



СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

*Сборник статей по материалам
XXXII международной научно-практической конференции*

№ 6 (32)
Июнь 2014 г.

Издается с сентября 2011 года

Новосибирск
2014

УДК 61
ББК 5
С 56

Ответственный редактор: Гулин А.И.

Председатель редакционной коллегии:

Стратулат Петр Михайлович — д-р мед. наук, проф., директор по науке в научно-исследовательском институте охраны здоровья матери и ребенка, президент ассоциации перинатальной медицины Республики Молдова, г. Кишинев.

Редакционная коллегия:

Архинова Людмила Юрьевна — канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры психологии, педагогики и ювенального права, ИСО (филиал) РГСУ в г. Саратове;

Волков Владимир Петрович — канд. мед. наук, рецензент НП «СибАК»;

Лебединцева Елена Анатольевна — канд. мед. наук, доц. кафедры патофизиологии Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск;

Милушкина Ольга Юрьевна — канд. мед. наук, доц. кафедры гигиены Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; ст. науч. сотр. отдела комплексных проблем гигиены детей и подростков НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН.

С 56 Современная медицина: актуальные вопросы / Сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 6 (32). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. 102 с.

Учредитель: НП «СибАК»

Сборник статей «Современная медицина: актуальные вопросы» включен в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

При перепечатке материалов издания ссылка на сборник статей обязательна.

Оглавление

Секция 1. Клиническая медицина	6
1.1. Эндокринология	6
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПАРАЦИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ Волков Владимир Петрович	6
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДЕНГИПОФИЗА ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ Волков Владимир Петрович	17
1.2. Психиатрия	26
СВЯЗЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С АНТИСОЦИАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ Черепкова Елена Владимировна Горбатенко Андрей Евгеньевич Гуревич Константин Георгиевич	26
1.3. Нервные болезни	35
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОШИБОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ У БОЛЬНОГО С БУЛЬБАРНОЙ ФОРМОЙ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА Конькова Дарья Юрьевна	35
ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ГОЛОВНОГО МОЗГА (BDNF) И ФАКТОРА РОСТА НЕРВА (NGF) У ПОДРОСТКОВ С РЕЗИДУАЛЬНО- ОРГАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЦНС ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА Соколова Мария Георгиевна	42
1.4. Стоматология	50
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НАНОЗОЛОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА Ткач Оксана Борисовна Борисенко Анатолий Васильевич Левицкий Анатолий Павлович	50

Секция 2. Профилактическая медицина	65
2.1. Общественное здоровье и здравоохранение	65
ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ (YLL) В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (0-17 ЛЕТ) ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ В 2008—2012 ГОДУ Кобякова Ольга Сергеевна Деев Иван Анатольевич Несветайло Надежда Яковлевна Бойков Вадим Андреевич Шибалков Иван Петрович Милькевич Максим Николаевич Куликов Евгений Сергеевич Гришина Мария Антоновна	65
2.2. Социология медицины	73
СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ Карпенко Оксана Николаевна	73
Секция 3. Фармацевтические науки	78
3.1. Технология получения лекарств	78
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СОСТАВА ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ РАМИПРИЛА ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ Дмитриева Елена Владимировна Егорова Светлана Николаевна	78
СОЗДАНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО НИОСОМАЛЬНОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ Хатков Эдуард Магометович Базиков Игорь Александрович Чеботарев Вячеслав Владимирович	84

Секция 4. Медикобиологические науки	91
4.1. Фармакология, клиническая фармакология	91
ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ИЗ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У БЕЛЫХ КРЫС Кязимова Афак Улдус кызы	91
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА ОМЕГА-3,6,9 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПОЛИКОЗАНОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА Мищенко Максим Алексеевич	96

СЕКЦИЯ 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

1.1. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук,

РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE HUMAN PARATHYROID GLANDS IN AGE ASPECT

Volkov Vladimir

candidate of medical sciences,

Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

Морфометрическое исследование паращитовидных желёз позволяет выделить несколько морфофункциональных признаков, ассоциированных с возрастом, как то: нарастание количества жировой ткани и фолликулярных структур, существенное снижение функциональной активности главных тёмных паратироцитов и, напротив, усиление функции оксифильных клеток. Полученные средние величины изученных показателей могут служить параметрами условной нормы для после-

дующих исследований состояния паращитовидных желёз в условиях патологии.

ABSTRACT

The morphometric research of parathyroid glands allows to allocate some morphofunctional signs associated with the age: increase of amount of fatty tissue and follicular structures, essential decrease in functional activity of the main dark parathyrocytes and, on the contrary, the function strengthening of the oxyphile cells. The received average sizes of the studied indicators can serve as parameters of the conditional norm for the subsequent researches of a state of parathyroid glands in the pathological conditions.

Ключевые слова: паращитовидные железы; возрастные изменения; морфометрическое исследование.

Keywords: parathyroid glands; age changes; morphometric research.

Паращитовидные (околощитовидные) железы (ПЩЖ) относятся к жизненно необходимым органам, без которых невозможно существование организма [11, 16].

Функция околощитовидных желез заключается в синтезе и выделении в кровь особого белкового гормона, носящего название паратиреокрин (паратгормон, паратириин — ПТГ), который вместе с такими гормонами щитовидной железы, как кальцитонин и катакальцин, а также с витамином D регулирует обмен кальция и фосфора [3, 9, 11—14, 18, 21, 22, 31].

ПТГ играет центральную роль в кальциевом гомеостазе [9, 18, 22, 31]. Его координированные действия на кости, почки и кишечник приводят к увеличению транспорта кальция во внеклеточную жидкость и повышению его концентрации в крови [9, 11, 14, 15, 22, 31]. ПТГ, воздействуя на кости, стимулирует резорбцию их ткани остеокластами, в почках усиливает канальцевую реабсорбцию кальция, а в кишечнике оказывает косвенное влияние на повышения всасывание кальция через контроль синтеза почками активного гормонального деривата витамина D — кальцитриола [3, 14, 15, 22, 31].

Регуляция деятельности ПЩЖ осуществляется по принципу обратной связи в зависимости от уровня кальция в крови: при гипокальциемии секреция гормона активизируется, при гиперкальциемии секреторную активность понижается [7, 9, 11, 13—15, 22, 31]. Паратирициты обладают особыми кальций-чувствительными рецепторами, способными непосредственно воспринимать прямое воздействие ионов кальция на них [9, 22]. При этом тропные гипофизарные гормоны не влияют на гормонообразующую функцию

ПЩЖ [9, 13, 22]. Некоторые гормоны периферических эндокринных желёз оказывают определённое модулирующее действие на синтез и секрецию ПТГ. Так, глюкокортикоиды, эстрогены и прогестерон стимулируют его выработку. Кроме того, эстрогены могут модулировать чувствительность кальциевых рецепторов паратиреоцитов, а также стимулируют транскрипцию гена ПТГ и его синтез [22].

Число ПЩЖ у человека весьма вариабельно [19, 21, 22]. Большинство здоровых людей имеют четыре ПЩЖ — две верхние и две нижние, расположенные относительно симметрично с обеих сторон вблизи щитовидной железы [9, 11—15, 19, 21, 23, 31]. Их форма сплюснуто-овоидная, размеры 4—6 мм в длину, 2—4 мм в ширину и 1—2 мм в толщину [12, 14, 15, 22]. Масса всех ПЩЖ у взрослых относительно стабильна и достигает примерно 120—140 мг [10, 22, 33]. В других источниках приводятся несколько иные данные. В частности, указывается, что средняя масса ПЩЖ достигает 160 мг [15], 500 мг [14] и даже 1,18 г [11, 12]. Противоречивы и сведения относительно гендерных различий макроскопических количественных параметров ПЩЖ [11, 19].

Несмотря на малый размер, ПЩЖ присущи все элементы изолированных эндокринных желёз: собственная капсула, сосуды, нервы, паренхиматозный и стромальный компоненты [22, 31]. Кроме того, что является весьма характерным, в ПЩЖ обычно обильно выражена жировая ткань [7, 9, 13, 18, 19, 21, 22, 31, 32].

Секреторная паренхима ПЩЖ образована несколькими клеточными типами, принадлежащими к одной популяции гландулоцитов. Превалируют по числу главные паратиреоциты, среди которых различают тёмные и светлые главные клетки, которые обладают различным уровнем функционирования [9, 11, 13, 14, 17, 21, 22]. Считают, что тёмные клетки — это функционально активные паратиреоциты, а светлые — неактивные [9, 11, 14, 17, 18, 21].

Морфология главных клеток, играющих основную эндокринную роль, присущую ПЩЖ, связана со стадиями секреторного цикла [17, 24, 25, 28, 30, 34]. В своей неактивной фазе они крупны, имеют кубовидную форму, дисккомплексированы, содержат большое количество гликогена и незначительное число секреторных гранул. В активной фазе клетки уменьшаются, темнеют, тесно контактируют между собой, содержат меньше гликогена и множество секреторных гранул [7, 17, 21, 25].

Среди главных клеток видны отдельные или лежащие небольшими группами оксифильные гландулоциты [9, 21, 31]. Они больше главных эндокриноцитов, богаты цитоплазмой с многочисленными

митохондриями [7, 9, 13, 14, 17, 21, 22]. В связи с этим, в оксифильных клетках высока активность окислительных и гидролитических ферментов [18, 25]. Оксифильные glanduloциты — это дериваты главных клеток, так как обнаруживаются переходные формы между этими клеточными типами [14, 17, 18, 25, 27, 28, 34]. Однако это не просто дегенеративные формы главных паратироцитов [2, 18, 25], как считалось до недавнего времени [9, 13]. Оксифильные клетки регулярно синтезируют ПТГ, а также могут продуцировать аутокринно-паракринные факторы, такие как ПТГ-связанный протеин и кальцитриол [2, 18, 25]. Вероятно, в генезе этих клеток играет роль активация кальциевых рецепторов главных паратироцитов [25].

Третий клеточный тип в ПЩЖ — так называемые «пустые» или «водянистые» эндокриноциты, получившие своё название из-за их оптически пустой цитоплазмы [7, 14, 17, 21, 22, 31]. Эти клетки у здоровых людей чрезвычайно редки или вообще отсутствуют, а их появление ассоциируется с гиперфункцией ПЩЖ или с их аденомой [25].

Кроме того, в нормальных ПЩЖ присутствуют тучные клетки, макрофаги и липоциты. Есть основания полагать, что они принимают определённое участие в регуляции синтеза ПТГ [25].

Возрастная морфология ПЩЖ очень бедна из-за того, что происходящие изменения желёз незаметны. Поэтому научных данных по этой теме в литературе крайне мало [18].

Однако известно, что с возрастом в ПЩЖ обнаруживаются признаки снижения активности, их паренхима частично замещается жировой тканью [9, 13, 17—19, 21, 22, 25, 29], которая у пожилых лиц может составлять до 20 % [22] и даже 50% объёма желёз [25, 29]. Нередко появляются фолликулы с коллоидным содержимым, напоминающие таковые в щитовидной железе [7, 14, 17, 18, 21], а также увеличивается число оксифильных эндокриноцитов [9, 17, 22, 33, 35].

Учитывая наличием большого количества спорных вопросов, касающихся функциональной морфологии ПЩЖ (как в норме, так и при патологии) у людей, проживающих в современных сложных социальных и экологических условиях, актуальность изучения различных сторон проблемы не вызывает сомнения [7, 18, 26, 32].

Представляет бесспорный теоретический интерес и имеет существенное практическое значение применение в этих целях морфометрического метода исследования, позволяющего объективизировать полученные результаты [1, 6] и отвечающего требованиям современной доказательной медицины [5, 8]. Этот подход тем более важен в связи с тем, что пока морфологические исследования ПЩЖ в подавляющем большинстве носят описательный

характер. В частности, точной количественной характеристики ПЩЖ человека в возрастном аспекте, полученной морфометрическим методом изучения их клеточных типов, в доступной литературе найти не удалось. Более того, следует заметить, что до настоящего времени и сами морфометрические критерии оценки уровня функциональной активности ПЩЖ чётко не разработаны.

Поэтому целью проведённого исследования явилось изучение функциональной морфологии ПЩЖ в возрастном аспекте с помощью предложенных оригинальных морфометрических и количественных критериев, характеризующих так называемую «условную норму» (УН). Это необходимо для установления «точки отсчёта» в последующем сравнительном изучении морфофункционального состояния ПЩЖ в патологических условиях существования организма. Например, при воздействии различных экзогенных повреждающих факторов, среди которых не последнюю роль играют лекарственные средства, в частности, антипсихотические препараты.

Материал и методы

Изучены ПЩЖ 28 больных в возрасте от 19 до 72 лет (мужчин — 16, женщин — 12), умерших в общесоматическом стационаре от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдавших нарушениями обмена, остеопорозом, почечной и эндокринной патологией, что верифицировано на аутопсии.

ПЩЖ, которые удавалось отыскать на секции в количестве не менее 2, заливались в единый общий парафиновый блок. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и изучались светооптически при необходимых увеличениях. В общей сложности исследована 81 железа.

Материал разделён на следующие возрастные группы: I — до 30 лет (4 человека — 11 желёз), II — 31—40 лет (5—18), III — 41—50 лет (5—19), IV — 51—60 лет (6—15), V — 61 год и старше (8—18).

Методом точечного счёта [1, 6] определялись относительный объём липоцитов ($V_{л}$) и фолликулярных структур ($V_{фс}$), выраженные в процентах. Путём простого подсчёта в поле зрения микроскопа устанавливался процентный объём (V) различных клеточных типов: главных тёмных, главных светлых и оксифильных glanduloцитов.

Так как давно известно, что уровень секреторной активности гормонпродуцирующих клеток прямо ассоциируется с размером их ядер [20], определялся средний диаметр кариона (СДК) каждого типа паратироцитов путём измерения наибольшего (а) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [36]:

$$СДК = \sqrt{ab}.$$

Исходя из того, что клеточная компоновка секреторной паренхимы ПЩЖ сходна, в общих чертах, с таковой аденогипофиза, использован принцип оценки уровня функционирования различных изученных клеточных типов с помощью определения интегрального показателя - индекса функциональной активности (**ИФА**), вычисляемого по формуле, используемой нами ранее для аденогипофиза [4]:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20}$$

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$). При этом определены не только морфометрические параметры различных типов паратироцитов по возрастным группам, но и вычислены обобщённые средние показатели, стандартизованные по возрасту (Σ), которые можно принять за УН.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных таблицы, обобщающей результаты проведённого исследования, изменения структуры ПЩЖ, ассоциированные с возрастом, характеризуются определённой закономерностью.

Одним из обнаруженных признаков старения применительно к ПЩЖ, на который имеются указания в специальной литературе [9, 13, 17—19, 21, 22, 25, 29], является увеличение числа жировых клеток, замещающих секреторную паренхиму, что является одним из морфологических признаков снижения функции этих органов [18]. Так, $V_{\text{л}}$ существенно и статистически значимо нарастает уже после 30 лет (группа II) по сравнению с более молодым возрастом. Причём этот процесс наблюдается в каждой последующей возрастной группе сравнительно со всеми предыдущими. У пожилых (группа V) количество жировой ткани примерно в 4 раза больше, чем у молодых (группа I) — 48,21 % и 12,13 % соответственно.

Другая морфологическая находка, описанная в ПЩЖ в преклонном возрасте, — это фолликулярные структуры [7, 14, 17, 18, 21]. В нашем материале фолликулы появляются уже после 40 лет (группа III), значительно и достоверно нарастая в числе в последующем. Например, Vфс в группе V более чем на порядок выше аналогичного показателя в группе III.

Таблица 1.

Возрастные параметры микроструктуры парацитовидных желёз

Группа	V _д [%]	V _{фс} [%]	Главные тёмные клетки			Главные светлые клетки			Оксифильные клетки		
			V [%]	СДК [МКМ]	ИФА	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА
I	12,13 ±1,23	0	71,16 ±3,71	5,74 ±0,47	20,48 ±2,12	21,60 ±2,84	5,72 ±0,48	6,18 ±0,92	7,24 ±1,14	5,66 ±0,39	2,05 ±0,62
II	28,56 ±2,04 *	0	68,19 ±2,17	5,72 ±0,41	19,50 ±1,12	22,47 ±2,30	5,71 ±0,35	6,42 ±0,81	9,34 ±1,07 *	5,65 ±0,35	2,64 ±0,59
III	36,32 ±2,45 ***	1,74 ±0,36 ***	61,71 ±2,21 ***	5,66 ±0,37	17,75 ±1,18 ***	23,14 ±2,55	5,65 ±0,35	6,54 ±0,72	15,15 ±0,88 ***	5,71 ±0,37	4,32 ±0,57 ***
IV	42,68 ±2,74 ***	6,33 ±0,73 ***	51,24 ±2,58 ***	5,59 ±0,38	14,32 ±1,21 ***	23,91 ±2,48	5,65 ±0,41	6,75 ±0,77	24,85 ±0,76 ***	5,61 ±0,37	6,97 ±0,52 ***
V	48,21 ±2,15 *** #	18,61 ±1,16 *** #	45,40 ±2,11 *** #	5,55 ±0,40	12,60 ±1,07 *** #	24,18 ±2,33	5,59 ±0,42	6,76 ±0,62	30,42 ±0,81 *** #	5,60 ±0,31	8,24 ±0,48 *** #
Σ	35,13 ±2,18	5,72 ±0,48	58,87 ±2,45	5,65 ±0,40	16,63 ±1,27	23,16 ±2,47	5,66 ±0,39	6,55 ±0,75	17,97 ±0,92	5,65 ±0,35	5,08 ±0,55

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III.

— статистически значимые различия с гр. IV.

Различные клеточные типы секреторной паренхимы ПЩЖ также демонстрируют выраженные возрастные изменения. При этом векторы их динамики имеют различную направленность.

Так, V главных тёмных клеток, основных продуцентов ПТГ, по мере старения организма значительно сокращается. Уже после 40-летнего возраста (группа III) величина данного показателя в каждой

последующей группе наблюдений статистически значимо отличается от всех предыдущих.

Наряду с этим, размер клеточных ядер — значения **СДК** — остаётся практически стабильным в любом возрасте. Причём указанный феномен наблюдается во всех изученных типах glanduloцитов. Кроме того, **СДК** главных (тёмных и светлых) и оксифильных клеток существенно не отличается друг от друга. Другими словами, как показывают наши наблюдения, величина ядер — этот известный критерий функциональной клеточной активности [20] — для паратироцитов, по каким-то причинам, не является достаточно информативным.

Вместе с тем, интегральный показатель уровня функционирования главных тёмных клеток (**ИФА**), как показывают расчёты, демонстрирует ту же динамику, что и их **V**: уже после 40 лет (группа **III**) значения этого индекса статистически значимо понижаются с каждым последующим десятилетием.

Таким образом, выявленная возрастная динамика состояния главных тёмных клеток ПЩЖ показывает существенное и достоверное снижение функциональной активности этих клеточных элементов, ассоциированное с возрастом.

Неактивная форма главных паратироцитов — главные светлые клетки — на протяжении всей жизни остаются практически неизменными, как в количественном плане, так и в качественном. Их **V** составляет примерно 21—24 %, **СДК**, как уже отмечалось, постоянен и не отличается от такового у главных тёмных клеток. Соответственно, **ИФА** с возрастом ощутимо не меняется, находясь на достаточно низком уровне.

В противоположность описанным изменениям главных клеток, их дериваты — оксифильные glanduloциты — по мере старения организма увеличивают функциональную активность. Так, **ИФА** этой клеточной разновидности, хотя и остаётся относительно невысоким, после 40 лет (группа **III**) заметно и статистически значимо нарастает, превосходя в группе **V** почти в 2 раза величину этого показателя в группе **III**. Это происходит не по причине усиления функционирования каждой отдельно взятой клетки, а за счёт увеличения количества оксифильных паратироцитов, ассоциированного с возрастом, что согласуется с данными литературы [9, 17, 22, 33, 35]. Об этом свидетельствуют, во-первых, возрастная динамика **V** указанной клеточной группы и, во-вторых, стабильность показателей **СДК**, независимого от возраста.

По-видимому, в процессе старения организма происходит не только снижение секреторной активности ПЩЖ, связанное с сокращением числа главных тёмных glanduloцитов, но и переход на какой-то новый уровень

функционирования, обусловленный своеобразной физиологией оксифильных клеток. Не исключено, что этот процесс носит черты компенсаторно-приспособительного. Возможно также, что на возрастную динамику функциональной морфологии ПЩЖ оказывают влияние дисфункции других эндокринных желёз, в частности, гонад и надпочечников, ассоциированные с возрастом.

Заключение

Результаты проведённого исследования ПЩЖ в возрастном аспекте с помощью морфометрического метода позволяют выделить несколько морфофункциональных признаков, характеризующих изменения этих органов, ассоциированные с возрастом. Среди них: нарастание количества жировой ткани и фолликулярных структур, существенное снижение функциональной активности главных тёмных паратироцитов и, напротив, усиление функции оксифильных клеток. Полученные средние величины изученных показателей, стандартизованные по возрасту, могут служить параметрами УН для последующих исследований состояния ПЩЖ в условиях патологии, в частности, при воздействии различных экзогенных повреждающих факторов, в том числе, лекарственных препаратов.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Быков В.Л. Ткань ультимобронхиального генеза в нормальной и патологически измененной щитовидной железе // Арх. пат. — 1993. — Вып. 5. — С. 39—44.
3. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: справочник. СПб.: Фолиант, 2011. — 136 с.
4. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 4 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
5. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
6. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
7. Кашенко С.А., Ерохина В.В. Эволюция строения паразитовидных желёз // Українськ. морфологічн. альм. — 2012. — Т. 10, — № 3. — С. 173—176.
8. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.

