины, при пальпации безболезненна. При сравнительной перкуссии - ясный легочной звук. При аускультации легких - на фоне жесткого дыхания единичные рассеянных сухие хрипы, а в нижних отделах справа - мелкопузырчатые хрипы. Область сердца расширена влево на 1 см, тоны сердца ослабленные, ритм правильный. ЧСС 90 ударов в минуту, АД 60/40 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Данные лабораторных методов обследования: 1) в клиническом анализе крови: гемоглобин 90 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $21,3 \times 10^9$ г/л, тромбоциты - 3253×10^9 г/л, СОЭ 4 мм/час, лейкоцитарная формула без особенностей; 2) биохимический анализ крови - общий билирубин 4,5 мкмоль/л, АлАт - 21,7 ЕД/л, АсАт - 9,9 ЕД/л, общий белок - 71,0 г/л, альбумины - 45,8 г/л, креатинин 307, 4 ммоль/л; 3) тропонин I - $< 0,2$ нг/л; 4) D димер - 1986 мкг/л. *Данные инструментальных методов диагностики:* 1) ЭКГ. Синусовая тахикардия с ЧСС 100 в минуту. Нормальное положение ЭОС. ПБПНПГ. 2) ЭхоКГ. Фиброз створок аортального клапана с элементами кальциноза. Незначительная степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Дилатация правых камер сердца I (первой) степени. Парадоксальное движение МЖП в базальном отделе

(с прогибом в сторону ЛЖ). Трикуспидальная недостаточность III (три). Признаки легочной гипертензии – 88,0 мм рт. ст. Сократительная способность левого желудочка сохранена. 3) МСКТ органов грудной клетки (без контрастного усиления, учитывая высокий уровень креатинина, СКФ – 16 мл/мин/1,73 кв. м по формуле СКД-ЕРІ): Интерстициальные изменения легких. Малый гидроторакс справа. Инфильтративные изменения SIX справа, характерные для проявления инфаркт пневмонии (ТЭЛА?). СКТ признаки легочной гипертензии. Остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез грудного отдела позвоночника.

На основании жалоб больной, анамнез заболевания, данных объективного осмотра и дополнительных методов диагностики установлен клинический диагноз: Тромбоэмболия легочной артерии высокого риска. Диффузный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степень, риск 3. СН II А. Кардиогенный шок. Инфаркт пневмония SIX справа. Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Учитывая достоверные признаки ТЭЛА на ЭКГ [11] (рис.1), ЭхоКГ [12] (дилатация правого предсердия и желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, трикуспидальная недостаточность), данные МСКТ ОГК и сохраняющиеся явления кардиогенного шока (АД поддерживается на должном уровне за счет постоянной инфузии кардиотонических препаратов), больной показано проведение тромболитической терапии (актилизе).



Рисунок 1. ЭКГ до ТЛТ

На фоне тромболитической терапии (ТЛТ) наблюдалась уменьшение степени выраженность одышки, стабилизация гемодинамических показателей и положительная динамика по данным ЭКГ (рис. 2), но развилось кишечное кровотечение, как осложнение ТЛТ.

Консультации смежных специалистов.

1) Ангиохирург, диагноз: острый бедренно-подколенный тромбоз справа? Варикозное расширение вен нижних конечностей, ХВН С₂S.

2) Колопроктолог, диагноз: опухоль толстой кишки? Острые язвы ЖКТ? ОЖКК, остановившееся. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести.

3) Пульмонолог, диагноз: рецидивирующая ТЭЛА мелких ветвей с развитием инфарктов в нижних долях правого легкого, стадия разрешения и исхода экссудативного плеврита в адгезивный. ЛН I-II ст. Проводилась системная гемостатическая терапия с улучшением состояния больной. Показатели гемодинамики при выписке: АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 76 ударов в минуту. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 68 ударов в минуту, нормальное положение ЭОС, нарушение процессов поздней реполяризации передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка.

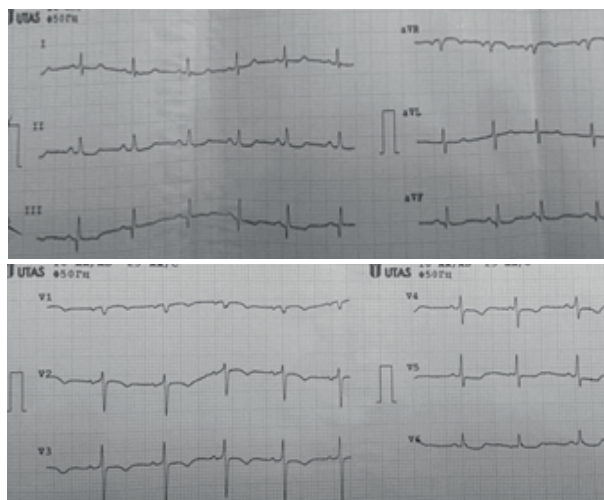


Рисунок 2. ЭКГ после ТЛТ.

Данные ЭхоКГ: аортосклероз на стадии кальциноза +1, правые отделы сердца не увеличены, трикуспидальная недостаточность 0-I

(первой) степени, незначительная степень ГЛЖ. Сократительная способность удовлетворительная. Положительная динамика.

МСКТ ОГК: интерстициальные изменения легких. Инфильтративные изменения SV(dex), S III, SIX (sin). Пневмофиброз. Гидроторакс. Аортокардиосклероз. Остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез грудного отдела позвоночника.

Заключение

1. Результаты лечения тромбоэмболии легочных артерий значительно зависят от своевременности диагностики данного заболевания.

2. Тромболитическая терапия, проведенная даже после 48 часов от начала заболевания, существенно улучшает клиническое течение и подтверждает свою высокую эффективность.

Литература

1. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines* / С. Kearon, Е.А. Akl, А.Ј. Comerota [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 141. – P. 419 - 494.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. – 2015. – №4, выпуск 2. – С.1-52.
3. Берштейн Л.Л. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии / Л.Л. Берштейн // *Кардиосо-матика*. – 2014. – Том 5, № 1. – С. 42-50.
4. Korff S. Differential diagnosis of elevated troponins / S. Korff, H.A. Katus, E. Giannitsis // *Heart*. – 2006. – Vol. 2. – P. 987-993.
5. Montoya R.C. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism / R.C. Montoya, A.Gajra // *Adv. Hematol*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 7.
6. Steffel J. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism / J. Steffel, E. Braunwald // *Eur. Heart J*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1968-1976.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2011. – Приложение. – С. 1-2; 3-66.
8. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study / A.T. Cohen, V.F. Tapson, J.F. Bergmann [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 (9610). – P. 387–394.
9. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Prevention*

of VTE in orthopedic surgery patients / Y. Falck-Ytter, C.W. Francis, N.A. Johanson [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, Suppl. 2. – P. 278-325.

10. Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта / В. С. Савельев, А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин [и др.] // *Флебология*. – 2013. – № 7 (4). – С. 4-8.

11. Струтынский А. В. Электрокардиограмма. Анализ и интерпретация. – М: МЕД пресс-информ. – 2009. – С. 120-123.

12. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism / L. Giuliani, C. Piccinino, M.A. D'Armini [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2014. – Vol. 25 (7). – P. 649-653.

Резюме

Баранов И.Г., Абашин Э.В., Сонин Д.Н., Зоря А.В., Иванова Л.Н. Холина Е.А., Сидоренко Ю.В., Пиличева Е.В., Сысойкина Т.В. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии высокого риска с эффективным тромболизом.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) считается одной из самых тяжелых и катастрофически протекающих острых сосудистых заболеваний, сопровождающихся высокой смертностью. Приведенный клинический случай подтверждает высокую эффективность тромболитической терапии у больных ТЭЛА высокого риска.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, высокий риск, тромболизис.

Summary

Baranov I. G., Abashin E.V., Sonin D.N., Zorya A.V., Ivanova L.N., Kholina E. A., Sidorenko Y. V., Pilieva O.V., Sysoykina T.V. A clinical case of high-risk pulmonary embolism with effective thrombolysis/

Thromboembolism of the pulmonary artery is considered to be one of the hardest and catastrophically flowing acute vascular diseases accompanied by high mortality. Given clinical case confirms the high efficiency of thrombolytic therapy for pulmonary embolism with high-risk.

Key words: thromboembolism of pulmonary artery, high risk, thrombolysis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Н. Колчин

ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ В РАБОТЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

В.Б. Ковалёв, В.В. Бибик, И.С. Ковалёва, Е.Р. Гуляева,
Л.В. Зенина, Н.И. Сухоплюева, Е.Ю. Меденцев, А.Л. Питченко
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
ГУ ЛНР «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны
имени маршала А.И. Еременко»

Введение

Полипрагмазия – это одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов, увеличивающее вероятность развития побочных эффектов. В зарубежной литературе используется термин «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly – много и pharmacy – лекарство). В других источниках встречается качественное определение полипрагмазии – назначение пациенту большего количества лекарственных средств, чем требует клиническая ситуация, и количественное определение – назначение пациенту 5 препаратов и более [1].

Полипрагмазия встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% – старше 65. Сегодня почти 90% пациентов получают одновременно пять препаратов и более. При этом назначение двух лекарственных форм повышает риск развития побочных эффектов на 3–5%, а пяти – на 20% [2]. По имеющимся данным, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [3]. В то же время в большинстве случаев НЛР являются прогнозируемыми и соответственно их развития можно избежать. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, страдают до 8 социально значимыми хроническими заболеваниями (мультиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество ЛС [4,5].

Полипрагмазия тесно связана с проблемой взаимодействия лекарственных средств, которые часто вызывают развитие

побочных эффектов. Однако в некоторых ситуациях взаимодействие лекарственных средств может быть клинически выгодным. Среди лиц пожилого и старческого возраста распространенность комбинированных, часто тяжелых форм, сердечно – сосудистой патологии особенно велика и составляет 75%. Поэтому полипрагмазия у данной категории пациентов, зачастую вынужденная и является обычной практикой. Назначение двух лекарственных средств вызывает взаимодействия у 6% пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50%, тогда как при использовании 10 лекарственных средств риск лекарственных взаимодействий достигает почти 89% [2].

Поэтому очевидно, что полипрагмазия напрямую связана с полиморбидностью (наличием нескольких заболеваний у одного человека) и является одной из актуальных проблем современной медицины, прежде всего геронтологии и гериатрии. Дело в том, что вследствие возрастных особенностей фармакокинетики риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых, а при применении трех препаратов и более — в 10 раз [6,7]. Проблема полипрагмазии актуальна, т.к. современные стандарты лечения ряда заболеваний предполагают и обуславливают ее. В частности, стандарты лечения сердечно – сосудистых заболеваний, особенно их тяжелых стадий, могут включать пять и более препаратов.

Цель исследования - изучить частоту встречаемости и структуру побочных эффектов комбинированного применения пяти и более лекарственных препаратов для лечения сердечно – сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Определить наиболее неблагоприятные сочетания лекарственных препаратов.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации в ГУ «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР 2017-2019 гг. Прокурировано 500 больных пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) с кардиологической патологией. Данная патология была комбинированной и включала:

- ИБС в форме стабильной стенокардии II – IV ФК и/или постинфарктный кардиосклероз.
- ГБ II – III стадии
- СН не менее IIА стадии.

Наблюдение за пациентами для выявления побочных эффектов проводилось в течение одного - трех месяцев.

Все пациенты принимали пять и более препаратов для лечения данной патологии, в числе которых: ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов, сартаны, бета-блокаторы (бисопролол и небиволол), диуретики, сердечные гликозиды, пролонгированные нитраты, статины, антиаритмические препараты 3 класса (кордарон), антагонисты альдостерона, кардиопротекторы (триметазидин) и др.

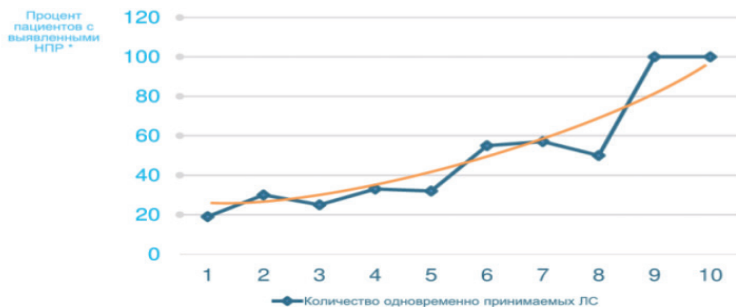


Рис. 1. График зависимости выявления побочных эффектов и полипрагмазии.

На рис. 1 представлена прямо пропорциональная зависимость между полипрагмазией и неблагоприятными побочными эффектами препаратов.

Для выявления побочных эффектов использовали: респрос и физикальное обследование, стандартные лабораторные и инструментальные исследования.

Полученные результаты и их обсуждение

Побочные эффекты в той или иной степени выраженности отмечались у 43% пациентов.

Если принять все побочные эффекты за 100% их структура была следующая: сухой кашель – 31%, гипотензия – 15%, снижения СКФ – 15%, брадикардия – 13%, обострение артроза – 7%, нарушения ритма – 6%, повышение АЛАТ – 5%, головные боли – 4%, бронхоспазм – 4% (рис. 2).

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У 15% больных был обнаружен подъем уровня креатинина в два и более раз от исходного. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 58% пациентов в схеме лечения при-

существовали иАПФ и антагонист альдостерона (спиронолактон). У 42% -иАПФ сочетались с другими препаратами.



Рис. 2. Структура побочных эффектов при полипрогмазии.

Обострение артроза. Наблюдалось у 7% больных. Если принять количество этого побочного эффекта за 100%, то у 55% пациентов в схеме лечения присутствовали ингибиторы АПФ и дигидропиридиновые АКК. У 45% - иАПФ + другие препараты.

Нарушения ритма. Встречались в 6% случаев. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 75% пациентов в схеме лечения присутствовали диуретики и дигидропиридиновые АКК, и у 25% - диуретики + другие препараты.

Сухой кашель. Наиболее распространенное побочное действие (31%). Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 53% пациентов в схеме лечения присутствовали иАПФ и бета-блокаторы (бисопролол). У 47% - иАПФ + другие препараты.

Бронхоспазм. Встречался у 4% больных. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 57% пациентов в схеме лечения присутствовали бета-блокаторы (бисопролол) и иАПФ. У 43% - Бисопролол+ другие препараты.

Брадикардия. Развитие синусовой брадикардии(<55уд./мин.) встречалось у 13% больных. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 75% пациентов в комплексе лечения присутствовали ББ (бисопролол) и Дигоксин. У 25% - ББ +

Кордарон.

Гипотензия. Развивалась у 15% больных. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то 75% из них принимали одновременно 4 и более препаратов, влияющих на АД, 25% - принимали 3 препарата, влияющих на АД.

Головная боль. У 4% больных отмечались головные боли. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 73% пациентов в схеме лечения присутствовали пролонгированные нитраты и дигидропиридиновые АКК. У 27% - пролонгированные нитраты + другие препараты.

Повышение АЛАТ в 2 и более раза. Встречалось в 5% случаев. Если принять количество случаев этого побочного эффекта за 100%, то у 65% пациентов в схеме лечения присутствовали статины и кордарон. У 35% - статины + другие препараты.

Выводы

1. У лиц пожилого и старческого возраста, получающих лекарственные препараты для лечения сердечно – сосудистой патологии в количестве 5 и более – побочные эффекты развивались в 43% случаев.

2. Данные побочные эффекты представлены: снижением СКФ, обострением артроза, сухим кашлем, нарушениями ритма, брадикардией, гипотензией, головными болями, повышением АЛАТ, бронхоспазмом.

3. К неблагоприятным комбинациям, присутствующим в схемах лечения, можно отнести:

а) иАПФ + антагонист альдостерона (спиронолактон) – (снижение СКФ).

б) ББ(бисопролол) + дигоксин – (брадикардия).

в) иАПФ + бисопролол – (сухой кашель, бронхоспазм).

г) Статины + кордарон – (повышение АЛАТ).

д) Диуретики + дигидропиридиновые АКК – (нарушения ритма).

4. Минимальное количество побочных эффектов, либо их отсутствие отмечалось у лиц в схеме лечения которых вместо иАПФ использовали сартаны (антагонисты ангиотензина II), а из ББ использовался не бисопролол, а небиволол.

Литература

1. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D.

Gnjidic, S. Hilmer, F. Blyth [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2012. – Vol. 65(9). – P. 989-995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.

2. Демецкая А. Опасная нагрузка: полипрагмазия / А. Демецкая // Фармацевт Практик. – 2014. – № 2. – С. 28-29.

3. Сычев Д.А. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, В.А. Отделенов, Н.М. Краснова, Е.С. Ильина // Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 94-101.

4. Старение: профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Верткин, Ю.В. Конев, Е.Д. Ли, А.С. Скотников. – М.: Эксмо, 2014. – 320 с.

5. Walckiers D. Factors associated with excessive polypharmacy in older people / D. Walckiers, J. Van der Heyden, J. Tafforeau // Arch. Public Health. – 2015. – Vol. 73. – P. 50. doi:10.1186/s13690-015-0095-7

6. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова [и др.]. – Харьков: Меганполис, 2002. – 12 с.

7. Стриженов Е.А. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / Е.А. Стриженов, И.В. Гудков, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – № 2. – С. 162-175.

Резюме

Ковалёв В.Б., Бибик В.В., Ковалёва И.С., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Сухоплюева Н.И., Меденцев Е.Ю., Питченко А.Л. Полипрагмазия при лечении сердечно-сосудистой патологии у лиц старших возрастных групп и её последствия в работе врача первичного звена.

В статье рассмотрена структура и частота встречаемости побочных эффектов применения пяти и более лекарственных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста с сердечно – сосудистой патологией.

Ключевые слова: полипрагмазия, старческий возраст, сердечно-сосудистая патология.

Summary

Kovalev V. B., Bibik V. V., Kovaleva I. S., Gulyaeva E. R., Zenina L. V., Sukhoplyueva N. I., Medentsev E. Yu., Pitchenko A. L. Polypragmasia in the treatment of cardiovascular pathology in older age groups and its consequences in the work of a primary care doctor.

The article considers the structure and frequency of side effects of the use of five or more medications in elderly and senile people with cardiovascular diseases.

