

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

ТОМ 8

2008

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Ткаченко Б. И. — академик РАМН, главный редактор,
Дуданов И. П. — член-корреспондент РАМН, заместитель главного редактора,
Нагорнев В. А. — академик РАМН, заместитель главного редактора,
Шабанов П. Д. — профессор, ответственный секретарь,
Айламазян Э. К. — академик РАМН,
Ерьюхин И. А. — член-корреспондент РАМН,
Игнатов Ю. Д. — академик РАМН,
Кетлинский С. А. — член-корреспондент РАМН,
Лобзин Ю. В. — академик РАМН,
Мазуров В. И. — член-корреспондент РАМН,
Майстренко Н. А. — член-корреспондент РАМН,
Одинак М. М. — член-корреспондент РАМН,
Селиванов Е. А. — член-корреспондент РАМН,
Семиглазов В. Ф. — член-корреспондент РАМН,
Толоян А. А. — академик РАМН,
Щербо А. П. — член-корреспондент РАМН.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Артамонова В. Г. — академик РАМН,
Беляков Н. А. — академик РАМН,
Гайдар Б. В. — академик РАМН,
Гриненко А. Я. — академик РАМН,
Жебрун А. Б. — член-корреспондент РАМН,
Киселев О. И. — академик РАМН,
Корнева Е. А. — академик РАМН,
Коришилов Н. В. — член-корреспондент РАМН,
Климов А. Н. — академик РАМН,
Медик В. А. — член-корреспондент РАМН,
Симбирцев С. А. — член-корреспондент РАМН,
Сидоров П. И. — академик РАМН,
Софронов Г. А. — академик РАМН,
Шабров А. В. — академик РАМН,
Шляхто Е. В. — член-корреспондент РАМН,
Хавинсон В. Х. — член-корреспондент РАМН,
Яицкий Н. А. — академик РАМН,
Vorland R. — профессор (Австралия),
Ferreti J. — профессор (США).



Журнал издается при финансовой поддержке ОАО «Кондопога»

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН.
Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе
по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., 69/71, Северо-Западное отделение Российской
академии медицинских наук, Редакция журнала «Медицинский академический журнал».
Тел.: (812) 542-4397; Факс: (812)234-9487; E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Журнал зарегистрирован Территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области
Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

© Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ	
Шабанов П. Д. Фармакология пептидных препаратов ..	3
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	
Игнатов Ю. Д., Вислобоков А. И., Мельников К. Н., Борисова В. А. Мембранотропное действие сердечных гликозидов	25
Гавровская Л. К., Рыжова О. В., Сапронов Н. С. Современные подходы к терапии сахарного диабета	33
Воробцова И. Е., Семёнов А. В. Частота хромосомных аббераций в лимфоцитах человека как показатель риска заболеваемости	45
Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Агонисты периферических рецепторов при внутримышечном введении потенцируют анальгезирующее действие фентанила и анальгина в результате стимуляции вагусных афферентов желудка	50
Карпенко М. Н., Абдурасулова И. Н., Житнухин Ю. Л., Клименко В. М. Экспрессия мРНК кальпаинов в иммуноцитах и клетках ЦНС в индуктивную фазу экспериментального аллергического энцефаломиелита	56
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
Борисова Е. В., Елисеева Н. Г., Войтенков В. Б., Свиридова С. А., Тазитдинова Л. К., Елизарова Д. В., Ларина И. В., Киссин М. Я. Значение оценки когнитивных функций у больных эпилепсией	59
Клочкова Т. Г., Андабеков Т. Т., Самсонов Р. Б., Карелин М. И., Школьник М. И., Семенов А. В., Виноградская Г. Р., Евтушенко В. И. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты	64
Богданец А. И., Шишкин О. И., Зильбер А. П. Влияние различных видов анестезии на послеоперационную функцию дыхания	71
Сулима Д. Л. Показатели гепатоцеллюлярной и полиорганной дисфункции у больных с циррозами печени вирусной этиологии	78
Калиновский В. П., Шумаков А. Р., Ткаченко Е. И. Рак желудка: факторы риска, меры профилактики	86
Евтихова Е. Ю., Гагуа А. К., Евтихов Р. М., Сорокин С. Ю., Цуканова Р. С., Андреев Ю. В., Дуданов И. П. Лечение постнекротических псевдокист поджелудочной железы с помощью внутреннего эндоскопического дренирования	98
Мануковский В. А., Кравцов М. Н., Жаринов Г. М., Рудь С. Д., Федоренков А. В., Кац А. В., Кустов В. В., Бурлаченко Е. Б. Изучение эффективности пунк- ционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвонков	101
Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией	115
ЮБИЛЕИ	
Яковлев Герман Михайлович к 75-летию со дня рождения	123

CONTENTS

FORWARD	
Shabanov P. D. Pharmacology of peptide drugs	3
BASIS MEDICINE	
Vislobokov A. I., Ignatov Yu. D., Mel'nikov K. N., Borisova V. A. The membrane tropic effects of cardiac glycosides	25
Gavrovskaya L. K., Ryzhova O. V., Sapronov N. S. Modern approaches to choice of the drugs for the therapy of diabetes mellitus	33
Vorobtsova I. E., Semenov A. V. The yield of chromosome aberrations in lymphocytes as a marker of sick rate in human	45
Serdyuk S. E., Gmiro V. E. Peripheric receptor agonists after intramuscular administration potentiate analgesic effects of fentanyl and dipyron as result of stimulation of vagal afferents in gastric mucosa	50
Karpenko M. N., Abdurasulova I. N., Zjtnuchin Ur. L., Klimentko V. M. Calpain expression associated with experimental allergic encephalomyelitis is increased in inflammatory cells and cells of CNS	56
CLINICAL MEDICINE	
Borisova E. V., Eliseeva N. G., Voitenkov V. B., Sviridova S. A., Tazitdinova L. K., Elisarova D. V., Larina I. V., Kissin M. J. Cognitive State Of Epileptic Patients	59
Klochkova T. G., Andabekov T. T., Samsonov R. B., Karelin M. I., Shkolnik M. I., Semenov A. V., Vinogradskaja G. R., Evtushenko V. I. Analysis of the cytomegalovirus infection in prostate of patients with prostate cancer and benign hyperplasia of prostate	64
Bogdanec A. I., Shishkin O. I., Zilber A. P. Influence of different methods of anesthesia on postoperative respiratory function	71
Sulima D. L. The factors of hepatocellular and multiple organ dysfunction in patients with hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis	78
Kalinovsky V. P., Shumakov A. R., Tkachenko E. I. Gastric cancer: risk factors and prophylactic measures	86
Evtikhova E. Yu., Gagua A. K., Evtikhov R. M., Sorokin S. Yu., Cukanova R. S., Andreev Yu. V., Dudanov I. P. Treatment of postnecrotic pancreatic pseudocysts with the help of internal endoscopic drainage	98
Manukovski V. A., Kravtsov M. N., Zharinov G. M., Rud S. D., Fedorenkov A. V., Kats A. V., Kustov V. V., Burlachenko E. B. Vertebroplasty method and radiation therapy for treatment of aggressive hemangiomas	101
Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией	115
JUBILEES	
Yakovlev German Michailovich on the 75 th anniversary	123

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ШАБАНОВ П. Д.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург

Шабанов П. Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 3–24. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Обзор литературы и собственных данных по фармакологии пептидных препаратов. Дана классификация пептидных препаратов. В эксперименте у крыс Вистар изучали сравнительные центральные эффекты полипептидных препаратов кортексина и церебролизина при их введении в боковой желудочек мозга в дозах 1 мкг, 10 мкг и 100 мкг и внутривентрикулярно (1 мг/кг). Оба препарата оказывали умеренное психоактивирующее действие, причем по выраженности эффектов кортексин превышал церебролизин. Это прослежено во всех использованных тестах: «открытом поле», приподнятом крестообразном лабиринте, «чужак-резидент», самостимуляции латерального гипоталамуса. Сделан вывод о сходстве центральных эффектов кортексина и церебролизина при большей активности кортексина. Различие заключалось в том, что при введении в желудочки мозга оба препарата оказывали умеренное анксиолитическое, а при системном введении – анксиогенное действие. Центральное обусловленное анксиолитическое действие связано с неспецифическим действием пептидов при их введении в желудочки мозга. Кроме того, во второй части исследований крысам в возрасте 4 дней внутривентрикулярно вводили кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ; 0,5 мкг/крысу), активирующий систему стресса, или белки теплового шока 70 кДа (БТШ-70; 5 мкг/крысу), выполняющие роль внутриклеточных шаперонов и обладающие антистрессорными свойствами. У половозрелых крыс в возрасте 90–100 дней оценивали эффекты ноотропных препаратов ноопепта и кортексина (1 мг/кг). Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняла эффекты пептидных препаратов. Эти эффекты различались у самцов и самок, т. е. зависели от пола животного. Спектр фармакологической активности ноопепта и кортексина в этих условиях менялся. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное, а для кортексина – умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие. Сделан вывод, что поведенческие эффекты ноотропов зависят от условий формирования системы стресса в раннем онтогенезе.

Ключевые слова: нейропептиды, кортексин, церебролизин, ноопепт, центральные эффекты, кортиколиберин, кортексин, БТШ-70, стресс, онтогенез, крысы, самцы, самки.

Shabanov P. D. Pharmacology of peptide drugs // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 3–24. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Russia, pdshabanov@mail.ru

The review of literature and proper data devoted to pharmacology of peptide drugs. The classification of peptide drugs was described. In the experiments, the comparative central effects of polypeptide drugs cortexin and cerebrolysin in dose range 1 µg, 10 µg and 100 µg were studied in Wistar rats after their administration into the cerebral ventriculi and in dose 1 mg/kg intraperitoneally. Both drugs induced moderate psychoactivating action, cortexin being more effective compared with cerebrolysin. This phenomenon was registered in all methods studied: open field, elevated plus-maze, intruder-resident, self-stimulation of the lateral hypothalamus. It is suggested that cortexin and cerebrolysin have the same mode of action, but cortexin was more effective than cerebrolysin. The difference in intraventricular and intraperitoneal effects of drugs was that in the first case both drugs possessed anxiolytic action, and in the second case the anxiogenic effect was registered. Perhaps, the central anxiolytic effect of drugs was associated with nonspecific action of polypeptides following their administration into brain ventriculi. Besides, at the second part of investigations, the Wistar rat pups in age of 4 days were injected intraperitoneally with corticotropin releasing hormone (CRH), activating stress system, or heat shock proteins 70 kDa (HSP-70), intracellular chaperons, possessing antistress properties. In adult rats of 90–100 days old, the effects of nootropics noopept and cortexin (1 mg/kg i.p.) were assessed. The activation of stress or antistress systems with CRH or HSP-70 respectively changed the drugs effects significantly. These effects were different in males and in females and depended on animal gender. The spectrum of pharmacological activity of noopept and cortexin changed. Noopept demonstrated preferable psychoactivating and antiaggressive effects but cortexin showed mild anxiolytic and antidepressant activity. It is suggested that behavioral effects of nootropics depends on condition of the formation of stress system in early ontogeny.