9. Околощитовидные (паращитовидные) железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin3.php (дата обращения: 05.04.2014).
10. Органы внутренней секреции. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://3ys.ru/sportivnaya-morfologiya/organy-vnutrennej-sekretsii.html> (дата обращения: 05.04.2014).
11. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://ilive.com.ua/health/parashchitovidnye-zhelezy_2905i556.html (дата обращения: 05.04.2014).
12. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://mewo.ru/tumb/23/221/> (дата обращения: 05.04.2014).
13. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://murzim.ru/nauka/biologiya/nervnaja-sistema/24284-parashchitovidnye-zhelezy.html> (дата обращения: 05.04.2014).
14. Паращитовидные железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.medkarta.com/?cat=article&id=20761> (дата обращения: 05.04.2014).
15. Паращитовидные железы (околощитовидные железы). [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://endokrynologia.narod.ru/adenoma-parashchitovidnoy-zhelezi/> (дата обращения: 05.04.2014).
16. Препараты гормонов паращитовидных желёз. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://biofile.ru/bio/10839.html> (дата обращения: 05.04.2014).
17. Топография околощитовидных желез. Гистология паращитовидных желез. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://dommedika.com/endocrinologia/367.html> (дата обращения: 05.04.2014).
18. Труш Н.В. Сравнительная и возрастная морфофункциональная характеристика щитовидной, околощитовидной желез и каротидного клубочка животных: Дис. ... докт. биол. наук. Благовещенск, 2004. — 380 с.
19. Фатеев И.Н., Мирошников С.В. Микротопография паращитовидных желёз человека // Вестн. ОГУ. 2006. № 12 (Прилож. Биоэлементология). — С. 273—274.
20. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
21. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, — 1983. — Т. 5, — Гл. 25. — С. 91—96.
22. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Киев: ТОВ "ВПК "Експресс-Полиграф", 2011. — 148 с.

23. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — V. 17, — Suppl. 2. — P. 18—23.
24. Altenähr E. Ultrastructural pathology of parathyroid glands // *Curr. Top. Pathol.* — 1972. — V. 56. — P. 1—54.
25. An update on the structure of the parathyroid gland / Chen H., Takao S., Shoichi E. [et al.] // *Open Anat. J.* — 2013. — V. 5. — P. 1—9.
26. Banek T., Banek L., Pezerovic-Panijan R. Morphology of healthy human parathyroid glands in cytologic smears // *Nongynecol. Cytopathol.* — 2005. — V. 49, — № 6. — P. 627—633.
27. Cinti S., Sbarbati A. Ultrastructure of human parathyroid cells in health and disease // *Microsc. Res. Tech.* — 1995. — V. 32. — P. 164—179.
28. Isono H., Shoumura S., Emura S. Ultrastructure of the parathyroid gland // *Histol. Histopathol.* — 1990. — V. 5. — P. 95—112.
29. Johnson S.J. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease // *Histopathol.* — 2010. — V. 56. — P. 835—851.
30. Morphological study of the parathyroid gland and thyroid C cell in senescence-accelerated mouse (SAMP6), a murine model for senile osteoporosis / Chen H., Emura S., Yao X.F. [et al.] // *Tissue Cell.* — 2004. — V. 36. — P. 409—415.
31. Parathyroid Glands. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://osp.mans.edu.eg/tmahdy/handy_resources/Dental/Parathyroid_pre.pdf (дата обращения: 05.04.2014).
32. Radek T., Piasecki T. Topography and arterial supply of the thyroid and parathyroid glands in selected species of falconiformes // *Anat., Histol., Embryol.* — 2007. — V. 36. — P. 241—249.
33. Randolph G.W. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. — 620 p.
34. Shoumura S., Emura S., Isono H. The parathyroid gland under normal and experimental conditions // *Kaibogaku Zasshi.* — 1993. — V. 68. — P. 5—29.
35. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery // *Ann. Surg.* — 1976. — V. 183, — № 3. — P. 271—275.
36. Williams M.A. Quantitative methods in biology // *Practical methods in electron microscopy* / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДЕНГИПОФИЗА ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук,

РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF ADENOHYPHYSIS AT THE ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir

candidate of medical sciences,

Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

Ассоциированная с приёмом антипсихотических средств динамика морфофункциональных изменений различных клеточных популяций аденогипофиза, изученная морфометрическим методом, заметно различается по своей выраженности и направленности. При этом хромофобы, кортико- и гонадотропоциты демонстрируют известную устойчивость к антипсихотикам, тиреотропоциты подвергаются глубокому морфофункциональному угнетению, а ацидофилы существенно повышают уровень функционирования вследствие выраженных гиперпластических изменений.

ABSTRACT

The associated with the reception of antipsychotic remedies dynamics of the morphofunctional changes of the various cellular populations of the adenohypophysis studied by a morphometric method considerably differs on expressiveness and orientation. Thus chromophobes, cortico- and gonadotropocytes show the certain resistance to antipsychotics, thyrotropocytes are exposed to deep morphofunctional oppression, and acidophiles significantly raise the level of a functioning owing to the expressed hyperplastic changes.

Ключевые слова: антипсихотики; побочное действие; аденогипофиз; морфологические изменения.

Keywords: antipsychotics; said effects; adenohypophysis; morphological changes.

Гипофиз (точнее, его передняя доля — аденогипофиз) является центральным органом эндокринной системы, регулирующим не только деятельность ряда периферических желёз внутренней секреции [10], но и практически все биохимические и физиологические процессы в организме [12]. В свою очередь, функции аденогипофиза находятся под контролем гипоталамуса, нейроны которого выделяют соответствующие рилизинг-гормоны (либерины и статины) [18].

Исходя из этих положений, различные эндо- и экзогенные повреждающие факторы, действующие как на гипоталамус, так и непосредственно на ткань аденогипофиза, могут привести к дисфункции последнего и связанным с этим нарушениям работы других эндокринных желёз, а также отклонениям в обмене веществ в организме.

Одним из таких повреждающих факторов, негативно влияющих на гипоталамические структуры, являются антипсихотические (нейролептические) препараты. Известно, что нейролептики обладают способностью вызывать характерные побочные эффекты, обусловленные их специфической дофаминблокирующей активностью, точкой приложения которой служит, главным образом, тубулоинфундибулярная область головного мозга [11]. Компенсаторное усиление синтеза и метаболизма дофамина обуславливает дизрегуляцию диэнцефального отдела и нарушения секреции ряда тропных гормонов аденогипофиза, следствием чего становится развитие различных нейроэндокринных дисфункций [11], которые могут привести к тяжелым соматическим осложнениям и последствиям для здоровья [19].

Вместе с тем, в основе нарушения функции любого органа лежат те или иные его морфологические изменения [14, 15]. Не является исключением и эндокринная система, в частности, аденогипофиз. Однако сведений о развивающихся в процессе антипсихотической терапии структурных изменениях различных клеточных популяций аденогипофиза, ответственных за синтез тех или иных гормонов, в доступной литературе найти не удалось.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных изменений указанных клеточных групп передней доли гипофиза, ассоциированных с побочным действием нейролептических средств.

Материал и методы

Исследованы надпочечники 64 психически больных (мужчин — 34, женщин — 30), умерших в возрасте от 22 до 65 лет, получавших при жизни на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 5 групп (II—VI): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (12 человек); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (13); IV гр. — срок терапии в течение 6—10 лет (12); V гр. — лечение антипсихотиками от 11 до 15 лет (15); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (12 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 76 умерших больных общесоматического стационара (мужчин — 35, женщин — 41) в возрасте от 18 до 78 лет, послужившие предметом одного из предыдущих исследований [6], обобщённые данные которого, стандартизованные по возрасту, приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдали нарушениями обмена и эндокринной патологией, что верифицировано на аутопсии.

Парафиновые срезы ткани гипофиза окрашивались гематоксилином и эозином. Для оценки морфофункционального состояния различных популяций тропоцитов использованы морфометрические методы исследования. Соответствующие клеточные элементы аденогипофиза изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Путём простого подсчёта вычислялся средний объём клеточной популяции (V), представляющий собой среднее процентное содержание ацидофилов, тирео-, кортико- и гонадотропоцитов, а также хромофобных клеток в поле зрения.

Определялся средний диаметр ядер клеток — кариона (СДК) каждой клеточной группы путём измерения окуляр-микрометром наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле: $СДК = \sqrt{ab}$ [20].

Выбор изучения именно размеров кариона определяется тем, что этот параметр не только достаточно демонстративно отражает уровень функционирования клеток [1, 17], но и является наиболее устойчивым к различным негативным воздействиям на ткань аденогипофиза, в частности, связанными с процессом танатогенеза и посмертными изменениями [1].

Известно, что увеличение размеров ядер в гормонпродуцирующих клетках свидетельствует об их повышенной секреторной активности [1, 17]. Поэтому определение СДК, который прямо коррелирует с описанными в литературе величинами объёма кариона [1, 13, 16], полностью отвечает потребностям исследования функционального состояния клеток аденогипофиза. При этом значительно упрощается процедура исследовательского процесса, касающаяся не столько самих измерений, сколько проведения последующих расчётов, которые

оказываются нецелесообразными и излишними. По результатам морфометрических измерений вычислялся интегральный показатель — индекс функциональной активности (ИФА) каждой клеточной популяции аденоцитов по формуле:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20}$$

Следует заметить, что в связи с использованием в качестве критерия размера клеточных ядер их среднего диаметра, а не объёма, абсолютные количественные величины ИФА отличаются от данных литературы, где фигурирует указанный показатель при характеристике функционального состояния аденогипофиза в различных патологических условиях [1, 13]. Однако это не сказывается на соотношениях величин ИФА в изученных группах. Поэтому предложенный и использованный вариант расчёта ИФА объективно отражает уровень функционирования той или иной популяции аденоцитов и его динамику, ассоциированную с возрастом.

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты, сгруппированные в таблице, показывают наличие определённых закономерностей в реакции различных клеточных популяций аденогипофиза на побочное действие антипсихотиков. Рассмотрим последовательно изменения каждой из групп аденоцитов, развивающиеся в процессе нейролептической терапии.

Ацидофилы. Эта клеточная популяция, включающая в себя два вида эндокриноцитов — соматотропные и маммотропные, представлена суммарно, так как обычные гистологические методы, использованные в данном исследовании, не позволяют надёжно дифференцировать эти разновидности клеток [18].

Полученные результаты показывают, что нейролептическая терапия сопровождается прогрессирующей гиперплазией ацидофилов. Их V неуклонно нарастает уже с ранних сроков приёма антипсихотиков, достигая максимума после 10 лет лечения, а затем стабилизируясь. Параллельно этому наблюдается отчётливая и с аналогичной динамикой, хотя статистически неподтверждённая, тенденция к увеличению размера ядер, то есть клеточной гипертрофии. Суммарный эффект обоих процессов отражает показатель ИФА этой клеточной популяции, который после 1 года приёма нейролептиков статистически значимо превышает УН, продолжая нарастать и в дальнейшем, относительно стабилизируясь лишь после 10-летнего срока антипсихотической терапии.

Таблица 1.

Характеристика клеточных элементов аденогипофиза при антипсихотической терапии

Гр.	Ацидофилы			Тиреотропоциты			Кортикотропоциты			Гонадотропоциты			Хроматофобы		
	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]
I	25,04 ±1,92	5,59 ±0,39	7,0 ±0,77	3,65 ±0,67	5,70 ±0,38	1,04 ±0,27	18,51 ±1,04	5,76 ±0,41	5,33 ±1,20	18,15 ±0,71	5,93 ±0,37	5,38 ±0,62	34,65 ±1,92	4,57 ±0,38	7,92 ±0,93
II	27,94 ±2,11 *	5,66 ±0,44	7,91 ±0,69	3,90 ±0,63	5,58 ±0,39	1,09 ±0,30	18,06 ±1,16	5,57 ±0,39	5,03 ±1,21	15,96 ±1,01 *	5,78 ±0,32	4,61 ±0,86	34,14 ±1,77	4,57 ±0,31	7,80 ±0,96
III	29,74 ±1,98 *	5,68 ±0,35	8,45 ±0,55 *	1,94 ±0,78 * **	5,30 ±0,39	0,51 ±0,21 * **	18,58 ±1,13	5,54 ±0,42	5,15 ±1,17	15,67 ±0,88 *	5,81 ±0,32	5,55 ±0,62	34,07 ±1,63	4,54 ±0,42	7,73 ±0,81
IV	31,18 ±1,18 * **	5,71 ±0,37	8,90 ±0,53 * **	1,70 ±0,64 * **	5,10 ±0,22 * **	0,43 ±0,34 * **	16,64 ±1,18 * ** ***	5,67 ±0,31	4,72 ±1,07	16,48 ±0,81 *	5,87 ±0,35	4,84 ±1,01	34,0 ±1,71	4,59 ±0,41	7,80 ±0,84
V	33,02 ±0,98 * ** *** #	5,81 ±0,41	9,59 ±0,81 * ** ***	1,60 ±0,64 * **	4,95 ±0,27 * **	0,40 ±0,22 * **	12,92 ±1,13 * ** *** #	5,46 ±0,27	3,80 ±1,02	18,64 ±0,78 ** * #	5,75 ±0,30	5,36 ±0,69	33,82 ±1,58	4,51 ±0,35	7,63 ±0,91
VI	33,28 ±1,19 * ** *** #	5,81 ±0,42	9,67 ±0,95 * ** ***	1,42 ±0,62 * **	4,79 ±0,30 * ** ***	0,34 ±0,27 * **	12,05 ±1,15 * ** *** # ##	5,27 ±0,31	3,17 ±0,99 * ** *** #	20,11 ±0,81 * ** *** # ##	5,52 ±0,29	5,55 ±0,76 ***	33,14 ±1,66	4,54 ±0,42	7,52 ±0,73

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I. ** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III. # — статистически значимые различия с гр. IV.

— статистически значимые различия с гр. V.

Эти данные отражают усиление активности ацидофилов, нужно полагать, главным образом, за счёт пролиферации и тенденции к гипертрофии маммотропоцитов, что является материальной основой гиперпродукции пролактина. Клинические проявления гиперпролактинемии, развивающейся вследствие побочного действия антипсихотиков, хорошо известны [11].

Тиреотропоциты. Уже после 1 года приёма нейролептиков функция этой клеточной популяции резко снижается, оставаясь в последующем на низком, но относительно стабильном уровне. Указанную динамику отражают показатели ИФА в группах наблюдений. Гипофункция тиреотропоцитов обусловлена как уменьшением V этой группы клеток, так и снижением СДК. Последний феномен отражает угнетение индивидуального функционирования каждого тиреотропного аденоцита. Эти наблюдения коррелируют с тканевыми морфофункциональными изменениями щитовидной железы, наблюдающимися в ходе антипсихотического лечения [8].

Кортикотропоциты. Эта клеточная группа в силу своей биологической детерминированности отличается наибольшей устойчивостью к действию повреждающих факторов, в том числе таких, как нейролептические препараты. Уровень её функциональной активности статистически значимо снижается по сравнению с УН лишь после 15 лет приёма антипсихотических средств. При этом сокращение V данных тропоцитов происходит значительно раньше (группа IV). Но относительно стабильный индивидуальный уровень функционирования этих клеточных элементов, отражающийся в статистически константном их СДК в группах наблюдений, обеспечивает на протяжении длительного времени должную функциональную активность популяции в целом.

Соответственно этому находится и состояние коры надпочечников, главным образом, её пучковой зоны, наблюдаемое в процессе психотропной терапии [7]. Описанный феномен отражает колебания уровня адаптационного потенциала организма в ходе антипсихотической терапии и согласуется с полученными ранее результатами изучения неспецифической резистентности при приёме нейролептических средств с помощью анализа интегральных лейкоцитарных индексов и методом кардиоинтервалографии [9].

Гонадотропоциты. Уже в течение 1 года приёма нейролептиков V этой популяции тропоцитов достоверно снижается по сравнению с УН. В период от 1 года до 10 лет лечения показатели V остаются примерно на одном достаточно низком уровне, а затем существенно повышаются, превосходя даже величину УН. При этом СДК

практически не меняется. В целом, функциональная активность гонадотропоцитов лишь при длительном лечении антипсихотиками (группа VI) существенно выше, чем в группе III, но во всех группах наблюдений не отличается от УН.

Этот факт, по-видимому, можно объяснить параллельно идущими процессами, вызываемыми воздействием как нейролептических препаратов, так и возрастного фактора. Известно, что гиподисфункция гонад у лиц обоего пола, ассоциированная с возрастом, влечёт за собой компенсаторную активацию функционирования гонадотропоцитов аденогипофиза [3—5, 12], в основе которой лежат соответствующие изменения морфологического состояния данной клеточной популяции [6].

Хромофобы. Морфофункциональная характеристика группы хромофобных аденоцитов при приёме нейролептиков сводится к следующему. Все изученные показатели данной популяции клеток неизменны на протяжении всего срока антипсихотической терапии. Это отражает, скорее всего, биологическую сущность указанных клеточных элементов, являющихся функционально неактивной резервной группой аденоцитов [2, 10, 13, 18].

Заключение

Проведённое исследование показывает, что антипсихотическая терапия существенным образом влияет на морфофункциональное состояние аденогипофиза. Отмеченные патологические сдвиги его различных клеточных популяций имеют разную направленность и выраженность. Хромофобы практически не реагируют на действие антипсихотиков. Кортикотропоциты тоже демонстрируют известную устойчивость к психотропным препаратам. Гонадотропоциты, подвергаясь процессу гиперплазии, в целом, также сохраняют свою функцию почти неизменной и даже увеличивают её при длительных сроках лечения, возможно, за счёт опережающего и более весомого влияния возрастного фактора.

Наиболее лабильными оказываются тиреотропоциты и ацидофилы. Первые под воздействием нейролептиков подвергаются значительно выраженному морфофункциональному угнетению. Вторые, напротив, существенно повышают уровень функционирования вследствие глубоких гиперпластических изменений этой клеточной популяции.

Выявленные морфофункциональные сдвиги в паренхиме аденогипофиза, ассоциированные с антипсихотической терапией различной длительности, находят своё отражение в изменениях структуры и функции ряда периферических желёз внутренней секреции, а также в клинических проявлениях некоторых расстройств обмена веществ в организме.

Список литературы:

1. Баранова Т.Ю. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. — 22 с.
2. Бобрышева И.В. Морфологические особенности кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза белых крыс после применения имунофана // Таврический мед.-биол. вестн. — 2013. — Т. 16, — № 1, — ч. 1 (61). — С. 33—36.
3. Возрастные особенности гипофиза [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.psyworld.ru/for-students/lectures/anatomy-and-physiology-of-a-childrens-organism/707-2009-07-17-16-55-01.html> (дата обращения: 08.04.2014).
4. Волков В.П. Возрастная динамика количественных морфометрических параметров ткани яичников // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 3 (28). Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 98—105.
5. Волков В.П. К вопросу о возрастной функциональной морфологии клеток Лейдига: морфометрическое исследование // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 27—36.
6. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 4 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
7. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников при антипсихотической терапии // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. № 5 (30). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 97—107.
8. Волков В.П. Функциональная морфология щитовидной железы при нейролептической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы / Сб. ст. по материалам XXVIII междунар. науч.-практ. конф. № 2 (28). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. — С. 7—14.
9. Волков В.П., Росман С.В. К оценке адаптационных возможностей организма при шизофрении // Псих. здоровье. — 2013. — № 7 (86). — С. 50—54.
10. Гистология. mp3 — Эндокринная система (часть 2). Центральные эндокринные железы: гипоталамус, гипофиз и эпифиз [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin2.php (дата обращения: 08.04.2014).
11. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / М.: Медпрактика М, 2007; — 312 с.

12. Нарушения жирового обмена [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.novavitae.org/autohtml12af.html?filename=02+folder+example/ZIROVOIOBMEN4.html> (дата обращения: 08.04.2014).
13. Прошина Ю.В. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при тяжёлой черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. — 24 с.
14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. — 336 с.
15. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1995. — 272 с.
16. Ушакова Н.Л. Морфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999. — 22 с.
17. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
18. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, — 1983. — Т. 5, — Гл. 25. — С. 53—68.
19. Blackburn G. Weight gain and antipsychotic medication // J. Clin. Psychiat. — 2000. — V. 61. — P. 36—42.
20. Williams M.A. Quantitative methods in biology // Practical methods in electron microscopy / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.

1.2. ПСИХИАТРИЯ

СВЯЗЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С АНТИСОЦИАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Черепкова Елена Владимировна

*д-р мед. наук,
научный сотрудник ФГБУ НИИ Физиологии
и фундаментальной медицины СО РАМН,
РФ, г. Новосибирск
E-mail: india06@mail.ru*

Гуревич Константин Георгиевич

*д-р мед. наук, заведующий кафедрой ЮНЕСКО,
профессор ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития,
РФ, г. Москва
E-mail: k.guresich@mail.ru*

Горбатенко Андрей Евгеньевич

*ассистент кафедры специальных дисциплин,
Государственный медицинский университет,
Республика Казахстан, г. Семей
E-mail: aegorbat@mail.ru*

**COMMUNICATION OF MENTAL DISORDERS
WITH POLYMORPHISM OF SOME NEUROMEDIATOR
GENES SYSTEM AT PERSONS
WITH ANTISOCIAL BEHAVIOUR**

Elena Cherepkova

*doctor of medical sciences, State Science Research Institute
of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Division,
Russian Academy of Medical Sciences,
Russia, Novosibirsk*

Konstantin Gurevich

*doctor of medical sciences chief of UNESCO chair, professor
of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Russia, Moscow*

Andrew Gorbatenko

*assistant of special disciplines chair,
Semey State Medical University,
Republic of Kazakstan, Semey*

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации МД 1401.2014.7 и гранта Правительства Новосибирской области на проведение прикладных научных исследований № ОН-14-25.