Key words: polypharmacy, advanced age, cardiovascular disease.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

П.Т. Лещинский, О.А. Валиев, Е.Н. Краснопольская,
М.Д. Борисенко, Т.Ю. Егупова

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

В последние годы частота лиц с ожирением неуклонно растет. Всемирная организация здравоохранения говорит об ожирении как о всемирной эпидемии, которая ежегодно набирает обороты [2]. Так в России и странах Европы ожирением страдают около 20% населения, а количество лиц с избыточной массой тела превышает 60%. Число беременных женщин с ожирением в развитых странах составляет от 15% до 26%. Ожирение способствует развитию патологий со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем [1]. При беременности возникает повышенная нагрузка на данные системы, что может приводить к ухудшению состояния здоровья матери и плода. На фоне изменяющегося гормонального фона, а так же увеличении метаболических резервов организма у беременной с ожирением увеличивается риск не вынашивания и увеличения количества «гестационной» патологии [3].

Цель: изучение течения беременности и оценка пренатальных рисков для плода у женщин с ожирением.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования послужили истории родов ЛПЦ с 2017 по 2019 годы. Было исследовано 802 историй родов, среди которых был высчитан индекс массы тела (ИМТ). Выделено 133 историй родов женщин, ИМТ которых был равен 32 и более. 53 историй родов завершились родами через естественные родовые пути, а 80- путем операции кесарева сечения. Для контрольной группы было набрано 133 историй родов женщин с нормальным ИМТ. В данной структуре были выделены 4 группы показателей: акушерская патология (угрозы прерывания беременности (УПБ), угрозы преждевременных родов (УПР), анемия беременных, фетоплацен-

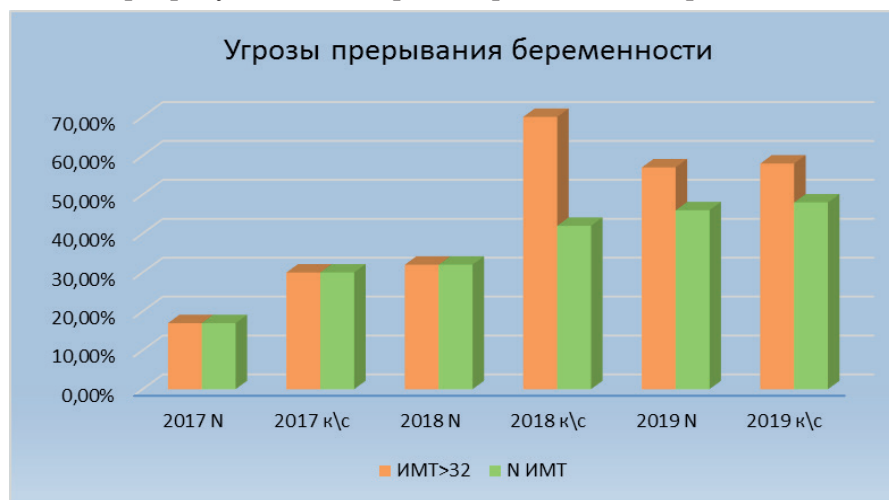
тарная дисфункция (ФПД) с нарушением кровообращения и фетоплацентарная дисфункция (ФПД) без нарушения кровообращения, гестационный сахарный диабет (СД), гестозы, гиперплазия плаценты), гинекологическая патология: хронический аднексит, эрозии шейки матки, лейомиома матки, соматическая патология: варикозное расширение вен нижних конечностей, диффузный зоб, хронический пиелонефрит. Оценка состояния новорожденного по средней массе тела и по Апгар. Оценка результатов производилась ретроспективно.

Полученные результаты и их обсуждения

Во время беременности организм женщины создает метаболический резерв в виде жировой ткани для поддержания нормального развития плода [3]. Данный процесс является нормальным, но и сугубо индивидуальным. Женщины, чей ИМТ до беременности являлся менее 20, прибавляют в весе от 12,5 до 18 килограмм. Но в тоже время у женщин с ожирением средняя прибавка веса равна 7 килограмм. Такая разница логична и справедлива, так как прибавка большего количества килограмм к уже имеющимся избыточным, была бы метаболически не обоснованна. К гормональным факторам, которые стимулируют накопление жировой ткани, относятся: повышенный синтез прогестерона, хорионического гонадотропина, пролактина, а так же плацентарного лактогена [3]. В последние десятилетия жировая ткань перестала рассматриваться как орган, который обеспечивает только метаболический резерв организма. Данный орган имеет не менее значимую гормонпродуцирующую функцию, которая решающе влияет на гормональный статус женщин. Половое созревание наступает раньше у девушек с избыточной массой тела, что обусловлено мощной эстрогенсинтезирующей функцией жировой ткани. При ожирении периферическая ароматизация андрогенов в эстрогены повышается, что приводит к нарушению метаболизма данных гормонов [5]. Далее организм по механизму обратной отрицательной связи снижает секрецию «гонадного» эстрогена. Клиренс андрогенов возрастает вместе с клиренсом эстрогенов, однако для связывания андрогенов необходимо большее число глобулинов для поддержания нормального соотношения. Развивается относительная гиперандрогения, которая может привести к не вынашиванию беременности. Усиленная секреция АКГГ приводит к увеличению выделения глюкокортикостероидов и минералокортикоидов. Кортизол, увеличение количества кото-

рого происходит в 2-3 раза, связывается с адипоцитами жировой ткани посредством эстрогенов, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину, а в дальнейшем к инсулинорезистентности. Все эти сложнейшие многоуровневые метболические и гормональные реакции в некоторых случаях приводят к развитию различных пренатальных осложнений.

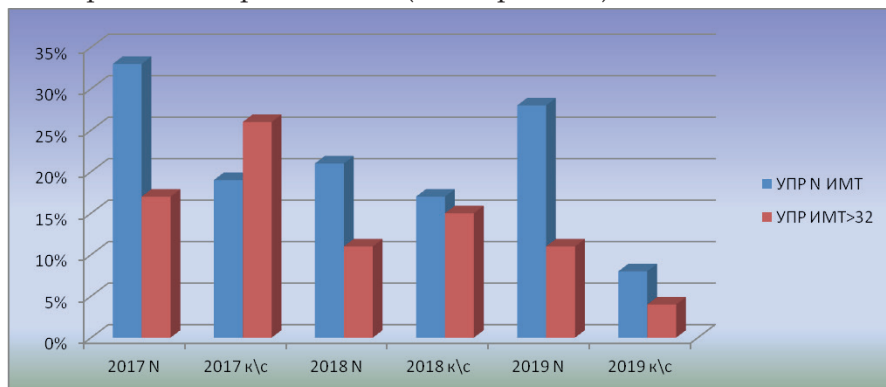
Осложнения со стороны акушерской патологии. Угрозы прерывания беременности (УПБ) являются одними из самых распространенных диагнозов у женщин, имеющих ИМТ 32 и более [4]. На гистограмме 1 видно, что угрозы прерывания беременности чаще встречаются у группы, которая перенесла оперативное родоразрешение. В 2018-2019 годах также наблюдается значимое количественное преобладание угроз прерывания беременности у женщин с ожирением. Это связано в первую очередь с низким уровнем здоровья женщин репродуктивного возраста страдающих ожирением.



Гистограмма 1. Частота угрозы прерывания беременности у обследованных беременных.

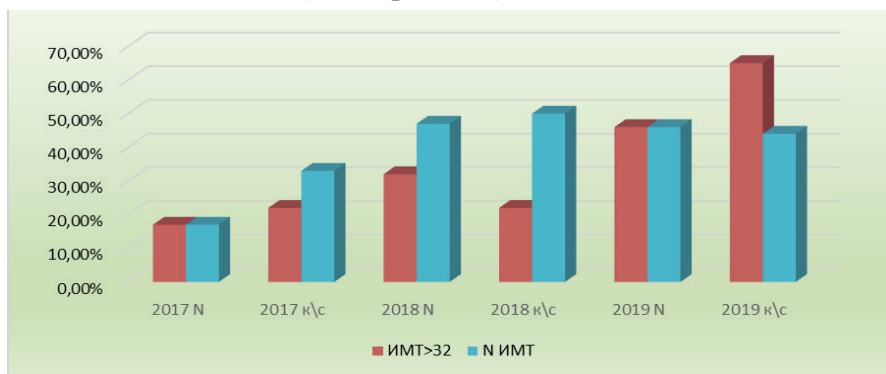
Угрозы преждевременных родов (УПР) как и угрозы прерывания беременности (УПБ) в большей степени связаны с гормональным дисбалансом. В основном данная патология развивается из-за гиперандрогении. Тенденция к уменьшению числа УПР в 2018-2019 годах обусловлена высокой обращаемостью беременных в ЛПУ по

поводу УПБ и как следствие более пристальное внимание к пролонгированию беременности (гистограмма 2).



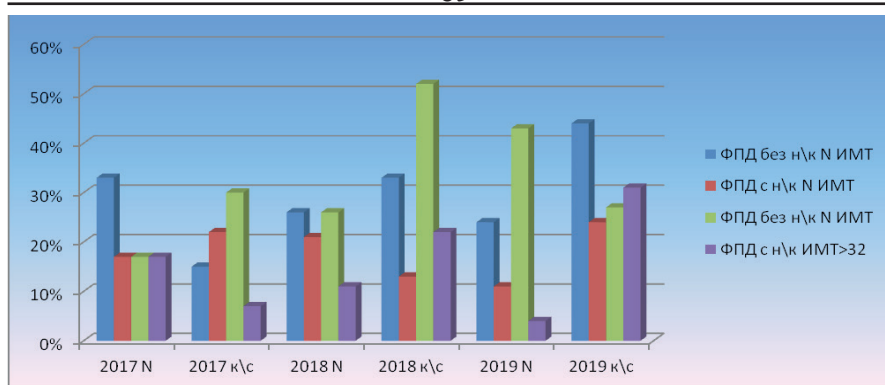
Гистограмма 2. Частота угрозы преждевременных родов у обследованных беременных.

Количество анемий беременных возрастало с 2017 по 2019 года, что может свидетельствовать об истощении резервов организма у беременных женщин с ожирением. Средний показатель за 2017 год 19%, а за 2019 год 56% (гистограмма 3).



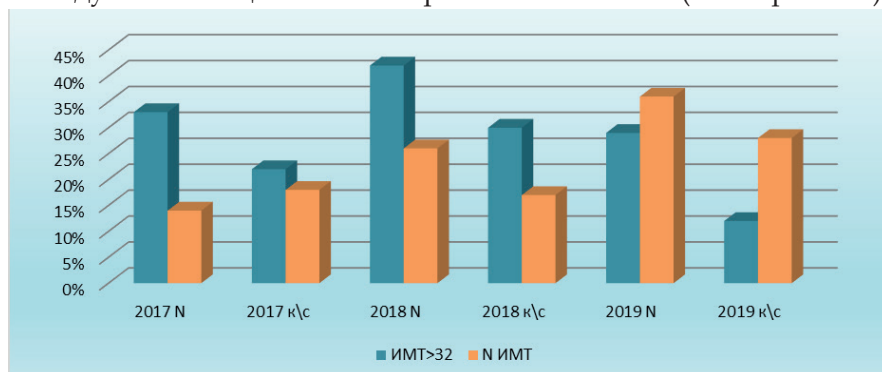
Гистограмма 3. Частота анемий у обследованных беременных.

Фетоплацентарная дисфункция с нарушением кровообращения и без нарушения кровообращения является полиэтиологическим процессом, который может приводить к снижению поступлению кислорода и трофических элементов к плоду, что негативно отражается на его развитии (гистограмма 4).



Гистограмма 4. Частота фетоплацентарной дисфункции у обследованных беременных.

Наиболее часто встречающееся гинекологическое осложнение у исследуемых женщин является эрозия шейки матки (гистограмма 5).

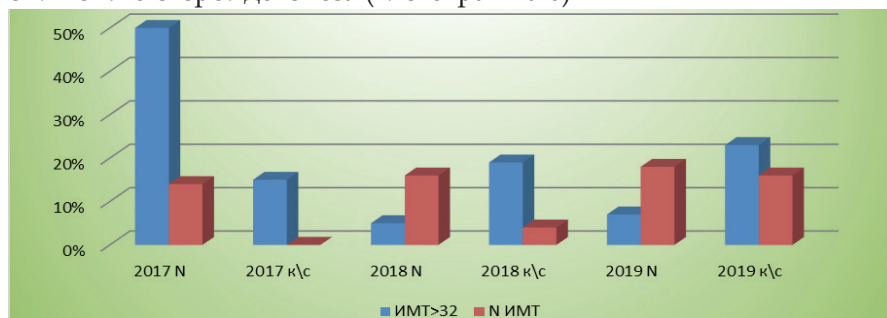


Гистограмма 5. Частота эрозии шейки матки у обследованных беременных.

Данная проблема имеет различные этиологические факторы возникновения, однако она относится к важнейшим показателям здоровья женщин. В 2019 году по сравнению с 2017-2018 отмечается снижение среднего количества женщин с эрозией шейки матки (2017-28%, 2018-36%, 2019-20%). Можно предположить, что это связано с увеличением обеспокоенности своим здоровьем женщин репродуктивного возраста. У женщин, которые страдали ожирением, эрозия шейки матки встречалась значительно чаще в 2017 и 2018 годах. Это может говорить об изменениях гормонального фона у

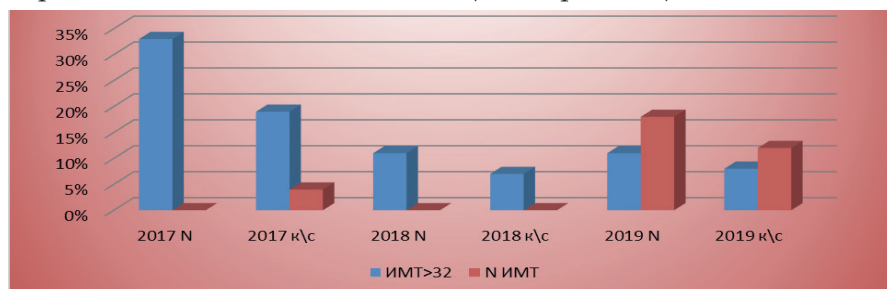
женщин с ожирением, следствием которого, по-видимому, является данное заболевание.

Аднексит является распространенным воспалительным заболеванием, которое встречается у беременных женщин с ожирением. Данное заболевание без должного лечения может приводить к развитию спаечного процесса. Спайки образуются не только в окружающих тканях придатков, но и в капсуле яичников, что приводит к снижению стероидогенеза (гистограмма 6)



Гистограмма 6. Частота хронического аднексита у обследованных беременных.

Диффузный зоб щитовидной железы так же является одним из самых распространенных заболеваний осложняющих течение беременности. Данная проблема распространена не только у беременных, так как содержание йода в питьевой воде и продуктах питания у населения региона Донбасса чрезвычайно низко. Данное заболевание может провоцировать ожирение при гипотиреозом варианте, что безусловно, снижает качество жизни не только беременных, но и всего населения (гистограмма 7).



Гистограмма 7. Частота диффузного зоба щитовидной железы у обследованных беременных.

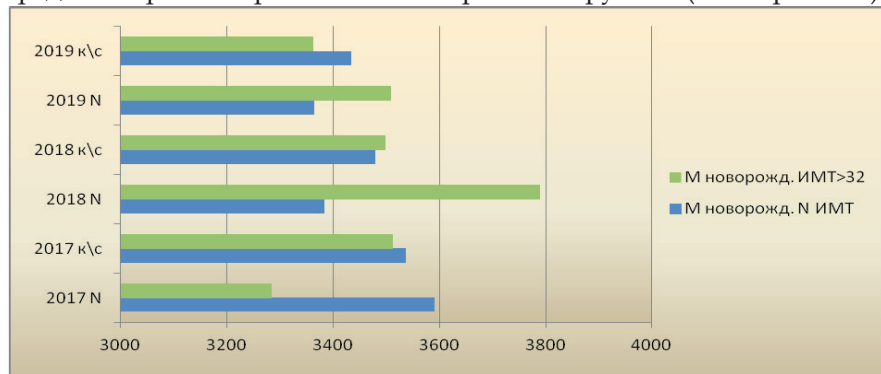
К менее распространенным заболеваниям, осложняющим течение беременности относятся хронический пиелонефрит, лейомиома матки, гиперплазия плаценты, преэклампсия легкой степени, гестационный сахарный диабет (СД), варикозное расширение вен нижних конечностей и гестоз (таблица 1).

Таблица 1

Структура заболеваний, осложняющих течение беременности

Заболевания	2017 N	2017 к\с	2018 N	2018 к\с	2019 N	2019 к\с
Хр.пиелонефрит ИМТ>32	-	11.%	16%	11%	11%	4%
Хр.пиелонефр. N ИМТ	-	22%	16%	8%	14%	24%
Лейомиома матки ИМТ>32	-	15%	-	18%	7%	8%
Лейомиома матки N ИМТ	-	4%	-	8%	11%	-
Гиперпл.плаценты ИМТ>32	-	4%	-	11.1%	-	4%
Гиперпл.плаценты N ИМТ	-	-	-	-	-	-
Гестационный СД ИМТ>32	-	7%	16%	4%	14%	4%
Гестационный СД N ИМТ	-	-	5%	-	-	8%
в.р.в нижн. кон. ИМТ>32	-	4%	21%	11%	-	12%
в.р.в нижн. кон. N ИМТ	-	4%	-	-	4%	16%
Гестоз ИМТ>32	-	4	5%	4%	11%	16%
Гестоз N ИМТ	17%	7%	5%	8%	4%	8%

Масса новорожденного у женщин с ожирением не выходит за пределы нормы по сравнению с контрольной группой (гистограмма 8).



Гистограмма 8. Массы новорожденного у обследованных женщин.

Оценка состояния новорожденного по Апгар показала, что наиболее частыми оценками были «8-8» и «8-9». Данные оценки свидетельствуют о том, что состояние новорожденных детей, несмотря

на большое количество сопутствующих патологий у матерей не скажутся на состоянии плода в раннем периоде адаптации.

Выводы

Несмотря на массовую пропаганду здорового образа жизни и культуру питания количество беременных женщин с ожирением растет. Больше число соматической патологии и как следствие перинатальных рисков у женщин с ИМТ более 32 говорит о значимом влиянии массы тела на репродуктивное здоровье.