Key words: neuropeptides, cortexin, cerebrolysin, noopept, central effects, CRH, HSP-70, stress, ontogeny, rats, male, female.

ВВЕДЕНИЕ

Препараты пептидной структуры появились в фармакологии сравнительно давно, еще в донаучный ее период развития (научный период начался

в середине XIX века). Безусловно, речь идет не о научной и доказательной фармакологии, а эмпирическом использовании соответствующих препаратов. Ими стали различные вытяжки из органов живот-

ных, которые использовались, как правило, бездоказательно и часто с шарлатанскими целями. Речь идет о вытяжках из сердца (чаще всего кошки), печени, мозга различных животных, кожи жаб и т. д. Несмотря на кажущуюся архаичность и мракобесие лечения подобными препаратами, в настоящее время убедительно доказано, что все они содержат активные действующие начала, например, сердце – пептид кардиалин, печень – сумму высокоактивных энергетических ферментов, мозг – активные нейропептиды, кожа жаб – пептид бомбезин. Этот донаучный период, по сути, сформулировал перспективный подход использования тканей и органов животных и человека для создания так называемых органопрепаратов. Широкое производство последних было налажено в конце XIX века стараниями русского фармаколога, фармацевта и судебного химика А.В. Пеля, который в тот период работал в Еленинском клиническом институте (нынешняя Санкт-Петербургская медицинская академия последиplomного образования). Доктор А.В. Пель разработал лабораторные и промышленные регламенты производства органопрепаратов из многих органов и тканей, и этими препаратами обеспечивался рынок России и большинства стран Европы. Производство органопрепаратов было свернуто в годы Первой мировой войны, но общая идея их использования в медицине сохранилась, благодаря чему до настоящего времени такие препараты производятся и считаются весьма популярными. Достаточно назвать такие органопрепараты, как церебролизин и кортексин (вытяжка из мозга свиней и крупного рогатого скота), румалон (из хрящевой ткани), раверон (из предстательной железы), остеогенон (из костной ткани), тималин (из вилочковой железы) солкосерил и актовегин (из крови) и др.

С открытием пептидных гормонов гипофиза, инсулина, глюкагона, гипоталамических рилизинг-гормонов (либеринов и статинов), а также с доказательством медиаторной функции пептидов (субстанция Р и другие тахикинины) был дан толчок к развитию пептидной химии, и на основе структурного сходства с естественными (природными) пептидами и по аналогии с ними стали создаваться короткомерные олигопептиды, обладающие достаточно высокой фармакологической активностью. Из-за сложности получения длинных пептидных цепочек в фармакологию активно внедряются генноинженерные технологии создания пептидных препаратов. Ниже, в табл. 1 представлена классификация пептидных препаратов, используемых в медицинских целях. Безусловно, она не может охватить все существующие пептидные препараты, но в целом дает представление о направленности их использования. В то же время следует отметить, что пептидные препараты до настоящего времени составляют лишь незна-

чительную часть фармакологических средств. Если общее число фармакологических препаратов во всем мире оценивается приблизительно в 200 тыс., то препараты белковой и пептидной структуры составляют лишь несколько десятков или сотен.

Таблица 1

Классификация пептидных препаратов

I. Органопрепараты

- А) С относительно специфическим типом действия:
- Церебролизин (из цельного мозга)
 - Церебролизат (из цельного мозга)
 - Кортексин (из коры мозга)
 - Раверон (из предстательной железы)
 - Артепарон (из хрящевой ткани)
 - Румалон (из хрящевой ткани)
 - Тималин (из тимуса)
 - Тактивин (из тимуса)
 - Остеогенон (из костной ткани)
- Б) С неспецифическим (общим) типом действия:
- Актовегин (из крови)
 - Солкосерил (из крови)
 - Стекловидное тело
 - Препараты плаценты
 - Пантокрин (из пантов марала)
 - Рантарин (из рогов северного оленя)
 - Сайтарин (из рогов сайгака)

II. Препараты пептидных гормонов

- А) Препараты гипоталамуса и гипофиза
1. Гипоталамуса
 - Серморелин (соматолиберин)
 - Соматостатин (сандостатин, стиламин)
 - Протилерин (тиролиберин)
 - Гозерелин (гонадорелин)
 2. Гипофиза
 - а) передней доли
 - Кортикотропин
 - Соматотропин (генотропин)
 - Метионил-СТГ (генотропин)
 - Тиротропин
 - Урофоллитропин (метродин, ФСГ)
 - Гонадотропин менопаузный (ФСГ)
 - Гонадотропин хорионический (хориогонин, профази, ЛГ)
 - Менотропин (пергонал, ФСГ+ЛГ)
 - б) средней доли
 - Интермедин
 - в) задней доли
 - Окситоцин
 - Питуитрин
 - Адиурекрин
 - Вазопрессин
- Б) Препараты парашитовидных желез
- Кальцитрин (кальцитонин)
 - Паратиреодин
- В) Препараты поджелудочной железы
1. Препараты инсулина
 - 1.1. Короткого действия
 - Инсулин (актрапид, моносунсулин, инсулрап, хумулин-регулятор, хоморап-пенфил, хумалог)
 - 1.2. Пролонгированного действия

- а) средней длительности
 - Суспензия цинк-инсулина аморфного (семилонг, семиленте)
 - Суспензия протамин-инсулина (инсулин-изофан суспензия, протафан)
 - Суспензия цинк-инсулина смешанного (лонг, ленте)
 - Монотард
 - Хумулин
 - Хомофан-пенфил
- б) длительного действия
 - Суспензия цинк-инсулина кристаллического (ультралонг, ультраленте)
 - Хумулин-ультралонг
 - Ультра-тард

2. Глюкогон

III. Полуисинтетические пептидные препараты

- Семакс (фрагмент АКТГ₄₋₉, обладающий ноотропными свойствами)
- Дельтаран (на основе пептида, индуцирующего дельта-сон – DSIP)
- Коситропин (аналог кортикотропина)
- Гумакид (аналог кортикотропина)
- Синактен (аналог кортикотропина)
- Синактен-депо (аналог кортикотропина)
- Нордитропин (аналог соматотропина, рекомбинантный)
- Соматрем (аналог соматотропина)
- Адиуретин-СД (десмопрессин)
- Аргинин-вазопрессин
- Лизин-вазопрессин (липрессин)
- Дисидипин (аналог вазопрессина)
- Деаминоокситоцин (сандопарт)

IV. Синтетические пептидные препараты

- Селанк (гептапептид, селективный анксиолитик)
- Алапид (циклический аналог меланостатина, агонист рецепторов дофамина)
- Ноопепт (дипептид, обладающий ноотропными свойствами)
- Кортаген (тетрапептид, выделенный из кортексина)
- Дилепт (фрагмент нейротензина, обладающий свойствами атипичного нейролептика)

**ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ**

Наибольшее распространение получили представления о нейропротективном действии пептидных препаратов, что связано с открытием и весьма обстоятельным изучением физиологического значения нейрональных факторов роста [23, 28, 50]. Сама концепция нейропротекции, весьма широко распространенная в неврологии, для фармаколога сравнительно мало понятна, поскольку нет четких критериев выделения нейропротекторов как класса (группы) лекарственных средств [36, 37]. В широком смысле слова нейропротекция подразумевает потенциальное уменьшение повреждения нервной ткани (мозга в первую очередь) вследствие воздействия различных агрессивных факторов внешней среды (интоксикации, инфекции, травмы, ишемии и т.д.).

С этих позиций громадное число фармакологических препаратов оказывает нейропротективное действие: наркотические средства, снотворные, нейролептики, транквилизаторы, седативные, ноотропы, витамины, антигипоксанты, антиоксиданты и др. Чаще всего в фармакологии понятие нейропротекции сводится к более конкретным особенностям действия фармакологических средств, которые включают в себя: 1) ноотропное (ноотропоподобное) действие, заключающееся в способности повышать устойчивость организма и специально центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга; 2) способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов; 3) восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках; 4) оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект; 5) прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов; 6) препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза). Наиболее близко к понятию нейропротекции имеют отношение два последних эффекта, которые, к сожалению, в настоящее время изучены недостаточно [1, 4, 36].

Перспективными нейропротекторами могут рассматриваться метаболические активаторы мозга и пептидные препараты. Синтетические препараты метаболического типа действия прочно вошли в современную фармакологию. Часто они квалифицируются как антигипоксанты (гипоксен, бемитил, амтизол, этомерзол, тримин), антиоксиданты (мексидол, препараты янтарной кислоты), психозенергизаторы (тонибрал, яктон, ладастен). Нейропептиды применяются в клинической фармакологии сравнительно недавно. Среди них следует выделить органопрепараты (церебролизин, кортексин), малые концентрации антител к биологически значимым эндогенным субстанциям (пропротен-100, тенотен) и синтетические пептиды (семакс, селанк, дельтаран, алапид, аргинин-вазопрессин, ноопепт, кортаген). Сравнительное изучение пептидных препаратов в эксперименте и клинических условиях показало их высокую нейропротективную активность [36, 37]. Пептиды оказались эффективными для устранения последствий длительной социальной изоляции, после активации систем стресса в раннем онтогенезе, при экспериментальной ишемии мозга (перевязка сонных артерий), после перенесенной черепно-мозговой травмы, при повышенной судорожной активности. В клинике кортексин, церебролизин, семакс и ноопепт были эффективны в постабстинентный период у больных

алкоголизмом, у тяжелых соматических больных с астеническим синдромом, после перенесенных черепно-мозговых травм, у детей с судорожным синдромом, после отравления нейротропными ядами, для ускоренной акклиматизации при быстрых изменениях климатических условий среды [6, 12, 13, 23, 37]. К сожалению, в отечественной медицине, в частности неврологии, имеется определенный крен в сторону использования зарубежных органопрепаратов, в частности, церебролизина, который получают из цельного мозга. Это происходит в силу сложившихся исторических традиций, поскольку до 1990-х гг. в России отсутствовали собственные препараты аналогичного действия. В настоящем исследовании приведено сравнение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина, а также нового пептидного препарата оригинальной структуры – кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro) – при разном способе их введения (системно и в желудочки мозга). Также оценена способность синтетического пептида ноопепта и органопрепарата кортексина устранять повреждение нервной ткани, вызванные введением в раннем онтогенезе активаторов центральных механизмов стресса (кортиколиберин, белки теплового шока). Объективизированное исследование на животных всегда помогает разобраться, насколько эффективны препараты с точки зрения фармакологической, а она в значительной степени отражает возможность использования препаратов в практической деятельности медицины.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И КОРТЕКСИНА

Как уже отмечалось выше, тканеспецифические биогенные стимуляторы получают из разных тканей и органов, в частности из хрящевой ткани – структум, румалон, артепарон, из ткани предстательной железы – раверон, из головного мозга – церебролизин, церебролизат, кортексин, из тимуса – тималин, тактивин, из костной ткани – остеогенон и т. д. Для этих препаратов характерно общее и относительно специфическое действие преимущественно на те органы, из которых они получены. Общее действие заключается в неспецифической активации обмена веществ. Таким же общеактивирующим действием обладают и некоторые тканенеспецифические препараты, получаемые из крови (солкосерил, актовегин), стекловидного тела, плаценты. Тканеспецифические стимуляторы применяют для активации обмена веществ в отдельных органах и тканях, например, препараты из хрящевой ткани используют при остеохондрозе, церебролизин и ему подобные препараты – в постинсультном периоде, при лечении травм головного мозга, раверон – для восстановления функции предстательной железы при ее травмировании или

после операций на ней, тималин, тактивин – для повышения иммунитета и т. д. Каждый препарат имеет свою область применения. Остановимся более подробно на препаратах, получаемых из ткани головного мозга, – кортексине и церебролизине.