АННОТАЦИЯ

Осуществлено определение связи полиморфизмов генов дофамин-транспортного белка DAT и переносчика серотонина 5-НТТ с характеристиками психических расстройств у лиц с антисоциальным поведением. У 87 русских мужчин осужденных к лишению свободы проведено клинико-психопатологическое и генетическое обследование. У осужденных имелось превышение частоты аллеля D и генотипа D/D гена DAT, генотипа 10/10 гена 5-НТТ и генотипа 10/10 гена DAT при антисоциальном личностном расстройстве. Таким образом, показаны связи генов нейромедиаторной системы с риском противоправных действий и личностных расстройств.

ABSTRACT

The definition of communication of dopamine-transport protein gene (DAT) and a gene of serotonin transporter 5-HTT polymorphisms with characteristics of mental disorders at persons with antisocial behavior.

There are surveyed 87 people, males, Russians, with clinical-psychopathological and genetic examination. At the condemned frequency excess of allele D and a genotype of D/D of a gene of DAT, a genotype 10/10 genes 5-HTT; and genotype 10/10 genes of DAT - at antisocial personal frustration was observed. So, communications of genes of neuromedia system with risk of illegal actions and existence of personal frustration were showed.

Ключевые слова: антисоциальное поведение; личностные расстройств; полиморфизм генов.

Keywords: antisocial behavior; personal frustration; polymorphism of genes.

Нарушения закона, т.е., преступления, на протяжении всего времени существования цивилизации рассматривались и рассматриваются в качестве одной из важнейших общественных проблем. Важнейшая роль государства, определяющая необходимость его существования, заключается в защите граждан от преступлений во всех их формах, особенно насильственных. Для борьбы с нарушениями закона важно определить их природу и особенности, причины совершения и на этой основе наметить пути сокращения их числа и общественной опасности [1].

Одним из наиболее важных компонентов предрасположенности к совершению противоправных деяний считается биологический фактор. Это подтверждают результаты крупномасштабных исследований, проведенных с помощью близнецовых методов и на приемных детях, которые показывают, что склонность к сознательному совершению преступлений — наследственный признак [7].

За рубежом активно проводятся исследования, посвященные выявлению прямых связей антисоциального поведения с определенными генами. Предполагается, что даже при самом высоком развитии цивилизации останется одна проблема — прогнозирование и, соответственно, профилактика преступлений. Изучение связи генетического полиморфизма с антисоциальным поведением пока больше носит фундаментальный, чем прикладной характер.

Приведено множество доказательств того, что имеется связь противоправного поведения и психических изменений [4, 5]. Считается, что психические расстройства являются фенотипическим проявлением биологической конституции нейромедиаторной системы головного мозга. В свою очередь за функционирование нейро-

медиаторных систем, обуславливающие особенности психической деятельности, отвечают генетические факторы [2].

Проведенный анализ психологических особенностей лиц, совершивших уголовные преступления, т. е. убийства, хулиганства, кражи, грабежи, разбой, хищения имущества, нанесение тяжких телесных повреждений, позволил сделать вывод о том, что среди них имеется повышенное относительно общепопуляционных показателей число лиц, обладающих однородными личностными особенностями, среди которых ведущими являются, согласно имеющимся классификациям, импульсивность, агрессивность, асоциальность, гиперчувствительность к межличностным отношениям, отчуждение и плохая социальная приспособляемость. Однако данные психологические черты не в равной мере присущи различным категориям лиц, совершивших уголовно наказуемые деяния. Обнаруженная связь между психологическими особенностями и нарушениями закона позволяет рассматривать первые как один из потенциальных факторов преступного поведения, который при определенных воздействиях среды становится реально действующим. Причем средовые факторы могут иметь как усиливающее, так и тормозящее влияние на их проявления [3, 6].

Отмечено, что стремление к физическому и социальному риску может иметь генетическое основание, связанное с особенностями функционирования нейрорегуляторных систем. Доказано, что нарушения нейромедиаторного обмена, например врожденного дефицита дофамина, являются основой склонности к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности, эмоциональной нестабильности. Такие субъекты характеризуются постоянным «поиском новизны» вследствие «дефицита удовольствия» и, соответственно, склонностью к рискованному поведению [7].

Цель исследования

Определить связь полиморфизмов гена дофамин-транспортного белка DAT и гена переносчика серотонина 5-НТТ с характеристиками психических расстройств у лиц с антисоциальным поведением.

Материалы и методы

В нашем исследовании рассматривались лица из категорий, осужденных по ряду статей Уголовного кодекса Российской Федерации: за убийство, умышленное причинение тяжкого вреда здоровью, кражу, мошенничество, грабеж, разбой, вымогательство, хулиганство; незаконные приобретение, хранение, перевозку, изготовление, переработку наркотических средств, психотропных веществ.

Анализ осуществлялся путем сравнения данных, полученных при анкетировании, клинко-психопатологическом, клинко-генеалогическом и генетическом обследовании.

Обследованы лица мужского пола, русские, 87 человек, однократно и неоднократно (1/3 случаев) совершавшие противоправные деяния. Критериями исключения из исследования являлось наличие у обследуемых признаков психического эндогенного заболевания, грубого органического поражения центральной нервной системы, олигофрении, тяжелых соматических заболеваний. В состав методов обследования пациентов входило клинко-генеалогическое, генетическое, клинко-психопатологическое, клинко-катамнестическое, клинко-динамическое исследования. В данной работе представлены полиморфизмы генов: дофамин-транспортного белка (DAT — VNTR), серотонинового транспортера (5-HTT - ID и VNTR). Генотипирование выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. Для контроля использовались данные генотипирования 41 мужчины аналогичного возраста, без сведений о судимости и антисоциального поведения, которые составили контрольную группу.

Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось по опубликованным методикам: гена гена DAT (Mitchell R.J. et al., 2000; Kang M. et al., 1999; Stöber G. et al., 1998), гена 5-HTT (Heils A. et al., 1996).

Метод молекулярно-генетического анализа включал подготовку препаратов ДНК. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови (~10 мл) добавляли 5—6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН=7.5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и проводили гемодиализ, растирая сгустки в гомогенизаторе Поттера. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН=8.5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь С, или в течение инкубировали 2 часа при 65⁰С. Депротеинизацию проводили ночи при 37 последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NH₄Ac до 2,5 М и 2,5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70% этанолом и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Для генотипирования VNTR полиморфизма гена DAT фрагмент ДНК гена DAT (идентификационный номер в GenBank M95167),

содержащий участок ДНК с переменным размером 240—480 п.о., амплифицировали с использованием праймеров: 5'-TGTGG-TGTAG-GGAAC-GGCTT-GAG-3' прямой, поз. 2718-2740; 5'-CTTCC-TGGAG-GTCAC-GGCTC-AAGG-3' обратный, поз. 3201-3178.

Для генотипирования ОНП-ID и VNTR полиморфизма гена 5HTT были использованы праймеры прямой (5-GGCGTTGCCGCTCTGAATGCC), обратный (5-CAGGGGAGATCCTGGGAGAGGT) (Heils и др. 1996). При инсерции синтезировался фрагмент 265 п.н., при делеции 221 п.н. VNTR в 2-ом интроне гена серотонинового транспортера был проанализирован с использованием следующих праймеров: прямой (GTCAGTATCACAGGCTGCGAG), обратный (5-TGTTCCSTAGTCTTACGCCAGTG), как описано Ogilvie и др. (1996). Продукты амплификации состояли из трех аллелей 250 п.н. (9 повторов), 267 п.н. (10 повторов) и 300 п.н. (12 повторов).

Результаты исследования

Одним из доказательств возможной роли наследственности в формировании антисоциального поведения лиц обследованной группы могут служить данные клинико-генеалогического анализа, из которых следует, что в 72 % наблюдений в анамнезе имелись родственники (различной степени родства по восходящей линии, сибсы) осужденные за противоправные деяния. Около 40 % обследованных воспитывались отдельно от родственника с антисоциальными наклонностями. Практически все указывали на наличие родственников, совершавших мелкие правонарушения. При детальном опросе обследованных из считающихся внешне благополучными семей выяснялись факты, что кто-либо из родителей или близких родственников совершали противоправные действия в товарно-производственной области.

Отмечено, что среди лиц с криминальным поведением широко распространено употребление наркотических средств. По данным наркологического обследования установлен, что основная часть мужчин употребляла психоактивные вещества начиная уже с раннего подросткового возраста никотин и алкоголь, затем употребление каннабиноидов, психотропных препаратов, опиоидов. Со слов испытуемых мотивом употребления психоактивных средств было желание испытать чувство опьянения, причем это желание провоцировалось общением с представителями делинквентной среды. Следует отметить, что сами осужденные затрудняются сказать, что их больше привлекало в становлении периодического употребления психоактивных средств — желание опьянения, или это было

следствием формирования их делинквентного поведения, т. е. более легкая доступность психоактивных, в том числе и наркотических средств, или соответствие образу «криминального подростка». Прослеживается тенденция к тому, что имелаась склонность к антисоциальному поведению, на которое последовательно накладывалось аддиктивное.

По данным психиатрического обследования следует, что практически во всех случаях были выявлены симптомы (критерии), которые относятся к личностным расстройствам (DSM). Определялись критерии таких расстройств, как антисоциальное личностное расстройство, пограничное, гистрионическое, нарцисстическое, обсессивно-компульсивное, зависимое, избегания и пассивно-агрессивное, реже шизоидное и параноидальное. В числе ведущих диагностированных личностных расстройств были: антисоциальное (в 87 % случаев), затем гистрионическое (63 %), далее пограничное (61 %) и пассивно-агрессивное (58 %) личностные расстройства. Нарцисстическое и зависимое личностные расстройства встречались в трети наблюдений. Обсессивно-компульсивное личностное расстройство выявлялись в четверти случаев, а расстройство избегания редко, в 12 % наблюдений.

В данной работе более детально рассматривается антисоциальное личностное расстройство, т. к. его наиболее часто ассоциируют с преступным поведением.

У осужденных носительство генотипа I/D гена переносчика серотонина 5-НТТ встречается в 58,6 % случаев, в контрольной в 61,0 % ($p < 0,05$). Гомозиготный генотип II 5-НТТ присутствует у лиц с антисоциальными действиями в 26,4 % наблюдений, в контрольной в 39,0 %, а гомозиготный генотип D/D — соответственно 15,0 % и не встречается в контрольной группе.

Среди лиц, совершивших противоправные действия, носители генотипа 10/10 гена 5-НТТ встречались несколько чаще (19,5 % против 12,2 % в контрольной). Носители генотипа 10/12 гена 5-НТТ среди лиц, совершивших противоправные действия, присутствовали в 46,0 % случаев, такая же частота носителей генотипа 10/12 и в контрольной группе (41,5 %). Также генотип 12/12 гена НТТ присутствует у 34,5 % осужденных и у 46,3 % лиц из контрольной группы.

У обследованных, характеризующихся криминальным поведением, полиморфизм 9/9 гена переносчика дофамина DAT присутствует в 11 % случаев, в контрольной группой мужчин в 9,8 %. Генотип 9/10 гена DAT в равных пропорциях присутствовал у обследуемых в обеих группах: 36 % в основной, в контрольной (36,6 %). Аналогично, в схожих

пропорциях встречается генотип 10/10 гена DAT в 53 % у носителей основной также в контрольной (53,7 %).

У осужденных с наличием антисоциального личностного расстройства в психическом статусе определена значимо высокая частота полиморфизма 10/10 гена DAT ($p < 0,05$).

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что характеристики метаболизма и рецепторных систем различных нейромедиаторов в определенной степени влияют на особенности личности, в том числе — на развитие антисоциального поведения. В качестве наиболее вероятных генов-кандидатов при этом рассматриваются гены, определяющие синтез, функцию и метаболизм дофамина и серотонина, как основных медиаторов нервной системы. Одна из ключевых ролей при этом принадлежит генам переносчиков медиаторов, в частности, дофамин-транспортного белка (DAT) и белка транспортера дофамина (5-HTT).

Имеются данные, что наличие определенных аллельных форм обоих генов связано с развитием антисоциальных расстройств. В частности, непосредственно анализу полиморфизма гена 5-HTT VNTR посвящено исследование [8], основанное на обследовании лиц, находящихся в местах лишения свободы. Были выявлены статистически значимые различия по частоте данного полиморфизма с контролем, достигающие 6,5 раза.

Также исследованы взаимоотношения сочетаний полиморфизмов генов VNTR полиморфизма гена 5-HTT VNTR и/или 9R VNTR полиморфизма гена DAT с риском развития антисоциального расстройства личности, причем выявлено повышение рисков при их сочетании [9].

Фрагментарность и ограниченное число публикаций, посвященных данной проблеме, отсутствие системных представлений, требуют проведения дальнейших исследований. Особенно существенным моментом является необходимость выявить генетические факторы риска антисоциального поведения в различных популяциях, осуществить сравнительный анализ и на его основании определить значимость каждого фактора биологического риска.

Список литературы:

1. Алексеев С.С., Архипов С.И., Корельский В.М. Теория государства и права. М.: Норма, 2005. — 496 с.
2. Анохина И.П., Хуснутдинова Э.К., Иванец Н.Н., Воскобоева Е.Ю., Шамакина И.Ю., Кибитов А.И. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2004. — № 6. — С. 71—77.

3. Антонян Ю.М., Еникеев М.И., Эминов В.Е. Психология преступника и расследование преступлений. М.: Личность преступника, 1996.
4. Балабанова Л.М. Судебная патопсихология (вопросы определения нормы и отклонения). Д.: Сталкер, 1998. — 432 с.
5. Жариков Н.М., Морозов Г.В., Хритинин Д.Ф. Судебная психиатрия (4-е изд.). М.: Норма, 2008. — 560 с.
6. Сушков И.Р., Макарова Ю.В. Личность преступника (социально-психологические аспекты). Иваново: ИвГУ, 2006.
7. Фогель Ф. Мотульски. Генетика человека: в 3-х т. пер. с англ. М.: Мир, 1990. — 366 с.
8. Garcia L.F., Aluja A., Fibla J., Cuevas L., García O. Incremental effect for antisocial personality disorder genetic risk combining 5-HTTLPR and 5-HTTVNTR polymorphisms // *Psychiatry Res.* — 2010. — Vol. — № 177(1-2). — P. 161—166.
9. Yang M., Kavi V., Wang W. Wu Z., Hao W. The association of 5-HTR2A-1438A/G, COMTVal158Met, MAOA-LPR, DATVNTR and 5-HTTVNTR gene polymorphisms and antisocial personality disorder in male heroin-dependent Chinese subjects // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2012. — Vol. 30;36(2). — P. 282—289.

1.3. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОШИБОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ У БОЛЬНОГО С БУЛЬБАРНОЙ ФОРМОЙ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Конькова Дарья Юрьевна

*аспирант кафедры неврологии с курсом нейрохирургии
Амурской государственной медицинской академии,
Врач-невролог отделения неврологии
Амурской областной клинической больницы,
РФ, г. Благовещенск
E-mail: fortunka2009@mail.ru*

CLINICAL CASE OF THE MISTAKEN MYASTHENIA DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH THE BULBAR FORM OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Darya Konkova

*post-graduate of the neurology with the course
of neurosurgery department of the Amur State Medical Academy,
neurologist of the neurological department
of the Amur Region Clinical Hospital,
Russia, Blagoveschensk*

АННОТАЦИЯ

Сложностями в своевременной постановке диагноза являлись особенности бульбарного синдрома, изолированная клиническая манифестация с бульбарных нарушений в отсутствии признаков генерализации дегенеративного процесса, возможность положительных фармакологических проб при двух нозологиях, отсутствие достаточных диагностических возможностей подтверждения иммунологического критерия, а также своевременного использования электрофизиологических методов на этапе первичной госпитализации, концепция настороженности среди неврологов в отношении миастении.

ABSTRACT

The difficulties of the in time diagnostics were particularities of the bulbar syndrome, isolated clinical manifestation of the bulbar disturbances without degenerative process generalization, possible positive pharmacological tests in both nosologies, absence of the sufficient diagnostic immunological possibilities and the in time electrophysiological methods using during the first admission, the conception of the myasthenia diagnostic vigilance among neurologists.

Ключевые слова: миастения; боковой амиотрофический склероз (БАС); бульбарный синдром; офтальмопарез; дисфагия; дизартрия; фасцикуляции.

Keywords: myasthenia; amyotrophic lateral sclerosis (ALS); bulbar syndrome; ophthalmoparesis; dysphagia; dysarthria; fasciculations.

Введение

В литературе встречается немало наблюдений о схожести клинических симптомов бокового амиотрофического склероза (БАС) и миастении. Н.И. Щербакова и соавт., 2013, объясняют фенотипическое сходство БАС и миастении снижением надежности нервно-мышечной передачи, что при миастении является ключевым механизмом патогенеза, а при БАС сопровождается определенными стадиями гибели мотонейрона в периоды де- и реиннервации мышечных волокон.

В последние годы наметилась концепция этиологии БАС, предполагающая роль как средовых, так и генетических факторов в его генезе, сближающая его с другими мультифакториальными заболеваниями, в том числе и с миастенией [2]. Помимо эксайтотоксичности и окислительного стресса, как основных индукторов апоптоза, играющих основную роль в патогенезе гибели мотонейронов при БАС [8, с. 166, 170], важное значение придается иммуновоспалительным реакциям [6, с. 142]. Данный факт предполагает определенное патогенетическое сходство с миастенией, как с хроническим аутоиммунным заболеванием.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной 3., 47 лет, поступил в неврологическое отделение АОКБ в июне 2013 года с жалобами на затруднение речи, гнусавость голоса, поперхивание твердой пищей (ощущение застревания), вытекание жидкости через нос, отмечает уменьшение симптомов после отдыха, нарастание после разговора, на вязкую слюну, блеск в глазах, повышенную потливость, сонливость.

Из анамнеза известно, что в феврале 2012 года заметил блеск в глазах, связывает со стрессом. В мае стал поперхиваться твердой пищей. Постепенно симптомы нарастали, присоединились расстройства речи (речь стала невнятной, появился гнусавый оттенок голоса). Проведенная прозеринавая проба положительная (стала «понятной» речь).

В неврологическом статусе при поступлении: движения глазных яблок ограничены при конвергенции, легкое расходящееся косоглазие на OD, легкая асимметрия н/г складок, углов рта, умеренный парез нижней порции лицевой мускулатуры, дисфония в виде назолалии, дизартрия, дисфагия твердой пищей, назальная регургитация; рефлекс с мягкого нёба, задней стенки глотки, корня языка низкие вплоть до abs; мягкое нёбо фонировано слабо. Рефлексы орального автоматизма — Маринеску-Родовича с двух сторон, «хоботковый». Чувствительных расстройств нет, сила в конечностях достаточная. Кажущееся повышение мышечного тонуса в конечностях было расценено как проявления паратонии. Рефлексы живые, без четкой разницы. Патологических рефлексов не выявлено. Вегетативные проявления: гиперсаливация, гиперемия кожного покрова, гипергидроз.

Произведено лабораторное и инструментальное исследование. По лабораторным показателям (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи+по Нечипоренко) — без патологии. ИФА и РМП на сифилис, анализы крови на ВИЧ, гепатиты В и С — отрицательные. Первоначально с учетом особенностей соматического статуса — склонности к артериальной гипертензии, гипергидрозу, наличия глазных симптомов в виде редкого мигания, блеска в глазах, исключалась патология щитовидной железы. Однако, гормоны щитовидной железы (ТТГ и Т4св) — в пределах нормы. Иммунограмма, ЭКГ, УЗИ ретробульбарной клетчатки, КТ ОГК, ДС МАГ, КТ головного мозга — без существенной патологии.

Согласно клиническим (феномена патологической мышечной утомляемости, вероятно, раннее асимметричное вовлечение наружных глазных мышц с февраля 2012 года, с последующим присоединением бульбарных симптомов), фармакологическим (положительная прозеринавая проба) критериям, установлен диагноз: **Миастения, глоточно-лицевая форма, впервые выявленная, прогрессирующее течение, средней степени тяжести (по классификации Б.М. Гехта и Н.А. Ильиной), неполная компенсация на фоне введения АХЭП. Наружный офтальмопарез в виде легкого расходящегося косоглазия, умеренный парез нижней порции лицевой мускулатуры, умеренно выраженный бульбарный синдром.**

Назначен Калимин в дозе 2,5 т в сутки. В качестве патогенетической терапии получал р-р Иммуноглобулина № 5 100 мл в/в кап., глюкокортикоидный препарат Преднизолон в адекватной дозировке (1 мг/кг) по альтернирующей схеме (100—60 мг через день). На фоне проводимой терапии спустя 3 недели наблюдалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности бульбарного синдрома (дисфагии нет, однако, рефлексы с задней стенки глотки отсутствуют; уменьшилась дизартрия). Осмотрен неврологом АОКП в плановом порядке через 1 месяц, с учетом сохраняющейся симптоматики коррекция дозы преднизолона не проводилась. В августе переболел ОРВИ, в сентябре отмечает ухудшение состояния в виде нарастания бульбарного синдрома (дисфагии, дизартрии), заметил слабость в левой руке и ее похудание (сначала кисти). При динамическом наблюдении по м/жительству у пациента наблюдался побочный эффект от приема преднизолона в виде транзиторной гипергликемии (глюкоза крови более 20 ммоль/л). Препарат был отменен.