Литература

1. Радынова С.Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С.Б. Радынова, Е.А. Иванова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28042>
2. WHO report. Obesity and overweight. Fact sheet. 2014, №311.
3. Комишилова К.А. Беременность и ожирение / К.А. Комишилова, Ф.Х. Дзгоева // *Ожирение и метаболизм*. – 2009. – 4. – С. 9-13.
4. Чухарева Н. А. Особенности течения беременности у женщин с ожирением / Н.А. Чухарева, Н.К. Рунихина, Е.Н. Дудинская // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 2. – С. 9-13.
5. Авксенова М.Н. Влияние ожирения на развитие менструальной дисфункции, гормональные показатели, липидный обмен у репродуктивно-способных женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Авксенова. – СПб., 2011. – 20 с.

Резюме

Лещинский П.Т., Валиев О.А., Краснополяская Е.Н., Борисенко М.Д., Егупова Т.Ю. Течение беременности и состояние плода у женщин с ожирением.

В ходе ретроспективного исследования двух групп беременных (первая группа- женщины, имеющие индекс массы тела более 32, вторая-женщины, имеющие нормальный ИМТ) установили, что количество угроз прерывания беременности и угроз преждевременных родов у женщин, имеющих индекс массы тела более 32 больше, чем у женщин с нормальным индексом массы тела. Также установлено общее увеличение численности акушерско-гинекологической патологии у женщин, имеющих индекс массы тела более 32. Это говорит о значительных рисках для беременности у женщин, страдающих ожирением.

Ключевые слова: ожирение и беременность, угроза прерывания беременности, угрозы преждевременных родов.

Summary

Leshchinsky P.T., Valiev O.A., Krasnopolskaya E.N., Borisenko M.D., Egupova T.Yu. Pregnancy and fetal status in obese women.

In a retrospective study of two groups of pregnant women (the first group - women with a body mass index of more than 32, the second - women with a normal BMI) found that the number of threats to terminate pregnancy and the threat of premature birth in women with a body mass index of more than 32 than women with a normal body mass index. A general increase in the number of obstetric and gynecological pathologies in women with a body mass index of more than 32 was also established. This suggests significant risks for pregnancy in obese women.

Key words: obesity and pregnancy, the threat of termination of pregnancy, the threat of premature birth.

Рецензент: к.мед.н., доц. И.П. Крохмаль

**ИЗМЕНЕНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
СЕРЕДИНЫ ДИАФИЗА ПЛЕЧЕВЫХ КОСТЕЙ КРЫС,
ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ
НАНЕСЕНИИ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ****В.И. Лузин, Е.В. Зинченко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ***Введение**

Обновление и восстановление костной ткани происходит благодаря физиологической и репаративной регенерации [12]. В настоящий момент доказано, что поддержание и возобновление клеточного состава практически всех тканей организма человека происходят благодаря пролиферации и дифференцировке соответствующих тканеспецифичных стволовых клеток. Однако наряду с тканеспецифичными стволовыми клетками, в тканях млекопитающих обнаружены и другие стволовые клетки названные мезенхимальными (МСК), которые способны, при культивировании, сохранять способность дифференцироваться в остеобласты, хондробласты и адипоциты [11,14]. Наиболее многообещающим, для изучения, источником данных клеток является костный мозг и жировая ткань, хотя также они могут быть выделены из пуповинной крови, периоста, пульпы зубов, кожи, тимуса и др. Ученые предполагают что в организме человека существует два типа МСК: циркулирующие в крови, костномозгового происхождения, участвующие в репаративной регенерации тканей и МСК, которые расположены периваскулярно во всех тканях и участвуют в физиологической регенерации, а также в поддержании гомеостаза [4]. Применение МСК с целью оптимизации репаративных процессов при переломах, обширных дефектах и генетических патологиях костной ткани, является перспективным направлением для исследований. Не смотря на наличие большого количества научных работ в этом направлении [2,3], остаются не описанными влияние поэтапного, в зависимости от стадии формирования регенерата

костной ткани, внутривенного введения МСК после нанесения дефектов большеберцовых костей на гистоморфометрическое строение середины диафиза плечевых костей.

Цель работы: исследовать гистологическое строение середины диафиза плечевых костей у половозрелых белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовых костях и внутривенном введении МСК в зависимости от стадий репаративной регенерации кости [6].

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 162 половозрелых самцах белых крыс, с исходной массой тела от 190 – 225 грамм, животные содержались на стандартных условиях вивария, все манипуляции осуществляли в соответствии с правилами о гуманном обращении с животными [10,13], а также с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. №708-н «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» (протокол № 1 от 25.03.2019 г.). Животных забивали методом цервикальной дислокации спинного мозга в шейном отделе после предварительной наркотизации эфиром. Костный мозг получали из бедренных и большеберцовых костей. Клетки костного мозга вымывали из полости кости 5 мл питательной среды Игла MEM в стерильную пробирку, МСК отделяли от гемопоэтических стволовых клеток путем ресуспензирования, фильтровали через капроновую сеточку, подсчитывали количество жизнеспособных клеток с помощью трипанового синего. Кроме того, разделение достигалось и за счет адгезии к культуральному пластику. Конечную концентрацию жизнеспособных клеток доводили до $5 \cdot 10^4$ в мл и разливали в культуральную посуду, площадью 25 см². Затем клетки культивировали в питательной среде «Игла-MEM» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO₂-инкубатора со сменой 1/2 среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК. Животные были разделены на группы (группу А - составили контрольные животные, группу В - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза

обеих большеберцовых костей, группу С -животные, которым на третьи сутки после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по 5×10^6 МСК, в группах D, E, F, G крысам после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по 5×10^6 МСК на десятые, пятнадцатые, двадцать четвертые и сорок пятые сутки). Для внутривенного введения суспензии МСК лабораторных крыс помещали в рестрейнер с отверстием для хвоста, левой рукой фиксировали кончик хвоста, а правой вводили инсулиновым шприцом в хвостовую вену суспензию МСК. Через семь, пятнадцать, тридцать, шестьдесят и девяносто суток после хирургического вмешательства животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и выделяли плечевые кости, отделяли середины диафизов и фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при помощи окулярного винтового микрометра МОВ-1-15^х ГОСТ 7865-56 по общепринятой методике [1]. При морфометрии середины диафизов плечевых костей использовалась морфофункциональная классификация В.Г. Ковешникова [5]. Программа морфометрии включала в себя измерение ширины слоев диафиза: остеонного, наружных и внутренних генеральных пластинок, а также диаметров остеонов и их каналов [8]. Также рассчитывали и площади поперечного сечения компактного вещества и костномозговой полости. Калибровку измерительных приборов производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513-55 2. Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [7].

Полученные результаты и их обсуждение

На поперечном срезе середины диафиза плечевой кости контрольных животных было четко выражено зональное строение, хорошо дифференцировались зоны внутренних и наружных генеральных пластинок, а также остеонный слой. В ходе эксперимента, с увеличением сроков наблюдения, толщина слоев диафиза, площадь компактного вещества и костномозговой полости увеличивалась, а диаметры остеонов и их каналов, наоборот, уменьшались, что соответствует данным описанным в литературе [8]. Так ширина слоя наружных генеральных пластинок с 7 по 90

сутки эксперимента увеличивалась с $119,61 \pm 1,40$ мкм до $139,89 \pm 1,73$ мкм, ширина внутренних генеральных пластинок - с $108,03 \pm 1,45$ мкм до $125,58 \pm 1,50$ мкм, а ширина остеонного слоя - с $260,75 \pm 3,20$ мкм до $282,83 \pm 3,44$ мкм. В тоже время, площадь компактного костного вещества диафиза возрастала с $1,75 \pm 0,02$ мм² до $1,87$ мм², а площадь костномозговой полости - с $1,45 \pm 0,02$ мм² до $1,53 \pm 0,02$ мм². В свою очередь, диаметры остеонов уменьшались с $42,78 \pm 42,78$ мкм до $12,19 \pm 0,15$ мкм, а диаметры каналов остеонов - с $13,97 \pm 0,14$ до $12,19 \pm 0,15$ мкм. В результате общая ширина компактного вещества в ходе наблюдения увеличивалась с $488,39 \pm 4,08$ мкм до $548,31 \pm 4,45$ мкм.

Проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости сопровождалось изменением строения середины диафиза плечевых костей, в частности сужением его слоев, которое достигало максимума к 30 суткам эксперимента, а затем сглаживалось. Так, общая ширина компактного вещества, остеонного слоя и внутренних генеральных пластинок была меньше, чем у контрольных животных с 15 по 90 сутки на 5,25%, 7,46%, 7,31%, 4,08%, на 5,54%, 7,52%, 7,49%, 4,31% и на 5,17%, 7,34%, 6,07% и 4,67% соответственно. В свою очередь ширина слоя наружных генеральных пластинок была меньше с 15 по 60 сутки на 5,54%, 7,52% и 8,02. Площадь костномозговой полости с 7 по 60 сутки наблюдения преобладала над показателями контрольной группы на 6,09%, 7,55%, 10,31% и 7,81%, а площадь компактного вещества диафиза была меньше с 15 по 60 сутки на 6,06%, 9,92% и 8,30% соответственно.

Диаметры каналов остеонов во все сроки наблюдения были больше значений контрольных животных на 7,16%, 10,47%, 11,86%, 8,57% и 4,33%, а диаметры самих остеонов были меньше с 7 по 60 сутки на 3,57%, 4,80%, 5,91% и 5,59%.

Внутривенное введение МСК на 3 сутки после проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, также сопровождалась изменениями в строении диафиза плечевой кости. Так, диаметры каналов остеонов превышал значения контрольной группы с 7 по 30 сутки на 5,37%, 6,78% и 4,45%, а площадь костномозговой полости с 7 по 60 сутки на 5,24%, 5,05%, 5,31% и 4,58% соответственно.

В тоже время, сравнение полученных данных с группой где наносился дефект без введения МСК показало, что общая ширина ком-

пактного вещества и ширина слоя наружных генеральных пластинок была больше значений группы В с 15 по 90 сутки эксперимента на 4,40%, 6,92%, 6,14%, 4,98% и 7,75%, 9,76%, 7,35%, 4,55%, а ширина остеонного слоя и внутренних генеральных пластинок с 30 по 90 сутки эксперимента на 5,88%, 6,22%, 5,02% и на 6,25%, 4,65%, 5,38% соответственно. Также, диаметр остеонов превышал значения группы В с 30 по 60 сутки на 3,88% и 5,13%, а диаметр каналов остеонов и площадь костномозговой полости были меньше на 30 сутки на 6,63% и 4,53%. Одновременно площадь компактного вещества была больше с 15 по 60 сутки наблюдения на 5,22%, 8,22% и 5,42%.

В свою очередь внутривенное введение МСК на 10 сутки после нанесения дефекта большеберцовых костей, сопровождалось изменениями в гистологическом строении диафиза плечевых костей в целом сходными с таковыми в группе С. При этом выраженность выявленных отклонений была несколько меньше, чем в группе С при сравнении ее с группой контроля. Так, достоверно значимо изменялась только площадь костномозговой полости, которая был больше на 15 сутки на 3,90%. В тоже время, сравнение полученных данных с группой, где наносился дефект без введения МСК показало, что общая ширина компактного вещества была больше значений группы В с 15 по 90 сутки на 6,36%, 8,24%, 7,65% и 6,35%. В те же сроки ширина слоя наружных генеральных пластинок была больше значений группы сравнения на 10,24%, 10,27%, 8,70% и 6,11%, ширина остеонного слоя - на 4,83%, 7,47%, 7,69% и 6,35%, а ширина внутренних генеральных пластинок - на 5,77%, 4,84%, 6,41% и 6,64%. Диаметры остеонов были больше с 30 по 60 сутки на 4,84% и 6,14%, а диаметр каналов остеонов - меньше с 15 по 90 сутки на 5,95%, 7,95%, 6,68% и 4,80%. В свою очередь площадь костномозговой полости была меньше с 15 по 60 сутки наблюдения на 4,33%, 6,93% и 4,88%, в те же сроки площадь компактного вещества была больше аналогичных показателей группы В на 4,81%, 9,18% и 6,84% соответственно.

Внутривенное введение МСК на 15 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, по сравнению с группой контрольных животных сопровождалось изменениями в строении середины диафиза плечевых костей, которые были сходны с аналогичными изменениями в группе С и D. Так, при сравнении показателей группы Е с показателями группы контрольных

животных, было выявлено что достоверно значимо изменяется только площадь костномозговой полости, которая была больше на 30 сутки на 4,18% и площадь компактного вещества, которая была меньше значений группы сравнения на 60 сутки на 4,12%.

В свою очередь, при сравнении показателей группы Е с показателями группы В было выявлено что, общая ширина компактного вещества была больше с 30 по 90 сутки на 6,91%, 6,46% и 5,46%. В те же сроки ширина слоя наружных генеральных пластинок была больше значений группы сравнения на 9,48%, 7,67% и 4,86%, ширина остеонного слоя - на 6,03%, 6,79% и 5,47%, а ширина внутренних генеральных пластинок - на 6,20%, 4,34% и 6,10%. Диаметры остеонов и площадь компактного вещества были больше с 30 по 60 сутки на 4,02% и 5,20% и на 8,11% и 4,56% соответственно. В тоже время, диаметры каналов остеонов были меньше во все сроки наблюдения, с 30 по 90 сутки, на 7,58%, 4,47% и 4,59%, а площадь костномозговой полости с 30 по 60 сутки на 5,56% и 4,47%.

При введении МСК на 24 сутки после хирургического вмешательства, в строении середины диафиза плечевых костей также наблюдались изменения. Так, при сравнении полученных данных со значениями группы контрольных животных было выявлено, что интенсивность отклонений была выше, чем в предыдущих группах. Так, общая ширина компактного вещества и его площадь были меньше группы сравнения с 30 по 60 сутки на 2,55% и 3,48% и на 4,85% и 5,65%, а ширина внутренних генеральных пластинок только на 60 сутки на 4,32%. Одновременно изменялась и площадь костномозговой полости с 30 по 60 сутки она была больше на 5,41% и 4,63%, а диаметры каналов остеонов были больше лишь на 30 сутки на 5,51%.

При сравнении показателей группы F с группой, где наносился дефект большеберцовых костей без внутривенного введения МСК, можно было наблюдать что, после 60 суток наблюдения нивелирование отклонений было выражено сильнее. Так, общая ширина компактного вещества была больше с 30 по 90 сутки на 5,30%, 4,13% и 3,88%, ширина наружных генеральных пластинок и ширина остеонного слоя с 30 по 60 сутки на 6,35% и 4,74% и на 4,77% и 4,81%. В свою очередь ширина внутренних генеральных пластинок достоверно изменялась на 30 и 90 сутки и была больше на 5,41% и 4,41%, диаметр остеонов с 30 по 60 сутки на 3,88% и 4,40%, а диаметры каналов остеонов были меньше во все сроки наблюдения на 5,68%,

4,55% и 3,93% соответственно. В тоже время, площадь костномозговой полости была меньше на 30 сутки на 4,45%, а площадь компактного вещества больше на 5,63%.

Внутривенное введение МСК на 45 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей также характеризовалось изменениями в гистологическом строении середины диафиза плечевых костей. При сравнении полученных результатов с аналогичными значениями контрольной группы, было выявлено, что они более выражены, чем в предыдущих группах сравнения, что подтверждает малоэффективность введения МСК на поздних стадиях формирования регенерата костной ткани. Так, общая ширина компактного вещества, ширина наружных генеральных пластинок и остеонного слоя были меньше на 60 сутки эксперимента на 5,07%, 4,82% и 5,60%, а внутренних генеральных пластинок с 60 по 90 сутки на 4,10% и 3,89%. Диаметр остеонов и площадь компактного вещества были меньше также на 60 сутки на 4,23% и 6,17%, а диаметры каналов остеонов и площадь костномозговой полости больше на 4,84% и 4,72% соответственно.

При сравнении значений группы G со значениями группы, где наносился дефект без введения МСК, наблюдалось достоверно значимое изменение только диаметров каналов остеонов на 60 сутки на 3,44%.

Таким образом, внутривенное введение МСК на 45 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей менее эффективно чем на ранней стадии формирования регенерата, во время формирования клеточной бластымы и мало чем отличается от группы где наносился дефект без введения МСК.

Полученные результаты, предположительно, можно объяснить следующим образом. Внутривенное введение МСК стимулирует регенерацию костной ткани, этот эффект обусловлен как непосредственным влиянием введенных клеток, так и их секреторной активностью. МСК являются важнейшим источником факторов роста, а также цитокинов, которые принимают участие в регуляции регенерации, выработка которых возрастает при повреждении органов и тканей. Ангиогенные факторы роста, продуцируемые МСК, стимулируют деление эндотелиальных клеток, их миграцию и формирование сосудов, а нейротрофные - рост нервной ткани в

процессе репаративной регенерации. Также взаимодействие МСК с эндотелиальными клетками, лимфоцитами и аксонами позволяет интегрировать нейрогуморальные сигналы, которые регулируют физиологическую и репаративную регенерацию тканей [4,9].

Выводы

Таким образом, проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей в ее проксимальных отделах, сопровождалось нарушениями гистологического строения середины диафизов плечевых костей и достигали максимума на 30 сутки. Введение МСК на 3, 10, 15 сутки сопровождалось сглаживанием негативного влияния условий эксперимента, преимущественно в период с 30 по 60 сутки наблюдения. В свою очередь, при введении МСК на поздних стадиях регенерации костной ткани (24, 45 сутки) нивелирование негативного влияния условий эксперимента было выражено слабее.

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина; 1990. - 384 с.
2. Власенко, Р.Я. Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в remodelировании костной ткани / Р.Я. Власенко, Ф.С. Сенатов, А.В. Караулов // Медицинская иммунология. - 2018. - Т. 20, № 4. - С. 515-522.
3. Дулаев, А.К. Остеогенные клетки и их использование в травматологии / А.К. Дулаев, В.Г. Гололобов, Р.В. Деев // Медицинский академический журнал. - 2003. - Т. 3, №3. - С. 59-66.
4. Калинина, Н. И. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей / Н. И. Калинина, В. Ю. Сысоева, К. А. Рубина [и др.] // Acta naturae. - 2011 (11). - Т. 3, № 4. - С. 32-39.
5. Ковешников, В.Г. Зональное строение эпифизарного хряща / В.Г. Ковешников // Антропогенетика, антропология, спорт. Винница. - 1980. - Т. 2. - С. 251-252.
6. Корж, Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2006. - №1. - С. 77-84.
7. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - Киев: Морион, 2001. - 210 с.
8. Лукьянцева, Г.В. Гистологическое строение диафиза плечевой кости у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата / Г.В. Лукьянцева // Світ мед. та біол. - 2014. - №4 (47). - С.161-164.
9. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. / P. Bianco, X. Cao, P.S. Frenette, [et al.] // Nat. Med. - 2013. - Vol. 19, № 1. - P. 35-42.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p

11. Friedenstein, A.J. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells / A.J. Friedenstein, R.K. Chailakhjan, K.S. Lalykina // *Cell Tissue Kinet.* - 1970. - Vol. 3. P. - 393-403.

12. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. / S. Mohammad, A.C. Ghiasi, A. Jason Chen, [et al.] // *Bone Reports.* - 2017. - Vol. 6. - P. 87-100.

13. Report of the AVMA Panel on Euthanasia // *JAMA.* - 2001. - Vol. 218, № 5. P. -669-696.

14. Weissman, I.L. Units of development, units of regeneration, and units in evolution / I.L. Weissman // *Cell.* - 2000. - Vol. 100. - P. 157-168.

Резюме

Лузин В.И., Зинченко Е.В. Изменение гистологического строения середины диафиза плечевых костей крыс, под влиянием внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при нанесении дефекта большеберцовых костей.

Проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей достоверно влияло на изменение гистологического строения середины диафиза плечевых костей. Внутривенное введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, на разных этапах формирования регенерата костной ткани, сопровождалось сглаживанием выявленных отклонений. При этом введение мезенхимальных стволовых клеток на ранних стадиях формирования регенерата сопровождалось более сильным невелированием негативного влияния условий эксперимента, чем на поздних.

Ключевые слова: дефект, большеберцовая кость, гистологическое строение, диафиз, регенерация, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки.

Summary

Luzin V.I., Zinchenko E.V. Changes in the histological structure of the middle of the diaphys in rats under the influence of the intravenous injection of mezenchimal stem cells in the application of a tibal bones defect

Surgical intervention to inflict a defect in the tibia significantly influenced the change in the histological structure of the middle of the diaphysis of the humerus. Intravenous administration of allogenic mesenchymal stem cells, at different stages of the formation of bone tissue regenerate, was accompanied by smoothing of the identified deviations. At the same time, the introduction of mesenchymal stem cells at the early stages of regenerate formation was accompanied by a stronger neglect of the negative influence of the experimental conditions than at later stages.

Key words: defect, tibia, histological structure, diaphys, regeneration, allogenic mesenchymal stem cells.

Рецензент: д.мед.н., доцент К.А. Фомина

ВЛИЯНИЕ ТОЛУОЛА НА МОРФО - ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦЕЛКОВОГО ХРЯЩА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС (экспериментальная стоматология)

В.И. Лузин, Д.А. Луговсков

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Толуол (Cas № 108-88-3) – это прозрачная, бесцветная жидкость с характерным запахом; в естественных условиях толуол встречается в сырой нефти и в дереве тол. Также он производится при изготовлении бензина и других видов топлива из нефти и при коксировании каменного угля. Толуол широко используется в производстве красителей, растворителей, лаков, клеев, изделий из резины, а в некоторых случаях и в процессах изготовления кожных изделий. Кроме того, с толуолом часто контактируют работники, занятые на производстве эпоксидных смол, стирола, некоторых видов фармацевтической продукции, полиграфисты, производители обуви [2, 3, 10, 11].

В настоящее время достаточно полно изучено влияние паров толуола на морфогенез надпочечных желез, органов репродуктивной и иммунной систем и др. [4-6, 8]. Имеются также и единичные сведения о влиянии паров толуола на формообразование костей скелета (длинных трубчатых, плоских, губчатых, а также нижней челюсти).

Источником роста нижней челюсти, по данным Н. U. Luder, является мышцелковый хрящ [13]. По данным W. E. Roberts мышцелковый хрящ нижней челюсти не подвергается энхондральному окостенению и функционирует на протяжении всего периода онтогенеза [15]. Кроме того, он обладает способностью к адаптивной перестройке в ответ на изменение функциональной нагрузки или положения нижней челюсти во время или после завершения своего роста [14, 16]. Однако, ростовые потенциалы мышцелкового хряща нижней челюсти после 60-дневной ингаляции парами толуола до сих пор не исследованы.

Исходя из этого **целью данной работы** является изучение особенностей гистологического строения мышцелкового хряща ниж-

ней челюсти репродуктивных белых крыс после 60-дневной ингаляции толуолом с экспозицией в 10 ПДК на протяжении 4 часов, а также обоснование возможных путей коррекции выявленных изменений тиотриазолином и экстрактом эхинацеи пурпурной.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плана научных исследований ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» и является составной частью научно-исследовательской работы кафедры нормальной анатомии человека «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под влиянием экологических факторов» (государственный регистрационный номер № 0110U005043) и «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (государственный регистрационный номер №0109U00461).

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование было проведено на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, полученных из вивария ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» и содержавшихся согласно требованиям и положениям, установленным «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) [12].

Первую группу составили половозрелые интактные крысы - самцы (контрольная группа), которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев. Вторая группа - крысы-самцы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 - 88) [10, 12]. Третья группа - половозрелые крысы-самцы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев получали внутрибрюшинно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг. Четвертая группа - половозрелые крысы-самцы, которые на протяжении двух месяцев ежедневно получали с помощью внутрижелудочного зонда настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы. Пятая группа - половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляцион-

ного введения толуола в специальной установке параллельно вводили внутрибрюшинно ампулярный 2,5 % раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг. Шестая группа – половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляционного введения толуола в специальной установке параллельно при помощи желудочного зонда вводили настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы.

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 день после завершения двухмесячного воздействия толуола посредством декапитации под эфирным наркозом. Выделяли и очищали от мягких тканей нижние челюсти выделяли нижние челюсти (НЧ), отделяли мышцелковый отросток, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы мышцелкового отростка НЧ толщиной до 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином [1]. На полученных срезах измеряли общую ширину мышцелкового хряща нижней челюсти, ширине отдельных его зон, объемное содержание первичной спонгиозы и удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза [15].

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [7].

Полученные результаты и их обсуждение

У интактных крыс в ходе наблюдения общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти уменьшалась с $834,86 \pm 5,25$ мкм до $792,75 \pm 4,09$ мкм. Это происходило за счет сужения всех его зон. Так, с 1 по 60 день наблюдения ширина зоны покоя уменьшилась с $181,92 \pm 2,84$ мкм до $166,75 \pm 2,14$ мкм, зоны пролиферации – с $130,69 \pm 1,63$ мкм до $121,11 \pm 1,27$ мкм, зоны гипертрофического хряща – с $286,81 \pm 3,57$ мкм до $279,61 \pm 2,63$ мкм, зоны эрозии – с $137,17 \pm 1,96$ мкм до $130,36 \pm 1,56$ мкм и зоны субхондрального остеогенеза – с $98,28 \pm 1,15$ мкм до $94,92 \pm 1,07$ мкм. При этом объемное содержание первичной спонгиозы и удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза также уменьшались – соответственно с $63,67 \pm 1,17\%$ до $61,17 \pm 0,66\%$ и с $57,64 \pm 1,11$ шт/мм² до $54,92 \pm 0,75$ шт/мм².

Это совпадает свидетельствует о значительных ростовых потенциях мышцелковых хрящей репродуктивных интактных животных, и соответствует результатам наших исследований темпов роста и

формообразования нижней челюсти [10, 11].

После 60-дневной ингаляции парами толуола было зарегистрировано сужение мышцелковых хрящей нижней челюсти с пропорциональным сужением всех их зон, которое удерживалось на одном уровне с 1-го по 30-й день после прекращения ингаляции и в дальнейшем лишь незначительно сглаживалось. При этом и через 60 дней после прекращения цикла ингаляций толуолом достоверные отклонения от показателей интактных животных еще сохранялись.

При этом общая ширина мышцелкового хряща была меньше аналогичных значений 1-й группы во все установленные сроки эксперимента соответственно на 8,56%, 8,72%, 8,78%, 7,76% и 5,75%. Соответственно ширина зоны покоя с 1 по 60 день наблюдения была меньше контрольной на 6,43%, 5,90%, 6,71%, 7,28% и 3,51%, ширина зоны пролиферации – на 11,92%, 9,71%, 13,32%, 9,82% и 5,41%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 7,38%, 8,28%, 7,07%, 6,16% и 6,38%, зоны эрозии – на 10,81%, 12,79%, 11,21%, 10,14% и 7,24%, а зоны субхондрального остеогенеза – на 8,37%, 7,34%, 7,96%, 7,29% и 6,20%.

Нарушения зонального строения сопровождались и изменениями соотношения объемных компонентов в нем. Объемное содержание первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза во все установленные сроки эксперимента было меньше контрольного соответственно на 8,64%, 8,82%, 9,37%, 7,00% и 6,72%. При этом удельное количество клеток в этой же зоне было меньше, чем в 1-й группе соответственно на 9,16%, 8,52%, 5,74%, 4,00% и 5,16%.

Внутрибрюшинное введение 2,5% раствора тиотриазолина в дозировке 117,4 мг/кг массы тела животного сопровождалось оптимизацией морфо-функционального состояния мышцелковых хрящей нижней челюсти, которая проявлялась до 30 дня после окончания применения препарата.

С 1 по 30 день эксперимента общая ширина мышцелкового хряща была больше контрольной соответственно на 4,14%, 4,64%, 4,45% и 3,77%. При этом в эти же сроки ширина зоны пролиферации была больше, чем в 1-й группе, соответственно на 5,87%, 8,39%, 4,33% и 5,62%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 4,49%, 4,08%, 4,50% и 3,52%, ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 5,43%, 4,79%, 4,65% и 3,73%. Ширина зоны покоя превосходила значения 1-й группы к 7 и 15 дню на 4,50% и 3,52%, а ширина эрозивной зоны – на 1, 15 и 30 день на 5,35%, 5,49% и 4,67%.

В этих условиях объемная доля первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза была больше значений 1-й группы в период с 1 по 30 день эксперимента соответственно на 5,54%, 5,33%, 4,42% и 5,07%, а удельное количество клеток – на 6,07%, 6,62%, 7,82% и 4,50%.

Ежедневное внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы в течение двух месяцев так же, как и 3-й группе, сопровождалось оптимизацией морфо-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти, которая проявлялась менее длительно – лишь до 15 дня после окончания применения препарата.

Общая ширина мышечкового хряща животных 4-й группы была больше контрольных показателей с 1 по 15 день эксперимента соответственно на 2,96%, 4,15% и 3,76%. При этом в те же сроки ширина зоны пролиферации была больше контрольной соответственно на 4,87%, 8,56% и 3,73%, а ширина зоны эрозии – на 1 и 15 день на 4,07% и 4,61%. Помимо этого ширина зоны покоя к 7 и 15 дню эксперимента была больше контрольной на 5,40% и 4,13%, ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,59% и 4,05%, а удельное количество клеток в ней – на 5,26% и 5,79%. Остальные исследуемые показатели достоверно от аналогичных значений 1-й группы не отличались.

Внутрибрюшинное введение 2,5% раствора тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг массы тела крысы на фоне 60-дневной ингаляции парами толуола так же, как и во 2-й группе (изолированная ингаляция парами толуола) сопровождалось угнетением ростовых потенциалов мышечковых хрящей нижней челюсти, однако выраженность его была значительно меньше. Более того, общая ширина мышечкового хряща превосходила аналогичные показатели 2-й группы во все установленные сроки эксперимента соответственно на 4,33%, 5,63%, 5,01%, 5,98% и 4,89%.

При этом ширина зоны пролиферации была больше контрольных значений соответственно на 5,60%, 7,82%, 7,13%, 7,27% и 5,09%, зоны гипертрофического хряща – на 3,90%, 4,68%, 3,89%, 4,25% и 5,83%, зоны эрозии – на 6,54%, 5,76%, 6,20%, 8,04% и 5,90%, а зоны субхондрального остеогенеза – на 4,53%, 4,15%, 3,79%, 6,37% и 4,93%. Ширина зоны покоя была достоверно больше значений 2-й группы с 7 по 30 день эксперимента соответственно на 8,37%, 5,13% и 6,14%.

Наряду с этим, удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза было больше контрольного к 1 и 7 дню эксперимента на 6,21% и 5,59%, а объемная доля первичной спонгиозы там

же – к 30 и 60 дню на 6,08% и 5,89%.

Внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы на фоне 60-дневной ингаляции парами толуола (6-я группа) так же, как и во 2-й группе (изолированная ингаляция парами толуола) сопровождалось восстановлением строения мышечковых хрящей нижней челюсти.

Сравнение полученных данных с показателями 2-й группы показало, что общая ширина мышечкового хряща была больше контрольной во все установленные сроки эксперимента соответственно на 3,96%, 5,83%, 5,72%, 7,27% и 4,51%. При этом ширина зоны пролиферации, эрозивной зоны и зоны субхондрального остеогенеза были больше показателей 2-й группы соответственно на 7,24%, 8,68%, 8,46%, 9,27% и 4,41%, на 5,47%, 5,71%, 6,93%, 9,34% и 6,13%, и на 4,19%, 4,49%, 4,71%, 6,34% и 4,03%. Ширина зоны покоя была больше контрольной в период с 7 по 30 день эксперимента соответственно на 7,45%, 5,77% и 6,74%, а ширина зоны гипертрофического хряща – с 7 по 60 день на 4,12%, 4,30%, 6,10% и 5,41%.

Вместе с этим, удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза во все установленные сроки эксперимента было больше, чем во 2-й группе, соответственно на 5,15%, 5,90%, 4,35%, 3,59% и 4,64%, а объемное содержание первичной спонгиозы – в период с 15 по 60 день соответственно на 4,68%, 6,13% и 5,60%.

Поскольку при применении в качестве корректора экстракта эхинацеи пурпурной амплитуда отклонений от показателей интактных животных во всех случаях была меньше, чем в 5-й группе, можно утверждать, что ее применение более эффективно, чем применение тиотриазолина.

Выводы

1. Ингаляционная затравка толуолом сопровождается сужением мышечковых хрящей нижней челюсти подопытных животных с сужением всех их зон, а также уменьшением объемного содержания первичной спонгиозы и удельного количества клеток в зоне субхондрального остеогенеза. Выявленные изменения регистрировались с 1 по 30 день после окончания ингаляций толуолом и к 60 дню лишь незначительно сглаживались.

2. Одновременное с ингаляцией применение тиотриазолина (внутрибрюшинно в дозе 117,4 мг/кг массы) и экстракта эхинацеи пурпурной (внутрижелудочно из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы) сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ростовые потенции мышечковых хрящей нижней челюсти.

3. Применение экстракта эхинацеи пурпурной в целом было несколько эффективнее, чем использование тиаприазолина.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г.Г. - М.: Медицина, 2002. - 240 с.
2. Васильева И. А. Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И. А. Васильева, А. П. Яворовский // Лікарська справа. -1999. -№5. -С.142-146.
3. Высоцкий И.Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И.Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. - 2000. -Т. 3, № 2. - С. 43-46.
4. Волошин В.М. Ефекти інгаляційного впливу толуолу на масу селезінки статевозрілих щурів / В.М. Волошин // Український медичний альманах. - 2009. - Том 12, № 5 (додаток). - С. 65-68.
5. Волошина І.С. Ефекти інгаляційного впливу епіхлоргідрину на сім'яники статевонезрілих щурів / І.С. Волошина // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, №3. - С. 62-64.
6. Ковешніков В.Г. Застосування факторного аналізу при вивченні впливу деяких ксенобіотиків на особливості морфогенезу органів імунної системи / В.Г. Ковешніков, В.М. Волошин // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я (Труди Кримського державного медичного університету ім. С.И. Георгиевського). - 2010. - Т. 146. - часть 5. - С. 197.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
8. Ли Я.Б. Особенности биологического действия эпоксидной смолы марки УП-666-4 на организм животных в хроническом эксперименте/ Ли Я.Б. // Сб. Гигиена труда.- Киев, 2000.- Вып.31. - С. 226.
9. Лузин В.И. Формообразование нижней челюсти у белых крыс после длительной ингаляции парами толуола / В.И. Лузин, Д.А. Луговсков, А.Н. Скоробогатов // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 2. - С. 43-46.
10. Шевченко А.М. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский // К.: Здоров'я, 1985. - 96 с.
11. AEGLS. Proposed Acute Exposure Guideline Levels. Toluene (CAS Reg. No. 108-88-3). United States Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics. Public Draft. - 2000.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
13. Luder H. U. Perichondrial and endochondral components of mandibular condylar growth: morphometric and autoradiographic quantitation in rats / H. U.

Luder // J. Anat. – 1994. – № 185. – P. 587–598.

14. Rabie A. B. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth / A. B. Rabie, T. T. She, U. Hägg // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 2003. – № 123. – P. 40–48.

15. Roberts W. E. Bone development and function: genetic and environmental mechanism / W. E. Roberts, J. K. Jr. Hartsfield // Semin. Orthod. – 2004. – № 10. – P. 100–122.

16. Sakamoto Y. Morphological influence of ascorbic acid deficiency on endochondral ossification in osteogenic disorder Shionogi rat / Y. Sakamoto, Y. Takano // Anat. Rec. – 2002. – № 268. – P. 93–104.

Резюме

Лузин В.И., Луговсков Д.А. Влияние толуола на морфо - функциональное состояние мышечкового хряща нижней челюсти крыс (экспериментальная стоматология).

В эксперименте исследовали гистологическое строение мышечковых хрящей нижней челюсти белых крыс после 60-дневной ингаляции толуолом с экспозицией в 10 ПДК на протяжении 4 часов. Установлено, что ингаляционная затравка толуолом сопровождается сужением мышечковых хрящей нижней челюсти подопытных животных с сужением всех их зон, а также уменьшением объемного содержания первичной спонгиозы и удельного количества клеток в зоне субхондрального остеогенеза. Выявленные изменения регистрировались с 1 по 30 день после окончания ингаляций толуолом и к 60 дню лишь незначительно сглаживались. Одновременное с ингаляцией применение тиотриазолина (внутрибрюшинно в дозе 117,4 мг/кг массы) и экстракта эхинацеи пурпурной (внутрижелудочно из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы) сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ростовые потенции мышечковых хрящей нижней челюсти. Применение экстракта эхинацеи пурпурной в целом было несколько эффективнее, чем использование тиатриазолина.