Кортексин обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, их молекулярная масса не превышает 10 кДа, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным действием [15, 22, 26, 30, 32, 35]. Препарат повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [5, 15, 28, 29, 41, 42]. Благодаря своему нейропротективному действию кортексин также применяется в токсикологической и наркологической практике. Так, в частности, показано, что его использование ускоряет восстановление психической деятельности у больных с посттравматическим, алкогольным и, в частности, Корсаковским синдромом [8, 17, 22]. В работе О. С. Левина и М. М. Саговой [17] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано позитивное влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные функции. В результате обширных наблюдений установлено с высокой степенью достоверности, что на фоне стандартизированного лечения применение кортексина значимо улучшало психический и психологический статус, у пациентов возрастали показатели кратковременной и зрительной памяти при одновременном снижении депрессии и уровня тревожности [8]. Также применение кортексина у пациентов при тяжелых отравлениях психотропными ядами (острые алкогольные отравления составляют до 12% всех отравлений), на фоне общепринятых реанимационных методов позволяло достаточно быстро купировать коматозное состояние [23]. Работ по исследованию кортексина у больных алкоголизмом в период постабстинентного состояния сравнительно мало. В качестве примера можно привести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование кортексина в качестве антиастенического средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом [5, 38]. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность кортексина, который

проявлял антиастеническое, транквилизирующее и умеренное антидепрессантное действие у больных алкоголизмом. Кроме того, кортексина на 28% снижал мотивацию потребления алкоголя.

Сходным с кортексином действием обладает и церебролизин. Он является основным и наиболее успешным «детисшем» австрийской фирмы «EBEWE Pharma». Клинические испытания церебролизина успешно прошли еще в 1975 г. С этого времени он активно применяется в медицине, главным образом в неврологии. К настоящему времени доказан нейротрофический эффект церебролизина, убедительно продемонстрирована клиническая эффективность при ишемических заболеваниях мозга и деменциях [27]. Церебролизин (ферментативный гидролизат тканей мозга) представляет собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологические активные нейропептиды, молекулярная масса которых также не превышает 10 кДа. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, что проявляется в способности церебролизина к метаболической регуляции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, к оказанию нейропротекторного действия. Церебролизин рассматривают как ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в отличие от них в условиях периферического введения. Церебролизин стимулирует формирование синапсов, спрутинг дендритов и предотвращает активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза [44–46, 48, 49, 52].

Таким образом, полипептидные препараты кортексин и церебролизин обладают высокой фармакологической и клинической активностью. Ниже приведено исследование действия церебролизина, кортексина и кортагена при введении препаратов системно или в желудочки мозга. Посылкой исследования стало предположение, что действующие пептидные факторы, входящие в состав церебролизина и кортексина, проникают через гематоэнцефалический барьер и что их действие при системном введении и введении в мозг принципиально сходно.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОРТЕКСИНА, ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И КОРТАГЕНА ПРИ ИХ ВВЕДЕНИИ В ЖЕЛУДОЧКИ МОЗГА ИЛИ СИСТЕМНО

Опыты выполнены на крысах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Животных содержали в однополых группах при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22±2 °С.

Все поведенческие опыты проводили в осенне-зимний период.

С целью изучения центральных эффектов исследованных препаратов их вводили в боковой желудочек мозга через имплантированные в мозг канюли. Металлические направляющие канюль диаметром 200 мкм вживляли в левый желудочек мозга униполярно согласно следующим координатам: AP= 0,9 мм назад от брегмы, SD = 1,4 мм латерально от сагитального шва, H = 3,5 мм от поверхности черепа [51]. При внутрижелудочковом введении веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей. Исследовали по 3 дозы каждого соединения: 1, 10 и 100 мкг. Вещества растворяли непосредственно перед введением в физиологическом растворе. Для изучения возможности проникновения исследованных препаратов через гематоэнцефалический барьер их вводили системно (внутрибрюшинно) в дозе 1 мг/кг с дальнейшей оценкой в тех же поведенческих тестах, что и при введении препаратов в желудочки мозга.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «открытое поле».

Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытое поле» [21], представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см с 16 отверстиями (норками) диаметром 3 см каждая. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз: горизонтальную и вертикальную активность, груминг, заглядывание в норки, дефекацию, уринацию. Исследование в «открытом поле» дает общее представление о действии веществ, будь то активирующее или угнетающее действие, а также об особенностях этого действия в плане влияния на общую двигательную активность, исследовательскую активность, эмоциональность. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 2.

Кортексин оказывает умеренный активирующий эффект, проявляющийся в повышении горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, а также некоторое снижение их эмоциональности при введении максимальной дозы (100 мкг). В целом, дозозависимого эффекта при введении кортексина не наблюдали. Сходные закономерности наблюдали и при введении церебролизина, который умеренно активировал горизонтальную двигательную активность и снижал эмоциональность крыс. Следует отметить, что выраженность эффектов церебролизина была меньше в сравнении с аналогичным действием кортексина. Тетрапептид кортаген сходно с предыдущими препаратами оказывал активирующее действие на горизонтальную двигательную активность, причем его эффект максимально проявлялся при использовании минимальной (1 мкг) и максимальной (100 мкг) доз. На эмоциональность животных кортаген не влиял.

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в «открытом поле»

Препараты	Число пересеченных квадратов	Стойки	Заглядывание в норки	Груминг	Число болюсов дефекаций
<i>Введение в желудочки мозга</i>					
Физиологический раствор (контроль)	15,67±2,02	9,00±1,16	10,00±1,33	9,67±1,25	5,83±0,77
Кортексин 1 мкг	21,33±2,76	12,00±1,56	11,67±1,56	11,00±1,42	4,33±0,57
Кортексин 10 мкг	23,67±3,06*	11,33±1,46	11,67±1,56	12,00±1,56	4,00±0,53
Кортексин 100 мкг	20,33±2,63	11,00±1,42	11,67±1,56	11,00±1,42	3,33±0,44*
Физиологический раствор (контроль)	14,33±1,90	10,00±1,29	10,00±1,29	9,00±1,19	4,33±0,56
Церебролизин 1 мкг	17,33±2,30	10,33±1,34	10,00±1,29	10,00±1,33	3,67±0,47
Церебролизин 10 мкг	19,67±2,61*	12,00±1,56	11,67±1,51	9,67±1,28	3,33±0,43
Церебролизин 100 мкг	17,33±2,30	10,67±1,38	11,00±1,42	10,33±1,37	2,67±0,34*
Физиологический раствор (контроль)	14,00±1,81	12,00±1,56	10,33±1,37	10,00±1,29	3,67±0,49
Кортаген 1 мкг	19,33±2,50*	10,00±1,29	11,00±1,46	10,00±1,29	4,33±0,57
Кортаген 10 мкг	15,33±1,98	11,00±1,42	10,67±1,41	10,00±1,29	4,00±0,53
Кортаген 100 мкг	19,67±2,54*	10,00±1,29	11,00±1,46	11,00±1,42	4,57±0,61
<i>Введение внутривентрикулярно</i>					
Физиологический раствор (контроль)	25,40±3,33	8,80±1,14	3,60±0,47	4,00±0,52	2,20±0,29
Кортексин 1 мг/кг	38,25±5,01*	8,75±1,14	3,50±0,46	1,75±0,23*	1,00±0,12*
Церебролизин 1 мг/кг	35,60±4,62	13,60±1,77*	8,00±1,05*	6,00±0,79*	3,60±0,47*
Кортаген 1 мг/кг	26,20±3,43	6,60±0,86	3,60±0,47	2,00±0,26*	1,20±0,16*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к контролю.

При системном введении кортексин умеренно повышал горизонтальную активность при снижении груминговых реакций и эмоциональности. Церебролизин, напротив, не влияя на горизонтальную активность, увеличивал число стоек и заглядываний в норки (исследовательский компонент поведения) с умеренным повышением груминговых реакций. Кортаген умеренно снижал груминговые реакции и эмоциональность животных, не влияя на двигательную активность и исследовательское поведение крыс.

Таким образом, кортексин и церебролизин оказывают умеренное активирующее действие на двигательную и исследовательскую активность крыс при умеренном снижении их эмоциональности как при введении в желудочки мозга, так и при системном введении. Аналогичное действие кортагена проявляется лишь при внутривентрикулярном введении пептида. При системном его введении сохраняется лишь эффект снижения эмоциональности животных.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50x10 см и двух закрытых рукавов 50x10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в за-

крытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и выгладывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин. Данный тест используется для оценки противотревожных (анксиолитических) или тревожных (анксиогенных) свойств препаратов. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 3.

Кортексин оказывает анксиолитический эффект, что проявляется увеличением нахождения животных в открытых рукавах лабиринта и числа свешивания с его платформы. Наиболее выражен эффект в дозе 1 мкг. С увеличением дозы препарата анксиолитический эффект резко уменьшается. Умеренный анксиолитический эффект также наблюдали и при введении церебролизина. В отличие от кортексина этот эффект ступенчато увеличивался, максимально проявляясь в дозе 100 мкг. В сравнении с кортексином этот эффект был менее выражен. Кортаген выявил значимый анксиолитический эффект, который снижался по мере увеличения дозы пептида. Максимально выраженное противотревожное действие регистрировали при введении кортагена в дозе 1 мкг. В дозах 10 мкг и 100 мкг эффект достоверно снижался, хотя сохранял высокие значения.