Повторная госпитализации в декабре 2013 года. В неврологическом статусе (по сравнению с предыдущей госпитализацией): наблюдается редкое мигание, девиация языка влево, активные движения языка ограничены, атрофия левой половины, отмечаются фасцикуляции языка. Мышечный тонус — повышен в конечностях, больше в ногах. Парезы конечностей — в левой руке до 3 б, в правой руке до 4 б в мышцах плечевого пояса, в мышцах плеча; до 4 б в левой кисти и мышцах предплечья, справа — до 4,5; до 4,5 б в правой ноге. Фасцикуляции с мышц плеча и плечевого пояса, предплечий, ног (мышц бедра), атрофии мышц левой руки как проксимальных, так и дистальных отделов. Рефлексы с рук оживлены, без четкой разницы, с ног: коленные оживлен, D>S, ахилловы — оживлен слева, брюшные средней живости. Патологические: извращенный подошвенный, непостоянный Бабинского. По данным ЭНМГ нижних конечностей: выраженное поражение сенсорных волокон срединных нервов, умеренное аксональное поражение моторных волокон левой верхней конечности, преимущественно, срединного нерва, легкое аксональное поражение моторных волокон правой верхней конечности. МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника: очаговые изменения сосудистого генеза в подкорковых структурах и белом веществе полушарий головного мозга.

Согласно критериям диагностики достоверного БАС, учитывая наличие признаков поражения верхнего мотонейрона (оживление рефлексов, повышение мышечного тонуса в конечностях,

разгибательные патологические стопные знаки), нижних мотонейронов на бульбарном уровне (дебют с дизартрии, дисфагии и гиперсаливации с последующим вовлечением двигательных ядер лицевого нерва; объективно отсутствуют рефлексы с задней стенки глотки, наблюдается периферический парез языка с гипотрофией, фасцикуляции, парез лицевой мускулатуры), на двух спинальных уровнях (фасцикуляции с мышц верхних и нижних конечностей, трипарез смешанный с амиотрофическим синдромом), учитывая характер течения, установлен диагноз: **Болезнь двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз). Спорадический случай. Бульбарная форма. Умеренный парез лицевой мускулатуры, выраженный бульбарный синдром, легкое расходящееся косоглазие. Смешанный трипарез до 3 баллов в проксимальных отделах левой руки. Стадия III-IV.**

Пациент был выписан на амбулаторное наблюдение и симптоматическое лечение по м/жительства. Дальнейших госпитализаций в н.о. АОКБ и амбулаторных обращений к неврологу в АОКП не наблюдалось.

Обсуждение

Таким образом, у пациента диагностирована бульбарная форма БАС с дебютом в виде дисфагии, быстрым присоединением дизартрии, распространением на спинной мозг и развитием смешанного трипареза. Согласно данным литературы бульбарная форма БАС регистрируется примерно у 25 % больных и, как правило, дебютирует с прогрессирующей дизартрии, к которой позже присоединяется дисфагия, реже первым симптомом является дисфагия [2, с. 483]. Одним из тягостных проявлений болезни является повышенная саливация, беспокоящая пациента 3., которая также свойственна миастении [2, с. 483, 3, с. 14, 4, с. 252]. Полово-возрастная характеристика пациента ни в коем случае не противоречит данным литературы в отношении дебюта как миастении, так и БАС [2, с. 483, 3, с. 31, с. 32, с. 36, 7, с. 500]. Следует отметить, что при БАС даже на поздних стадиях не наблюдается патологии глазодвигательных нервов. Однако, легкое расходящееся косоглазие у больного не противоречит данным литературы [2, с. 480, 483]. Прежде всего, в патологический процесс вовлекаются двигательные ядра IX, X, XII пар черепно-мозговых нервов, что несомненно превалировало у пациента в дебюте заболевания. Сам факт сочетания глазодвигательных и бульбарных нарушений при окулофарингеальной миастении может приводить к ошибочной диагностике.

Преимущественно, бульбарные нарушения иногда улучшаются после введения прозерина при БАС, как и у пациента З. В литературе имеются описания болезней мотонейронов с миастеноподобными чертами и реакцией на АХЭП [5, с. 184].

Следует отметить, что при первичном осмотре в неврологическом статусе уже наблюдались положительные рефлексы орального автоматизма, которые укладывались в возможную очаговую микросимптоматику в рамках ДЭ на фоне сопутствующей гипертонической болезни, артериальной гипертензии. Смушал мышечный тонус в ногах, расцененный как проявления паратонии. Основанием для диагностики миастении у пациента З. послужило нарушение речи и глотания, несколько улучшающихся после введения прозерина (фармакологический критерий в виде реакции на АХЭП), а также после отдыха (клинический критерий в виде феномена патологической утомляемости), при клиническом отсутствии генерализованных фасцикуляций и явной пирамидной симптоматики в дебюте заболевания. В миастеническом центре обследованы 16 больных БАС, которым ошибочно установили диагноз миастении. Во всех случаях правильный диагноз был установлен после ЭМГ-исследования с помощью игольчатых электродов, выявившего увеличение размеров ДЕ в проксимальных мышцах рук и ног, а также мышцах лица [1, с. 82, 3, с. 148]. Следует отметить, что у пациента З. ЭМГ-исследование не проводилось ввиду отсутствия технических возможностей на момент первичной госпитализации.

Судьба пациента не известна. Учитывая начало заболевания с бульбарного синдрома, быстрое присоединение признаков смешанного трипареза предполагается быстрое прогрессирование с летальным исходом.

Заключение

Отсутствие достаточных диагностических возможностей подтверждения иммунологического критерия, а также своевременного использования электрофизиологических методов на этапе первичной госпитализации затруднили диагностику БАС у пациента. Определенную роль, по-видимому, сыграла сформировавшаяся концепция диагностики миастении в рамках принципа Лайсека и Барчи: «Любого больного с варьирующей слабостью мышц, не сопровождающейся нарушением рефлексов и чувствительности, следует рассматривать как потенциального больного миастенией до тех пор, пока клиническая картина и лабораторные исследования убедительно не подтвердили другой диагноз». Сложности своевременной диагностики БАС в данном клиническом случае связаны с особенностями бульбарного синдрома,

фенотипически характерными для миастении, а также с практически изолированной клинической манифестацией бульбарных нарушений в отсутствии признаков генерализации дегенеративного процесса, вовлечения нижних мотонейронов в дебюте.

Список литературы:

1. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Л., Наука. 1990. — 229 с.
2. Завалишин И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Хронические нейроинфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 560 с.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. — 224 с.
4. Ходос Х.Г. К вопросу о миастении и ее лечении рентгеновским облучением вилочковой железы. //Инфекционные и токсические заболевания нервной системы. Иркутск: Иркутское книжное издательство, 1961 г. — С. 250—271.
5. Щербакова Н.И., Касаткина Л.Ф., Гуркина Г.Т. Патологическая природа клинического сходства миастении и бокового амиотрофического синдрома// Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы: Материалы VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. Новосибирск. 2013. — С. 183—185.
6. Naschitz J.E. Hemodynamics instability score in chronic fatigue syndrome and in non-chronic fatigue syndrome: Semin/ Naschitz J.E., Sabo E., Naschitz S. et al.// Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 3. — № 32. — P. 141—148.
7. Ng B.Y. Neuropsychiatric sequelae of Nipah virus encephalitis. J.Neuropsychiatry/ Ng B.Y., Lim C.C., Yeoh A. Et al.// Clin. Neurosci. — 2004. — Vol. 4. — № 16. — P. 500—504.
8. Sanders P. Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: of overview// Sanders P., Korf J. // World J. Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 3. — № 9. — P. 165—171.

**ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ГОЛОВНОГО МОЗГА
(BDNF) И ФАКТОРА РОСТА НЕРВА (NGF)
У ПОДРОСТКОВ С РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКИМИ
РАССТРОЙСТВАМИ ЦНС ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА**

Соколова Мария Георгиевна

*канд. мед. наук,
Северо-Западного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова,
РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: sokolova.m08@mail.ru*

**VALUE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
(BDNF) AND NERVE GROWTH FACTOR (NGF)
WITH ADOLESCENTS HAVING RESIDUAL ORGANIC
DISORDERS OF CNS OF PERINATAL GENESIS**

Maria Sokolova

*candidate of Medical Science,
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Russia, Saint Petersburg*

АННОТАЦИЯ

Важность перинатального периода в развитие ребенка переоценить невозможно. Даже невыраженное воздействие патологических факторов на плод во время перинатального периода может приводить к структурным и функциональным нарушениям в ЦНС подростка [5, с. 16]. Возможно, нарушается и нейротрофическая регуляция нервной системы. В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 60 подростков. Выявлено, что уровень фактора роста нерва (NGF) в сыворотке крови выше у подростков с судорожным синдромом на фоне резидуально-органического поражения ЦНС перинатального генеза.

ABSTRACT

Importance of perinatal period in the development of a child is impossible to overestimate. Even ulterior influence of pathological factors on fetus at perinatal period may lead to structural and functional deficiencies of adolescent's CNS [5, p. 16]. It might be possible that neurotrophic regulation of nervous system is suffering too. The article presents results of the complete clinical laboratory examination of 60 adolescents. It is found that the nerve

growth factor (NGF) in blood serum is higher with adolescents having convulsive disorder in the face of residual organic damage of CNS of perinatal genesis.

Ключевые слова: подростки; резидуально-органическая патология; фактор роста головного мозга; фактор роста нерва; иммуноферментный метод.

Keywords: adolescents; residual organic pathology; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); nerve growth factor (NGF); immunoenzyme method.

Введение

Обеспечение нормального развития нервной системы ребенка составляет важнейший раздел в проблеме охраны здоровья подрастающего поколения [6, с. 115]. По данным ВОЗ, около 10 % детей страдают нервно-психическими расстройствами, обусловленными в 80 % случаев перинатальной патологией ЦНС. По данным Минздрава РФ (2000—2012 гг.) неврологические симптомы имели место у каждого десятого новорожденного [2, с. 35]. Это позволяет определить перинатальную патологию головного мозга как актуальную медико-социальную проблему, требующую пристального внимания клиницистов различного профиля. Нейротрофическая регуляция у подростков с резидуально-органической патологией ЦНС перинатального периода изучена недостаточно. Изучение процессов, обеспечивающих жизнеспособность нейрона, на прямую связано с исследованием роли нейротрофических факторов (НТФ) в функционировании центральной и периферической нервной системы. НТФ — это полипептидные соединения, которые синтезируются нейронами и клетками глии и участвуют в регуляции процессов роста, дифференцировки и обеспечения жизнеспособности нервной ткани [7, с. 1134]. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. BDNF координирует развитие дорзальных и вентральных участков нейрональной структуры. В период развития нервной системы он вовлечен в процесс формирования синапсов, процессы дифференцировки, созревания и выживания нейронов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF — нейропротекция, возможно, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой аксотомией [9, с. 24]. В организме NGF синтезируются клеткой-

мишенью, диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона (спрутингу) и ветвлению дендритов (арборизации) [8, с. 70].

Целью настоящей работы явилось определение уровня фактора роста головного мозга (BDNF) и фактора роста нерва (NGF) у подростков с резидуально-органической патологией ЦНС перинатального периода, сопоставление данных иммуноферментного анализа с данными клинико-неврологического осмотра и нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы

Было обследовано 60 пациентов в возрасте 15—17 лет. Анамнестические данные обследуемых подростков документально подтверждались выпиской из роддома. Анализ показателей постнатального развития (от рождения до 14 лет) производился на основании специальной анкеты и данных амбулаторных карт. В качестве контрольной группы использовались результаты клинико-анамнестического и электроэнцефалографического обследования 30 подростков того же пола и возраста, которые при рождении не имели перинатальной патологии и оценивались по шкале Апгар 8—9 баллов. Всем подросткам основной и контрольной группы проводилось клинико-неврологическое обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания.

Анализ неврологического статуса дополнялся изучением биоэлектрической активности головного мозга путем регистрации ЭЭГ на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме “10×20”, монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа ЭЭГ проводили спектральный и когерентный анализ потенциалов мозга. Анализировали показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением волн: дельта — (0,5—4 Гц), тета — (4—7 Гц), альфа — (7—13 Гц), бета 1 — (14—20 Гц) и бета 2 — (20—25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ²). Уровень и степень ирритации стволовых структур оценивался по характеристике предложенной В.Б. Поляковой (1997) [4, с. 9]. Определение уровня (BDNF) и (NGF) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотке крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов (Human Beta-NGF ELISA Kit) и (Human BDNF ELISA Kit) фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения BDNF и NGF были 20 пг/мл и 14 пг/мл соответственно. Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты

Изучение акушерского анамнеза подростков выявило, что у матерей этих подростков в 100 % случаев отмечались нарушения течения беременности или родов, при этом антенатальная патология была выявлена у (55 %), интранатальная у (18 %) и сочетанная ante-и интранатальная патология у (27 %).

Все обследованные были рождены доношенными, но имели различную перинатальную патологию и по шкале Апгар имели оценку 7-8 баллов. У матерей подростков во время беременности имели место гестозы, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, изоиммунизация при резус (-) и АВО-несовместимости крови матери и плода, различного рода интоксикации, нарушения обмена веществ, иммунопатологические состояния, пограничный возраст матери, инфекционные болезни. Так же отмечалась акушерская патология: узкий таз матери, затяжные роды или стремительные роды, преждевременное отхождение вод и длительный безводный период, короткая пуповина, обвитие плода пуповиной, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, многоплодие, неправильное положение плода.

На первом году жизни все дети наблюдались неврологом с диагнозом «перинатальная энцефалопатия». Структура неврологического синдрома была полиморфна: синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (37 %). Проявлялся в беспокойстве ребенка, треморе подбородка и конечностей, нарушении цикла «сон-бодрствование», оживлении рефлексов, вздрагивании при длительном громком плаче. Умеренная задержка психомоторного развития (22 %) выражалась нарушением статико-моторных функций: ребенок позднее сроков удерживал головку, сидел, ползал и начинал ходить. Отмечалось нарушение психических функций ребенка: слабый монотонный крик, бедность мимики, позднюю улыбку, позднее фиксировал взгляд и брал игрушку в руки. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был диагностирован у 5 % детей первого года жизни: при вертикальном положении ребенка большой родничок был напряжен или даже выбухал, были расширены подкожные вены головы, повышение мышечного тонуса, спонтанный рефлекс Моро, тремор подбородка и рук, симптом Грефе.

При неврологическом обследовании у подростков основными жалобами были — головные боли (75 %), повышенная утомляемость (53 %), головокружение (33 %), снижение памяти (21 %), нарушение сна (18 %), боли в шейном отделе позвоночника (17 %), тошнота (13 %), приступы потери сознания (8 %), тики (7 %), энурез (5 %).

Выявленные неврологические симптомы и синдромы у подростков были разнообразны. Наиболее часто имели место симптомы вегетативно-сосудистой дистонии (58 %). Синдром вегетативно-сосудистой дистонии сочетался с нарушениями в эмоционально-волевой сфере в 37 % случаях. Это позволило трактовать эти нарушения как церебрастенический синдром у 58 % подростков, степень выраженности которого была различной.

Второе место по частоте занимали двигательные расстройства (49 %) в виде синдрома пирамидной недостаточности (34 %) и амиотрофического синдрома (25 %). Координаторные расстройства в виде нарушения тонкой моторики и динамической атаксии сочетались с вестибулопатией, и были выделены в вестибуло-мозжечковый синдром (33 %).

Гидроцефально-гипертензионный синдром был диагностирован у (13 %) обследуемых. Повышение внутричерепного давления подтверждалось Эхо-энцефалографическим исследованием. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома проявлялось отсутствием застойных изменений на глазном дне. Диспластические симптомы встречались у подростков в (36 %). Выявленные неврологические синдромы не были моносиндромами, а встречались в различных комбинациях: синдром вегетативно-сосудистой дистонии был облигатным и сопутствовал каждому неврологическому синдрому. Наиболее часто были диагностированы: пирамидно-вестибуло-мозжечковый, пирамидно-гидроцефальный и пирамидно-церебрастенический синдромы.

Характер биоэлектрической активности головного мозга подростков свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: ирритацией гипоталамических (69 %) и дизэнцефальных (20 %) образований. Регистрация на ЭЭГ высокоамплитудных заостренных волн, острых волн в сочетании с медленными волнами и проявления выраженной функциональной неустойчивости стволовых структур свидетельствовали о снижении порога судорожной готовности. Эти данные позволили выделить группу подростков с судорожным синдромом, который был подтвержден электроэнцефалографическим исследованием в 16 % случаев.

На основании данных топографического картирования СП ЭЭГ был рассчитан процентный вклад каждого ритма из общей составляющей ЭЭГ, что позволило определить и сравнить соотношение ритмов коры

головного мозга у подростков основной и контрольной группы. Известно что, нормальная ЭЭГ не должна содержать δ - и θ - волны, у подростков контрольной группы волны δ - и θ - диапазона составляли 7 %, а у подростков с резидуально-органическими расстройствами 38 %. Это может свидетельствовать, о еще не завершенном процессе созревания ЦНС у подростков с перинатальной энцефалопатией. У детей в норме волны этих диапазонов по мере взросления исчезают [3, с. 385].

При проведении иммуноферментного анализа сыворотки крови выявлено, что уровень BDNF у подростков с резидуально-органическим расстройством ЦНС не имеет достоверных различий в сравнение с контрольной группой. Также не выявлено и достоверных различий при сопоставлении данных спектров мощностей основных ритмов и данных уровня BDNF между основной и контрольной группой ($p > 0,5$). Можно говорить о том, что процессы созревания ЦНС, которые в данной работе оцениваются, исследуя биоэлектрическую активность головного мозга, нельзя рассматривать, опираясь только на определение содержания BDNF в сыворотке крови. Скорее всего, это связано с тем, что нейротрофическую регуляцию осуществляет группа нейротрофинов, каждый из которых вносит свой вклад в сложный процесс нейрональной интеграции.

Уровень NGF отличался от такового у подростков контрольной группы в группе подростков с судорожным синдромом. Так, у подростков с судорожным синдромом фактор роста нерва был достоверно выше ($1309,34 \pm 230,41$ нг/мл) по сравнению с показателем подростков контрольной группы ($874,12 \pm 221,62$ нг/мл), ($p < 0,05$). Стоит заметить, что эти данные подтверждаются работами Акоева Г.Н. и др. (1995) которые проводили исследования на органотипической культуре нервной ткани 10-суточных куриных эмбрионов и выявили, что у детей с эпилепсией цереброспинальная жидкость имеет более выраженный нейрит-стимулирующий эффект [1, с. 156]. Повышение нейрит-стимулирующей активности цереброспинальной жидкости больных эпилепсией авторы связывали с повышением уровня НТФ в ЦНС при эпилептической активности, уточняя, что значительную часть НТФ в цереброспинальной жидкости при эпилепсии может составлять NGF. Исследования последних лет показали, что при эпилептической активности уровень НТФ и экспрессия рецепторов к ним повышается. В очаге эпилептической активности часть нейронов на фоне развивающихся изменений подвергается деструкции. Повышенное содержание НТФ при эпилепсии можно рассматривать, как компенсаторный механизм, который включается в нервной ткани, для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов.

Исследование проведенное, у подростков с резидуально-органической патологией перинатального генеза подтвердило данное положение и выявило, что из двух нейротрофических факторов BDNF и NGF, именно уровень NGF в сыворотке крови достоверно выше у подростков с судорожным синдромом.

Заключение

Таким образом, результаты исследования выявили изменения нейротрофической регуляции у подростков с судорожным синдромом на фоне резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза в виде увеличения уровня в сыворотке крови NGF. С позиции полученных данных можно рассматривать резидуально-органическую патологию ЦНС перинатального генеза у подростков с судорожным синдромом как динамический процесс, который требует наблюдения и медикаментозной коррекции. Успехи нейроиммунологии открывают клиницистам новые перспективы в изучение нейротрофической регуляции нервной системы, которые в дальнейшем, возможно, войдут в повседневную практику и будут использоваться для диагностики и составления индивидуальных программ лечения больных.

Список литературы:

1. Акоев Г.Н., Чалисова Н.И., Яцук С.Л., Людыно М.И. Стимулирующее влияние цереброспинальной жидкости больных эпилепсией на рост нейритов чувствительных нейронов в культуре ткани // Физиология человека — 1995. — Т. 21, — № 4. — С. 156—158.
2. Заболеваемость детей в возрасте 0—14 лет по основным классам болезней в 2000—2012 гг. (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) данные Минздрава России, расчет Росстата [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/html>.
3. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. — 784 с.
4. Полякова В.Б. Роль состояния ствола головного мозга при определении степени компенсации механизмов регуляции вегетативных функций // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 90, — № 8. — С. 9—11.
5. Соколова М.Г., Жулев Н.М., Полякова Л.А. Клинико-физиологические и нейровизуализационные аспекты диагностики резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза у подростков // Вестник СПбМАПО. — 2010. — Т. 2, — № 3. — С. 16—20.
6. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://base.garant.ru/12191967/>.

7. Davies A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system / A.M. Davies [et al.] // J. Neurobiol. — 1994. — V. 25, — № 11. — P. 1134—1148.
8. Forgie A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie [et al.] // J. Neurosci. — 2000. — № 12. — P. 70—76.
9. Slotkin T.A. Targeting of neurotrophic factors, their receptors, and signaling pathways in the developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo and in vitro / T.A. Slotkin [et al.] // Brain Res Bull. — 2008. — Vol. 76, — № 4. — P. 24—38.

1.4. СТОМАТОЛОГИЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НАНОЗОЛОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Ткач Оксана Борисовна

*ассистент кафедры терапевтической стоматологии,
кафедра терапевтической стоматологии
Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
Украина, г. Киев
E-mail: tkach_o.b.75@inbox.ru*

Борисенко Анатолий Васильевич

*д-р мед. наук,
профессор кафедры терапевтической стоматологии,
кафедра терапевтической стоматологии
Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
Украина, г. Киев*

Левицкий Анатолий Павлович

*д-р биол. наук,
профессор, Институт стоматологии
Национальной Академии Медицинских Наук Украины,
Украина, г. Одесса*

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF NANOGOLD DRUGS FOR TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES

Oksana Tkach

*assistant of professor of Operative dentistry,
Department of Operative dentistry of A.A. Bogomolets
National Medical University,
Ukraine, Kiev*

Anatoliy Borysenko

*doctor of Medical Science, professor of Operative dentistry,
Department of Operative Dentistry of A.A. Bogomolets
National Medical University,
Ukraine, Kiev*

Anatoliy Levitsky

*doctor of Biological Science Professor
of The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine,
Ukraine, Odessa*

АННОТАЦИЯ

Экспериментальное обоснование применения препаратов с наночастицами золота для лечения экспериментального пародонтита. Исследование проведено на 35 белых крысах линии Вистар. Моделирование экспериментального пародонтита у крыс с помощью аппликаций геля с протамин-сульфатом вызывает в десне развитие дисбиоза, снижает содержание гиалуроновой кислоты и повышает степень атрофии альвеолярного отростка. Аппликации на десну геля с нанозолотом снижают степень дисбиоза, увеличивают содержание гиалуроновой кислоты и тормозят атрофию альвеолярного отростка.

ABSTRACT

The experimental substantiation the usage of drugs with gold nanoparticles for the treatment of experimental periodontitis. Study was conducted on 35 white Wistar rats. The modeling of experimental periodontitis in rats by using gel applications with protamine sulfate causes the development of dysbiosis in the gingiva, reduces the amount of hyaluronic acid and increases the degree of resorption of the alveolar bone. Applications of the gel with gold nanoparticles on the gingiva reduced the degree of dysbiosis, increased hyaluronic acid content and inhibit resorption of the alveolar bone.

Ключевые слова: нанозолото; мукозальные гели; десна; пародонти; дисбиоз; гиалуроновая кислота.

Keywords: nanogold nanoparticles; mucosal gels; gingiva; periodontal disease; dysbiosis; hyaluronic acid.

Для лечения заболеваний пародонта предложено значительное количество всевозможных медикаментозных препаратов, обладающих антибактериальным и противовоспалительным действием [4, с. 21; 25, с. 184; 15, с. 102; 7, с. 73]. Однако возможности многих антибактериальных средств, особенно, антибиотиков, существенно ограничены быстро возникающей потерей к ним чувствительности пародонтопатогенной микрофлоры [14, с. 23; 6, с. 17; 26, с. 479]. Поэтому актуальным является разработка новых антибактериальных препаратов, к которым будет длительное время сохраняться чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры.

В качестве альтернативы антибиотикам при лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения В.Н. Царев, С.Б. Чернышева [22, с. 15; 21, с. 19; 5, с. 128; 16, с. 20; 24, с. 64] рекомендуют использовать препараты: сифлокс, таревид, морфолоксацин, а также новые макролидные препараты: рулид, макропен, суммамед.

Одним из новых направлений в разработке медикаментозных препаратов является использование нанотехнологий с использованием наночастиц металлов, обладающих антибактериальным действием. Среди них наибольшее внимание привлекает применение наночастиц золота и серебра. Вследствие очень маленьких размеров наночастицы могут легко проникать в ткани и их клетки. Особенностью золота, серебра и других металлов является то, что они легко образуют кластеры и коллоиды [17, с. 17; 23, с. 95]. Они имеют большую удельную поверхность, что увеличивает область контакта частиц золота и серебра с бактериями или вирусами, значительно повышая их бактерицидные свойства. Таким образом, применение золота и серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить их концентрацию с сохранением всех бактерицидных свойств.

Помимо этого, золото и серебро являются мощными иммуномодуляторами, сравнимыми со стероидными гормонами. В зависимости от дозы, они могут, как стимулировать, так и угнетать фагоцитоз. Под их влиянием повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов. Наночастицы золота, обладающие целым рядом уникальных характеристик (оптические свойства, прочность, высокая площадь поверхности) могут служить для усиления сигнала

при проведении иммуноферментного анализа за счет их связывания с антителами [17, с. 17; 23, с. 95].

Данные свойства наночастиц серебра и золота могут быть использованы для лечения разнообразных патологических процессов, вызванных микроорганизмами, в том числе и заболеваний пародонта. Это подчеркивает актуальность исследования возможностей применения препаратов наночастиц золота и серебра в лечении генерализованного пародонтита.

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях нами было изучено противовоспалительное действие препаратов золота и серебра. В частности при моделировании экспериментального воспаления тканей десны воздействием кишечного эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) была показана способность мукозальных гелей, содержащих наночастицы золота или серебра на силикагелевом носителе угнетать воспалительный процесс [3, с. 2]. В частности наночастицы золота в наибольшей степени восстанавливали активность лизоцима, сниженную при развитии экспериментального воспаления слизистой рта, вызванного действием ЛПС [3, с. 2]. Микробиологическими исследованиями показано выраженное антибактериальное действие препаратов с наночастицами золота на стандартные штаммы микроорганизмов и условно-патогенную микрофлору корневых каналов [3, с. 2].

Исходя из этого, целесообразным является дальнейшее экспериментальное изучение свойств препаратов с наночастицами золота с целью обоснования их клинического применения.

Целью настоящей работы было экспериментальное обоснование применения препаратов с наночастицами золота для лечения экспериментального пародонтита путем изучения их пародонто-протекторного действия.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование было проведено на 35 белых крысах линии Вистар (самки, 5 месяцев, средняя живая масса 230 ± 15 г). Для моделирования у них модели экспериментального пародонтита был избран протаминоый пародонтит. Эта модель была избрана в связи с тем, что протамин, как ингибитор гепарина, активирует гиалуронидазу, которая повышает проницаемость гистогематических барьеров и является провоспалительным фактором [19, с. 125]. Протаминовую модель экспериментального пародонтита воспроизводили у крыс путем трехдневного нанесения на десну по 0,5 мл геля карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), содержащего 10 % раствора протамина сульфата в концентрации 10 мг/мл [10, с. 9].

В качестве испытуемого лекарственного средства — препарата с наночастицами золота — был использован мукозальный 3 %-ный гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), содержащий 5 % силикагеля с включением 500 мкг/г наночастиц золота размера 5 нм [3, с. 2; 20, с. 509]. Для сравнения использовали также мукозальный гель КМЦ без сорбента («пустой» гель) и мукозальный гель, содержащий 5 % силикагеля (препараты сравнения).

Экспериментальные животные (крысы) были разделены на 5 равных групп: 1-ая — норма; 2-ая — экспериментальный пародонтит (без лечения); 3-я — экспериментальный пародонтит + «пустой» гель, начиная с 5 дня опыта в течение 5 дней; 4-ая — экспериментальный пародонтит + гель, содержащий 5 % силикагеля и 5-ая — экспериментальный пародонтит + гель с наночастицами золота.

Испытуемые лечебные гели наносили на десну в количестве 0,5 мл один раз в день после еды в течение 5 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 13-й день от начала опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну и альвеолярный отросток нижней челюсти. Ткани до исследования хранили при -30°C . Степень атрофии альвеолярного отростка определяли по стандартной методике [18, с. 96].

Гомогенаты десны готовили в буфере (20 мг/мл 0,05 М трис-НСI буфера, рН 7,5). В них определяли активность уреазы [9, с. 15], лизоцима [9, с. 15], эластазы [8, с. 11], каталазы [8, с. 11], содержание малонового диальдегида (МДА) [8, с. 11] и концентрацию гиалуроновой кислоты [1, с. 151]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [8, с. 11], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [11].

В гомогенате костной ткани альвеолярного отростка определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [12, с. 40]. По соотношению ЩФ/КФ рассчитывали индекс минерализующей способности костной ткани пародонта (ИМ) [13, с. 17].

Результаты и их обсуждение

Экспериментальное моделирование пародонтита приводит к визуальному воспалению десны крыс. Наличие воспалительного процесса в десне подтверждается возрастанием в ней активности уреазы. В частности у крыс второй группы (экспериментальный пародонтит без лечения) ее активность возрастала в 1,7 раза: от $0,38 \pm 0,10$ мк-кат/кг до $0,63 \pm 0,10$ мк-кат/кг (табл. 1). Возрастание активности уреазы свидетельствует об увеличении микробной обсемененности десны.

Одновременно с этими проявлениями воспаления отмечается снижение местной резистентности полости рта экспериментальных животных, о чем свидетельствует снижение активности лизоцима в гомогенатах десны в 1,2 раза: с 252 ± 39 ед/кг до 132 ± 45 ед/кг.

Аппликации геля с нанозолотом на десну в количестве 0,5 мл один раз в день после еды в течение 5 дней приводят к снижению интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта крыс пятой группы. Это подтверждается биохимическими показателями: активность уреазы снижается в 1,5 раза — с $0,63 \pm 0,10$ мк-кат/кг до $0,42 \pm 0,12$ мк-кат/кг. Повышается уровень неспецифической резистентности слизистой рта, о чем свидетельствует возрастание активности лизоцима в десне в 1,9 раза: со 132 ± 45 ед/кг до 202 ± 57 ед/кг.

Сравнительные результаты, полученные с препаратами сравнения, подтверждают эффективность применения аппликаций геля с нанозолотом на десну. Так, у экспериментальных животных 3-й группы, которым проводили аппликации «пустым» гелем без наночастиц золота активность уреазы не снижалась, оставаясь на уровне экспериментального пародонтита — $0,63 \pm 0,12$ мк-кат/кг. Отмечено незначительное, но статистически недостоверное ($p > 0,05$) повышение активности лизоцима со 132 ± 45 ед/кг до 149 ± 55 ед/кг.

В четвертой группе экспериментальных животных крысам наносили аппликации геля с сорбентом без наночастиц золота. Данная комбинация не оказывала существенного лекарственного действия на экспериментальное воспаление в пародонте. Повышенная при экспериментальном пародонтите активность уреазы оставалась на том же уровне — $0,62 \pm 0,10$ мк-кат/кг. Отмечено повышение (но статистически недостоверное $p > 0,05$) активности лизоцима со 132 ± 45 ед/кг до 202 ± 47 ед/кг.

Данные, полученные в этих группах с препаратами сравнения, подтверждают эффективность действия геля с наночастицами золота (табл.1).

Таблица 1.

Влияние геля с нанозолотом на активность уреазы и лизоцима в десне крыс с экспериментальным пародонитом (во всех группах $n=7$)

№.№ гр.	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1.	Норма	$0,38 \pm 0,10$	252 ± 39
2.	Пародонит	$0,63 \pm 0,10$ $p > 0,05$	132 ± 45 $p > 0,05$
3.	Пародонит + гель «пустой»	$0,63 \pm 0,12$ $p > 0,05$	149 ± 55 $p > 0,05$
4.	Пародонит + гель с сорбентом	$0,62 \pm 0,10$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,8$	202 ± 47 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$
5.	Пародонит + гель с нанозолотом	$0,42 \pm 0,12$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,05$	202 ± 57 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$

*Примечания: p — показатель достоверности различий с гр. № 1;
 p_1 — показатель достоверности различий с гр. № 3.*

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [22, с. 21]. У крыс второй группы с экспериментальным пародонитом этот показатель возрастает более чем 3 раза (рис. 1). Аппликации геля с наночастицами золота на десну у крыс второй группы приводят к достоверному снижению этого показателя почти до уровня нормы. В третьей и четвертой группах экспериментальных животных, где применялись препараты сравнения, снижение показателя степени дисбиоза незначительное и статистически недостоверное.

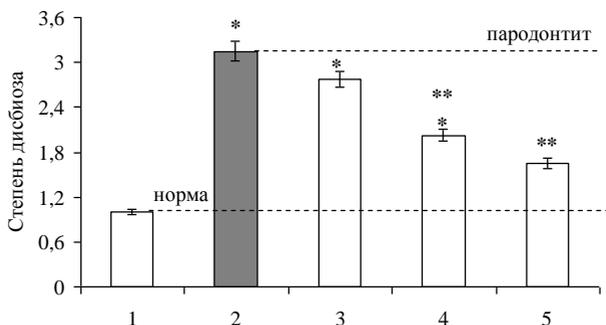


Рисунок 1. Влияние геля с нанозолотом на степень дисбиоза десны крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 — норма, 2 — пародонтит (П), 3 — П + гель «пустой», 4 — П + гель с сорбентом, 5 — П + гель с нанозолотом, *— $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 1; **— $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 3

При экспериментальном пародонтите у крыс второй группы возрастает уровень маркеров воспаления: уровень эластазы возрастает с 31 ± 4 мк-кат/кг до 38 ± 3 мк-кат/кг; уровень малонового диальдегида (МДА) возрастает с $13,0 \pm 1,3$ мкмоль/кг до $16,3 \pm 0,6$ мкмоль/кг (табл. 2). Это свидетельствует о начинающемся воспалении в десне (гингивит). Аппликации геля с нанозолотом у крыс второй группы приводит к снижению уровня маркеров воспаления практически до уровня нормы: уровень эластазы снижается с 38 ± 3 мк-кат/кг до 30 ± 4 мк-кат/кг; уровень малонового диальдегида (МДА) снижается с $16,3 \pm 0,6$ мкмоль/кг до $15,6 \pm 1,6$ мкмоль/кг. Аппликации геля с сорбентом (4-я группа) снижают уровень эластазы до 33 ± 2 мк-кат/кг и содержания МДА до $15,7 \pm 1,4$ мкмоль/кг (практически до уровня нормы). Аппликации «пустого» геля приводит к незначительному статистически недостоверному ($p > 0,05$) снижению маркеров воспаления (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние геля с нанозолотом на уровень маркеров воспаления в десне крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)

№№ гр.	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, мкмоль/кг
1.	Норма	31 ± 4	13,0 ± 1,3
2.	Пародонтит	38 ± 3 p>0,05	16,3 ± 0,6 p<0,05
3.	Пародонтит + гель «пустой»	37 ± 3 p>0,05	15,6 ± 1,0 p>0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	33 ± 2 p>0,3 p ₁ >0,1	15,7 ± 1,4 p>0,05 p ₁ >0,9
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	30 ± 4 p>0,8 p ₁ >0,3	15,6 ± 1,6 p>0,05 p ₁ >0,9

Примечания. p — показатель достоверности различий с гр. № 1; p₁ — показатель достоверности различий с гр. № 3.

В таблице 3 представлены результаты определения активности каталазы и антиоксидантно-прооксидантного индекса (АПИ) в десне крыс с экспериментальным пародонтитом. Активность каталазы при экспериментальном пародонтите в гомогенатах десны крыс снижается, что приводит и к снижению индекса АПИ. Аппликации геля с нанозолотом приводят к незначительному, статистически недостоверному (p>0,05) повышению этих показателей. Аналогичные результаты получены и в группах сравнения с «пустым» гелем (3-я группа) и гелем с сорбентом (4-я группа) — p>0,05.

Таблица 3.

**Влияние геля с нанозолотом на активность каталазы
и индекс АПИ в десне крыс
с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)**

№.№ гр.	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1.	Норма	7,33 ± 0,92	5,64 ± 0,52
2.	Пародонтит	6,36 ± 0,51 p>0,3	3,90 ± 0,31 p<0,05
3.	Пародонтит + гель «пустой»	6,70 ± 0,30 p>0,1	4,29 ± 0,30 p<0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	6,82 ± 0,23 p>0,1 p ₁ >0,3	4,34 ± 0,31 p<0,05 p ₁ >0,5
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	6,85 ± 0,37 p>0,05 p ₁ >0,03	4,39 ± 0,34 p<0,05 p ₁ >0,5

*Примечания. p — показатель достоверности различий с гр. № 1;
p₁ — показатель достоверности различий с гр. № 3.*

В отличие от активности каталазы, индекс АПИ при экспериментальном пародонтите снижается достоверно. Однако аппликации гелей с силикагелем или с нанозолотом практически его не изменяют.

Как известно, гиалуроновая кислота — это межклеточный «цемент», который снижает проницаемость гисто-гематических барьеров и тем самым оказывает противовоспалительное действие [25, с. 184]. Определение содержания гиалуроновой кислоты в гомогенатах десны крыс показывает, что при экспериментальном пародонтите оно снижается почти вдвое — с 1157 ± 52 мг/кг до 756 ± 34 мг/кг. Аппликации геля с наночастицами золота у крыс пятой группы повышает содержание гиалуроновой кислоты до 987 ± 38 мг/кг. Аппликации «пустого» геля и геля с сорбентом приводят к изменению содержания гиалуроновой кислоты, не отличающиеся достоверно от ее уровня при экспериментальном пародонтите. полученные результаты у крыс разных групп представлены на рис. 2.

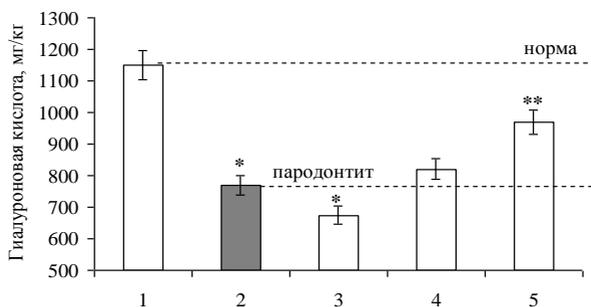


Рисунок 2. Влияние геля с нанозолотом на содержание гиалуроновой кислоты в десне крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 — норма, 2 — пародонтит (П), 3 — П + гель «пустой», 4 — П + гель с сорбентом, 5 — П + гель с нанозолотом

На рис. 3 показано, как изменяется степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с экспериментальным пародонтитом. Видно, что при пародонтите достоверно возрастает степень атрофии, а под влиянием аппликации гелей с силикагелем или с нанозолотом степень атрофии костной ткани достоверно снижается, причем после аппликаций геля с нанозолотом — до нормы.

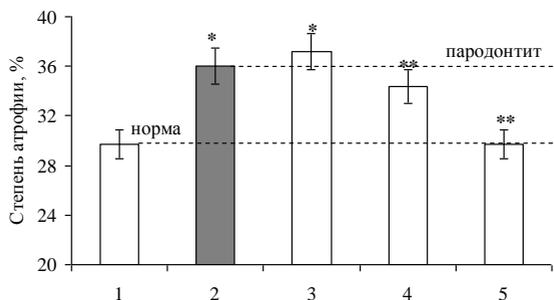


Рисунок 3. Влияние геля с наночастицами золота на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 — норма, 2 — пародонтит (П), 3 — П + гель «пустой», 4 — П + гель с сорбентом, 5 — П + гель с нанозолотом

Определение в костной ткани альвеолярного отростка активности фосфатаз и индекса минерализации (ИМ) показывает (табл. 4), что при экспериментальном пародонтите активность щелочной и кислой фосфатазы незначительно повышается, а индекс минерализации (ИМ), наоборот, снижается ($p>0,05$). Аппликации геля с нанозолотом достоверно увеличивают минерализующую способность костной ткани пародонта. Главным образом это происходит за счет роста активности щелочной фосфатазы (ЩФ), которая является маркером остеобластов [5, с. 128]. Аппликации «пустого» геля и геля с сорбентом не оказывают значительного влияния на активность фосфатаз, а состояние минерализации даже несколько усугубляют. Однако если индекс минерализации сравнивать с аналогичным показателем 3-й группы (группа сравнения), то гель с нанозолотом достоверно увеличивает минерализующую способность костной ткани пародонта.

Таблица 4.

Влияние геля с нанозолотом на активность фосфатаз и индекс минерализации костной ткани пародонта крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах $n=7$)

№№ гр.	Группы	ЩФ, нкат/кг	КФ, нкат/кг	ИМ
1.	Норма	120,9 ± 14,6	1,99 ± 0,22	60,7 ± 1,9
2.	Пародонтит	123,0 ± 9,4 $p>0,6$	2,16 ± 0,05 $p>0,3$	56,9 ± 1,7 $p>0,3$
3.	Пародонтит + гель «пустой»	88,9 ± 7,0 $p<0,05$	2,13 ± 0,18 $p>0,3$	41,7 ± 1,4 $p<0,05$
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	97,0 ± 7,2 $p>0,05$ $p_1>0,2$	2,130 ± 0,12 $p>0,3$ $p_1=1$	45,5 ± 1,5 $p<0,05$ $p_1>0,05$
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	108,9 ± 10,1 $p>0,3$ $p_1>0,05$	2,15 ± 0,12 $p>0,3$ $p_1>0,7$	50,6 ± 3,1 $p<0,05$ $p_1<0,05$

*Примечания. p — показатель достоверности различий с гр. № 1;
p₁ — показатель достоверности различий с гр. № 3.*

Выводы

1. Моделирование экспериментального пародонтита с помощью протамина увеличивает степень дисбиоза десны за счет увеличения микробной обсемененности и снижения уровня неспецифического иммунитета.

2. Развитие дисбиоза в десне снижает содержание гиалуроновой кислоты и увеличивает степень атрофии альвеолярного отростка.

3. Аппликации на десну геля с нанозолотом снижают степень дисбиоза, увеличивают содержание гиалуроновой кислоты и тормозят атрофию альвеолярного отростка.

Таким образом, на основании проведенных экспериментальных исследований можно утверждать о наличии у геля с нанозолотом пародонтопротекторных свойств.