Ключевые слова: нижняя челюсть, мышечковый хрящ, толуол, тиотриазолин, экстракта эхинацеи пурпурной.

Summary

Luzin V.I., Lugovskov D.A. Influence of toluene on the morpho -functional state of the condylar cartilage of the lower jaw of rats (experimental dentistry).

In this experiment we investigated the histological structure of the mandible condylar cartilage in white rats after a 60-day inhalation exposure to toluene at 10 MPC for 4 hours. Found that toluene inhalation is accompanied by narrowing of the mandible condylar cartilage in experimental animals with the restriction of their zones, as well as a decrease of volume content of primary spongiosa and number of cells in the area of subchondral bone formation. The detected changes were recorded from 1 to 30 days after inhalation of toluene and 60 day only slightly smoothed. Simultaneous with the use of inhaled Thiotriazoline (intraperitoneally at a dose of 117.4 mg / kg) and an extract of Echinacea purpurea (intraperitoneally of 0.1 mg of dry matter per 100 g body weight) smoothed the negative effect of experimental conditions on the growth potential of condylar cartilage of the mandible. The use of an extract of Echinacea purpurea as a whole was slightly more efficient than using tiatriazolina.

Key words: mandible, condylar cartilage, toluene, thiotriazolin, an extract of Echinacea purpurea.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.Н. Волошин

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Т. В. Мироненко, Я. П. Ершова, П. Д. Бахтояров

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Актуальной проблемой современной неврологии являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Это III-я по распространенности причина смерти населения планеты и одна из основных причин инвалидизации. Доля цереброваскулярных заболеваний возрастает в связи с постарением населения и увеличением распространенности их факторов риска: АГ, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, ожирения, гиподинамии и др. [8,5,6]

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХИМ) составляет 96% в структуре цереброваскулярных заболеваний [12].

Головной мозг является одним из основных органов-мишеней при артериальной гипертензии, системном атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время сосудистые заболевания головного мозга представляют собой наиболее распространенную патологию в практике врача-невролога. Пациенты с инсультом и хронической недостаточностью кровообращения головного мозга регулярно попадают также в сферу внимания кардиологов, терапевтов и врачей других специальностей. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность входит в число основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, а также инвалидизации в пожилом возрасте [1,2,7,10].

Важное место среди сосудистых заболеваний головного мозга занимает прогредиентная хроническая цереброваскулярная патология в виде хронической ишемии мозга, развивающейся в результате медленно прогрессирующей дисфункции мозга, возникающая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения [13-15].

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой.

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

В настоящее время большое внимание уделяется изучению места препаратов, обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием, в комплексном лечении больных с хроническими формами цереброваскулярной патологии, в частности, пациентов с явлениями ХИМ, в клинической картине заболевания которых, как правило, преобладают вегетативные, интеллектуально-мнестические и аффективные расстройства [3,4,9].

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности комплексной терапии пациентов с хронической ишемией мозга с включением препарата «Мексидол» на основании динамики клинических, нейропсихологических показателей.

Материалы и методы исследования

Было проведено комплексное клинико-неврологическое наблюдение за 67 больными (32 мужчины и 35 женщин), средний возраст которых составил $67,7 \pm 7,7$ года, находящихся на лечении в неврологическом отделении многопрофильной больницы №8 г. Луганска.

Диагноз ХИМ был поставлен на основании результатов неврологического и нейропсихологического исследований, с учётом оценки имеющихся нарушений по ишемической шкале Хачинского (диагностический критерий наличия ХИМ > 7 баллов), данных ультразвуковой доплерографии, электроэнцефалографии, электрокардиографии, МРТ головного мозга, исследования глазного дна. Больным проводилось исследование крови, включающее в себя биохимические показатели, липидограмму. В процессе исследования нейропсихологического статуса применялись следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination), таблица Шульте, тест Лурия. Личностную и реактивную тревожность оценивали по шкале Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина.

В исследование не включали пациентов, имеющих васкулиты различной этиологии, заболевания крови, онкологический анамнез, требующих проведения антикоагулянтной и тромболитической терапии, проведения оперативного лечения по поводу стенозов и окклюзий магистральных сосудов головы и шеи; а также пациентов с болезнью Альцгеймера и с ХИМ метаболического и токсического генеза.

У 22 (32,8%) пациентов выявлена 1-я стадия ХИМ, у 40 (59,7%) - 2-я стадия и у 5 больных (7,5%) - 3-я стадия.

У 21 (31,3%) пациента хроническая ишемия мозга развилась на фоне артериальной гипертензии, у 6 (9%) – церебрального атеросклероза и у 40 (59,7%) – в результате сочетания многих факторов риска.

В связи с тем, что у большинства пациентов имели место лёгкие и умеренные когнитивные нарушения, выбор терапии был направлен прежде всего на коррекцию метаболических и сосудистых расстройств. Учитывая цель исследования, связанную с оценкой влияния препарата «Мексидол» на течение и прогрессирование ХИМ, все исследуемые были распределены на две группы – основная (33 пациента) и контрольная (34 пациента).

Пациенты контрольной группы получали базисную терапию, которая была максимально унифицирована и включала постоянный прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (50 мг/сут), эналаприла (10-20 мг/сут), оксибрала (30-60 мг/сут) и прием глицина на протяжении 6 месяцев наблюдения (300-600 мг/сут). Пациенты основной группы, помимо традиционной терапии, указанной выше получали мексидол по следующей схеме: в/в капельно в дозе 200 мг в 200 мл 0.9% раствора NaCl в течение 10 дней, далее per os по 250мг два раза в день на протяжении 1 месяца. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, через 40 дней после начала исследования, что соответствовало окончанию приема мексидола, и через 3 месяца при очередной явке больных для контрольного осмотра.

Результаты проведенного лечения оценивались по динамике субъективного, объективного неврологического и нейропсихологического исследований, показателей церебральной гемодинамики.

Выбор препарата «Мексидол» был обусловленным тем, что являясь гетероатероматозным антиоксидантом, он имеет широкий спектр действия. Мексидол повышает содержание простациклина и снижает уровень тромбоксана A2, нормализуя их соотношение, что приводит к улучшению микроциркуляции, уменьшению гипоксии в тканях, аккумуляции энергетического ресурса клетки. Препарат тормозит гуморальные проявления атеросклероза: снижает гиперлипидемию, препятствует активации перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, предотвращая развитие патологических изменений в сосудистой стенке. Мексидол улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, усиливает микроциркуляцию. За счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий он улучшает

ет синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга, а также увеличивает резистентность организма к стрессу, устраняет тревогу, страх, беспокойство [11].

Полученные результаты и их обсуждение

Следует отметить, что на этапе, предшествующем лечению, у пациентов обеих групп отмечалась сопоставимая выраженность жалоб и изменений в неврологическом и нейропсихологическом статусе. А именно, больные обеих групп предъявляли жалобы на головную боль (90%), головокружение (88%), пошатывание при ходьбе (71%); изменение сна (52%); снижение памяти (25%); работоспособности (76%); повышенную раздражительность (70%). В неврологическом статусе 49,3% пациентов выявлен вестибуло-атактический синдром, у 32,8% - пирамидный; у 28,4% - амиостатический; у 16,4% - псевдобульбарный; у 68,7% - эмоционально-аффективные расстройства.

Из приведённых на рис.1 данных видно, что применение мексидола привело к достоверному улучшению самочувствия больных по оцениваемым клиническим показателям. Позитивные изменения в самочувствии обследованных пациентов касались, прежде всего, уменьшения головных болей, головокружений, неустойчивости при ходьбе, нарушений сна.

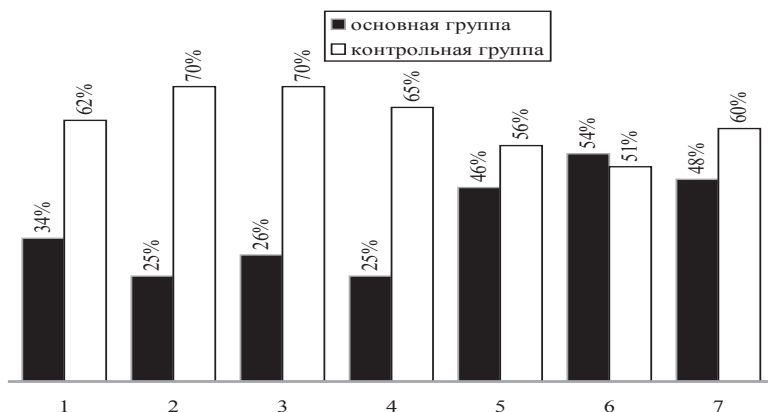


Рис. 1. Характеристика жалоб пациентов основной и контрольной групп после окончания терапии.

Примечание: 1 – головные боли; 2 – головокружение; 3 – пошатывание при ходьбе; 4 – диссомнии; 5 – нарушение памяти; 6 – снижение работоспособности; 7 – физиогенная астения.

При объективном неврологическом обследовании у больных обеих групп отмечена также сопоставимая умеренная позитивная динамика (рис. 2). Однако, достоверное снижение неврологических расстройств наблюдалось лишь в отношении эмоционально-аффективных изменений и только в основной группе ($p=0,026$).

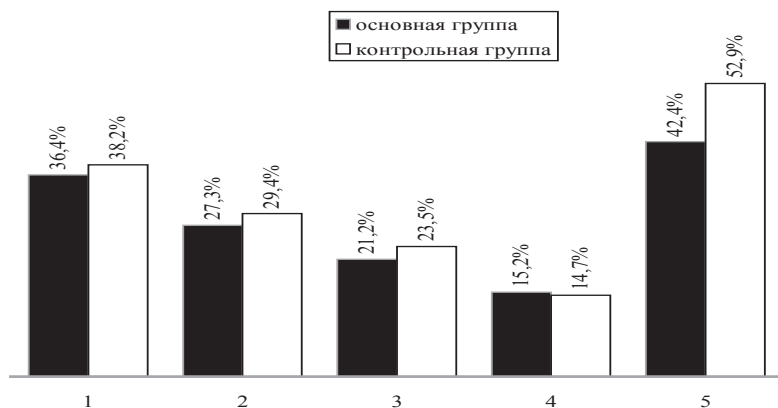


Рис. 2. Динамика неврологического статуса пациентов основной и контрольной групп после окончания терапии.

Примечание: 1 - вестибулярно-атактический синдром; 2 - пирамидный синдром; 3 - амиостатический синдром; 4 - псевдобульбарный синдром; 5 - эмоционально-аффективные расстройства.

У пациентов основной группы после курса комплексной терапии установлено достоверное увеличение результатов теста MMSE до 23,6 баллов ($p=0,011$), что свидетельствуют о благоприятном влиянии мексидола на концентрацию внимания, кратковременную память и психомоторные функции. Полученные данные подтверждаются и результатами теста Лурия 6,7 баллов ($p=0,046$) и пробы Шульте 57,9 баллов ($p=0,026$). В контрольной группе положительная динамика тестов MMSE, Лурия и пробы Шульте после курса базисной терапии не достигала достоверности (соответственно $p=0,12$; $p=0,1$; $p=0,16$).

А также в основной группе установлено достоверное снижение выраженности тревожности по шкале Спилберга с 42,9 до 35,8 баллов ($p=0,0011$), снижение тенденции воспринимать достаточно широкий круг ситуаций в качестве угрожающих для себя. У пациентов контрольной группы достоверного снижения данного показателя не выявлено ($p=0,094$) 38,6 баллов (таб. 1).

Таблица 1

Динамика оценки нейропсихологического статуса пациентов основной и контрольной групп после окончания терапии

Показатель	Группа исследования	Сроки наблюдения		
		до терапии	после терапии	через 3 месяца
Шкала MMSE, баллы	основная	21,2±0,71	23,6±0,62*	23,06±0,64
	контрольная	21,5±0,59	22,8±0,6	22,4±0,6
Шкала тревоги, баллы	основная	42,9±1,6	35,8±1,3*	38,2±1,29*
	контрольная	42,1±1,46	38,6±1,43	39,4±1,47
Тест Лурия, баллы	основная	6,18±0,19	6,7±0,17*	6,39±0,17
	контрольная	6,2±0,15	6,56±0,15	6,38±0,16
Проба Шульте, сек	основная	63,3±1,69	57,9±1,66*	58,6±1,68
	контрольная	62,2±1,8	58,6±1,77	59,5±1,86

Примечание: * - достоверность различий показателей в группах до и после лечения, $p < 0,05$

При проведении повторной оценки нейропсихологического статуса пациентов с ХИМ (через 3 месяца после начала исследования) достоверная положительная динамика клинических симптомов заболевания сохранялась только у больных основной группы и лишь в отношении выраженности тревоги по шкале Спилберга ($p=0,027$) 38,2 баллов.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования показали, что комбинированная терапия с использованием у больных ХИМ препарата «Мексидол» является весьма эффективной и безопасной и имеет хороший клинический эффект (на основании анализа жалоб, динамики неврологического и нейропсихологического статуса).

2. Препарат оказал неспецифическое общестимулирующее действие, способствовал улучшению умственной работоспособности, повышению концентрации внимания, уменьшению выраженности чувства тревоги, страха, беспокойства у обследованных пациентов с ХИМ. Применение мексидола в терапии ХИМ является патогенетически обоснованным и перспективным.

3. Однако, препарат не обладает долговременной активностью (подтверждается ухудшением показателей нейропсихологического статуса у больных ХИМ ч/з 3 месяца после курса лечения), поэтому

пациентам с ХИМ ч/з 3 месяца после курса лечения рекомендуется проведение повторного инфузионного и перорального приема.

Литература

1. Анисимова А.В. Прогностическое значение гемореологических и морфоденситометрических параметров клеток крови для оценки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности / А. В Анисимова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №11. – С. 46-48.

2. Атаян А.С. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика / А. С. Атаян, А. В. Фонакин, В. В. Машин // Анналы клинической неврологии. – 2011. – №5(2). – С 4-7.

3. Боголепова А.Н. Современные подходы к терапии цереброваскулярной патологии – пути повышения приверженности / А.Н. Боголепова, С.Г. Бурд, Я.Е. Фрис // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №118(8). – С. 33-37.

4. Боголепова А. Н. Современные подходы к терапии цереброваскулярной патологии – пути повышения приверженности / А. Н. Боголепова // Практическая медицина. – 2014. – №2(78). – С. 136-140.

5. Верецагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верецагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М: Медицина. – 1997. – С. 228.

6. Верецагин Н. В. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н. В. Верецагин, З. А. Суслина, М. Ю. Максимова // Кардиология. – 2004. – №3. – С. 4-8.

7. Гафаров В. В. Влияние депрессии на риск возникновения инсульта у мужчин в возрасте 25–64 лет / В. В. Гафаров // Неврологический журнал. – 2006. – №3. – С.26-29.

8. Гусев Е.И. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т. 1. – 880 с.

9. Котова О. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии / О. В. Котова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №32(3). – С. 64-70.

10. Кулеш С. Д. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта / С. Д. Кулеш, С. А. Лихачев, Н. А. Филина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – № 6(1). – С. 14-19.

11. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О. С. Левин // Consilium medicum. – 2006 - №8(8). – С. 72-79.

12. Суслина З. А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы / З. А. Суслина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – №1(1). – С. 10-16.

13. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 1985. – № 9. – С. 1281-1288.

14. Moorhouse P. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments / P. Moorhouse, K. Rockwood // *Lancet Neurol*. – 2008. – №7. – P. 246-55.

15. Chui H. C. Vascular cognitive impairment / H. C. Chui // *Alzheimers Dement*. – 2006. – №2. – P. 171-8.

Резюме

Мироненко Т. В., Ершова Я. П., Бахтояров П. Д. Оптимизация методов лечения пациентов с хронической ишемией мозга.

Было проведено комплексное клиничко-неврологическое наблюдение за 67 пациентами с хронической ишемией мозга с использованием клиничко-неврологических, нейро-психологических, параклинических и статистических методов исследования. Оценено позитивное влияние препарата «Мексидол» на течение нейро-вегетативных когнитивных расстройств у указанного контингента больных. Установлено его неспецифическое общестимулирующее действие в течение 3 месяцев после приема, в связи с чем обосновано проведение повторных курсов данного препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, лечение, мексидол.

Summary

Mironenko T. V., Ershova Y. P., Bukhtoyarov P. D. Optimization of treatment methods for patients with chronic brain ischemia.

A comprehensive clinical and neurological follow-up was performed on 67 patients with chronic brain ischemia using clinical and neurological, neuro-psychological, paraclinical and statistical research methods. The positive effect of the drug "Mexidol" on the course of neuro-vegetative cognitive disorders in this group of patients was evaluated. Its non-specific General stimulating effect was established within 3 months after administration, and therefore repeated courses of this drug are justified.

Key words: chronic brain ischemia, treatment, mexidol.

Рецензент: к.мед.н., доц. В.Н. Василенко

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Е.В. Семендяева

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

Введение

В настоящее время активно обсуждается влияние психологических факторов на течение соматических заболеваний [1,2]. Реакция личности на болезнь может носить патологический характер и проявляться в виде психогенных тревожно-невротических нарушений, так называемых «нозологических реакций» [3]. Существует 2 типа реагирования на хроническое заболевание: гипернозогнозия, проявляющаяся в виде тревожно-депрессивного расстройства (ТДР) и гипо- или анозогнозия, т.е. антиипохондрическая реакция с отсутствием критики к собственному состоянию и низкой приверженностью к лечению. На течение основного заболевания негативно влияют оба варианта личностного реагирования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как системное заболевание с множеством экстрапульмональных проявлений, в том числе затрагивающих психо-эмоциональную сферу [4]. Согласно данным Yohannes et al. клинически значимые психические расстройства наблюдались у 55% пациентов с ХОБЛ [5]. Отечественные авторы указывают, что среди пациентов с бронхообструктивным синдромом преобладает анозогностический тип реакции (51,9-58%) [1]. Наше исследование демонстрирует, что сочетание нескольких хронических заболеваний, приводит к позитивным психопатологическим расстройствам, т.е. формированию ТДР. Подобная коморбидность усугубляет течение ХОБЛ в период обострений и ремиссии, что в свою очередь повышает тревожность больных и приводит к ещё более тяжёлым гипотимическим состояниям.