При системном введении кортексин, напротив, существенно (более чем в 2 раза) уменьшал время пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта, снижал число свешиваний с платформы лабиринта

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Препараты	Время в открытых рукавах, с	Число свешиваний с платформы	Число выглядываний из закрытых рукавов
<i>Введение в желудочки мозга</i>			
Физиологический раствор (контроль)	8,33±1,09	1,00±0,13	0,00±0,00
Кортексин 1 мкг	24,33±3,19*	2,67±0,35*	0,00±0,00
Кортексин 10 мкг	9,00±1,18	1,67±0,22	0,33±0,04
Кортексин 100 мкг	14,00±1,84*	1,67±0,22	0,00±0,00
Физиологический раствор (контроль)	5,00±0,26	0,00±0,00	0,00±0,00
Церебролизин 1 мкг	4,00±0,52	0,00±0,00	0,00±0,00
Церебролизин 10 мкг	9,00±1,18*	1,00±0,13*	0,00±0,00
Церебролизин 100 мкг	17,00±2,23*	2,00±0,26*	0,50±0,07*
Физиологический раствор (контроль)	5,67±0,22	0,67±0,09	1,00±0,13
Кортаген 1 мкг	70,00±9,19**	2,00±0,26	6,50±0,85*
Кортаген 10 мкг	27,50±3,61*	2,00±0,26	1,50±0,20
Кортаген 100 мкг	15,00±1,97*	1,00±0,13	0,00±0,00
<i>Введение внутривенно</i>			
Физиологический раствор (контроль)	34,20±4,44	4,00±0,52	3,40±0,45
Кортексин 1 мг/кг	15,50±2,03*	2,25±0,29*	2,75±0,36*
Церебролизин 1 мг/кг	21,60±2,80*	4,00±0,52	3,80±0,49
Кортаген 1 мг/кг	31,20±4,09	4,40±0,58	5,20±0,67*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к контролю.

и число выглядываний из закрытых рукавов. Это указывает на анксиогенный (тревожный) эффект, характерный обычно для препаратов психоактивирующей направленности. Церебролизин оказывал сходный, но менее выраженный эффект, умеренно снижая время пребывания животного в открытых рукавах лабиринта. Кортаген при системном введении значимо не менял поведение крыс в лабиринте, за исключением одного показателя (число выглядываний из закрытых рукавов лабиринта, которое умеренно повышалось).

Таким образом, обнаружены различия в эффектах исследованных препаратов. Во-первых, при введении в желудочки мозга все они проявляли анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого различалась в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин. При системном введении кортексин и церебролизин (но не кортаген) проявляли анксиогенный эффект, причем по степени выраженности эффекта кортексин превышал церебролизин.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «чужак–резидент». Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте «чужак–резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [21]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое живот-

ное (чужака). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс. Тест «чужак–резидент» используется для оценки агрессивности, противотревожного действия, а также влияния на коммуникабельность (общительность). Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 4.

Кортексин в дозах 10 и 100 мкг вызывал умеренное снижение индивидуального поведения и общительности. Проявления агрессии возрастали, максимально после дозы 1 мкг, в дальнейшем с увеличением дозы препарата наблюдали дозозависимое снижение агрессивности животных. Поведение защиты имело сходный характер. Церебролизин выявил сходные с кортексином тенденции, умеренно снижая индивидуальное и коммуникативное поведение при введении препарата в дозах 10 и 100 мкг. Отличием явилось отсутствие возрастания агрессивности при введении препарата, хотя защитное поведение возрастало в 2 раза при использовании дозы препарата 1 мкг. Кортаген также умеренно снижал индивидуальное поведение крыс, но только в дозе 100 мкг. Коммуникативное поведение резко угнеталось при использовании доз 10 мкг и 100 мкг. При этом снижалось и агрессивное, и защитное поведение.

При системном введении кортексин, напротив, активировал индивидуальное поведение и повышал

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «чужак-резидент»

Препараты	Индивидуальное поведение	Коммуникативное поведение	Проявление агрессии	Защитное поведение
<i>Введение в желудочки мозга</i>				
Физиологический раствор (контроль)	39,00±5,07	38,33±4,98	1,67±0,22	1,67±0,09
Кортексин 1 мкг	42,67±5,55	38,67±5,03	3,67±0,48*	5,67±0,74*
Кортексин 10 мкг	25,00±3,25*	11,33±1,47*	0,33±0,04*	1,67±0,22
Кортексин 100 мкг	22,33±2,90*	12,00±1,56*	0,00±0,00*	2,00±0,26
Физиологический раствор (контроль)	44,50±5,79	42,60±5,79	0,50±0,07	2,50±0,33
Церебролизин 1 мкг	40,67±5,29	39,67±5,16	1,33±0,17	4,33±0,56*
Церебролизин 10 мкг	26,67±3,47*	22,00±2,86*	0,00±0,00	1,00±0,13
Церебролизин 100 мкг	24,67±3,21*	25,33±3,29*	0,00±0,00	0,33±0,04
Физиологический раствор (контроль)	37,00±4,81	38,67±5,03	2,67±0,35	1,67±0,22
Кортаген 1 мкг	33,67±4,38	35,33±4,59	2,33±0,30	2,67±0,35
Кортаген 10 мкг	34,33±4,46	1,67±0,22**	1,60±0,22	1,00±0,13
Кортаген 100 мкг	25,67±3,34*	0,67±0,09**	0,54±0,09*	0,00±0,00*
<i>Введение внутривенно</i>				
Физиологический раствор (контроль)	36,80±4,83	15,50±2,03	0,20±0,03	1,00±0,12
Кортексин 1 мг/кг	59,40±7,71*	13,60±1,78	1,50±0,20*	1,00±0,12
Церебролизин 1 мг/кг	35,40±4,59	21,60±2,83	0,20±0,03	0,00±0,00*
Кортаген 1 мг/кг	52,80±6,85*	15,80±2,07	2,00±0,26*	0,20±0,03*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю.

проявление агрессии у крыс. Другие показатели при этом не менялись. Церебролизин не влиял на все исследованные показатели, резко снижая защитное поведение. Кортаген активировал индивидуальное поведение, повышал агрессивность животных и снижал защитное поведение.

Таким образом, отмечается определенное сходство в действии исследованных препаратов. Оно проявлялось в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения при внутримозговом и его повышении при системном введении препаратов. Важно подчеркнуть, что и кортексин, и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, а кортаген – только агрессивность, снижая защитное поведение. Это указывает на их психоактивирующее действие.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте Порсолта. Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [53] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой температурой 27 ± 1 °С. Животное помещают в цилиндр на 6 мин, регистрируют время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривают как антидепрессантный эффект. Тест Порсолта направлен на выявление антидепрессан-

тных свойств веществ. В настоящем исследовании оценивали поведение крыс только при системном введении пептидных препаратов, поскольку у животных с вживленными в мозг канюлями не представляется возможным оценить данный тип поведения из-за высокой вероятности попадания воды в канюли (табл. 5).

Видно, что действие кортексина не отличается от контроля. Церебролизин резко снижает время пассивного плавания и соответственно повышает время иммобилизации. Это указывает на его депрессантное действие (обездвиженность, оцепенение). Кортаген умеренно повышает время иммобилизации.

Таким образом, заслуживает внимание два эффекта в описанном тесте: отсутствие антидепрессантного действия у кортексина и кортагена и наличие у церебролизина депрессантного действия (обездвиженность).

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса. Самостимуляция латерального гипоталамуса используется для оценки подкрепляющих свойств веществ, выявления психоактивирующей направленности действия и влияния на механизмы мотивационного поведения. Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического

Влияние пептидных препаратов при системном введении на поведение крыс в тесте Порсолта

Препараты	Время активного плавания, с	Время пассивного плавания, с	Время иммобилизации, с
Физиологический раствор (контроль)	90,30±11,83	232,50±30,46	39,80±5,17
Кортексин	97,90±12,71	241,50±31,64	24,85±3,26
Церебролизин	104,64±13,58	83,98±11,00*	179,44±23,51*
Кортаген	82,56±10,82	203,30±26,63	80,68±10,47*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к контролю.

прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25–0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагитального шва, H = 8,4 мм от поверхности черепа [51]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировались на микроразъеме, который фиксировался на черепе самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, 1 мс, 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [16], который является удобным дополнительным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 6. Видно, что введение физиологического раствора в желудочки мозга практически не меняет частоты самостимуляции гипоталамуса. Кортексин в дозах 1 мкг и 10 мкг не влияет, а в дозе 100 мкг существенно (+41%) повышает подкрепляющие свойства электрической стимуляции гипоталамуса. Менее выраженными свойствами подкрепления обладает и церебролизин, при этом его максимальный подкрепляющий эффект (+27%) проявляется в дозе 10 мкг. Такую же активизирующую направленность выявил и кортаген с максимумом стимуляции (+30%) при введении в дозе 100 мкг. При системном введении кортексин умеренно (+23%) активизирует подкрепля-

ющую систему мозга. Церебролизин и кортаген не меняют частоту нажатий на педаль для получения электрического подкрепления.

Таким образом, все исследованные вещества при введении в желудочки мозга оказывают психоактивирующее действие на системы мозгового подкрепления. Этот эффект развивается при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявляется у кортексина и кортагена в дозах 100 мкг, у церебролизина – 10 мкг. При системном введении умеренный психоактивирующий эффект выявлен только у кортексина. Вместе с тем, отсутствие или невыраженность психоактивирующего действия при введении веществ в других дозах указывает на типичный эффект пептидных препаратов, которые, как правило, работают строго в определенном диапазоне доз, характерном для конкретного пептида [3].

Нейротрофическая терапия и нейропротекция. Основные фармакологические эффекты церебролизина, кортексина и кортагена в настоящее время рассматриваются с позиции концепции нейротрофической терапии и концепции нейропротекции [23, 28, 29, 36]. На основании клинического и экспериментального опыта лечения различных форм неврологических расстройств можно выделить несколько основных звеньев патогенеза типовых расстройств центральной нервной системы, на которые следует направлять усилия фармакотерапевтического воздействия:

- вазоактивную терапию, обеспечивающую функционально необходимый метаболизм в тканях мозга;
- компенсаторную (заместительную) терапию, направленную на ликвидацию медиаторного дефицита в поврежденных структурах мозга;
- нейропротективную терапию, направленную на поддержание жизнеспособности нейронов и их пластичности.