Список литературы:

1. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии М. 1965. — 298 с.
2. Борисенко А.В., Ткач О.Б., Волощук О.М. Вивчення впливу препаратів з наночасточками золота на умовно-патогенну мікрофлору кореневого каналу // Современная стоматология. — 2013. — № 1. — С. 11—14.
3. Борисенко А.В., Ткач О.Б., Левицкий А.П. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида // Вісник стоматології. — 2013. — № 3 (84). — С. 2—4.
4. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение лактобактерина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Терра Медика. Спец. вып. 2002. — С. 21—23.
5. Дмитриева Л.А. и др. Современные аспекты клинической пародонтологии. М.: Медпресс. 2001. — С. 128.
6. Дмитриева Л.А. с соавт. Сравнительная оценка современных антибактериальных препаратов при лечении пародонтита тяжелой степени в стадии обострения // Стоматология. — 1997. — Т. 76, — № 6. — С. 19—22; — 1998. — Т. 77, — № 4. — С. 17—19.
7. Кузнецов Е.А. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.А. Кузнецов, Царев В.Н., Давыдова М.М. и др. / Под ред. проф. Е.А. Кузнецова. М. 1995. — 73 с.
8. Левицкий А.П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.] Одесса: КП ОГТ. 2010. — 16 с.
9. Левицкий А.П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков (метод. рекомендации) / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] К.: ГФЦ, 2007. — 23 с.

10. Левицкий А.П., Хлыстун Н.Л., Ступак Е.П., Гончарук С.В., Скидан К.В. Влияние аппликаций геля с протамином на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс // Вісник стоматології. 2012. Спец. выпуск № 7 — С. 9—12.
11. Левицкий А.П. Патент на корисну модель № 43140, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, І.О. Селіванська та ін. № u200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
12. Левицкий А.П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза (метод. рекомендации) / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. К.: ГФЦ, 2005. — 50 с.
13. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Ходаков І.В., Зеленіна Ю.В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини // Одеський мед. журн. — 2006. — № 3. — С. 17—21.
14. Мащенко І.С., Самойленко А.В., Косенко К.Н. Этиотропное и патогенетическое обоснование дифференцированных подходов к терапии генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. — 2002. — № 4. — С. 23—27.
15. Мащенко І.С., Самойленко А.В. Роль відновлення нормобіозу пародонтальних тканин після етіотропної антибактеріальної терапії у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології. — 2000. — № 3. — С. 102—105.
16. Модина Т.Н. Лечение быстропрогрессирующего пародонтита тяжелой степени с применением управляемой эндолимфатической инфузии антибиотиков // Пародонтология. 1999. № 1.
17. Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Звягінцева Т.В., Небесна Т.Ю., Сирова Г.О., Загородний М.І. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2009. — № 2. — С. 17—31.
18. Николаева А.В. Макро-микроскопические исследования зубо-челюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / В кн.: Материалы к макро-микроскопической анатомии. Киев, — 1965. — Вып. 3. — С. 96—101.
19. Соколова И.И., Хлыстун Н.Л., Левицкий А.П. Роль гиалуронидазы в патогенезе дистрофически-воспалительных заболеваний пародонта // Вісник стоматології. 2012. Спец. выпуск № 6. — С. 125.
20. Трохимчук А.К., Легенчук А.В., Подольская В.И., Войтенко Е.Ю., Овечко В.С., Щур А.В. Формирование наночастиц благородных металлов в пористых кремнеземах и биологических матрицах // Наносистемы, наноматериалы, нанотехнології. Збірник наукових праць. — 2008. — т. 6, — вип. 2. — С. 509—527.

21. Царев В.Н., Романов А.Е. и др. Выбор антибактериальных препаратов для комплексного лечения пародонтита в стадии обострения // *Стоматология*. — 1997. — № 6. — С. 19—22.
22. Царев В.Н., Чернышова С.Б. Перспективы применения препаратов фторхинолового ряда в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения // *Стоматология*. 1998. № 6.
23. Чекман И.С., Маланчук В.А., Гордейчук М.А. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // *Укр. Мед. Часопис*. — 2009. — № 6 (74) XI/XII. — С. 95—97.
24. Шашкина И.В., Новикова И.Б., Ключева Н.Н. Опыт лечения хронических заболеваний пародонта антибиотиком вильпрафен // *Стоматология*. — 2001. — Т. 80, — № 1. — С. 64—65.
25. Machenko I.S. New principle of treatment of parodont tissues diseases // *Abstracts of the 8 the Russia-Japan International Medical Symposium. Irkutsk, 2002*. — P. 184—185.
26. Slots J., Rams T.E. Antibiotic in periodontal therapy: advantages and disadvantages // *J. Clin. Periodontol.* — 1990. — V. 17. — P. 479—493.

СЕКЦИЯ 2.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2.1. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ (YLL) В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (0—17 ЛЕТ) ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ В 2008—2012 ГОДУ

Кобякова Ольга Сергеевна

*д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики
и поликлинической терапии ФПК и ППС,
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

Деев Иван Анатольевич

*д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии
с курсом детских болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

Несветайло Надежда Яковлевна

*директор ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики»,
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

Бойков Вадим Андреевич

*аспирант кафедры общей врачебной практики и поликлинической
терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава
РФ, г. Томск
E-mail: boykov85@mail.ru*

Шибалков Иван Петрович

*соискатель кафедры менеджмента Института социогуманитарных технологий ФГБОУ ВПО НИ ТПУ,
РФ, г. Томск
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru*

Милькевич Максим Николаевич

*сотрудник ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики»,
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

Куликов Евгений Сергеевич

*ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

Гришина Мария Антоновна

*студент ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава
РФ, г. Томск
E-mail: dalyrussia@yandex.ru*

**DYNAMIC OF THE NUMBER OF LIFE YEARS LOST
(YLLS) DUE TO PREMATURE MORTALITY
IN THE CHILDREN POPULATION (AGE 0—17)
OF TOMSK REGION IN 2008—2012**

Olga Kobyakova

*dr. med. sciences chair of Family Medicine of Siberian State Medical
University,
Russia, Tomsk*

Ivan Deyev

*dr. med. sciences chair chair of Pediatrics of Siberian State Medical
University,
Russia, Tomsk*

Nadezhda Nesvetaylo

*director head of Regional budget stat organization of healthcare
“Bureau of medical statistics”,
Russia, Tomsk*

Vadim Boykov

*graduate student chair of Family Medicine of Siberian State Medical
University,
Russia, Tomsk*

Ivan Shibalkov

*competitor Chair of Management of Institute of social technologies
National Research Tomsk Polytechnic University,
Russia, Tomsk*

Evgeny Kulikov

*assistant chair of Family Medicine of Siberian State Medical University,
Russia, Tomsk*

Maksim Milkevich

*employee Regional budget stat organization of healthcare
“Bureau of medical statistics”,
Russia, Tomsk*

Maria Grishina

*student of Siberian State Medical University,
Russia, Tomsk*

АННОТАЦИЯ

Целью данной работы является оценка количества лет жизни, потерянных в результате преждевременной смертности (YLL) детского населения Томской области в 2008—2012 гг. Данный параметр широко используется в различных странах мира для оценки состояния здоровья населения и эффективности функционирования системы здравоохранения. В Томской области в период с 2008 по 2012 годы наблюдается снижение YLL в популяции детей 0—17 лет на 16,5 %. Полученный результат отражает деятельность системы здравоохранения региона, направленную на интеграцию синтеза теоретических и практических знаний.

ABSTRACT

The purpose of the work is to estimate the number of years life lost due to premature mortality (YLL) of children population of the Tomsk region in 2008—2012. This parameter is widely used in different countries to assess demographic trends and the effectiveness of the functioning of the health system. In the Tomsk region in the period from 2008 to 2012, there is a decrease of YLLs in the population of children 0—17 years for 16,5 %. The obtained result reflects the activity of system of healthcare, aimed at the integration of the synthesis of theoretical and practical knowledge.

Ключевые слова: преждевременная смертность; демография; YLL; оценка здоровья детского населения; оценка эффективности здравоохранения.

Keywords: premature mortality; demography; YLL; evaluation of public health (for children).

Состояние здоровья детей является одним из основных приоритетов государственной политики нашей страны [1].

Для мониторинга состояния здоровья детского населения в Российской Федерации используются показатели заболеваемости, смертности, инвалидности и т. д., которые не позволяют проводить комплексную количественную оценку демографических процессов [3].

Одним из наиболее информативных и широко распространенных на сегодняшний день, методов подобной оценки является индекс YLL (years life lost — годы потерянной жизни в результате преждевременной смертности), который является компонентом индекса DALY (Disability Adjusted Life Years — количество потерянных лет здоровой жизни), разработанного Всемирным банком совместно со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1993 году [8].

Несмотря на широкие возможности применения YLL в России не проводится мониторинг данного показателя на государственном уровне, в отличие от многих зарубежных стран [2, 4].

Материалы и методы

В 2012 году Институтом оценки и измерения здоровья (США, Вашингтон) было проведено масштабное исследование глобального груза болезней. Оценка проводилась на основе существенно модифицированной методологии 1993 года [7].

В настоящей работе был проведен расчет YLL в результате преждевременной смертности детского населения региона в период с 2008 по 2012 г. При расчетах использовались данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской

области (Росстат), которые включали: пол умершего, день, месяц и год смерти, место жительства, причину смерти, день, месяц и год рождения умершего.

Для расчета YLL используется следующая формула [7]:

$$YLL = x - a,$$

где: x — ожидаемая продолжительность жизни для определенной возрастной группы, соответствующее лучшему мировому результату, a — возраст на момент смерти

Для расчета относительных показателей YLL на 10 000 населения использовались данные Томскстата о численности детского (0—17 лет) населения Томской области, в том числе по гендерному признаку [5].

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica for Windows version 8.0 (номер лицензии STA 862 D175437Q). Для оценки вероятностей потерей YLL среди мужской и женской популяции использовали не требующее лицензии программное обеспечение Statcalc version 6. Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось по основным причинам смертности с их 95 % доверительными интервалами (95 %ДИ).

Качественные данные (структура YLL по классам и полу) представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — YLL в популяции населения Томской области — в абсолютных значениях (год) и на 1000 населения, (среднее количество потерянных лет одним человеком (YLL) в виде $M \pm s$, где M — среднее арифметическое, s — стандартное отклонение. Разницу значений показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2012 году YLL детей (0—17 лет) в Томской области в результате преждевременной смертности составил 833,1 (82,3±5,4) года на 10 000 соответствующего населения, что меньше показателя 2008 г. (998,0 (82,1±6,2) года на 10 000 населения) на 16,5 %. При этом YLL мальчиков за аналогичный период снизился на 18 %, девочек на 10 %. Очевидно, что при общей положительной динамике, YLL в мужской популяции (0—17 лет) снижается более интенсивно, чем в женской (рис. 1).

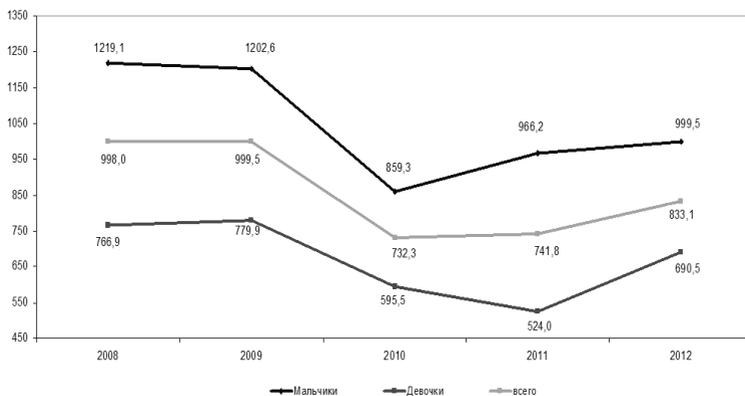


Рисунок 1. Динамика YLL детей 0—17 лет в Томской области на 10 000 соответствующего населения в 2008—2012 гг.

В структуре YLL по причинам смерти, на первом месте отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Так, потери YLL в результате преждевременной смертности от данных заболеваний в 2008 году составили 337,2 года на 10 000 соответствующего населения (33,8 % от всех причин), а в 2012 году 291,0 года на 10 000 населения или 34,9 % в общей структуре потерь. Смертность от травм и отравлений стала причиной потери 224,3 лет на 10 000 детского населения (22,5 %) в 2008 году и 187,4 лет на 10 000 детского населения (22,5 %) в 2012 году. Количество YLL потерянных от преждевременной смертности по причине врожденных аномалий составило в 2008 году 147,8 лет на 10 000 соответствующего населения и 126,8 лет на 10 000 соответствующего населения в 2012 году.

За период 2008—2012 гг. в структуре YLL произошло снижение потерь от преждевременной смертности в результате болезней нервной системы на 4,0 процентных пункта. Значимое снижение было также среди болезней системы кровообращения (на 3,6 %) и некоторых инфекционных и паразитарных болезней (на 2,5 %).

В 2012 г. у мальчиков YLL в результате смерти от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде составил 342,6 на 10 000 соответствующего населения, у девочек данный показатель был 248,3 — ОШ=0,93 (ДИ95 % 0,87—0,99). Потери YLL в результате смерти от травм отравлений и некоторых других последствий воздействий внешних причин в мужской популяции составили 229,6 на 10 000 соответствующего населения, в женской 150,1: ОШ=1,07

(ДИ95 % 1,00—1,16). Отношение шансов потери YLL в результате смерти от врожденных аномалий у мальчиков в 1,12 раза меньше, чем у девочек (ДИ95 % 1,02—1,22).

Заключение

Показатель YLL широко используется, как для оценки вклада различных заболеваний в потери здоровья населением, так и для оценки деятельности систем здравоохранения [2, 4]. В Томской области в период с 2008 по 2012 годы наблюдается снижение YLL в популяции детей 0—17 лет на 16,5 %. Так, по итогам 2012 года YLL в исследуемой популяции составил 833,1 года на 10 000 соответствующего населения (82,3±5,4), что в 1,1 раза меньше, чем в Российской Федерации и в 3,4 раза меньше мирового показателя в 2010 г. [6].

Общий объем YLL у мальчиков в Томской области в 2012 г. составил 999,5 лет на 10 000 соответствующего населения (82,12±5,7), у девочек — 690,5 лет на 10 000 соответствующего населения (82,55±5,0). Несмотря на то, что суммарные потери YLL на 10 000 соответствующего населения у мальчиков в 1,5 раза больше чем у девочек, вероятность потери YLL по основным причинам смертности лиц мужской популяции ниже, чем в женской. По гендерному признаку показатели Томской области отличаются от мировых и по Российской Федерации — так, у мальчиков YLL ниже, чем в мире в 3,1 раза и меньше чем в России в 1,1 раза. Среди женского населения 0-17 лет YLL в Томской области ниже, чем в мире в 3,8 раза и ниже чем в Российской Федерации в 1,1 раза [6].

Таким образом, YLL на 10 000 населения в Томской области значительно ниже, чем в Российской Федерации на протяжении 2008—2012 гг. [6]. Снижению YLL детского населения на территории региона способствует ряд факторов: постоянное повышение качества оказываемой детям медицинской помощи, реализуемые на территории области целевые программы по охране здоровья материнства и детства, а также функционирование федеральных научных и образовательных учреждений, способствующих внедрению современных методик оказания медицинской помощи в практическое здравоохранение.

Список литературы:

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (Утверждена Постановлением Правительства от 15.04.2014 г. № 294).
2. Ермаков С.П. Оценка тенденций и общая характеристика показателей глобального бремени болезней российского населения за 1965—2002 гг./ Ермаков С.П., Царьков А.О., Антонюк В.В. М., 2004. — 94 с.

3. Кобякова О.С., И.А. Деев, Н.Я. Несветайло, Бойков В.А., Шибалков И.П. Число потерянных лет жизни (DALY) в результате преждевременной смертности населения Томской области в 2012 г. / Вестник РАМН 2013;11:60—64.
4. Ростовцев В.Н. Методика комплексных потерь здоровья в результате заболеваемости и смертности / В.Н. Ростовцев, Л.Н. Ломать, О.И. Рябкова, И.Б. Марченкова, В.Е. Кузьменкова. Минск, 2008. — 28 с.
5. Статистический сборник. Численность и половозрастной состав населения Томской области. Томск, 2012. — 43 с.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation.: University of Washington. — [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://viz.healthmetricsandevaluation.org/gbd-compare/> [Дата обращения: 18.06.2013.]
7. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. The Lancet 2012; 380: 2063–6.
8. Homedes N. The Disability-Adjusted Life Year (YLL) Definition, Measurement and Potential Use. [Электронный ресурс]: Санкт-Петербургский институт общественного здравоохранения. — [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://pubhealth.spb.ru/COPC/YLL.htm> (Дата обращения: 10.06.2013).

2.2. СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Карпенко Оксана Николаевна

*аспирант кафедры общей и клинической психологии ГБОУ ВПО
«Волгоградский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения
РФ, г. Волгоград*

E-mail: Karpenko-O.N@yandex.ru

THE HEALTH CARE SYSTEM: POSSIBILITIES AND GENESIS'S PERSPECTIVES

Oksana Karpenko

*the postgraduate student of general and clinical psychology's department
The Volgograd state medical university,
Russia, Volgograd*

АННОТАЦИЯ

Целью данной статьи явилась оценка состояния и эффективности действующего процесса модернизации системы здравоохранения, а также возможностей для ее осуществления. Основным методом стал анализ концепции развития системы здравоохранения, а также имеющихся программ и стратегий. Основными результатами и выводами стали положительные и проблемные места в данной сфере, которые необходимо также доработать.

ABSTRACT

The aim of this article was to evaluate the status and effectiveness of the current process of modernization of the healthcare system, as well as possibilities for its implementation. The main method was the analysis of the concept of development of the health system, and existing programs and strategies. Major results and conclusions were positive and weak points in this area, which should also be improved.

Ключевые слова: система здравоохранения; развитие; модернизация.

Key words: the health care system; genesis; modernization.

Здоровье населения всегда являлось и является одним из приоритетных условий сохранения и преувеличения экономического могущества любого из государств. Экономика и общество нашей страны столкнулись с беспрецедентными по масштабам проблемами в сфере демографии и здоровья населения. Изменения, происходящие в мире, обуславливают необходимость модернизации в системе здравоохранения, которая стала одним из ведущих факторов конкурентоспособности государства на международной арене.

Цель исследования – оценка состояния и эффективности действующего процесса модернизации системы здравоохранения, а также возможностей для ее осуществления.

В Толковом словаре Д.Н. Ушакова дается определение глаголу «модернизировать» (от фр. *modernizer*) — придать (придавать) чему-нибудь современный облик, переделать (передельвать) что-нибудь на новейший лад [3, с. 215].

Сегодня связь экономики с жизнью и здоровьем становится приоритетной, что отражается в реформировании системы здравоохранения и российской экономики в целом. Так, программа модернизации системы здравоохранения за 2011—2013 гг. позволила заметно улучшить материально-техническое оснащение многих отечественных учреждений здравоохранения в некоторых субъектах РФ. Арсенал приборов и аппаратов пополнился современными устройствами, включающими в себя несколько лечебных факторов, что позволят повысить результативность лечения. Кроме того, списывается оборудование с истекшим сроком амортизации, поставляются новые аппараты отечественного и зарубежного производства [1].

Помимо вышеизложенного, в структуре организаций государственной и муниципальной системы здравоохранения стали появляются центры — перинатальный, кардиологический и ряд других (на примере Волгоградской области), необходимость которых обусловлена комплексным подходом к пациентам, возрастающим объемом оперативных вмешательств.

Кроме того, в спектр ресурсного обеспечения по восстановлению здоровья населения входит человеческий фактор в виде обученных и опытных медицинских работников. Кадровый персонал высшего звена несет ответственность за устранение либо минимизацию рисков по восстановлению и укреплению здоровья. Задача врача — предупредить заболевание, провести лечение, согласно основному принципу биоэтики — «*premiun non posege*», реабилитировать больного, вернуть его к полноценной жизни [2].

Учитывая повсеместное введение ставок медицинских психологов в медицинских учреждениях, пациенты получают также психологическое сопровождение, коррекцию, консультирование и поддержку в ситуации болезни. Кроме того, улучшается состояние пациентов с психосоматическими и психовегетативными нарушениями здоровья. После лечения, пациент проходит лечение либо в реабилитационном отделении, либо в специализированном центре, либо лечение пролонгируется в амбулаторно-поликлинических условиях, дневном стационаре при поликлинике.

Для расширения применения в медицинских учреждениях восстановительных методов необходимо не только сохранять, но и приумножать те практические технологии, результативность которых подтверждена не только исследовательскими методиками, но и многолетней эффективностью реабилитации. При этом, должен использоваться либо учитываться не только отечественный, но и зарубежный опыт.

Министерство здравоохранения России подготовило проект постановления Правительства РФ «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Более того, значительное изменение бюджетных ассигнований на реализацию мероприятий подпрограмм «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной, медико-санитарной помощи», «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, медицинской эвакуации», «Медико-санитарное обеспечение отдельных категорий граждан» и «Охрана здоровья матери и ребенка», что связано с постепенной передачей финансового обеспечения медицинских учреждений федерального уровня, оказывающих амбулаторную и стационарную медицинскую помощь в систему обязательного медицинского страхования (исключение составляет финансовое обеспечение высокотехнологичной медицинской помощи, передача которого в систему ОМС будет осуществляться с 1 января 2015 года, и финансового обеспечения медицинских учреждений, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, в которых предусмотрена военная служба).

Обязательное медицинское страхование (далее — ОМС), являясь составной частью здравоохранения, позволило перевести его на многоканальное финансирование, источники которого бюджет Федерации и ее субъектов, органов местного самоуправления, внебюджетные целевые фонды медицинского страхования, средства, получаемые за счет предоставления медицинскими учреждениями платных медицинских

услуг и другие источники. Также, ОМС обеспечило население бесплатным лечебно-профилактическим лечением, а желающие и имеющие возможность могут получить еще и платную медицинскую помощь, либо воспользоваться услугами добровольного медицинского страхования (ДМС) в частных страховых компаниях. Кроме того, полис ДМС на сегодняшний день крупные компании-работодатели дают своим работникам в качестве дополнительного социального пакета, что увеличивает мотивацию работника в труде. Кроме того, нельзя не отметить, что придя в платную клинику, где есть договоренность с компанией-страхователем, пациент получает такие же платные услуги и качество их оказания.