Наиболее частой сочетанной патологией с ХОБЛ, является артериальная гипертензия (АГ) [6,7]. Так, исследование RESPET, в кото-

ром изучалась распространённость сопутствующих заболеваний у больных с бронхообструктивным синдромом, на территории Северо-Западного региона Российской Федерации, показало, что у 54% исследуемых таковой являлась АГ [8]. Подобное сочетание отягощает течение бронхо-легочной и сердечно-сосудистой патологии, в связи с общностью таких звеньев патогенеза, как эндотелиальная дисфункция, гипоксия, ремоделирование камер сердца и др. [9,10]. Таким образом, вероятность формирования ТДР в условиях сочетания нескольких заболеваний достаточно велика.

Цель работы - продемонстрировать клинические особенности течения ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР, акцентировать внимания врачей общей практики на важности коррекции нарушений в психо-эмоциональной сфере при соматических патологиях.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы данные 129 пациентов, из них: мужчин 124 (96,12%), женщин - 5 (3,88%), средний возраст обследуемых составлял - $52,3 \pm 3,4$ года. Данная выборка была разделена на 3 группы: основная, контрольная 1 и контрольная 2, при этом в основную группу вошли пациенты с сочетанной респираторной патологией и АГ ($n=59$), в контрольную 1 - только с ХОБЛ ($n=48$), а в контрольную 2 - только с АГ ($n=22$). Основная группа была разделена на подгруппу «а», в которую вошли пациенты с признаками ТДР, и подгруппу «б», в которой наблюдались больные только с сочетанием ХОБЛ и АГ.

Длительность заболевания ХОБЛ пациентов основной группы составляла $6,4 \pm 0,8$ лет, I контрольной группы - $6,5 \pm 0,4$ лет. У пациентов основной группы отмечалось $0,9 \pm 0,2$ случая инфекционных обострений в год, у больных I контрольной группы - $0,9 \pm 0,3$ случаев ($p > 0,05$). Для диагностики обострений ХОБЛ оценивались результаты общего анализа крови, анализа мокроты, использовалось рентгенологическое исследование органов грудной полости, 46 пациентам основной группы и 39 пациентам первой контрольной группы была проведена фибробронхоскопия, всем больным - спирометрия при помощи компьютерного спирографа MASTER SCOPE CT, пульсоксиметрия, для оценки толерантности к физическим нагрузкам - тест с 6-минутной ходьбой. Пациентам с артериальной гипертензией исследовали суточный уровень АД (аппарат - Комплекс диагностический «Кардио»). Всем пациентам, до назначения терапии и после проведённого лечения, исследовали

уровень реактивной и личностной тревожности при помощи теста Спилберга-Ханина, и уровень депрессии при помощи шкалы Бека.

Математическая обработка полученных данных выполнялась на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica», рассчитанных на статистическую обработку медицинской информации – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997). Вычисляли среднюю арифметическую (M), ее ошибку (m). При нормальном распределении количественных показателей достоверность различий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента (t). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы определяли коэффициент линейной корреляции (r), в других случаях использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

Полученные результаты и их обсуждение

Пациенты основной группы и I контрольной группы поступили в стационар в период обострения ХОБЛ. По результатам исследования у всех больных основной группы и I контрольной группы был выявлен общеинтоксикационный синдром, который проявлялся повышенной температурой тела до $37,5 - 38,2^{\circ}\text{C}$ у 44 пациентов (74,57%) основной группы и у 36 больных (75%) I контрольной группы, потливостью, общей слабостью, головной болью у всех обследованных больных основной группы (100%) и у 37 пациентов (77,08%) I контрольной группы. У всех пациентов с ХОБЛ (100%) и ХОБЛ, сочетанной с АГ (100%), диагностировался респираторный синдром, который характеризовался одышкой смешанного характера при незначительной физической нагрузке (ходьба по ровной поверхности), надсадным кашлем с выделением значительного количества мокроты, дистанционными свистящими хрипами, стеснением в груди. Астенический синдром в виде общей слабости, снижения работоспособности отмечали 56 пациент (94,9%) основной группы, 37 больных (77,08%) I контрольной и 2 пациента (9,09%) - II контрольной группы.

В анализе крови пациентов основной группы наблюдался лейкоцитоз со средним количеством лейкоцитов $10,3 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ с наличием $7,2 \pm 0,5\%$ палочкоядерных нейтрофилов. У пациентов I контрольной группы содержание лейкоцитов было несколько ниже - $9,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. У больных II контрольной группы количество лейкоцитов крови было в пределах референтной нормы - $5,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных основной группы

составляла $22,1 \pm 1,9$ мм/час, у пациентов I контрольной группы - $21,9 \pm 2,4$ мм/час, II контрольной группы - $12,5 \pm 1,4$ мм/час.

Уровень СРБ у больных основной группы при поступлении в стационар был равным $7,3 \pm 0,8$ мг/л, или выше, чем у практически здоровых в 1,97 раза, был в 1,1 раза выше такового в I контрольной группе - $6,8 \pm 0,6$ мг/мл, и в 1,3 раза выше, чем во II контрольной группе $4,8 \pm 0,4$ мг/л. СРБ у больных I контрольной группы в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у практически здоровых лиц, а во II контрольной группе - в среднем, в 1,3 раза выше ($p < 0,05$). Показатели липидограммы у больных основной группы были в пределах референтной нормы, за исключением небольшого повышения триглицеридов. Так, например холестерин составлял $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПНП $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПОНП - $1,38 \pm 0,29$ ммоль/л, триглицериды - $4,17 \pm 0,28$ ммоль/л. В I контрольной и во II контрольной группах показатели липидограммы были также сравнимы с показателями здоровых лиц: соответственно: холестерин равнялся $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,2 \pm 0,5$ ммоль/л, ЛПНП $2,3 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,4 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПОНП - $1,27 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,45 \pm 0,24$ ммоль/л, триглицериды - $4,17 \pm 0,28$ ммоль/л и $4,23 \pm 0,31$ ммоль/л.

В анализе мокроты пациентов основной группы и I контрольной группы обнаруживались нейтрофильные лейкоциты во всем поле зрения. Бронхоскопическое обследование было проведено 46 (78%) пациентам основной группы и 39 (81,3%) - I контрольной группы. У 54 (91,5%) пациентов основной группы из обследуемых диагностировался гнойный эндобронхит, у 5 (8,5%) - катарально-гнойный. У больных I контрольной группы при фибробронхоскопическом исследовании гнойный эндобронхит был диагностирован в 40 случаях (83,3%), а катарально-гнойный эндобронхит - у 8 исследованных (16,7%). Сатурация кислорода (SpO_2) больных основной группы при поступлении в стационар составляла $93,2 \pm 2,1\%$, I контрольной группы - $93,1 \pm 1,8\%$ ($p > 0,05$). Таким образом, обострение ХОБЛ у всех больных было оценено как инфекционное средней тяжести. На момент поступления по результатам спирометрии уровень ОФВ₁ у пациентов основной группы составлял - $53,3 \pm 3,2\%$, а у пациентов I контрольной группы - $54,1 \pm 3,3\%$.

По данным спирометрии дыхательная недостаточность (ДН) I степени выявлялась у 12 больных (20,3%) основной группы, при этом ДН II степени - соответственно у 47 (79,7%) больных. У пациентов I контрольной группы ДН I степени диагностировалась у 13 (27,1%), а ДН II степени - в 35 случаях (72,9%).

Гипертензивный синдром отмечался у всех больных основной и II контрольной группы: у обследуемых лиц основной группы при поступлении в стационар АГ I стадии I степени диагностировалась в 47 (79,7%) случаях, АГ I стадии II степени - в 12 (20,3%) случаях. У больных II контрольной группы АГ I степени диагностировалась в 39 случаях (81,3%), II - в 9 (18,7%). При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что у больных основной группы в 69% случаев встречается тип суточного преобладания АД «non dipper».

АД при измерении 2 раза в день у всех больных достигало целевого уровня, однако, при измерении 6-7 раз в сутки продолжало повышаться в пределах I степени, а также при изменениях метеорологических условий (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели суточного мониторингирования больных исследованной подгруппы «а» после лечения (M±m)

До лечения	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
После лечения						
Среднее	141,6±6,4*	84,6±3,52	103,6 ±4,1	56,9 ±4,3	87,7 ± 5,2	10028,6±22,7*
Max	129,7±4,6#	85,0 ± 4,3	101,2 ± 3,7	41,3 ±2,8	80,6± 2,9	10569,2± 41,5**
Min	175,1±5,3*	124,2±6,3*	143,1±4,8*	92,3±3,7*	91,0±3,8*	16260,0±67,8*
СВ	167,4±5,7	111,7±4,8	125,6±5,1	71,3±3,5	99,6±3,8	14349,1±111,5**
СИ, %	109,2± 4,4	23,1±4,5	45,1±4,7*	32,1±2,9*	56,1±2,5	6837,2± 23,4
ИВ, %	86,3 ± 3,7	55,6±4,7	68,1±3,8	31,4± 3,3	58,0±3,7	5615,1± 64,7
ИП, мм	14,4 ± 0,6*	18,1±0,3*	15,7± 0,4	12,3±0,5*	7,6 ± 0,3	3721,3±26,1**
рт. ст.	13,9± 1,2	12,3±0,7	11,9± 1,2	6,7 ± 1,1	11,9 ± 1,4	4969,3± 57,5
гипо-ИВ, %	8,8 ± 1,3*	18,8±2,5*	16,8 ±1,2*			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	9,8 ± 0,9	9,7± 0,9	9,8 ± 0,5			
мм. рт.ст.	70,2±4,8**	37,9±2,4*	51,2± 3,4*			
ст./ год.	37,4±2,7**	47,8±3,5	46,2± 3,8			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	8,8±0,6**	3,5 ± 0,5*	4,5 ± 0,3*			
мм. рт.ст.	2,8± 0,2**	4,9± 0,8	3,4 ±0,6			
ст./ год.	0,66±0,04*	5,83± 0,5*	1,5±0,05*			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	0,9±0,2	6,2 ±1,3	2,9±0,7			
мм. рт.ст.	0,03± 0,01	0,51±0,04*	0,17±0,02*			
ст./ год.	0,25±0,03	0,78±0,04	0,33± 0,03			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	44,2± 2,6*	41,3±0,5*				
мм. рт.ст.	20,4±1,3	33,4±2,5				
ст./ год.	18,9 ±1,4*	8,7 ± 0,7*				
гипо-ИП, мм. рт.ст.	8,8 ± 1,1	3,6 ± 0,3				

Примечание: * - p<0,05 при сравнении с практически здоровыми; # - p<0,05 при сравнении с I контрольной группой.

У больных «а» подгруппы были отмечены более высокие показатели систолического, диастолического и среднего АД, чем у пациентов I контрольной группы. Наибольшей негативной динамике у больных «а» подгруппы были подвержены ИВ, ИП, гипо-ИВ, гипо-ИП, ИН и СН, что объяснялось наличием у них АГ.

При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в «а» подгруппе преобладал тип «non dipper» - в 21 случаях (67,7%), в «б» подгруппе - у 20 (71,4%) лиц. Тип «night picker» встречался у 6 (19,4%) больных «а» подгруппы и также у 75 (17,9%) лиц «б» подгруппы. Тип «dipper» отмечен у 4 (12,9%) пациентов «а» подгруппы и у 3 (10,7%) - «б» подгруппы.

Электрокардиографическое обследование обнаруживало дистрофические изменения миокарда в 20 (64,5%) больных, экстрасистолические нарушения ритма - 64 (12,9%) в подгруппе «а» и соответственно в подгруппе «б» - в 17 случаях (60,7%) и 3 (10,7%).

В тесте с 6-минутной ходьбой больные основной группы прошли дистанцию $319,7 \pm 11,2$ м, что было, в среднем, достоверно меньше на 43,2 м или на 11,9% ($p < 0,05$), чем у лиц I контрольной группы - $362,9 \pm 14,2$ м, и на 20,40% ($p < 0,05$) меньше, чем во II контрольной группе - $401,5 \pm 17,2$ м (рис.1).

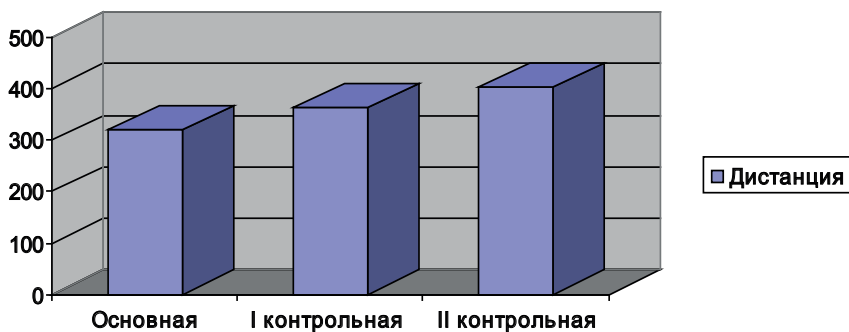


Рисунок 1. Сравнительные результаты теста с 6-минутной ходьбой у больных исследуемых групп.

До назначения терапии всем больным исследовали уровень тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (таб.2). Из таблицы видно, что показатель реактивной тревожности у больных основной группы оказался выше, чем у практически здоровых лиц,

в 1,7 раза ($p<0,01$), достоверно выше в 1,2 раза ($p<0,05$), чем в I контрольной группе и в 1,5 раза - чем во II контрольной группе.

Таблица 2

Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов исследованных групп (M+m)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Подгруппа «а» (n=59)	I контрольная группа (n=48)	II контрольная группа (n=22)
До лечения				
После лечения				
Реактивная тревожность	20,4±1,3	35,6±3,2* 31,2±2,3	29,7±3,4* 23,4±3,1	24,2±2,5 23,1±2,8
Личностная тревожность	38,7±1,2	54,1±3,8* 50,7±2,5	46,9±3,2* 40,4±4,2	41,3±2,4 39,6±3,3

Примечание: в табл. 2-3 * - $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; - $p<0,05$ при сравнении между основной и I контрольной группой.

Аналогичные изменения наблюдались при анализе личностной тревожности: в основной группе ее уровень был выше, чем у здоровых, в 1,4 раза ($p<0,01$), чем у пациентов I контрольной группы - в 1,2 раза ($p<0,05$) и выше, чем во II контрольной группе в 1,3 раза ($p<0,05$). При этом у больных с АГ без ХОБЛ показатели тревожности не отличались от уровня здоровых лиц, а в I контрольной группе, хоть и были выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ.

Уровень депрессии по шкале Бека у пациентов исследованных групп отражен в табл. 3. По шкале Бека у больных основной группы общий балл отмечался выше, чем у здоровых лиц, в 1,5 раза ($p<0,05$), чем в I контрольной группе - в 1,2 раза ($p<0,05$) и чем во II контрольной группе - в 1,4 раза ($p<0,05$). У лиц I контрольной группы общий балл по шкале депрессии Бека был достоверно выше, чем у здоровых в 1,2 раза ($p<0,05$) и в 1,14 раза, чем во II контрольной группе. У пациентов II контрольной группы общий балл депрессии по шкале Бека не отличался от аналогичного у практически здоровых лиц.

Указанные показатели чаще всего были связаны с боязнью обострений. Больные опасались наступления приступа одышки в ночное время 53 пациентов (89,83%) основной группы, 32 больных (66,67%) I контрольной группы, ограничением жизнедеятельности - все пациенты основной группы (100%) и 34 пациента (70,83%) I

контрольной группы и 3 лиц (13,64%) II контрольной группы. Ограничение повседневной активности беспокоило 51 больных (86,44%) основной группы, 33 (68,75%) - пациента I контрольной группы и 1 (64,55%) больной II контрольной группы.

Таблица 3

Уровень депрессии по шкале Бека у исследованных пациентов после базисного лечения (M+m)

Показатель До лечения После лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Подгруппа «а» (n=59)	I контрольная группа n=48	II контрольная группа n=22
Общий балл	9,4±1,2	13,8±2,1* 11,4±2,3*	11,2±1,7* 10,7±1,9	9,8±1,9 9,7±2,3

Зависимость от приема лекарственных препаратов волновала всех пациентов (100%) основной группы, 36 больных (75%) больных I контрольной группы и 4 (18,18%) пациента II контрольной группы.

Выводы

1. Таким образом, у пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с АГ и тревожно-депрессивным синдромом, отмечается респираторный синдром с наличием диффузного гнойного эндобронхита в 91,5% случаев, дыхательной недостаточности II степени в 79,7% случаев, интоксикационный синдром в 100% случаев, гипертензивный синдром с суточным профилем АД "non dipper" в 69% случаев, астенический синдром у 94,2% больных, снижение толерантности к физической нагрузке по показателю в тесте с 6-минутной ходьбой по сравнению с аналогичными у пациентов только с ХОБЛ или АГ, а также тревожно-депрессивный синдром у всех пациентов (100%), выраженность которого, в среднем, в 1,3 раза превышала аналогичные показатели при наличии только ХОБЛ или АГ.

2. Показатель реактивной тревожности у больных основной группы оказался достоверно выше, чем в I и во II контрольных группах. Аналогичные изменения наблюдались при анализе личностной тревожности: в основной группе ее уровень был выше, чем у здоровых, пациентов I и II контрольных групп. При этом у больных с АГ без ХОБЛ показатели тревожности не отличались от уровня здоровых лиц, а в I контрольной группе, хоть и были выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ.

3. Базисное лечение улучшало, но не нормализовало клинические показатели пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, при этом функциональные показатели - степень дыхательной недостаточности, толерантности к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой, суточный профиль АД и уровень тревожно-депрессивного синдрома сохраняли свои характеристики по сравнению с группами пациентов только с ХОБЛ или АГ.

4. Необходимым является изучение патогенетических характеристик сочетания ХОБЛ с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Литература

1. Миронова Н.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Миронова, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - №55. - С. 132-139.

2. Овчаренко С.И. Лёгочная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с учётом типа реагирования на заболевание / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, Б.А. Волель // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. - №5. - С. 28-35.

3. Никитенко Е.А. Особенности личности и темперамента, агрессия и депрессивная симптоматика у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Никитенко, С.Н. Ениколопов // Вестник южно-уральского государственного университета. Серия: психология. - 2018. - №11. - С.50-56.

4. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина - краткое издание. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 800 с.

5. Андреева Е.А. Тревога и депрессия у пациентов с обструктивными нарушениями вентиляции по данным популяционного исследования respect. Часть 2 / Е.А. Андреева, М.А. Похазникова, И.Е. Моисеева // Российский семейный врач. - 2017. - №21. - С. 15-20.

6. Беккер К.Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова // Вестник современной клинической медицины. - 2019. - №12. - С. 24-30.

7. Полунина О.С. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа / О.С. Полунина, Т.А. Уклистая, Е.А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. - 2018. - №13. - С. 90-96.

8. Похазникова М.А. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эпидемиологического исследования среди жителей Северо-Западного региона

России / М.А. Похазникова, Е.А. Андреева, К.В. Овакимян // Вестник современной клинической медицины. - 2017. - №10. - С. 46-51.

9. Танченко О.А. Клинико-функциональные особенности артериальной ригидности при сочетанной кардиопульмональной патологии (обзор литературы) / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018. - №67. - С.83-92.

10. Шаповалова Т.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Т.Г. Шаповалова, А.Ю. Рябова, Е.С. Пластинина // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - №9. - С. 79-83.

Резюме

Семендяева Е.В. Клинические особенности хронической обструктивной болезни легких сочетанной с артериальной гипертензией на фоне тревожно-депрессивного расстройства.

В данной статье рассмотрена актуальная тема коморбидности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным синдромом. Целью статьи является продемонстрировать влияние коморбидной патологии на течение хронической обструктивной болезни легких и ее клинические особенности. Наличие у пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с АГ и тревожно-депрессивным синдромом, астенического синдрома, снижения толерантности к физической нагрузке, а также тревожно-депрессивного синдрома у всех пациентов (100 %), выраженность которого, в среднем, в 1,3 раза превышала аналогичные показатели только при ХОБЛ или АГ. Можно сделать вывод о более серьезном влиянии сочетания данных патологий на качество жизни таких пациентов по сравнению с пациентами без сочетанной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, тревожность, депрессия, коморбидность.

Summary

Semendayeva E.V. Clinical features of chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension on the background of anxiety and depressive disorder.

This article discusses the current topic of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension and anxiety-depressive syndrome. The purpose of the article is to demonstrate the influence of comorbid pathology on the course of chronic obstructive pulmonary disease and its clinical features. In patients with acute COPD associated with hypertension and anxiety-depressive syndrome, asthenic syndrome in 94.2% of patients, a decrease in physical activity tolerance 6-minute walking test, as well as anxiety-depressive syndrome in all patients (100 %), the severity of which, on average, was 1.3 times higher than the same indicators for each of the COPD or hypertension. We can conclude that the combination of these pathologies has a more serious impact on the quality of life of these patients compared to patients without a combined pathology.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, anxiety, depression, comorbidity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.П. Победенная

ГИПОГЛИКЕМИЯ У СТУДЕНТОВ ПО УТРАМ

А.П. Халимова, А.А. Гончарова, А.С. Липатникова,
Е.В. Пилюева

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Гипогликемия - это не самостоятельное заболевание, а синдром, обусловленный падением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм [3]. Причины гипогликемии многообразны. Она может быть вызвана лекарственными средствами, опухолями, врожденными или послеоперационными аномалиями ЖКТ, эндокринными и другими заболеваниями, также различают гипогликемию натощак и реактивную гипогликемию. Иногда гипогликемия возникает при инфекциях и нарушении толерантности к глюкозе, т. е. в ситуациях, для которых характерно повышение уровня глюкозы. Диагноз гипогликемии обычно не представляет трудностей, гораздо сложнее установить ее причину [4]. Нельзя забывать, что концентрация глюкозы в плазме или сыворотке на 15% выше, чем в цельной крови. Надо учитывать и условия взятия крови.

Например, концентрация глюкозы в плазме, равная 3,0 ммоль/л, указывает на гипогликемию, если кровь взяли натощак (после ночного голодания), но не считается признаком гипогликемии, если кровь взяли через 4 ч после приема глюкозы или пищи, богатой углеводами. При подозрении на гипогликемию определяют концентрацию глюкозы в крови или плазме, начинают лечение и проводят обследование для выяснения причины гипогликемии. Прежде всего, нужно выяснить, в каких условиях она возникает. Биохимические критерии гипогликемии приведены в таблице 1.

У одних больных приступы гипогликемии случаются, если они вовремя не поели (**гипогликемия голодания**). У других больных приступы возникают после еды, особенно после приема пищи, богатой углеводами (**реактивная гипогликемия**). Эти сведения очень важны, так как этиология и механизмы развития гипогли-

кемии голодания и реактивной гипогликемии различаются [4]. Гипогликемия голодания нередко бывает проявлением тяжелого заболевания (например, инсулиномы) и более опасна для головного мозга. Чтобы понимать, как развивается та или иная форма гипогликемии, необходимо знать, как происходит обмен глюкозы у здорового человека. Доказано, что натошак единственным источником глюкозы служит печень [2].

Таблица 1

Биохимические критерии гипогликемии

Условия взятия крови	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	В плазме	В крови
Натошак	< 3,3	< 2,8
Через 3-4 ч после еды или после приема глюкозы	< 2,8	< 2,2

Глюкоза образуется в печени при гликогенолизе и глюконеогенезе: **а.** Гликогенолиз - это распад гликогена, запасного полисахарида. Гликогенолиз происходит непрерывно, и за счет этого поддерживается постоянная концентрация глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи. Во время ночного голодания около 75% глюкозы печеночного происхождения образуется путем гликогенолиза [2]. **б.** Глюконеогенез - это образование глюкозы из органических молекул, не относящихся к углеводам. Основные субстраты глюконеогенеза: лактат (образуется при катаболизме глюкозы во всех тканях); аминокислоты, в первую очередь аланин (аминокислоты образуются при катаболизме белков мышечной ткани); глицерин (продукт катаболизма триглицеридов жировой ткани) [5].

Во время ночного голодания только 25% глюкозы печеночного происхождения образуется путем глюконеогенеза. После пробуждения вклад гликогенолиза в общую продукцию глюкозы значительно снижается, и по мере удлинения периода голодания глюконеогенез все более преобладает над гликогенолизом [1].

Концентрация глюкозы в плазме натошак составляет < 3,3 ммоль/л, в крови- < 2,8 ммоль/л. Эти показатели являются нижней границей нормы. Такое содержание глюкозы в крови может приводить к слабости, потливости, повышенной возбудимости, раздражительности, тошноте, головной боли, головокружению, быстрой утомляемости, сонливости, резкому снижению артериального давления, обморокам [3].

При реактивной гипогликемии (гипогликемия после еды) уровень глюкозы крови ниже тощачового либо $\leq 3,9$ ммоль/л в течение двух часов после приема пищи.

Гипогликемия является результатом дисбаланса между притоком глюкозы в кровь (от эндогенной продукции глюкозы или экзогенной доставки глюкозы) и использованием глюкозы тканями. Баланс между поступлением и расходом глюкозы контролируется сложным равновесием гликорегулирующих гормонов [2].

Инсулин, глюкагон и адреналин действуют в течение нескольких минут, а кортизол и гормон роста несколько часов [5]. Это объясняет наличие немедленных и отсроченных разнообразных эффектов: адренергических, нейрогликопенических, а также гастроинтестинального дискомфорта.

Наиболее вероятной причиной формирования реактивной гипогликемии представляется постпрандиальная гиперсекреция инсулина под влиянием глюкозы и глюкагоноподобного пептида (GLP-1), являющегося компонентом энтероэндокринной системы, основное действие которого направлено на цефалическую фазу формирования насыщения [3].

Цель исследования: изучить состояние организма при полноценном завтраке и его отсутствии. Проверить осведомленность студентов о таком состоянии, как нарушение толерантности к глюкозе, и узнать проводили ли они обследования по этому поводу.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 100 студентов 3 курса 1 медицинского факультета Луганского государственного университета имени Святителя Луки. Анкетирование студентов проводили на кафедре пропедевтики внутренней медицины. Средний возраст опрошенных составлял 19 ± 3 лет. Анкета представлена на рисунке 1.

Полученные результаты и их обсуждение

Из результатов тестирования следует:

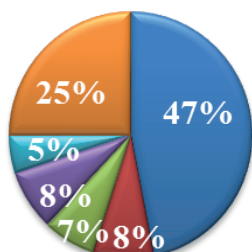
1. Ответ на вопрос: «Завтракаете ли вы утром перед университетом (в 7 утра)?» представлен на рисунке 2:

Из этого можно сделать вывод, что у большинства студентов – 53% имеется риск в возникновении гипогликемического состояния, регулярно завтракают – 47%.

2. Ответ на вопрос: «Что вы предпочитаете употреблять на завтрак?»: представлен на рисунке 3:

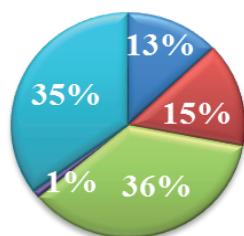
1. Завтракаете ли вы утром перед университетом (около 7 утра) ?	
a. Всегда; b. 2 раза в неделю; c. 3 раза в неделю; d. 1 раз в неделю;	e. Больше 4 раз в неделю; f. Никогда.
2. Что вы предпочитаете употреблять на завтрак?	
a. Только напитки (чай, кофе, вода); b. Бутерброд; c. Каши;	d. Фрукты; e. Другое.
3. Ваше самочувствие при отсутствии завтрака утром?	
a. Нет разницы; b. С завтраком лучше;	c. Без завтрака плохо (напишите симптомы):
4. По какой причине вы не завтракаете?	
a. Не успеваю; b. Не хочу;	c. Плохое самочувствие после завтрака.
5. Знаете ли вы, что такое нарушение толерантности к глюкозе, проводили ли вы обследование по этому поводу?	
a. Знаю, обследование проводил; b. Знаю, обследование не проводил;	c. Не знаю, обследование не проводил.
6. Наблюдается ли у Вас натощак в течение часа головокружения, холодный пот, выраженная слабость?	
a. Да; b. Нет; c. Слабо выражены;	d. Наблюдается только головокружение; e. Наблюдается только выраженная слабость.
7. Отягощен ли у вас анамнез по сахарному диабету 1 и 2 типа?	
a. Да;	b. Нет.
8. Наблюдается ли у Вас головная боль, холодный пот, слабость, учащение сердцебиение, через 1-2 часа, после употребления только сладких напитков (без приема пищи)	
a. Да;	b. Нет.

Рисунок 1. Анкета



- Всегда
- 2 раза в неделю
- 3 раза в неделю
- 1 раз в неделю
- больше 4 раз в неделю
- никогда

Рисунок 2. Ответ на вопрос: «Завтракаете ли вы утром перед университетом (в 7 утра)?»

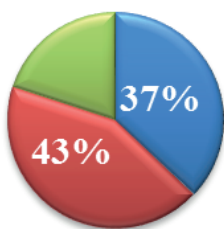


- Только напитки
- Бутерброд
- Каши
- Фрукты
- Другое

Рисунок 3. Ответ на вопрос: «Что вы предпочитаете употреблять на завтрак?»

Студенты, которые выбрали ответ «другое» - 35%, употребляют на завтрак каши и бутерброды, разнообразную пищу или комбинацию выше представленных продуктов, то есть сложные углеводы, которые медленно расщепляются, будут иметь уровень глюкозы в крови в пределах нормы с утра (без резких скачков и снижений). Те учащиеся, которые предпочитают на завтрак фрукты, напитки и другие быстро усваивающиеся углеводы, подвержены быстрым изменениям концентрации глюкозы в крови, что может проявляться симптомами гипогликемии.

3. Ответ на вопрос: «Ваше самочувствие при отсутствии завтрака утром?» представлен на рисунке 4:



- Нет разницы
- С завтраком лучше
- Без завтрака плохо

Рисунок 4. Ответ на вопрос: «Ваше самочувствие при отсутствии завтрака утром?»

Можно прийти к следующему заключению, что у 63% студентов, которые употребляют завтрак с утра, не наблюдаются симптомы гипогликемии, у них повышается внимание, улучшается память и настроение, а при отсутствии завтрака, студенты жалуются на тошноту, быструю утомляемость и головную боль.

4. Ответ на вопрос: «По какой причине вы не завтракаете?» представлен на рисунке 5:

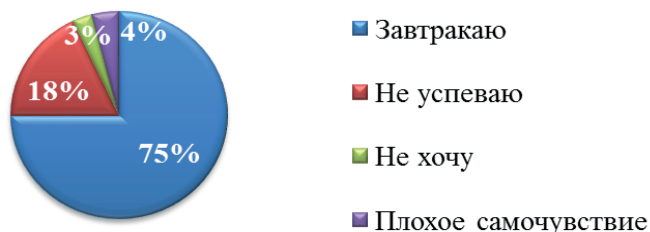


Рисунок 5. Ответ на вопрос: «По какой причине вы не завтракаете?»

Из этого следует, что у людей, которые плохо себя чувствуют после еды, может наблюдаться реактивная гипогликемия, они нуждаются в дополнительных обследованиях.

5. Ответ на вопрос: «Отягощен ли у вас анамнез по сахарному диабету 1 и 2 типа?» представлен на рисунке 6:

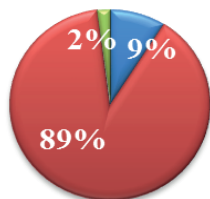


Рисунок 6. Ответ на вопрос: «Отягощен ли у вас анамнез по сахарному диабету 1 и 2 типа?»

6. Ответ на вопрос: «Знаете ли вы, что такое нарушение толерантности к глюкозе, проводили ли вы обследование по этому поводу?» представлен на рисунке 7:

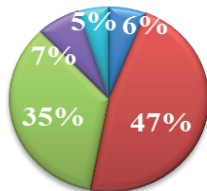
Из рисунков 6 и 7 следует, что всего 9 % студентов, у которых отягощен анамнез по СД 1 и 2 типа, проводят обследование по нарушению толерантности к глюкозе, следят за своим уровнем глюкозы и более ответственно подходят к своему здоровью. А 91% опрошенных халатно относятся к своему здоровью (обследование не проводили, не знают, что такое нарушение толерантности к глюкозе).

7. Ответ на вопрос: «Наблюдается ли у Вас натощак головокружения, холодный пот, выраженная слабость?» представлен на рисунке 8:



- Знаю, обследование проводил
- Знаю, обследование не проводил
- Не знаю, обследование не проводил

Рисунок 7. Ответ на вопрос: «Знаете ли вы, что такое нарушение толерантности к глюкозе, проводили ли вы обследование по этому поводу?»

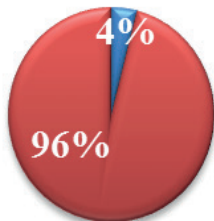


- да
- нет
- слабо выражены
- наблюдается только головокружение
- наблюдается только выраженная слабость

Рисунок 8. Ответ на вопрос: «Знаете ли вы, что такое нарушение толерантности к глюкозе, проводили ли вы обследование по этому поводу?»

Исходя из ответов, делаем вывод, что у 53% студентов наблюдается симптомы гипогликемии натошак.

8. Ответ на вопрос: «Наблюдается ли у Вас головная боль, холодный пот, слабость, учащение сердцебиение, через 1-2 часа, после употребления только сладких напитков (без приема пищи)» представлен на рисунке 9:



- Да
- Нет

Рисунок 9. Ответ на вопрос: «Наблюдается ли у Вас головная боль, холодный пот, слабость, учащение сердцебиение, через 1-2 часа, после употребления только сладких напитков (без приема пищи)»

Из этого теста можно предположить, что у людей не сразу наблюдаются симптомы гипогликемии после приема сладких напитков только потому, что сахар является быстро устаивающимся углеводом и быстро повышает уровень глюкозы в крови.

Исходя из всех вышеперечисленных ответов, в качестве профилактики, мы предлагаем следующее:

Чтобы чувствовать себя с утра бодрым и энергичным, следует питаться правильно и регулярно, для этого необходимо:

- просыпаться за 1-1,5 часа до выхода и успеть позавтракать;
- завтрак должен быть сбалансированным, и мы предлагаем сочетать кашу с фруктами, бутерброд с чаем, омлет из белков с овощами, сваренные вкрутую яйца, диетические котлетки из куриного фарша и т.д;
- не следует употреблять йогурты или другие кисломолочные продукты, которые не прошли термообработку, они провоцируют излишнюю выработку кислоты в желудке натошак;
- цитрусовые так же нежелательно кушать на голодный желудок — повышают кислотность и дают высокий риск аллергических реакций;
- бананы лучше оставить на перекус или на обед — в них много магния, который нужен организму именно в обед;

2) Если у вас наблюдаются признаки реактивной гипогликемии, то следует кушать небольшими порциями и часто, соблюдать низкоуглеводную диету.

Выводы

1. Полученные данные имеют немалое значение для общественного здравоохранения, учитывая, что у многих опрошенных студентов наблюдаются симптомы гипогликемии по утрам при отсутствии завтрака и это плохо сказывается на их общем самочувствии: появляется тошнота, быстрая утомляемость, головную боль, снижается внимание и память, что, в свою очередь, сказывается на их успеваемости.

2. Особое внимание следует так же обратить на то, что большинство студентов не серьезно относится к своему здоровью (питаются не регулярно/ не полноценно, не знают о высокой вероятности развития у них нарушения толерантности к глюкозе и возможных осложнениях).

3. Руководствуясь полученными данными, мы склоняемся к мнению, что коррекция нарушений глюкозы в крови имеет большое прогностическое значение. А профилактика способствует сниже-

нию риска возникновения гипогликемии у студентов по утрам и повышает внимание, улучшает память.

Литература

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Учебное пособие / Е.Н. Клебанова, В.М. Креминская. М., 2002. – 502 с.
2. Клиническая биохимия: Учебник для вузов / под ред. Е.С. Северина. - 5-е изд.. – М., 2014. – С. 301-305.
3. Дедов И.И. Введение в диабетологию. Учебное пособие / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – 2008. – С. 200-205.
4. Кандрор В.И. Эндокринология. Учебное пособие / В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. - 1999. – С. 421-423.
5. Эндокринология и метаболизм. Учебное пособие / Под ред. Ф. Фелига, Дж.Д. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А. Фромена; пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. - С. 98-105.