Соответственно, достаточно велик перечень основных лекарственных средств, используемых в соответствии с тактикой лечения конкретного заболевания. Современные подходы терапии деменций в широком понимании, сосудистых расстройств, последствий мозговых травм включают, в первую оче-

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин (%)		Коэффициент рассогласования	
	до введения	после введения	до введения	после введения
<i>Введение в желудочки мозга</i>				
Физиологический раствор (контроль)	175,5±18,1 (100±10)	170,7±17,4 (98±10)	0,59±0,05	0,57±0,05
Кортексин 1 мкг	161,0±15,9 (100±10)	150,2±25,1 (93±17)	0,54±0,06	0,64±0,04
Кортексин 10 мкг	193,2±18,8 (100±9)	204,0±22,2 (106±11)	0,55±0,05	0,55±0,06
Кортексин 100 мкг	209,3±22,9 (100±11)	295,1±26,2* (141±9)	0,54±0,04	0,45±0,05
Церебролизин 1 мкг	184,0±26,7 (100±14)	208,8±21,5 (114±9)	0,58±0,06	0,45±0,03
Церебролизин 10 мкг	220,8±21,2 (100±10)	280,2±14,2* (127±5)	0,56±0,03	0,35±0,02
Церебролизин 100 мкг	239,2±15,6 (100±7)	270,5±19,3 (113±5)	0,55±0,04	0,46±0,04
Кортаген 1 мкг	159,0±18,1 (100±11)	171,2±20,4 (108±10)	0,48±0,03	0,49±0,02
Кортаген 10 мкг	189,6±28,1 (100±14)	226,1±29,6 (119±11)	0,49±0,05	0,47±0,04
Кортаген 100 мкг	208,0±26,7 (100±13)	270,4±26,4* (130±9)	0,47±0,03	0,38±0,04
<i>Введение внутривенно</i>				
Физиологический раствор (контроль)	201,5±20,1 (100±10)	204,7±21,4 (101±9)	0,59±0,05	0,57±0,05
Кортексин 1 мг/кг	183,0±25,2 (100±6)	225,1±24,7* (123±11)	0,73±0,05	0,68±0,04
Церебролизин 1 мг/кг	184,0±26,7 (100±14)	193,7±21,5 (105±8)	0,56±0,06	0,52±0,03
Кортаген 1 мг/кг	264,0±18,1 (100±7)	284,1±20,4 (108±7)	0,36±0,03	0,29±0,02

Примечание. *p<0,05 по отношению к показателям до введения вещества.

редь, торможение активности ацетилхолинэстеразы и поддержание необходимого медиаторного контроля работы нервной клетки. Значительное применение получили средства ограничения синтеза, дислокации и агрегации бета-амилоидных пептидов в нейрональной ткани, а также использование антиоксидантной терапии (ингибиторы циклооксигеназы и витамин E) для коррекции оксидантного стресса [11, 18, 29, 49].

Начиная с 1970-х гг., утверждается новое представление о терапевтическом потенциале нейротрофических полипептидов и создании на их основе эффективных лечебных препаратов нового уровня. Выявление трофического действия ростового фактора нервов (NGF) послужило основанием для изучения его роли в терапии деменций Альцгеймеровского типа. Экспериментальные исследования, продолженные затем в ограниченной форме в клинике, показали, что внутривенное введение NGF предотвращает атрофию холинергических нейронов после аксонотомии или снижает ассоциированные с

возрастом нарушения когнитивной функции животных. Испытания на пациентах выявили некоторый позитивный эффект внутривенного введения нейротрофического фактора. Однако наличие побочных эффектов в его действии стало лимитирующим аргументом такой терапии [50]. И все же эти исследования заложили основу идеи о возможности применения нейротрофических полипептидов для лечения нейродегенеративных расстройств.

Ростовые факторы относятся к физиологически значимым полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом мозге нейротрофическим ростовым факторам принадлежит особая роль в защите и репарации нейрональных структур при ишемических и травматических повреждениях. Это положение базируется на информации о специфическом регионарном синтезе ростовых и нейротрофических факторов в мозге, доставкой по аксонам в соседние регионы и колокализации сопряженных с их эффектами рецеп-

торов. Клинические данные последнего десятилетия выявили несколько звеньев нейродегенеративного процесса, сопутствующих развитию болезни Альцгеймера и других форм деменций. При этом оказывается важным дополнение клинических наблюдений разнообразными экспериментальными исследованиями, в первую очередь данными молекулярных и клеточных работ.

Открытие и продолжающиеся интенсивные исследования нейротрофических ростовых факторов побудили к развитию новой стратегии пептидургической, или нейротрофной терапии сосудистых и дегенеративных патологий мозга с помощью таких препаратов, как церебролизин и кортексин.

Как уже отмечалось выше, церебролизин представляет собой сбалансированную смесь пептидов и аминокислот. Получаемый из мозга свиней путем специализированной ферментативной обработки препарат включает около 15% пептидов с низкой молекулярной массой (до 10 кДа) и набор основных аминокислот. Эти олигопептиды проявляют действие, сходное с эффектами нейротрофических факторов. Принято считать, что, благодаря уникальному природному набору активных субстанций, церебролизин воздействует на различные «мишени» нейрональных структур и, соответственно, корректирует различные звенья патологического процесса в мозге. В результате сложного взаимодействия комплекса факторов, входящих в состав церебролизина, с нейрональными структурами может быть достигнута нейротрофическая стимуляция различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы.

Церебролизин был испытан на группе здоровых добровольцев, подвергнутых гипервентиляции (в качестве модели транзиторной ишемии мозга). Дозы от 10 до 50 мл препарата, вводимые в течение 10 дней, вызывали изменения ЭЭГ и показателей кратковременной памяти, однако эти изменения не были существенны для здоровья испытуемых. Большие дозы церебролизина вызывали некоторое понижение артериального давления [48]. Исследования, проведенные на здоровых людях с однократным использованием пероральной формы церебролизина, выявили усиление альфа- и некоторое снижение дельта-активности ЭЭГ, а также улучшение показателей памяти, идентифицируемые по шкале ADAS-cog. Максимальные эффекты обнаруживались в интервале 1–6 ч после приема 30 мл церебролизина [45, 46]. Более ранние исследования на здоровых добровольцах с препаратом церебролизина FPF 1070 были выполнены японскими клиницистами при однократном и многократном его введении [52].

Аналогичные свойства описаны и для кортексина [7, 18, 29]. Церебропротекторное действие кортексина проявляется в снижении цитотоксического отека

мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и уменьшении токсических эффектов нейротропных веществ. При нарушении когнитивных функций препарат улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряя восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [29, 35]. При этом, стимулируя процессы умственной деятельности, кортексин не оказывает избыточного активирующего влияния. Кроме того, кортексин обладает мощным нейротрофическим эффектом, вследствие чего используется в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы). Клинические испытания доказали, что кортексин оказывает прямое положительное воздействие на многие функции головного мозга и метаболические процессы, протекающие в нём, а также опосредованное влияние на состояние организма в целом, прежде всего, путем улучшения качества жизни всех категорий больных [5, 19, 33, 34].

Проведенное экспериментальное исследование показало, что при введении исследованных соединений (кортексин, церебролизин и кортаген) в желудочки мозга отмечается четко выраженный эффект преимущественно психоактивирующей направленности. В тесте приподнятого крестообразного лабиринта обнаружены различия в эффектах исследованных препаратов. Во-первых, все они проявляли анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого различалась в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин (вещества расположены в порядке убывания активности). Во-вторых, для кортагена выявлен максимальный эффект при его введении в дозе 1 мкг, эффект уменьшался с увеличением дозы. В тесте «чужак–резидент» отмечается определенное сходство в действии всех исследованных препаратов. Оно проявляется в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения. Различия заключаются в том, что кортексин и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, а кортаген снижал последнюю. В тесте влияния на самостимуляцию латерального гипоталамуса все исследованные вещества оказывают психоактивирующее действие на системы мозгового подкрепления. Этот эффект развивается при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявляется у кортексина и кортагена в дозах 100 мкг, у церебролизина – 10 мкг.

При системном введении направленность действия исследованных препаратов в целом сохранялась, за небольшим исключением. Так, в тесте «открытое поле» кортексин и церебролизин проявили умеренно выраженное активирующее поведение действие, а

синтетический пептид кортаген слабо угнетал поведение, в основном исследовательский и эмоциональный его компоненты. В приподнятом крестообразном лабиринте два из исследованных препаратов (кортексин и церебролизин) проявляли анксиогенное (тревожное) действие, при этом по активности кортексин был сильнее церебролизина. Наличие этого эффекта указывает на вероятность психостимулирующих свойств препаратов. Пептид кортаген в данном тесте не выявил активности. В тесте «чужак–резидент» два из изученных препаратов (кортексин и кортаген) проявили сходное влияние на поведение животных. Они активировали индивидуальное поведение крыс и умеренно повышали их агрессивность. Это также указывает на психоактивирующее действие препаратов. Важно подчеркнуть, что степень выраженности влияния препаратов на поведение была сходной. Церебролизин в данном тесте был неактивен. В тесте Порсолта кортексин и кортаген не проявляли антидепрессантной активности, а церебролизин, напротив, выявлял депрессантное действие (обездвиженность). В тесте самостимуляции гипоталамуса среди исследованных соединений выделяется кортексин, который обладает свойствами активировать положительную подкрепляющую систему мозга и оказывать умеренное психостимулирующее действие.

Таким образом, можно отметить сходство в действии исследованных препаратов при введении в желудочки мозга или системно. В целом, как уже отмечалось, это действие носит психоактивирующую направленность. По совокупности тестов можно отметить следующую закономерность: наиболее активным препаратом являлся кортексин. В меньшей степени были активны препараты кортаген и церебролизин. Поскольку кортексин и церебролизин уже используются в клинической практике, синтетический пептид кортаген можно рассматривать как перспективный препарат, обладающий психотропной активностью.

Однако нельзя не заметить, что ряд эффектов у изученных препаратов при введении в желудочки мозга или системно не совпадает. Можно назвать два наиболее ярких примера. Так, при приведении в мозг вещества проявляли преимущественно анксиолитическое (противотревожное) действие, тогда как при системном введении у них отмечали анксиогенный (тревожный) эффект. Также, в отличие от внутрижелудочкового введения, когда отмечали выраженную активацию поведения, при системном введении кортаген умеренно угнетал поведение. Эти факты наиболее любопытны и не совсем ясны для объяснения. Они требуют дополнительного более обстоятельного изучения.

Полученные экспериментальные данные вполне укладываются в рамки концепции нейропротек-

тивного действия полипептидных (церебролизин, кортексин) и олигопептидных препаратов. Мы специально останавливались на некоторых спорных позициях данной концепции в начале статьи. Важно отметить, что органопрепараты (кортексин, в частности) клинически проявляют большую эффективность, чем синтетические нейропептиды, хотя в эксперименте по отдельным видам активности синтетические пептиды зачастую превышают соответствующую активность органопрепаратов. Кроме того, для препаратов метаболического действия отмечен эффект индивидуальной чувствительности к лечению, когда приблизительно половина пациентов ярко реагировала на применение препарата, а вторая половина реагировала минимальным улучшением [5, 38]. Таким образом, пептидные нейропротекторы могут рассматриваться как перспективные средства для лечения многих заболеваний центральной нервной системы, где ведущими патогенетическими факторами является нейрональная дегенерация и снижение метаболического статуса нервных клеток.