Необходимо отметить, что в 2014 году в сферу ОМС войдут 300 видов специализированной медицинской помощи, а суммарно к 2015 году — 1500. С 2013 года уже произошел переход скорой медицинской помощи на финансирование из системы ОМС. Растет число частных медицинских учреждений, работающих в системе ОМС, которые составляют на данный момент 17,5 % (в 2013 году — 1065) [4]. В ближайшие годы предстоит столкнуться с еще одним новшеством — лекарственным страхованием и страховкой, которая будет покрывать затраты на приобретение определенных лекарств. Сейчас специалисты Минздрава рассматривают предложения, вносят идеи по схемам финансирования и группам лекарств, предложенными фармацевтическими и страховыми компаниями в рамках данного проекта.

Таким образом, можно сделать выводы система здравоохранения находится на этапе модернизации, существуют возможности и финансирование для ее развития, имеются положительные сдвиги в ее материально-техническом оснащении. Однако следует учитывать, что есть дорогостоящие медицинские оперативные вмешательства, медицинские препараты и способы реабилитации. Острая проблема населения в том, что при жизненно важной необходимости данных манипуляций, далеко не все слои населения могут ими воспользоваться для улучшения состояния здоровья, а получение квоты длительный и не всегда оканчивающийся положительным решением процесс.

Список литературы:

1. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. // [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.rosminzdrav.ru> — официальный сайт Министерства здравоохранения РФ.

2. Седова Н.Н., Сергеева Н.В. Биоэтика в пространстве культуры. М.: Триумф. 2010. Гл. 2.
3. Ушаков Д.Н. Словарь русского языка, М.: Русский язык, 1983, — с. 215.
4. Федеральная служба государственной статистики — официальный сайт // [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.gks.ru>.

СЕКЦИЯ 3.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

3.1. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СОСТАВА ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ РАМИПРИЛА ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

Дмитриева Елена Владимировна

*канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармации ФПКУППС
Казанского государственного медицинского университета,
РФ, г. Казань*

E-mail: egorova_elena84@mail.ru

Егорова Светлана Николаевна

*д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармации ФПКУППС, профессор
Казанского государственного медицинского университет,
РФ, г. Казань*

E-mail: zimsve@yandex.ru

THE SUBSTANTIATION OF THE TABLET MASS RAMIPRIL COMPOSITION CHOICE FOR TABLTIZING

Dmitrieva Elena

*candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer
of the Pharmaceutical Department of Faculty of Advanced Training
and Professional Retraining of Kazan State Medical University,
Russia, Kazan*

Egorova Svetlana

*doctor of Pharmacy, Head of the Chair of Pharmacy of Faculty
of Advanced Training and Professional Retraining, professor
of Kazan State Medical University,
Russia, Kazan*

АННОТАЦИЯ

Цель данной работы — обоснование оптимального состава таблеточной массы рамиприла для последующего таблетирования. Проблемой технологии лекарственных препаратов рамиприла является его высокая влагочувствительность, в связи с было принято решение использовать метод прямого прессования. Технологические характеристики таблеточной массы (сыпучесть, насыпную плотность с уплотнением и без уплотнения) определяли по методикам ГФ XII. Установлено, что наилучшими свойствами для таблетирования обладают таблеточные смеси с Лудипрессом и микрокристаллической целлюлозой.

ABSTRACT

The purpose of this work is: the substantiation of tailored composition of Ramipril's tablet mass for the following tabletizing. The problem of technology of Ramipril's medicines is its high susceptibility to humidity. In this regard was accepted the decision of using the method of direct compression. Technological characteristics of the tablet mass (flowability, packed and packless tapped density) were defined by methodic of State Pharmacopeia XII. It is established that the best properties for the tabletizing have tablet admixtures with Ludypress and micro crystalline cellulose.

Ключевые слова: рамиприл; влагочувствительность; прямое прессование; аэросил.

Keywords: ramipril; susceptibility to humidity; direct compression; aerosil.

Рамиприл — современный высокоэффективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, который применяется для лечения артериальной гипертензии. Проблемой технологии лекарственных препаратов рамиприла является его высокая влагочувствительность [6]. Одним из решений этой проблемы является добавление в таблетлируемую массу различных адсорбирующих веществ, а также использование метода прямого прессования с целью минимизировать контакт рамиприла с влагой. Прямое прессование — современная технология таблетирования лекарственных препаратов, обладающая рядом преимуществ перед другими методами таблетирования: уменьшение числа технологических операций, высокая производительность труда, исключение воздействия влаги на нестабильные лекарственные вещества, меньшая микробная загрязненность, экономия производственных площадей, расходов на оборудование [5]. Однако этот метод может быть использован лишь в том случае, если таблетлируемый материал имеет определенные свойства: хорошую сыпучесть, прессуемость, хорошее адгезионное взаимодействие

лекарственных и вспомогательных веществ. Технологическое преимущество прямого прессования перед влажным гранулированием заключается в увеличении стабильности лекарственных веществ в результате:

- предотвращения теплового воздействия;
- предотвращения воздействия влаги.

Установлено, что субстанция рамиприла обладает неудовлетворительной сыпучестью, имеет малую насыпную массу [1, с. 78]. Следовательно, получать таблетки методом прямого прессования невозможно [4]. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существует ряд модифицированных наполнителей с точно заданными необходимыми свойствами сыпучести, распадаемости и прессуемости.

При разработке рационального состава и технологии таблеток на основе рамиприла в качестве наполнителей использовались следующие вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая марки (МКЦ) Avicel-102 (“FMC”, США), Лудипресс (BASF, Германия), лактоза моногидрат для прямого прессования (MEGGLE). В ходе эксперимента были приготовлены модельные составы таблеточных масс, содержание рамиприла составляло 0,005 г на 100 г модельной смеси (для получения таблеток с дозировкой рамиприла 5 мг). Предварительные исследования показали, что увеличение содержания рамиприла до 0,01 г на 100 г модельной смеси (для получения таблеток 10 мг) не оказывало влияния на технологические характеристики таблеточной массы и на критерии качества полученных таблеток. Составы таблеточных масс с рамиприлом представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Составы таблеточных масс с рамиприлом

Состав, %	Номер состава									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Рамиприл	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 102)	57,5	57,0	56,5	56,0	—	—	30,0	16,3	44,4	24,7
Лактозы моногидрат (80 Mesh)	37,0	37,0	37,0	37,0	—	—	61,8	76,0	—	—
Лудипресс	—	—	—	—	94,0	93,8	—	—	49,4	69,1
Магния стеарат	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Аэросил	—	0,5	1,0	1,5	—	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Примагель	—	—	—	—	—	—	1,0	1,0	—	—

В ходе эксперимента таблеточную массу получали по следующей технологии: рамиприл смешивали с лактозой или лудипрессом (составы № 5, № 6, № 9 и № 10), добавляя ее по частям, после этого к полученной смеси добавляли микрокристаллическую целлюлозу и примагель (составы № 7 и № 8), перемешивали и добавляли аэросил (кроме составов № 1 и № 5), полученную смесь опудривали магнием стеаратом.

Следующим этапом эксперимента явилось изучение технологических характеристик полученных таблеточных масс с целью определения составов, наиболее пригодных для последующего таблетирования методом прямого прессования. Оценку технологических характеристик проводили по общепринятым методикам. Учитывая нестабильность молекулы рамиприла в присутствии влаги, помимо стандартных показателей (сыпучесть, насыпная плотность и проч.), также проводили контроль содержания влаги в модельных смесях, измерение проводили на влагомере AND-50ML, Япония (внесен в Госреестр средств измерений 24789-05). Эксперименты проводили не менее чем в 3-х повторениях, статистическую обработку результатов осуществляли при помощи стандартного пакета Microsoft Excel. Результаты проведенных опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Технологические характеристики таблетлируемых масс модельных составов с рамиприлом

Состав, №	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м ³		Влажность, %
		Без уплотнения	С уплотнением	
1	6,5±0,57	0,44±0,02	0,55±0,02	2,6±0,05
2	7,5±1,15	0,45±0,01	0,58±0,01	2,3±0,17
3	7,5±1,15	0,47±0,05	0,58±0,05	2,03±0,15
4	3,6±0,57	0,46±0,01	0,55±0,1	1,63±0,11
5	13,53±0,05	0,57±0,01	0,64±0,1	1,0 ±0,1
6	13,5±0,01	0,57±0,01	0,66±0,05	0,93± 0,05
7	13,5±0,01	0,55±0,01	0,65±0,01	0,86± 0,05
8	8,8±0,05	0,59±0,01	0,71±0,05	1,56± 0,01

9	7,2±0,25	0,44±0,01	0.55±0,01	1,61± 0,01
10	10,1±0,11	0,51±0,01	0,59±0,005	1,46 ± 0,05

$$P \leq 0,05$$

Сыпучесть является одним из основных факторов, предъявляемых к качеству таблеточных масс и определяющим производительность таблеточных машин. Как следует из данных, представленных в таблице 2, наихудшей сыпучестью отличается состав №4, содержащий наиболее высокий процент аэросила (1,5 %), также стоит отметить, что при увеличении содержания аэросила происходит существенное снижение сыпучести, а также увеличение комкования смеси (на примере составов № 1—№ 4) [2].

Ключевым фактором, влияющим на стабильность гигроскопичных лекарственных субстанций, к которым и относится рамиприл, является содержание воды в таблеточной массе. Большинство производителей уделяют этому показателю большое внимание и вносят допустимые пределы содержания влаги в нормативную документацию на лекарственные препараты. Согласно литературным данным, достоверно стабильными являются составы с достаточно низким содержанием воды менее 4,0 %, предпочтительно менее 3,0 %, если определять методом «потеря в массе при высушивании», или менее 5,5 % (лучше менее 4,5 %), если определять методом Карла-Фишера [6]. На примерах составов № 1—№ 4 выявлена следующая зависимость: при увеличении содержания аэросила количество влаги в смеси уменьшается. Считается, что защитное действие аэросила обусловлено механическим препятствием к взаимодействию реагирующих частиц и поглощением аэросилом влаги, образующейся в процессе взаимодействия компонентов смеси; однако увеличение доли аэросила в смеси в 2 и более раз не дает пропорционального уменьшения содержания влаги. Оптимальными свойствами в данном отношении обладают таблеточные смеси с Лудипрессом и МКЦ [3].

Таким образом, как следует из таблицы 2, оптимальными технологическими свойствами (сыпучесть, насыпная плотность, влажность) обладают составы № 2, № 6, № 7 и № 10, в связи с этим последующее таблетирование проводили именно с этими составами.

Список литературы:

1. Дмитриева Е.В. Обоснование выбора субстанции рамиприла для разработки таблетированного дженерика./ Е.В. Дмитриева // *Материалы Международной заочной научно-практической конференции «Вопросы современной медицины»*. Новосибирск, 2011. — С. 76—81
2. Дмитриева Е.В. Влияние аэросила на технологические характеристики таблетуемых масс / Е.В. Дмитриева, С.Н. Егорова // *Материалы конференции «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»*. Пятигорск, 2011. — С. 259—260.
3. Дмитриева Е.В. Влияние аэросила на технологические характеристики таблеток полученных методом прямого прессования / Е.В. Дмитриева, С.Н. Егорова // *Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров: материалы респ. научн.-практ. конф.* Казань, 2011. — С. 57—59.
4. Емшанова С.В. Применение метода прямого прессования при разработке технологии таблетированной формы золпидема / С.В. Емшанова, Н.И. Веселова, А.П. Зуев // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2007 — Т. 41, — № 12. — С. 49—52.
5. Сизяков С.А. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С.А. Сизяков, А.С. Сульдин, С.К. Алексеева // *Фармация*. — 2008. — № 4. — С. 52—56.
6. US Patent №20070232680 “Stabilized medicinal substances, a process for the preparation thereof, and stable medicinal formulations”, Hoechst Aktiengesellschaft (Frankfurt am Main, DE), appl. 22.11.1998, publ. 29.09.1992.

СОЗДАНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО НИСОМАЛЬНОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

Хатков Эдуард Магометович

*ассистент кафедры микробиологии
Ставропольского Государственного Медицинского Университета,
РФ, г. Ставрополь
E-mail: eduardo777@list.ru*

Базиков Игорь Александрович

*зав. кафедрой микробиологии
Ставропольского Государственного Медицинского Университета,
РФ, г. Ставрополь
E-mail: bazikov@list.ru*

Чеботарев Вячеслав Владимирович

*зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии
Ставропольского Государственного Медицинского Университета
с курсом Последипломного образования,
РФ, г. Ставрополь
E-mail: sgmakvd@mail.ru*

CREATING TRANSDERMAL NIOSOMAL GEL FOR ACNE TREATMENT

Katkov Eduard

*assistant of the Department of Microbiology StGMU,
Russia, Stavropol*

Bazikov Igor

*Head of the Department of Microbiology StGMU,
Russia, Stavropol*

ChebotarevVyacheslav

*Head the Department of Dermatovenereology
and cosmetology course PDO,
Russia, Stavropol*

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилась разработка трансдермального геля с инкапсулированными лекарственными экстрактами для лечения акне. Использована оригинальная методика изготовления геля с использованием кремнийорганических ниосом. В результате получена система доставки биологически активных веществ, состоящая из поверхностно-активных веществ, представляющих собой модифицированные силиконовые эмульгаторы — диметиконкополиолы, образующие везикулы — ниосомы. Создание такого трансдермального ниосомального геля позволило получить новый препарат для лечения акне, превосходящий аналоги по нескольким параметрам.

ABSTRACT

The aim of the study was to develop transdermal gel with encapsulated medicinal extracts for treatment of acne. Used the original method of manufacturing of the gel with the use of niosoms. The result is a system of delivery of biologically active substances, consisting of surface-active substances, representing a modified silicone emulsifiers — dimethiconecopolyol that form vesicles — niosoms. The creation of such a transdermal niosoms gel allowed to obtain a new drug for the treatment of acne, surpasses analogues by several parameters.

Ключевые слова: ниосомы; акне.

Keywords: niosoms; acne.

На сегодняшний день одним из основных направлений фарминдустрии является подбор новых путей доставки препаратов [4, с. 261—272]. Это связано с тем, что обычные способы применения лекарственных препаратов перорально или внутривенно не всегда дают идеальное распределение биологически активных веществ в организме [2, с. 93—98].

Новой технологией является создание трансдермальных препаратов, полученных путем инкапсулирования биологически активных веществ в нановезикулы [6, с. 133—136]. Такой подход позволит принципиальным образом изменить свойства лекарств: сделать их более эффективными, влиять на режим их применения, придать им адресность и снизить известные побочные эффекты. Целевая доставка лекарственных средств к заданным биомишеням особенно важна для применения биологически активных веществ растительного происхождения [3, с. 193—202; 7, с. 1—10].

Актуальным направлением в наружном лечении акне является разработка антимикробных гелей с трансдермальным эффектом.

Инкапсулированные формы, содержащие фитопрепараты, обладают более выраженным действием по сравнению с нативными композициями при наружном применении в дерматологии [5, с. 101—108.]. В качестве доставляемых активных субстанций использовали растительные экстракты из ромашки, зверобоя, конского щавеля и солодки.

Разработанные нами ниосомы представляют собой везикулы, состоящие из оболочки нерастворимого в воде двойного слоя неионогенного эмульгатора ПЭГ-12 диметикон, по структуре подобного строению элементарных биологических мембран, и заключенного внутри капсулы и или её стенки в зависимости от липофильности активной субстанции. Диметиконкополиолы, образующие ниосомы, представляют собой гипоаллергенные соединения кислорода, водорода, кремния и углерода.

Наличие ковалентной связи Si-Ov гидрофобной части молекулы полидиметилсилоксановой основы эмульгатора, которая обладает большой эластичностью и реакционной способностью, позволяет направленно доставлять в ткани активные субстанции, полученные путем экстрагирования растительного сырья и при помощи реакционноспособных участков целенаправленно их выпускать из везикулы.

Исследование по получению ниосом осуществлялось в асептических условиях, используя на всех этапах стерильные растворы и посуду

Создание таких капсул позволило получить новые наночастицы, превосходящие липосомы по нескольким параметрам [1, с. 81—82].

На первом этапе конструирования трансдермального ниосомального геля получали дисперсию ниосом методом механического (ручного) встряхивания. Процесс проводили при комнатной температуре и интенсивном механическом встряхивании ПЭГ-12 диметиконана шейкере в течение 5 минут.

В дальнейшем модифицировали полученные ниосомы ультразвуком. Этот метод легко воспроизводим и отличается простотой осуществления.

При воздействии ультразвуковых волн мультиламеллярные ниосомы, полученные методом встряхивания, обретали монослойную структуру. При этом размеры ниосом уменьшались до размера менее 100 нанометров (Нм) и становились более однородными пропорционально мощности и времени озвучивания.

Дисперсию ниосом, полученную методом механического (ручного) встряхивания помещали в сосуд для ультразвуковой обработки. Режим озвучивания: частота — 20 кГц, мощность — 150—250 Вт. Для экспозиции использовали временные интервалы в 15, 30 и 45 минут. При этом образовывались монослойные

ниосомы размером менее 100 Нм с включением иммобилизуемого материала не менее 50 %. Причём наибольший процент иммобилизуемых веществ был отмечен при экспозиции 30 минут (табл. 1).

Таблица 1.

Содержание иммобилизуемых веществ

Временной интервал экспозиции УЗ-обработки (мин.)	Мощность озвучивания (Вт)	Количество иммобилизуемых веществ (%)
15	150	51
30	200	63
45	250	61

Содержание иммобилизуемых веществ определяли спектрофотометрическим способом.

Количество иммобилизуемых веществ, включенное в ниосомы напрямую зависило от способа получения ниосом и их размера. Соответственно, чем меньше ниосома, тем меньшее количество иммобилизуемых веществ внутри ниосомы, но одновременно маленькая ниосома способна проникнуть в глубокие слои кожи. Поэтому, интерес представляют маленькие моноламеллярные ниосомы размером менее 100 Нм, имеющие тонкую эластичную оболочку, позволяющую продвигаться по межклеточным промежуткам, представляющим собой липидный матрикс.

Размер ниосом зависил от свойства мембраны, ПЕГ-12 диметикон (PEG-12 Dimethicone), образующей бислойную структуру, что позволяло получать сверхтонкую и эластичную мембрану.

Ультразвуковая обработка дисперсии ниосом вела к повышению количества включаемых растительных активных веществ во внутренний объем ниосом. Биологически активные вещества, обладающие тропностью к ПЕГ-12 Диметикону, иммобилизовались в ниосомы при различных режимах ультразвукового воздействия.

Ультразвуковой метод использовали в дальнейшем также и для иммобилизации в них различных экстрактов растительного происхождения.

Данную процедуру проводили при температуре 15 С для того, чтобы избежать негативного воздействия на иммобилизуемые в ниосомы вещества и ПЕГ-12 Диметикон.

В связи с тем, что экстракты занимают небольшой объем относительно других компонентов, их включение в ниосомы производилось путем добавления 2 % ПЭГ-12 диметикона к раствору экстрагированных активных субстанций растительного происхождения в отдельной емкости. После включения активных субстанций в ниосомы суспензия ниосом вносится к другим компонентам эмульсии при комнатной температуре. Особенностью включения липидной фазы геля, содержащей 5 % циклометикона, в ниосомы является предварительное растворение в ней 2 % ПЭГ-12 диметикона, перемешивание и последующее внесение в водную фазу смеси. Заключительная стадия формирования ниосом происходило при интенсивном механическом перемешивании смеси с использованием АПВ гомогенизатора (табл. 2).

Включение экстрактов растительных трав в кремнийорганические везикулы (ниосомы) и последующая обработка эмульсии на гомогенизаторе высокого давления АПВ гомогенизаторе, обеспечивала эффективную пролонгированную дозированную трансдермальную доставку активных субстанций в клетки тканей не нарушая их целостности.

В процессе диспергирования жидкая смесь продавливалась под высоким давлением (до $3,5 \times 10^7$ Па) через узкие кольцевые отверстия сечением 10^{-4} см²; коллоидные мельницы, в которых жидкость диспергируется при прохождении через конические зазоры шириной до 25 мкм между статором и ротором, вращающимся с частотой 2— 10^4 об/мин, смесители инъекционного типа и форсунки, работающие по принципу действия струйного насоса, высокоскоростные мешалки турбинного типа.

Таблица 2.

Фазы приготовления и рецептура геля с растительными экстрактами

№п/п	Фазы приготовления и рецептура геля с аскорбиновой кислотой	
	Наименование ингредиента	Содержание в % (по массе)
	Фаза А	
	Интенсивное механическое встряхивание на шейкере ПЭГ- 12 диметикона	
	Фаза Б	
	Ультразвуковая обработка дисперсии ниосом	
	Фаза В	
	Механическое перемешивание компонентов в смесителе	

1	Дистиллированная вода	до 100
2	Консервант	0,05
3	Гелеобразователь	2,5
4	Эмульсия ниосом, содержащая растительный экстракт	1, 5, 10
5	ПЭГ-12 диметикон	2
6	Циклометикон	5
Фаза Г		
7	Триэтаноламин	2,0
Фаза Д		
Эмульгирование геля на АПВ гомогенизаторе		

На примере гидрофильной доставляемой активной субстанции, в качестве образцов, использовали растительные экстракты в концентрации 1 %, 5 %, 10 %.

Фаза А готовится при комнатной температуре путем механического перемешивания компонентов в смесителе.

Изготовление фазы В, отличается предварительным смешиванием 2 % ПЭГ-12 диметикона с 5 % растительным экстрактом в отдельной емкости и только затем добавлением дистиллированной воды. Процесс проводят при комнатной температуре и интенсивном механическом встряхивании на шейкере, в течение 5 минут. Для стабилизации концентрации водородных ионов (рН) до 6,6—7,0 и формирования структуры геля вносят фазу Г. Образовавшийся в результате гель эмульгируют на АПВ гомогенизаторе APV LabSeriesHomogenizers — 1000 (Фаза Д).