Резюме

Халимова А.П., Гончарова А.А., Липатникова А.С., Пилюева Е.В. *Гипогликемия у студентов по утрам*

В статье представлены закономерности между развитием реактивной гипогликемии при отсутствии полноценного завтрака с утра. Приведены статистические данные опрошенных нами студентов, анализ диаграмм и даны рекомендации.

Ключевые слова: реактивная гипогликемия, завтрак, нарушение толерантности к глюкозе.

Summary

Chalimova A.P., Goncharova A.A., Lipatnikova A.S., Pilieva E.V.

Student hypoglycemia in the morning

The article presents the regularities between the development of reactive hypoglycemia and the presence or absence of since morning. The statistical data of the students interviewed by us, the analysis of the diagrams and prevention is compiled.

Key words: alimentary hypoglycemia, reactive hypoglycemia, glucose tolerance.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Холина.

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-АДАПТИВНОГО
СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ,
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ
С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ**

Е.А. Холина

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Широко распространенным явлением современной медицины является коморбидность заболеваний. Специалисты признают, что современный пациент все чаще представляет собой экстраординарный клинический феномен с точки зрения наличия коморбидности разнообразных по характеру и течению патологий, которые конкурируют в своей диагностической и прогностической значимости [1, 2]. Значимость коморбидности увеличивается с возрастом. Так у пациентов в возрасте до 19 лет она составляет 10%, а у лиц 80 лет и старше - 80% [3, 4]. Патология эндокринной системы широко встречается у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. Известно, что признаки кардиоваскулярной патологии выявляются у 80% больных гипотиреозом [6]. В научной литературе часто встречаются данные, которые касаются сочетания заболеваний ССС с тиреотоксикозом [7, 8], реже рассматривается сочетание с гипотиреозом. Между гипофункцией щитовидной железы и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлены метаболические связи, которые прослеживаются через ожирение, артериальную гипертензию, нарушение липидного и углеводного обменов [9,10,11,12]. Одним из звеньев патогенеза поражения ССС при гипотиреозе считают дисбаланс вегетативной нервной системы [13,14,15]. Известно, что гипотиреоз связан со снижением симпато-вагальной регуляции сердечного ритма и увеличением негомогенности реполяризации миокарда желудочков. Из этого следует, что снижение функциональной активности щитовидной железы способствует индукции и прогрессированию

сердечно-сосудистой патологии и, прежде всего, сердечной недостаточности (СН). Изучение особенностей объективной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях коморбидности является актуальным вопросом.

Цель исследования

Изучение особенностей функционально-адаптивного состояния сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом, сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца, а также в условиях коморбидности этих патологий.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 107 пациентов, находившихся на обследование и лечение в Луганском республиканском кардиологическом диспансере, кардиологическом отделении №2. Больные для исследования были распределены на III группы. В первую группу вошли больные гипотиреозом ($n=31$), продолжительность заболевания $6,45 \pm 1,86$ лет, во вторую группу больные СН на фоне ишемической болезни сердца ($n=42$), продолжительность заболевания $8,79 \pm 1,98$ лет и в третью группу – больные гипотиреозом в сочетании с ИБС+СН ($n=34$), продолжительность заболевания $9,39 \pm 2,09$ лет. Возраст больных от 42 до 83 лет. Критерием отбора в исследование были диагнозы: первичный гипотиреоз, послеоперационный гипотиреоз, гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита в сочетании с сердечной недостаточностью II А стадии, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС), представленной стабильными формами стенокардии напряжения ФК I, II, III и диффузным кардиосклероз. Диагнозы были установлены на основании клинических данных и данных лабораторно-инструментальных методов исследования. Для оценки функционально-адаптационного состояния ССС были применены индекс Кердо, адаптационный потенциал и коэффициент экономизации кровообращения.

Вегетативный тонус оценивали путем определения индекса Кердо (ИК):

$ИК = (1 - (АТд / ЧСС)) \times 100$, где АТд – диастолическое артериальное давление,

ЧСС – частота сердечных сокращений. При «вегетативном балансе» вегетативный индекс равен 0 – эйтония. Положительный знак индекса свидетельствует о преобладании симпатических влияний (симпатикотония), отрицательный знак индекса – признак

повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония) [16].

Адаптационный потенциал (АП) – как комплексный показатель способности адаптироваться к действующему фактору без нарушения миокардиально-гемодинамического равновесия, оценивали на основе регрессивных взаимоотношений частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, возраста, массы тела и роста. Все эти показатели играют существенную роль в становлении, закреплении адаптации системы кровообращения, определении уровня функционирования, степени напряжения регуляторных механизмов доминирующей системы и функционального резерва, отражающего взаимоотношения между вегетативной и миокардиально-гемодинамической составляющей процессов регуляции. Определяли по формуле по Р. М. Баевским [17]: $АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times АТс + 0,008 \times АТд + 0,009 \times М + 0,0014 \times В - 0,009 \times С - 0,27$, где ЧСС - частота сердечных сокращений, АТс - систолическое артериальное давление, АТд - диастолическое артериальное давление, М - масса тела, В - возраст, С - рост; 0,011, 0,014, 0,008, 0,009, 0,27 - коэффициенты уравнения множественной регрессии. Для оценки уровня функционирования ССС использовалась терминология теории адаптации (А) А.П. Берсенева [18]. Согласно этой теории выделяют несколько типов функционального состояния адаптации: 1) ниже 2,10 – удовлетворительная А, характеризуется достаточными функциональными возможностями системы кровообращения; 2) в пределах 2,11-3,20 - функциональное напряжение механизмов А; 3) в пределах 3,21-4,30 - неудовлетворительная А, характеризуется снижением функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной приспособительной реакцией к нагрузкам; 4) более 4,30 – срыв А, характеризуется резким снижением функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва механизмов адаптации целостного организма.

Коэффициент экономизации кровообращения (КЭК) вычисляли по формуле: $КЭК = (АТс - АТд) \times ЧСС$. Показатель КЭК у здорового человека равен 2600, а его увеличение указывает на напряжённость работы ССС [19].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel». Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В I группе наблюдалось снижение функции щитовидной железы (ТТГ $19,34 \pm 8,94$) ($p < 0,05$)) в сочетании с повышением индекса периферической конверсии (ИПК) – показателя тканевого превращения тироксина в его биологически более активный метаболит трийодтиронин (ИПК $8,52 \pm 2,91$) ($p < 0,05$)). Во II группе у больных наблюдалось эутиреоидное состояние (ТТГ $2,29 \pm 0,18$) ($p < 0,05$) и ИПК $3,78 \pm 0,19$) ($p < 0,05$)). В III группе больных с ИБС+СН в сочетании с гипотиреозом ТТГ достоверно увеличилось до $17,93 \pm 6,2$) ($p < 0,05$), а ИПК составил $5,49 \pm 2,28$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о прогрессировании гипотиреоза (табл. 1).

Показатель индекса массы тела (ИМТ) для I группы составил $31,65 \pm 1,74$ кг/м², для II группы – $28,58 \pm 1,24$ кг/м², а для III группы – $33,77 \pm 1,98$) ($p < 0,05$). Таким образом, ИМТ достоверно увеличивался у больных с сочетанной патологией, что подтверждает отрицательное влияние гипотиреоидного состояния на прогрессирование ожирения у пациентов с СН [20].

При оценки функционально-адаптационного состояния по индексу Кердо получены следующие данные: для пациентов с гипотиреозом ИК составил «-» $33,73 \pm 7,68$) ($p < 0,05$), что характеризует повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; у больных с СН – «+» $1,58 \pm 7,12$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о преобладании симпатических влияний; в группе больных с сочетанной патологией ИК – «-» $49,65 \pm 7,08$) ($p < 0,05$), что указывает на активацию парасимпатических отделов вегетативной нервной системы. Дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы с повышением активности симпатической и угнетением парасимпатической части является одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования СН [21]. Преобладание симпатической активности неблагоприятно сказывается на деятельности ССС и приводит к развитию синусовой тахикардии, различных видов аритмий, ишемии миокарда и гипертонических кризов [22,23,24]. Изменение тонуса вегетативной нервной системы, а именно, переключение с симпатической активности на парасимпатическую у больных с ИБС+СН на фоне гипотиреоза привело к снижению систолической функции сердца, о чем свидетельствует достоверное снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка в этой группе к $50,31 \pm 3,01$) ($p < 0,05$).

Показатели антропометрических измерений, тиреоидного профиля, состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативного статуса в анализируемых группах

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=42)	III группа (n=34)
Рост, см	164,25±1,07	165,31±2,31	164,15±1,17
Вес, кг	85,43±4,64	82,27±5,45	91,34±4,89
	p<0,05		
ИМТ, кг/м ²	31,65±1,74	28,58±1,24	33,77±1,98
	p<0,05		
АД (с), мм рт. ст.	131,17±1,73	139,04±3,91	141,25±2,67
	p<0,05		
АД (д), мм рт. ст.	91,42±1,64	82,87±3,15	99,38±2,32
	p<0,05		
ЧСС, в мин.	67,34±2,53	86,31±1,54	66,08±2,14
	p<0,05		
ТТГ, мкМЕ/л	19,34±8,94	2,29±0,18	17,93±6,2
	p<0,05		
ИПК, пмоль/л	8,52±2,91	3,78±0,19	5,49±2,28
	p<0,05		
ФВ, %	54,13±2,12	53,04±1,98	50,31±3,01
	p<0,05		
Индекс Кердо	-33,73±7,68	+1,58±7,12	-49,65±7,08
	p<0,05		
АП	3,72±0,73	3,78±0,68	4,26±0,64
	p<0,05		
КЭК	2788±27,31	4658±38,32	4712±39,35
	p<0,05		

Значения адаптационного потенциала во всех анализируемых группах указывал на снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. Так в I группе АП составил 3,7±0,73 (p<0,05), во II группе - 3,78±0,68 (p<0,05), а в III - 4,26±0,64 (p<0,05).

Коэффициент экономизации кровообращения, также как и адаптационный потенциал, согласно полученным результатам отражал напряженность в работе ССС во всех группах, с

максимальным достоверным ($p < 0,05$) увеличением значений во II и III группах - $4658 \pm 38,32$ и $4712 \pm 39,35$ соответственно.

Выводы

1. Отрицательные показатели вегетативного индекса Кердо указывают на формирование ваготонии в группе больных с коморбидной патологией, что достоверно ухудшает систолическую функцию сердца. Оценка состояния вегетативного баланса у больных с сочетанной патологией может использоваться как прогностический фактор по развитию гиподисфункции щитовидной железы.

2. Коэффициент экономизации кровообращения свидетельствует о напряженности функционирования сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе, ишемической болезни сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и не изменяется в условиях коморбидности.

3. Адаптация во всех анализируемых группах соответствует неудовлетворительному уровню и находится в зависимости от уровня тиреоидных гормонов и активности вегетативной нервной системы.

Литература

1. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. / Ф.И. Белялов // Клиническая медицина. - 2009. - №12. - С. 69-71.

2. Фадєєнко Г.Д. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх органів / Г.Д. Фадєєнко, А.О. Несен // Український терапевтичний журнал. - 2015. - № 2. - С. 7-15.

3. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин // Новосибирск: Наука, 2010. - 231 с.

4. Мунир А.Р. Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом / А. Р. Мунир, А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - № 5. - С. 25-31.

5. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, Г.И. Грекова // Медицинский научный и научно-методический журнал. - 2007. - № 38. - С. 85-105.

6. Гома Т.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе / Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2007. - № 3. - С. 9-12.

7. Мітченко О.І. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, А. О. Логвиненко, М. В. Гвоздик, І. В. Чулаєвська // Здоров'я України. - 2012. - № 20 (297). - С. 27-29.

8. Ащекина А. В. Синдром гипотиреоза в практике терапевта и кардиолога / А.В. Ащекина, О.М. Драпкина, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские Вести. - 2008. - Т.Х III, №2. - С. 42-50.

9. Khroyan Armine. The occurrence rate for cardiovascular diseases in the cases of type 2 diabetes mellitus and thyroid deficiency / Armine Khroyan // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.149-153.

10. Volkova A. Predictive risk model of severe coronary atherosclerosis in heart ischemic disease patients with subclinical hypothyroidism / A. Volkova, S. Dora, O. Berkovich // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – No.3 (suppl 1). – P.152-155.

11. Михайловська Н. С. Особливості змін вегетативного статусу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіпотиреозом у взаємозв'язку з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної системи / Н. Актуальні проблеми сучасної медицини / Н.С. Михайловська, Т. В. Олійник, Я. М. Михайловський // *Семейная медицина.* – 2015. – № 4 (60) – С.106-109.

12. Бобирьова Л.Є. Функціонально-адаптивний стан, ішемічної хвороби серця та в умовах коморбідності / Бобирьова Л.Є., Городинська О.Ю. // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* – 2015.- Том 18, Випуск 2 (62). – С. 17-20.

13. Зубкова С.Т. Клинические и диагностические аспекты вегетативных нарушений у больных с эндокринной патологией / С.Т.Зубкова // *Здоров'я України.* – 2008. – № 8/1. – С. 26-29.

14. Олійник Т. В. Вплив гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на показники вегетативного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози / Т. В. Олійник // *Сучасні аспекти медицини і фармації* - 2014:зб. тез доп. Всеукр. наук.- практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 118.

15. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I. Kerdo // *Acta neurovegetativa.* – 1966. – ВФ 29, N 2. – С. 250-268.

16. Берсенеv В.А. Справочник по клинической нейровегетологии / В.А. Берсенеv, Г.П. Губа, О.А. Пятак - К.: «Здоров'я», 1990. – 240 с.

17. Баевский Р. М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья / Р. М. Баевский // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* – 2003. – Т. 89, № 4. – С. 473-487.

18. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн - М.: Мед. информационное агентство, 2003. – 752 с.

19. Мачерет Е.Л. Методы диагностики вегетативной дисфункции / Е.Л. Мачерет, Н.К. Мурашко, А.В. Писарук // *Український медичний часопис.* – 2000. – № 2. – С.89-93.

20. Амосова Е.Н. Variability of heart rate and its relationship with functional state of myocardium of left ventricle in patients with ischemic heart disease with initial heart failure / Е.Н. Амосова, М.П. Бойчак, Л.Л. Сидорова // *Серце і судини.* – 2003. – № 4. – С. 88-95

21. Galinier M. *Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure* / M. Galinier, A. Pathak, J. Fourcade [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 475-482.

22. Рябыкина Г.В. *Вариабельность ритма сердца* / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев - М.: Медицина, 1998. - С. 78-82.

23. Singh J.P. *Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study* / J.P. Singh, M.G. Larson, H. Tsuji [et al.] // *Hypertension*. - 1998. - Vol. 32. - P. 293-297.

24. Lucini D. *Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability* / D. Lucini, G.S. Mela, A. Malliani [et al.] // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2673-2679.

Резюме

Холина Е.А. Особенности функционально-адаптивного состояния у больных гипотиреозом, ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и в условиях коморбидности

Статья посвящена определению особенностей вегетативного статуса во взаимосвязи с гормональной функцией щитовидной железы и состоянием сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе, ишемической болезни сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и в условиях коморбидности этих патологий. Полученные результаты указывают на зависимость адаптационных возможностей организма от уровня тиреоидных гормонов, активности вегетативной нервной системы и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, вегетативная нервная система.

Summary

Kholina E.A. *Features of the functional and adaptive state in patients with hypothyroidism, coronary heart disease in combination with heart failure and in conditions of comorbidity*

The article is devoted to the determination of the features of the vegetative status in relation to the hormonal function of the thyroid gland and the state of the cardiovascular system in hypothyroidism, ischemic heart disease in combination with heart failure and in conditions of comorbidity of these pathologies. The results obtained indicate the dependence of the adaptive capabilities of the organism on the level of thyroid hormones, the activity of the autonomic nervous system and the functional state of the cardiovascular system.

Key words: hypothyroidism, coronary heart disease, heart failure, autonomic nervous system.

Рецензент: к.мед.н., доц. С.В. Ярцева

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов

1. К публикации в сборнике принимаются рукописи, содержащие результаты оригинальных биологических, медицинских, фармацевтических исследований, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, научную информацию, рецензии и другие материалы, которые ранее не были опубликованы.

2. Язык публикации - русский, украинский, английский.

3. Статья печатается в формате А4 (поля: левое - 3 см, правое - 1,5 см, верхнее и нижнее - по 2 см) через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word for Windows без ручных переносов шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обязательно следует указывать почтовый адрес, телефон, желательно адрес электронной почты того, с которым будет вестись переписка.

4. Каждая статья в начале должна нести следующую информацию: индекс УДК, название без использования аббревиатур, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнялась работа.

5. Текст оригинальных исследований имеет следующие разделы: введение, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводы. Указывается (при наличии) связь работы с научными планами, программы, темами.

7. В конце публикуются резюме и ключевые слова (3-5 слов или словосочетаний) на двух языках (русском и английском). Каждое резюме должно иметь объем до 200 слов и содержать фамилии авторов, название работы, освещать цель исследования, методы, результаты и выводы.

8. Материал может иллюстрироваться таблицами (желательно не массивные), рисунками, диаграммами, микрофото и др. Иллюстрации приводятся после их первого упоминания.

9. Выводы имеют перспективы дальнейших исследований.

10. Список литературы оригинальных работ должен быть объемом 10-20 источников (не менее 2-х латиницей), обзоров, лекций - 40 источников. Расположение источников - по алфавиту или по упоминания в тексте. Ссылка на библиографические источники в тексте даются в квадратных скобках. Сначала приводятся работы на украинском и русском языках, затем - иностранными в оригинальной транскрипции. Оформление перечня литературы проводится в соответствии с требованиями Государственного стандарта 2006 года.

11. Сведения о авторах (приводятся на русском и английском языках):

- Фамилия, имя, отчество автора (авторов) полностью,
- Место работы каждого автора,
- контактная информация (e-mail) для каждого автора.

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2019. - Выпуск 1 (157). - 126 с.

Адрес редакции: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г, г. Луганск, 91045.

Editorial address: SAINT LUKA LSMU, 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Сайт издания: [http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/](http://ecoproblemlug.ucoz.ua/)

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

канд. мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman@ukr.net

Подписано к печати 07.02.2020 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,1.

Тираж 100 экз. Заказ 76.

Цена договорная.