Заключение. Пептидные препараты кортексин, церебролизин и кортаген обладают психотропной активностью при введении как системно, так и в желудочки мозга (центрально) крысам. Эта активность заключается в психоактивирующем и противотревожном действии пептидов. При введении пептидов в желудочки мозга крыс отмечается четко выраженный эффект преимущественно психоактивирующей направленности. При этом действие синтетического пептида кортагена отличается от эффектов кортексина и церебролизина: полипептидные препараты проявляют умеренно выраженное активирующее поведение действие, а синтетический пептид слабо угнетает поведение, в основном исследовательский и эмоциональный его компоненты. У крыс при введении в желудочки мозга все пептидные препараты проявляют анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого разнится в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин (вещества расположены в порядке убывания активности). При этом для кортагена отмечена тенденция уменьшения эффекта с увеличением дозы. При системном введении два из изученных препаратов (кортексин и кортаген) активировали индивидуальное поведение крыс и умеренно повышали их агрессивность, что указывает на психоактивирующее действие препаратов. Степень выраженности влияния препаратов на поведение была сходной. При системном введении изученные пептиды не проявляли антидепрессантной активности, а церебролизин, наоборот, выявлял депрессантный эффект (обездвиженность). Наибольшей способностью активировать подкрепляющие системы мозга крыс обладает кортексин, который оказывают умеренное психостиму-

лирующее действие. По совокупности полученных эффектов наиболее активным препаратом являются кортексин, менее активными – кортаген и церебролизин.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ МОДУЛЯЦИИ СИСТЕМ СТРЕССА-АНТИСТРЕССА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Исследования с помощью нейротоксина 6-гидроксидофамина, вводимого в пренатальный и постнатальный периоды крысам, позволили выделить «критические» периоды в формировании подкрепляющих систем мозга. У крыс таковыми оказались третий триместр беременности и период до 17-го дня постнатального развития [39, 40]. С точки зрения формирования подкрепляющих систем мозга наиболее уязвим период раннего постнатального развития (у крыс – до 10-го дня жизни). Было показано [20], что нарушение формирования дофаминергической системы мозга введением 6-гидроксидофамина в этот период не полностью компенсируется у взрослых половозрелых животных. При этом отмечено, что имеются значительные половые различия в формировании дофаминзависимых форм поведения у крыс. Оказалось, что самки крыс в большей степени, чем самцы, чувствительны к воздействию 6-гидроксидофамина в пренатальный период. При этом у самок в большей степени страдают эмоциональные, а у самцов – двигательные формы дофаминзависимого поведения [20, 40]. Аналогичные результаты были получены при введении нейротоксинов, избирательно нарушающих обмен серотонина, в частности, 5,7-дигидроксиทริปтамина [10]. Эти данные послужили отправной точкой для изучения отсроченных эффектов кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона – КРГ), активирующего систему стресса, и антистрессорных белков теплового шока 70 кДа (БТШ-70), вводимых в ранний постнатальный период крысам.

Целью настоящего раздела исследования явилось сравнительное изучение влияния пептидных препаратов ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде.

Опыты выполнены на крысах самцах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей. Всем животным в возрасте 4, 10, 17 дней (до формирования гематоэнцефалического барьера) внутривенно однократно вводили 0,5-1,0-2,0 мг/крысу КРГ (Sigma, США) или 5, 10, 20 мг/крысу БТШ-70 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Животных содержали в однополых группах в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях

инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90–100 дней в осенне-зимний период. Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде (4-й день постнатального развития), оценивали с использованием 5 поведенческих методик: «открытого поля», приподнятого крестообразного лабиринта (оценка анксиолитических свойств), метода «чужак–резидент» (оценка агрессивности и защитного поведения), теста Порсолта (оценка антидепрессантных свойств) и ротационного поведения. Для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения использовали дипептид ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина; ГВС-111), обладающий ноотропными свойствами [24, 25], и кортексин, представляющий полипептидный органопрепарат с ноотропной, противосудорожной и цитопротекторной активностью [23, 28, 29]. Вещества вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно за 30–40 мин до тестирования животных.

В морфологических исследованиях головной мозг крыс в возрасте 4 мес через 3 мин после декапитации фиксировали в 9%-м растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов. Производили ленточные серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости от лобного полюса правого полушария до рострального отдела моста. Шаг лезвия бритвы составлял 8 мкм, для последующей съемки на CCD Camera (320 KPixel) через микроскоп Laboval – 5 мкм. Расстояние среза от лобного полюса полушария определяли по количеству серийных срезов. Вычисляли среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Срезы в гистологических микропрепаратах окрашивали гематоксилином-эозином и по Нисслю. Составление блоков иллюстраций производили с помощью программы Microsoft Windows XP [9].

Поведенческие последствия активации системы стресса-антистресса в раннем онтогенезе. КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития (0,5 мг/крысу), умеренно снижал горизонтальную и вертикальную двигательную активность, число актов груминга и эмоциональность самцов крыс. У самок КРГ снижал горизонтальную и исследовательскую (число заглядываний в норки) активность и умеренно повышал вертикальную активность и эмоциональность. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития (1 мг/крысу) двигательная и исследовательская активность животных (самцов и самок) не менялась, у самцов снижалось число грумингов и показатели эмоциональности. Сходная закономер-

ность для самцов сохранилась и после введения КРГ (2 мкг/крысу) на 17-й день постнатального развития. У самок при этом резко снижалась горизонтальная двигательная активность при неизменных остальных показателях поведения. БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, снижал все исследованные показатели двигательного, исследовательского и эмоционального поведения только у самок, практически не меняя их у самцов. После введения БТШ-70 на 10-й день постнатального развития у всех животных (самцов и самок) горизонтальная двигательная активность не менялась, но резко снижались показатели груминга и эмоциональности. Аналогичная закономерность сохранилась для самцов и после введения БТШ-70 на 17-й день жизни. У самок, сходно с действием КРГ, при этом снижались показатели горизонтальной двигательной и исследовательской активности, а также повышалась эмоциональность.

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют сходным образом на горизонтальную двигательную активность (в основном угнетая ее), причем тормозный эффект обоих агентов был выраженнее у самок. Показатели эмоциональности у самцов, как правило, снижались, у самок – возрастали. После введения КРГ груминг снижался у самцов и не менялся у самок, после введения БТШ-70 – снижался у животных обоего пола.

В тесте «чужак–резидент» КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, повышал показатели индивидуального поведения и снижал агрессивность у самцов, однако у самок снижал индивидуальное поведение при возрастании общительности. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития у животных обоего пола (самцов и самок) снижались показатели индивидуального поведения с растормаживанием общительности (коммуникативного поведения). Аналогичный эффект отмечен только для самцов при введении КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, двукратно повышал показатели индивидуального поведения у самцов с угнетением общительности и полной блокадой агрессивности, показатели защитного поведения при этом умеренно возрастали. У самок никаких значимых отличий не было обнаружено. При введении на 10-й день постнатального развития БТШ-70 оказывал эффект, сходный с действием КРГ, у животных обоего пола: снижал показатели индивидуального поведения, повышал общительность, у самцов умеренно активировал агрессивность. Эта закономерность сохранилась для самцов после введения БТШ-70 на 17-й день постнатального развития. Показатели поведения у самок в данном тесте не менялись.

Таким образом, оба исследованных препарата (КРГ и БТШ-70) в целом снижали показатели ин-

дивидуального поведения и растормаживали общительность (коммуникативность), в большей степени у самок. У самцов, кроме этого, отмечали умеренные колебания агрессивности (от понижения и блокады до проявления отдельных актов агрессии).

В приподнятом крестообразном лабиринте КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, оказывал умеренный анксиолитический эффект у самцов и анксиогенное действие у самок. Это проявлялось в первом случае увеличением, а во втором уменьшением времени пребывания в освещенных рукавах лабиринта. Напротив, при введении КРГ на 10-й день постнатального развития отмечали анксиогенный эффект у самцов и анксиолитический у самок. То же самое повторилось при введении КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70, вводимый на 4-й, 10-й и 17-й дни жизни животных, оказывал однонаправленное анксиолитическое действие, в разной степени увеличивая время пребывания в освещенных рукавах лабиринта и число выгладываний из темных рукавов.

Таким образом, если КРГ оказывает как анксиолитическое, так и анксиогенное действие, то БТШ-70 независимо от сроков введения в ранний постнатальный период стабильно воспроизводит выраженный анксиолитический (противотревожный) эффект.

В тесте Порсолта, выявляющем депрессивность, КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, уменьшал время иммобилизации только самцов при введении на 4-й день постнатального развития. У самок время иммобилизации увеличивалось, если КРГ вводили на 4-й, 10-й или 17-й день жизни. Параллельно возрастало время пассивного плавания, что было наиболее заметно после введения КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70 повышал время иммобилизации у самцов после его введения во все три исследованных срока (4-й, 7-й и 17-й дни) и умеренно снижал данный показатель у самок после введения БТШ-70 на 10-й и 17-й дни постнатального развития.

Таким образом, у самцов и самок отмечены разнонаправленные изменения в эмоциональном состоянии под влиянием КРГ и БТШ-70: КРГ снижал депрессивность у самцов, но повышал ее у самок, БТШ-70 умеренно повышал депрессивность у самцов и снижал ее у самок.

В ротометре контрольные крысы демонстрировали отсутствие предпочтения вращения вправо или влево. КРГ повышал число левых вращений только у самцов, умеренно снижая показатель стереотипии. Эти данные наиболее наглядно отмечены при введении КРГ на 4-й и 10-й дни постнатального развития. БТШ-70, напротив, снижал число левых вращений только у самок после введения препарата на 4-й день жизни. Величина ротаций при этом снижалась пре-

имущественно у самцов (введение БТШ-70 на 4-й и 17-й дни постнатального развития).

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют разнонаправленно на ротационное поведение крыс: КРГ несколько его усиливает, а БТШ-70 ослабляет, при этом в первом случае более чувствительны самцы, во втором – самки. Оба препарата слабо влияют на показатели стереотипии, умеренно уменьшая ее преимущественно у самцов.

Морфологические исследования надпочечников и мозга крыс. В надпочечниках крыс, получавших КРГ, определялись признаки хронического стресса, косвенно свидетельствующие о напряженной выработке глюкокортикоидов: делипоидизация эндоринцитов пучковой зоны в сочетании с явлениями гиперплазии тканей наружных участков коркового вещества. В срезах головного мозга этих животных определялись слабо выраженный спазм некоторых артериол и неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием в части полей зрения венозного полнокровия. Наружная оболочка некоторых венозных сосудов у крыс этой группы была несколько утолщена и содержала созревающие фибробласты, вблизи наружной оболочки единичных венул определялись немногочисленные глыбки гемосидерина, что свидетельствовало о хроническом венозном полнокровии. При воздействии БТШ-70 в срезах головного мозга крыс, наоборот, определялось неравномерное кровенаполнение сосудов, с преобладанием венозного малокровия.