В ходе проведенных исследований по формированию гелей и эмульсий с содержанием ниосом 1; 5 и 10 %, экспериментальным путем установлено, что наибольшей стабильностью обладают композиции с 10 % содержанием везикул.

Наиболее высокий процент включения водорастворимых соединений 63 %, наблюдался при концентрации активных соединений 10 %.

Таким образом, система доставки биологически активных веществ, состоящая из поверхностно-активных веществ, представляла собой модифицированные силиконовые эмульгаторы — диметиконкополиолы, образующие везикулы — ниосомы, эмульгированные на АПВ гомогенизаторе для стандартизации размеров ниосом и увеличения количества включаемых активных веществ. Стабильность повышена

за счет электростатической устойчивости. Наличие гидрофильных остатков полиэтиленгликоля и реакционных участков в диметиконе определили таргентность полученного геля. «Пространственная сетка» полимера полиэтиленгликоля и стандартных по размеру ниосомах позволили показать высокий процент включения активных веществ.

Получен ниосомальный гель с инкапсулированными растительными экстрактами с антимикробной активностью, обладающий рядом преимуществ высокоэффективной внутритканевой доставки.

Список литературы:

1. Базиков И.А. Аксененко В.А., Хатков Э.М., Гукасян А.Л., Сеираниду З.А. Оценка размеров и стабильности везикул кремнийорганической природы, используемых для трансдермальной доставки активных субстанций// Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2012. — Т. 25. — № 1. — С. 81—82.
2. Jinfang Yuan, YaliLuo, QingyuGao. Self-assembled Polyion Complex Micelles for Sustained Release of Hydrophilic Drug // Journal of Microencapsulation. — 2011. — Vol. 28. — P. 93—98. Kennet A. Arndt, Kathryn E. Bowers. Manual of Dermatologic Therapeutics. LWW, 2002. — p. 3—20.
3. Machado S.R.P., Evangelista R.C. Development and Characterization of Cefoxitin Loaded D,L-PLA Nanoparticles // Journal of Basic and Applied Pharamaceutical Sciences. — 2010. — Vol. 3. — P. 193—202.
4. Manconi M. Niosomes as carriers fortretinoin. II. Influence of vesicular incorporation on tretinoinphotostability / M. Manconi, C. Sinico, D. Valenti, F. Lai, A.M. Fadda. // Int. J. Pharm. — 2003, — № 260, — pp. 261—272.
5. Mura S. Liposomes and niosomes as potential carries for dermal delivery of menoxidil/ S. Mura, F. Pirot, M. Manconi/ J. Drug Target. — 2007. — Vol. 15. — № 2 — P. 101—108.
6. NallaDilip Reddy B., ChallaVinil Reddy, Kishore A.B. VasamMallikarjun. Formulation and in vitro Evaluationof Erythromycin Microspheres // Journal of Global Pharma Technology. — 2010. — Vol. 2. — P. 133—136.
7. Tabbakhian M., Tavakoli N., Jaafari M.R. and Daneshamouz S. (2006). Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes: 1. In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. Int. J. Pharm., 323, — pp. 1—10.

СЕКЦИЯ 4.

МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

4.1. ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ИЗ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У БЕЛЫХ КРЫС

Кязимова Афак Улдус кызы

*ассистент кафедры фармакологии,
Азербайджанский медицинский университет,*

Азербайджан, г. Баку

E-mail: Lordman74@mail.ru

REPRODUKTIVE TOXICITY STUDY OF CALCIUM ANTAGONISTS FROM DIFFERENT OF CHEMICAL GROUPS IN ALBINO

Kazimova Afak

assistant department of pharmacology

Azerbaijan Medical University,

Azerbaijan, Baku

АННОТАЦИЯ

Целью явилось изучение влияния высоких доз антагонистов кальция (АК) из разных химических групп на репродуктивную способность белых крыс. В результате выявлено, что на фоне больших доз АК по всем исследовательским группам снизился индекс плодовитости и фертильности, и пришли к такому выводу, что АК в больших дозах снижает репродуктивную способность.

ABSTRACT

The aim was to studying the influence of high doses of calcium antagonists (CA) of different chemical groups on reproductive capacity

of white rats. The result revealed that the background high doses of the AK on all research groups index fertility and pregnancy decreased and have come such conclusion that AK in high doses reduces reproductive capacity.

Ключевые слова: антагонисты кальция; репродукция половой активность.

Keywords: calcium antagonists; reproduction capacity.

Введение

Репродуктивная функция мужчин и женщин весьма чувствительна к вредным экзогенным и эндогенным факторам, в том числе токсичности многих лекарств. Немало авторов считают, что лекарственные препараты играют значительную роль в процессе снижения репродуктивной функции населения [3]. Возникающие расстройства репродуктивного здоровья проявляются в форме снижения фертильности, т. е. способности к зачатию ребенка и, как следствие этого, увеличения числа бесплодных пар, учащения патологии беременности и родов и т. д.

Антагонисты кальция (АК) получили возможность широкого применения в кардиологической практике. На сегодняшний день применение АК в фармакотерапии сердечно-сосудистых патологиях очень актуально [1, 4], и они находятся в списке наиболее часто употребляемых препаратов в консервативной коррекции ССЗ [5, 6]. В последнее десятилетие особенно большую популярность они приобрели в неврологической, урологической и гинекологической практике.

С годами увеличивается темп распространения (ССЗ) среди населения развитых стран и в том числе Азербайджанской Республики в репродуктивном возрасте. Несмотря на тщательное изучение в доклиническом периоде и оценку репродуктивной токсичности лекарственных средств, многие из них, в том числе антигипертензивные препараты, требуют детального изучения их безопасности в отношении репродуктивной функции мужчин и женщин.

По этой причине мы сочли необходимым изучение влияния антагонистов кальция из разных химических групп на репродуктивную функцию.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 104 половозрелые беспородные крысы-самки массой 190—230 г и 48 половозрелых самцов массой 190—250 г. Группы были разделены по половым различиям: в 4 группы были самки, в 4 – самцы. Самки были разделены на одну контрольную и три исследовательские группы по 26 особей. Самцов разделили одну контрольную и три исследовательские группы по 12 особей. В течение 21 дня (3 эстральный цикл)

ежедневно самки из 1-й контрольной группы получили 0,2 мл 0,9 %-ый физиологический раствор. 2-я исследовательская группа самок получила верапамил (izoptin, Abbott Italy) в дозах 25 мг/кг, 3-я исследовательская группа самок получила нифедипин 10 мг/кг (Farmodipin, "Farmak" Ukraina), 4-я исследовательская группа самок получила дилтиазем. 20 мг/кг (Diltizem-L, MNIS- Istanbul).

5-я контрольная группа самцов в течение 60 дней (3 половых циклов) ежедневно получали 0,2 мл 0,9 %-й физиологический раствор, 6-я исследовательская группа самцов получали верапамил (izoptin, Abbott Italy) в дозах 25 мг/кг, 7-я исследовательская группа самцов 10 мг/кг нифедипин (Farmodipin, "Farmak" Ukraina), самцы из 8-й подопытной группы получили 20 мг/кг дилтиазем (Diltizem-L, MNIS-Istanbul). Все научные препараты вводили внутривбрюшинно и дозы препаратов подбирали на основании имеющихся литературных данных [2]. Сразу после лечебного курса с целью спаривания в одну клетку были подсажены исследовательские самки с интактными самцами в соотношении 2:1, самцы, прошедшие лечебный курс, с интактными самками в соотношении 1:2. В течение 10 дней у самок ежедневно брали мазок из вагины. Выявление сперматозоида в мазке считалось первым днем беременности. На основании полученных результатов по количеству обсемененных самок по отношению к общему количеству подсаженных самок, а также по количеству беременных самок по отношению количеству обсемененных самок был выведен индекс плодовитости и беременности.

Обсуждение полученных результатов

В 1-й контрольной группе индекс плодовитости составлял 69,2 % , а индекс беременности составлял 55,6 %. У семи самок из 2-й группы в вагине был обнаружен сперматозоид, и ни у одного животного не происходило родоразрешения. У самок из второй подопытной группы количество обсемененных самок уменьшилось в 0,3 раза по сравнению с животными из группы контроля и индекс плодовитости составил 26,9 %, следовательно, индекс плодовитости уменьшилось на 42,3 % по сравнению контрольной ($p < 0.005$).

В 3-исследовательской группе определили 9 обсемененных самок, и у трех самок, которые проходили курс лечения нифедипином в дозах 10мг/кг, происходило родоразрешение. Индекс плодовитости составлял 34,6 %, а индекс беременности 33,3 %, и число обсемененных и беременных самок в группе нифедипина уменьшилось соответственно в 0,5 и 0,2 раза по сравнению с животными контрольной группы. Это привело к уменьшению индекса плодовитости и беременности соответственно на 34,6 % ($p < 0.05$) и 35,9 % по сравнению контрольной.

Уменьшение числа беременных самок не было статистически достоверным ($p > 0.05$).

В 4-й исследовательской группе самок, которые проходили курс лечения с дилтиаземом в дозах 20 мг/кг, тоже отмечается уменьшение в количестве обсемененных животных по сравнению контрольными самками. Но этот показатель был выше в 1,8 и 1,4 раза по сравнению группами верапамила и нифедипина. В группе самок, получавших дилтиазем, из 26-ти животных у одного было родоразрешение. Таким образом, в 4-й группе подопытных самок индекс плодовитости составил 50 %, а индекс беременности 7,7 %. Количество обсемененных и беременных самок из 4-й подопытной группы уменьшилось соответственно в 0,7 и 0,1 раза по сравнению с контрольной группой. Все это привело к уменьшению индекса плодовитости на 19,2 % ($p > 0.05$) и индекса беременности на 47,9 %. Обнаруженное изменение в числе беременных животных было статистически достоверно ($p < 0.05$).

Особый интерес представляют показатели самцов крыс, проходящих курс лечения с АК. При исследовании репродуктивной способности самцов крыс, которые в течение 60 дней ежедневно получали антагонистов кальция из разных химических групп, были получены соответствующие результаты: у самок, к которым подсаживали самцов 6-й группы, получавших верапамил в дозах 25 мг/кг, индекс плодовитости составил 20,8 %, а индекс беременности был 20 %. Следовательно, этой группе индекс плодовитости уменьшался на 48,4 % ($p < 0.005$). Индекс беременности показал аналогичные результаты: уменьшался на 35,6 % ($p > 0.05$).

У самок, подсаженных к самцам, получавших нифедипин в дозах 10 мг/кг, индекс плодовитости составил 25 %, а индекс беременности был 16,7 %. Следовательно, в этой группе индекс плодовитости уменьшался на 44,2 % ($p < 0.005$) и индекс беременности уменьшился на 38,9 % ($p > 0.05$).

Что касается показателей самок, к которым подсаживали самцов 8-й подопытной группы, получавших дилтиазем в дозах 20 мг/кг, то у них в индексе плодовитости отмечается недостоверное изменения ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой, так как в группе самцов, принимавших дилтиазем, количество обсемененных самок больше, по сравнению с другими исследовательскими группами.

Таким образом, на основании полученных результатов выяснилось, что у самок и самцов, прошедших длительный курс лечения с антагонистами кальция из разных химических групп в больших дозах, оно привело к снижению у них половой активности и репродуктивной способности.

Отсюда можно сделать вывод, что ежедневное длительное употребление АК в больших дозах привело к изменению плодовитости у животных и при этом отмечалась тенденция к снижению репродуктивной способности. Более незначительные изменения отмечались в группе дилтиазема.

Список литературы:

1. Абышев А.З., Агаев Э.М., Семенов Е.Б., Антагонисты ионов кальция нового поколения. Баку: АМУ, 2003. — 236 с.
2. Асметов В.Я. Влияние блокаторов кальциевых каналов на побочные эффекты фторфеназина деканоата // Эксп. и клин. медицина. — 2004. — № 4. — С. 67—69.
3. Быков В.Л. Топографические и временные характеристики овуляции у человека // Проблемы репродукции. — 2000. — Т. 6. — № 4. — С. 12—18.
4. Карпов Ю.А. Роль антагонистов кальция в лечении пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС // Артериальная гипертензия. — 2007. — № 1. — С. 27—33.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА) // Системные гипертензии. — 2005. — № 1. — С. 25—28.
6. Choi S.M., Seo M.J., Kang K.K. et al. Beneficial effects of the combination of amlodipine and losartan for lowering blood pressure in spontaneously hypertensive rats // Arch Pharm Res. — 2009. — № 32(3). — P. 353—358.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА ОМЕГА-3,6,9 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПОЛИКОЗАНОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Мищенко Максим Алексеевич

*канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации
и фармацевтической технологии,
Нижегородская государственная медицинская академия,
РФ, г. Нижний Новгород
E-mail: maxim_mishchenko@yahoo.com*

ANALYSIS OF THE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF OMEGA-3,6,9 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND POLICOSANOL COMPLEX IN LIPID METABOLISM CORRECTION

Mishchenko Maxim

*candidate of Pharmaceutical Sciences, docent
of Department of Management and Economics of Pharmacy
and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical Academy,
Russia, Nizhny Novgorod*

АННОТАЦИЯ

Анализ зависимости гипополипидемического эффекта комплекса омега-3,6,9 полиненасыщенных жирных кислот и поликозанола от демографических и клинических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка изменений параметров липидного спектра крови. Определены клинические и демографические факторы, статистически значимо влияющие на гипополипидемический эффект. Гипополипидемический эффект статистически значимо зависит от наличия таких факторов риска, как соблюдение диеты, курение, наличие метаболического синдрома и сахарного диабета.

ABSTRACT

Analysis of the lipid-lowering effect dependence on demographic and clinical risk factors for cardiovascular disease. Assessment of lipid spectrum changes. Clinical and demographic factors which significantly affect the hypolipidemic effects have been determined. Hypolipidemic

effect significantly depends on the presence of risk factors such as diet, smoking, metabolic syndrome and diabetes mellitus.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия; омега-3,6,9 полиненасыщенные жирные кислоты; поликозанол.

Keywords: lipid-lowering therapy; omega-3,6,9 polyunsaturated fatty acids; policosanol.

По данным Всемирной организации здравоохранения, почти 30 % (около 17 млн.) случаев смерти в мире ежегодно происходит от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В России уровень смертности от ССЗ по-прежнему остается одним из самых высоких в Европе и значительно выше, чем в США. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, важнейшим из которых является дислипидемия [4]. В клинической практике нарушение липидного обмена диагностируется на основании оценки липидного профиля: повышенного уровня атерогенных липидов и липопротеинов (общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)) и пониженного уровня антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время в развитых странах мира гиполипидемические препараты (статины) принимают до 80—95 % больных ИБС [5]. Ситуация с частотой назначения статинов в нашей стране остается далекой от оптимальной: в Нижегородской области данный показатель за период с 2000 г. по 2008 г. увеличился с 0,9 % до 39,8 %, более чем в два раза уступая европейскому, что связано с рядом причин, основной из которых являются опасения со стороны пациентов в отношении риска возникновения побочных эффектов [1]. Поэтому наибольшую актуальность по данной проблеме приобретает поиск эффективных и при этом безопасных способов фармакологической коррекции дислипидемий [2].

Выявление и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является глобальной задачей современной практической кардиологии при лечении больных с сердечно-сосудистой патологией [3]. Это связано не только с увеличением риска осложнений и смертности, но и с четко выраженной гетерогенностью патогенеза, а также с вариабельностью эффектов фармакотерапии.

Цель исследования

Анализ зависимости гиполипидемического эффекта приема коллоидного фитопрепарата «АнгиОмега Комплекс» на основе омега-3,6,9 полиненасыщенных жирных кислот (475 мг×2 раза/сут) и поликозанола (10 мг×2 раза/сут) от характера и наличия

демографических и клинических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

В рамках исследования «АККОРД-2» проведена оценка клинической эффективности по критериям снижения уровней общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и увеличения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) приема в течение 3 месяцев коллоидного фитопрепарата «АнгиОмега Комплекс» в исследуемой выборке объемом 114 пациентов. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7 с использованием непараметрических критериев хи-квадрат, критерия Краскела-Уоллиса, критерия Манна-Уитни.

Результаты

На основе проведенного анализа получено, что из рассмотренных факторов риска на эффект в отношении снижения уровня ОХС влияет только курение: процент снижения уровня ОХС в группе курящих пациентов составил 22,9 % против 26,4 % в группе некурящих ($p=0,02$).

Таблица 1.

Влияние «АнгиОмега Комплекс» на уровни липидного спектра крови в различных подгруппах в зависимости от наличия факторов риска (жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия ($p<0,05$))

Подгруппа по факторам риска	n	ОХС ₀₋₃ , %	ЛПНП ₀₋₃ , %	ЛПВП ₀₋₃ , %	ТГ ₀₋₃ , %
Возраст:					
≤65 лет	96 (84,2 %)	25,9±1,9	32,4±3,6	31,9±8,2	24,9±7,0
>65 лет	18 (15,8 %)	24,5±6,0	33,6±13,9	21,6±19,2	35,4±11,0
Пол:					
мужчины	43 (37,7%)	25,2±2,7	32,1±5,8	29,6±12,8	32,7±8,8
женщины	71 (62,3%)	26,0±2,4	32,9±4,8	30,8±9,4	22,9±8,3
ИМТ:					
<30	68 (59,6 %)	25,0±2,2	33,8±4,8	32,5±9,7	29,5±7,6
≥30	46 (40,4 %)	26,7±3,0	30,7±5,8	27,2±11,9	22,3±10,6
Диета:					
да	42 (36,8 %)	25,9±3,5	31,8±6,9	38,3±10,2	21,9±11,5
нет	72 (63,2 %)	25,6±2,0	33,0±4,3	16,8±9,3	29,3±7,2

Курение:					
да	24 (21,1 %)	22,9±3,2	31,5±4,2	28,3±8,6	25,0±16,9
нет	90 (78,9 %)	26,4±2,1	36,5±7,2	37,9±15,7	27,0±6,6
Гиподинамия:					
да	46 (40,4 %)	26,1±3,0	34,3±4,7	23,0±10,3	26,75±7,4
нет	68 (59,6 %)	25,4±2,2	31,3±5,3	35,3±10,4	26,49±9,2
МС:					
да	29 (25,4 %)	29,2±3,7	27,4±7,5	25,9±15,1	22,8±13,1
нет	85 (74,6 %)	24,5±2,0	34,3±4,2	31,9±8,7	27,9±7,1
АГ:					
да	92 (80,7 %)	25,7±2,1	31,1±4,2	30,11±8,2	27,6±6,2
нет	22 (19,3 %)	25,6±2,7	34,5±7,5	31,33±19,4	22,4±19,7
СД:					
да	18 (15,8 %)	25,3±4,7	19,9±10,7	17,9±10,7	24,8±12,8
нет	96 (84,2 %)	25,8±2,0	34,9±3,7	32,7±8,1	26,9±7,0
ОИМ:					
да	16 (14,0 %)	29,2±5,7	26,5±11,9	28,1±19,2	30,3±15,1
нет	98 (86,0 %)	25,1±1,9	33,6±3,8	30,7±8,2	26,0±6,8
ИБС:					
да	70 (61,4 %)	26,4±2,4	30,5±5,1	27,1±8,2	28,9±7,6
нет	44 (38,6 %)	24,7±2,7	35,9±5,1	35,5±14,6	23,0±10,6

На уровень снижения ЛПНП показано влияние наличия метаболического синдрома (27,4 % против 34,3 %; $p=0,02$) и сахарного диабета (19,9 % против 34,9 %; $p=0,002$).

Получено, что на степень увеличения уровня ЛПВП влияет соблюдение диеты, рекомендуемой при атеросклерозе (38,3 % против 16,8 %; $p=0,003$), курение (28,3 % против 37,9 %; $p=0,04$) и сахарный диабет (17,9 % против 32,7 %; $p=0,03$).

В отношении снижения уровня ТГ не показано статистически значимого влияния рассмотренных клинических и демографических факторов.

Выводы

Полученные результаты показали, что эффект проводимой с использованием коллоидного фитопрепарата «АнгиОмега Комплекс» коррекции нарушений липидного обмена может статистически значимо варьировать в случае наличия таких факторов риска, как соблюдение диеты, курение, наличие метаболического синдрома или сахарного диабета.

Список литературы.

1. Мищенко М.А., Кононова С.В., Мищенко Н.Г. Оптимизация гиполипидемической терапии больных инфарктом миокарда на основе методов фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск, — 2009. — Вып. 64. — с. 664—665
2. Мищенко Н.Г., Мищенко М.А., Кононова С.В., Полунина О.С., Клочихина О.А.. Перспективы использования комплекса омега-3,6,9 полиненасыщенных жирных кислот и поликозанола (коллоидный фитопрепарат «АнгиОмега Комплекс») в качестве гиполипидемической терапии у пациентов, не приверженных к лечению холестеринснижающими препаратами (Исследование «АККОРД») // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск, — 2010. — Вып. 65. — с. 473—476.
3. Мищенко Н.Г., Мищенко М.А., Кононова С.В., Фомин И.В. Оценка эффективности использования комплекса омега-3,6,9 полиненасыщенных жирных кислот и поликозанола в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни // Тезисы докладов международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» Тюмень, 2010. — с. 191.
4. WHO/Europe, European mortality database (MDB), January 2007.
5. Global Programme on Evidence for Health Policyю WHO, World health Report, 2002.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Сборник статей по материалам
XXXII международной научно-практической конференции

№ 6 (32)
Июнь 2014 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 18.06.14. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 6,375. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3