Структура нейроглиальных комплексов черной субстанции и вентральной области покрышки при воздействии КРГ и БТШ-70. Относительное количество (плотность) нейронов черной субстанции (ЧС) и вентральной области покрышки (ВОП), основных образований мезолимбической дофаминергической системы мозга, при воздействии КРГ в сравнении с их количеством у интактных крыс не изменилось (рис. 1а, б). Объем нейронов ЧС и ВОП был увеличен соответственно в 1,55 и 1,43 раза. Ядра выглядели несколько отечными, но увеличение объема тел нейронов, было обусловлено увеличением объема их цитоплазмы (соответственно в 1,41 и 1,37 раза). Всю площадь цитоплазмы тел большей части нейронов занимала базофильная зернистость – «субстанция Ниссля». Статистически значимое увеличение объема цитоплазмы нейронов в сочетании с наличием в ней выраженной базофильной зернистости, определяемой при окрашивании по Нисслию, свидетельствует о гипертрофии белоксинтетического аппарата нейронов и, вероятнее всего, – об усилении выработки дофамина [39]. Вакуольная дистрофия определялась у единичных нейронов, что может быть следствием определенного расстройства

гемоциркуляции и усиления функциональной активности нейронов.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии КРГ возросла в среднем в 1,85 и 1,63 раза соответственно, преимущественно за счет астроцитов, которые в отдельных случаях располагались в виде небольших клеточных групп. Среднее глиальное расстояние уменьшилось в среднем в 2,05 и 1,70 раза. Следовательно, умеренно выраженные увеличение глиальной плотности в ЧС и ВОП при воздействии КРГ и уменьшение расстояния между телами нейронов и нейроглиоцитами является защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, которая путем восполнения рибосомальной РНК и аминокислот у нейронов (по Л.З. Певзнеру) обуславливает гипертрофию белоксинтетического аппарата цитоплазмы нейронов и отсутствие их выраженных дистрофических изменений. Эти признаки напряжения функций нейроглиальных комплексов ЧС и ВОП объясняют повышение концентрации дофамина в структурах головного мозга [39].

Относительное количество (плотность) нейронов ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 в сравнении с их количеством у интактных крыс значительно уменьшилось (в 2,88 и 2,60 раза соответственно) за счет гибели большей части клеток – определялись многочисленные «клетки-тени». Оставшаяся часть нейронов характеризовалась признаками вакуольной дистрофии (рис. 1в, г). Дистрофия и гибель большей части нейронов при воздействии БТШ-70 могла быть связана с нарушениями синтеза, высвобождения дофамина и ишемией нейронов вследствие нарушения гемоциркуляции.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 возросла в среднем в 2,05 и 2,02 раза соответственно, причем преимущественно за счет олигодендроцитов, которые часто располагались в виде небольших клеточных групп вблизи погибших и дистрофически измененных нейронов; многие из них являлись нейронофагами. Среднее глиальное расстояние в ЧС и ВОП уменьшилось более чем в 3,2 раза. Вблизи некоторых тел погибших нейронов определялись макрофаги (микроглиоциты). Следовательно, выраженное увеличение глиальной плотности в сочетании с уменьшением глиального расстояния и привлечением микроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 является защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, обусловившей резорбцию некротизированных тел (и, по-видимому, части отростков) нейронов и поддержание жизнеспособности оставшейся части дистрофически измененных нейронов.

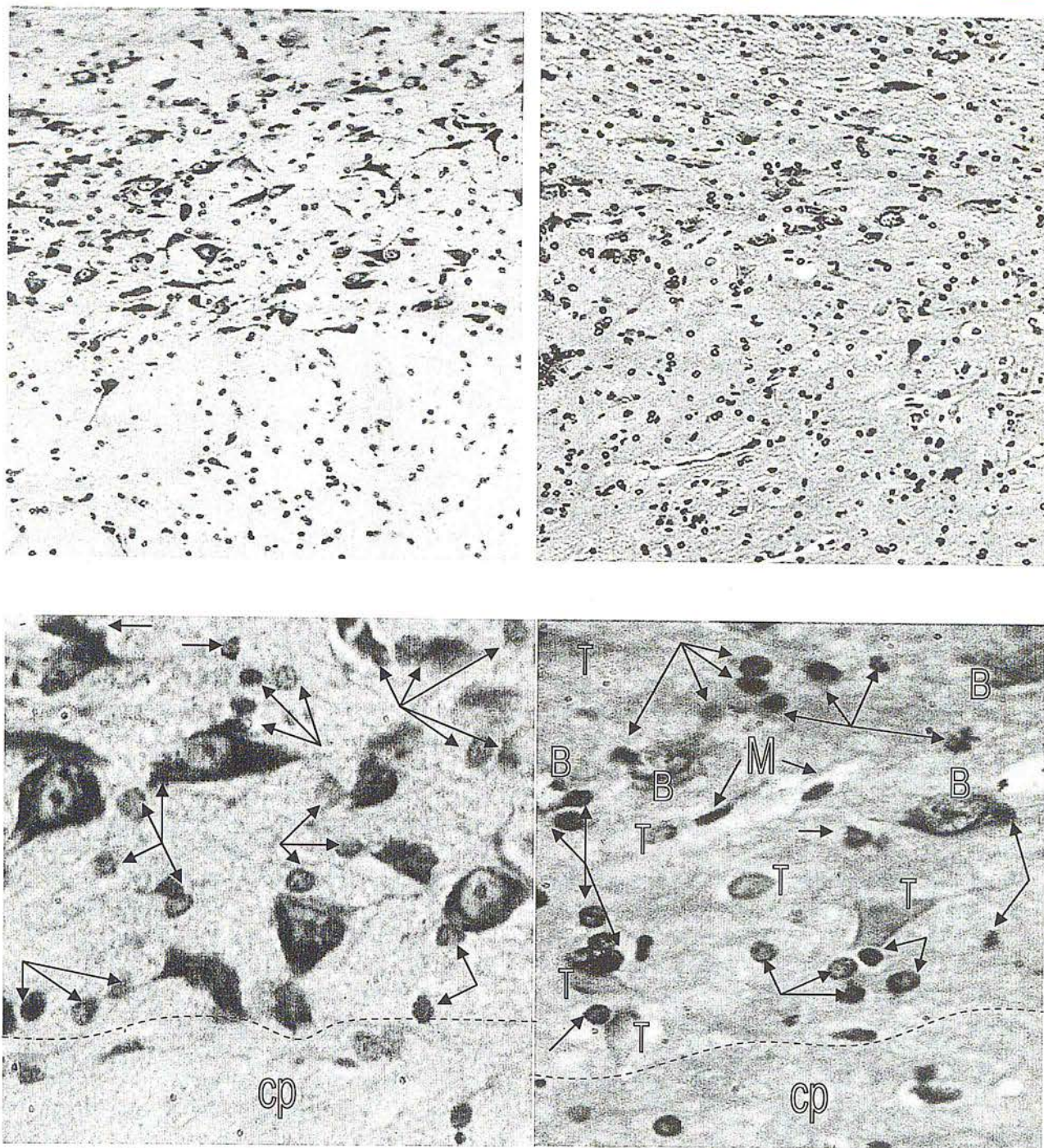


Рис. 1. Изменения нейроглиальных комплексов компактной части черной субстанции крысы при воздействии кортиколиберина (а, б) и белков теплового шока 70 кДа (в, г).

Окраска по Ниссля (а, б) и гематоксилином-эозином (в, г). Ув. $\times 150$ (а, в) и $\times 600$: площадь – $100 \mu\text{м}^2$ (б, г).
 Обозначения: Т – тневидные нейроны; В – вакуольная дистрофия нейронов, М – микроглиоциты (нейральные макрофаги);
 стрелки – нейроглиоциты

Важно отметить, что подобные изменения наблюдаются и при исследовании структуры нейроглиальных комплексов поясных центров. Так, при воздействии КРГ определялась выраженная вакуольная дистрофия и гибель части нейронов компактноклеточного слоя и крупноклеточного слоя поясных полей. Относительное количество (плотность) нейронов, не имевших выраженных признаков

дистрофии, соответственно, статистически значимо уменьшилось (рис. 2). Кратность уменьшения относительного количества слабо измененных нейронов была большей в подлимбическом поле (4,97 раза), меньшей – во 2-ом поясном поле (2,11 раза), 1-м поясном поле (2,16 раза) и гранулярном поле (1,68 раза). Как и следовало ожидать, устойчивость нейронов в условиях возросшей дофаминовой на-

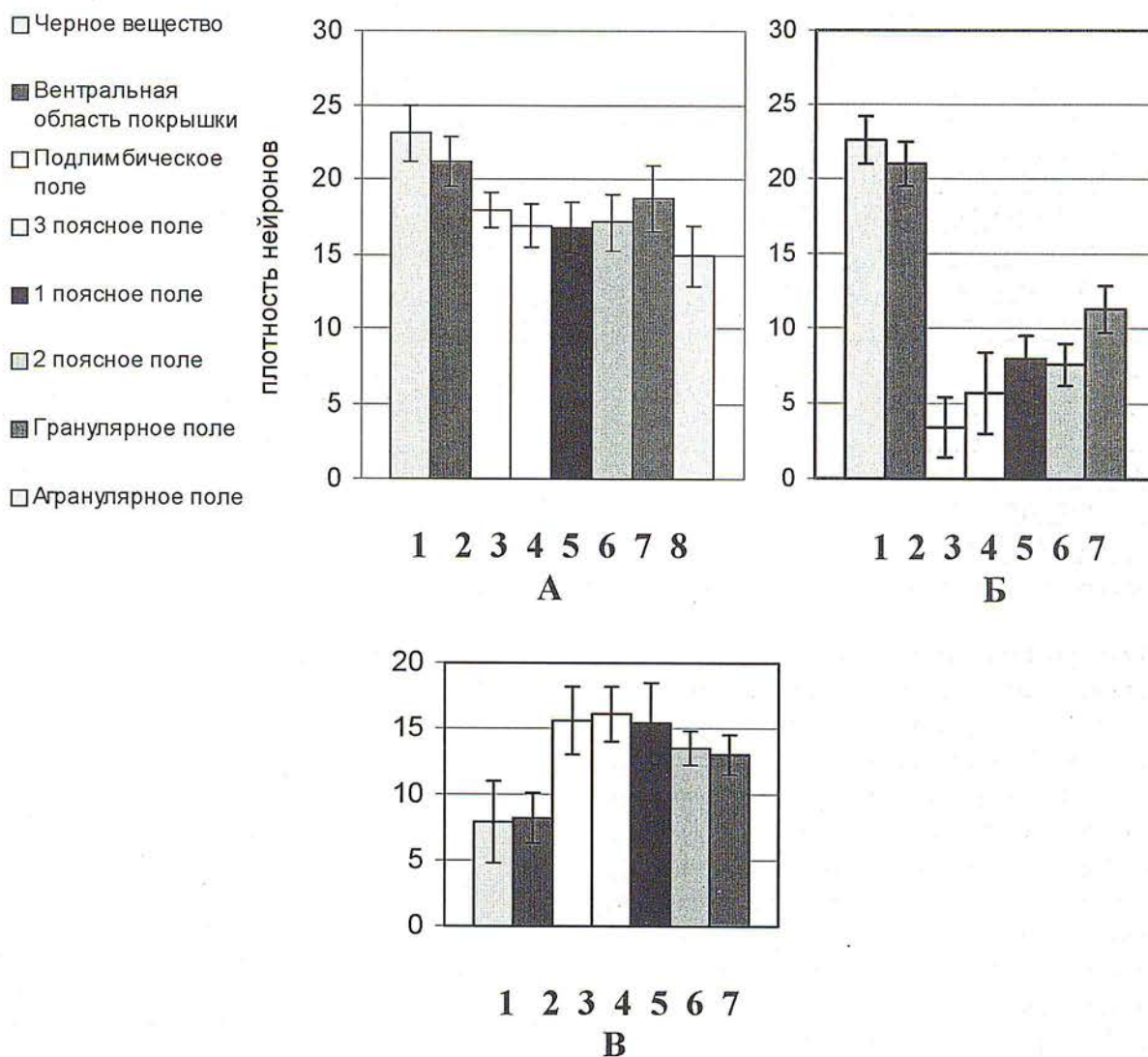


Рис. 2. Средняя плотность нейронов (на площади 100 мкм²) в мезенцефалических и поясных центрах после воздействия кортиколиберина (Б) и белков теплового шока 70 кДа (В) в раннем онтогенезе (4-й день постнатального развития) в сравнении с контрольными животными (А):
 1 – черное вещество (субстанция); 2 – вентральная область покрышки; 3 – подлимбическое поле; 4 – 3-е поясное поле; 5 – 1-е поясное поле; 6 – 2-е поясное поле; 7 – гранулярное поле; 8 – агранулярное поле

грузки, развивающейся при воздействии КРГ, оказалась обратно пропорциональной расстоянию поясного центра от ЧС и ВОП. Следовательно, несмотря на то, что передние поясные центры достигает всего одна треть волокон медиального переднего пучка [9], однократное неонатальное воздействие КРГ посредством усиления выработки дофамина в ЧС и ВОП оказалось достаточно выраженным, вызывающим гибель и дистрофические изменения большей части нейронов компактноклеточного слоя передних поясных центров (подлимбического поля и 3-го поясного поля), меньшей части нейронов компактноклеточного слоя верхних поясных центров (1-го и 2-го поясных полей) и крупноклеточного слоя заднего поясного центра (гранулярное поле).

Исследование эффектов ноопепта и кортексина при воздействии КРГ и БТШ-70 в раннем онтогенезе. Крысы, подвергнутые воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде (4-й день), демонстрировали разный тип поведения. В случае введения КРГ животные были более подвижны, активны, с умеренно выраженной агрессивностью, более характерной для самцов. После введения БТШ-70 двигательная и исследовательская активность крыс была несколько снижена, у них отмечали умеренный анксиогенный эффект, одинаково выраженный у самцов и самок. Эти показатели послужили фоном для исследования ноопепта и кортексина в сравнении с введением 0,9%-го раствора хлорида натрия (контроль).

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в «открытом поле»

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Число пересеченных квадратов	5,6±0,8	18,0±2,7	14,6±2,2**	12,0±1,8	8,8±1,3	17,7±2,7
Число стоек	0,0±0,0	1,6±0,2	1,8±0,3**	1,0±0,2*	0,8±0,1*	2,5±0,4*
Число заглядываний в норки	1,0±0,2	3,2±0,5	0,6±0,1	0,8±0,1**	0,2±0,03**	1,8±0,3*
Акты груминга	0,8±0,1	1,0±0,2	0,6±0,1	0,3±0,04**	1,4±0,2*	2,5±0,4*
Болюсы дефекаций	3,2±0,5	1,8±0,3	1,8±0,3*	0,5±0,1	2,4±0,4	1,3±0,2*
<i>Кортексин</i>						
Число пересеченных квадратов	6,1±0,9	19,4±2,9	20,4±3,1**	12,3±1,8*	16,6±2,5**	15,4±2,3
Число стоек	0,2±0,02	1,2±0,2	2,0±0,3**	1,5±0,2	3,4±0,5**	0,6±0,1*
Число заглядываний в норки	1,2±0,2	4,6±0,7	3,8±0,6*	4,3±0,6	3,4±0,5*	4,0±0,6
Акты груминга	2,6±0,4	2,6±0,4	0,6±0,1*	4,0±0,6	1,8±0,3	1,6±0,2
Болюсы дефекаций	3,0±0,5	2,8±0,4	3,2±0,5	4,8±0,7*	2,2±0,3	1,8±0,3

Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с соответствующим контролем.

В «открытом поле» исследованные препараты по-разному влияли на поведение самцов и самок. Прежде всего, следует отметить, что самки в «открытом поле» были более активны, что проявлялось в большей степени увеличения у них горизонтальной и вертикальной активности в сравнении с самцами. Оба препарата сходным образом повышали горизонтальную и вертикальную двигательную активность у самцов, подвергнутых введению КРГ, и умеренно подавляли двигательную активность у самок (табл. 7). После введения БТШ-70 активирующие эффекты ноопепта не проявлялись в отношении горизонтальной двигательной активности у животных обоего пола при умеренном повышении норкового рефлекса, актов груминга и снижении эмоциональности. Кортексин сохранял свой активирующее действие на горизонтальную и вертикальную двигательную

активность и норковый рефлекс без изменения показателей груминга и эмоциональности.

Общительность, агрессивное и защитное поведение были изучены в тесте «чужак-резидент». У контрольных животных уровни исследованных показателей существенно не отличались у самцов и самок (табл. 8). После введения в раннем онтогенезе КРГ ноопепт умеренно подавлял общительность у самцов и агрессивное поведение у животных обоего пола. Кортексин, напротив, снижал показатели общительности в большей степени у самок, а также активировал агрессивное поведение и защиту у самцов и самок. После введения БТШ-70 направленность эффектов ноопепта была такой же, как в случае с КРГ, а кортексин практически не влиял ни на один из исследованных показателей.

В приподнятом крестообразном лабиринте ноопепт сходно с кортексином в 2 раза повышал время

Таблица 8

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте «чужак-резидент» (число актов)

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Индивидуальное поведение	42,0±6,3	44,0±6,6	48,3±7,2	48,8±7,3	44,0±6,6	45,3±6,8
Коммуникативное поведение	35,3±5,3	25,0±3,8	20,8±3,1*	23,3±3,5	18,8±2,8*	26,5±4,0
Агрессивное поведение	1,0±0,2	2,3±0,3	0,0±0,0*	1,5±0,2*	0,0±0,0*	1,0±0,2*
Защитное поведение	0,0±0,0	3,8±0,6	0,0±0,0	3,0±0,5	1,3±0,2*	4,3±0,6
<i>Кортексин</i>						
Индивидуальное поведение	30,5±4,8	32,0±4,8	41,5±6,2	14,2±2,1*	39,3±5,9	28,8±4,3
Коммуникативное поведение	15,8±2,4	18,0±2,7	23,8±3,6	7,8±1,2*	17,5±2,6	15,0±2,3
Агрессивное поведение	0,0±0,0	1,3±0,2	5,3±0,8*	5,0±0,8*	1,0±0,2*	0,8±0,1
Защитное поведение	0,5±0,08	4,8±0,7	1,5±0,3*	6,2±0,9	1,0±0,2	3,0±0,5

Примечание. *p<0,05 в сравнении с соответствующим контролем.

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Время в открытых рукавах, с	35,4±5,3	10,8±1,6	69,0±10,4*	2,4±0,4	4,8±0,7***	8,4±1,3
Число выглядываний из закрытых рукавов	0,2±0,03	1,4±0,2	2,8±0,4*	0,8±0,1	0,4±0,1	2,3±0,3
Число свешиваний с платформы лабиринта	3,4±0,5	3,4±0,5	2,8±0,4	0,5±0,1	0,4±0,1*	1,5±0,2
<i>Кортексин</i>						
Время в открытых рукавах, с	20,0±3,0	22,2±3,3	32,6±4,9*	8,5±1,3**	74,4±11,2**	41,1±6,2*
Число выглядываний из закрытых рукавов	1,0±0,2	1,8±0,3	3,0±0,5*	0,3±0,04**	1,0±0,2	1,8±0,3
Число свешиваний с платформы лабиринта	0,8±0,1	4,2±0,6	3,8±0,6*	1,8±0,3*	2,8±0,4*	6,4±1,0

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 в сравнении с соответствующим контролем.

пребывания самцов крыс, подвергнутых введению КРГ, в светлых рукавах лабиринта (умеренное анксиолитическое действие), но оказывал противоположный анксиогенный эффект у самок из этой группы (табл. 9). После введения БТШ-70 регистрировали выраженный анксиогенный эффект ноопепта как у самцов, так и у самок. Кортексин, напротив, в этой группе повышал время пребывания животных обоего пола в светлых рукавах лабиринта, что указывает на его умеренное анксиолитическое действие.

В тесте Порсолта не отмечено различий в показателях у самцов и самок крыс (табл. 10). После введения КРГ ноопепт умеренно повышал время активного плавания при снижении времени пассивного плавания только у самок. У самцов ноопепт, напротив, умеренно увеличивал время иммобилизации. Антидепрессантное действие кортексина проявилось как у самцов (повышение времени активного плавания), так и у самок (снижение времени пассивного плавания при умеренном возрастании активного). После введения БТШ-70 ноопепт не проявил антидепрессантных свойств ни у самцов, ни у самок, а

кортексин оказывал умеренный антидепрессантный эффект, выраженный преимущественно у самок (повышение времени активного плавания при снижении пассивного).

Таким образом, активация систем стресса и антитресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 соответственно существенно меняет эффекты пептидных препаратов, обладающих ноотропной и нейропротективной активностью. Интересно отметить, что эти эффекты различаются у самцов и самок, то есть зависят от пола животного. Оказывая в целом благоприятное влияние на поведение животных (умеренная активация двигательной активности, исследовательского поведения, системы коммуникативности и агрессии-защиты, умеренный анксиолитический и антидепрессантный эффекты) ноопепт и кортексин отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно антиагрессивное, а для кортексина – умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие. У обоих препаратов выявляется умеренный психоактивирующий эффект.

Таблица 10

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте Порсолта

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Активное плавание, с	90,3±13,5	95,1±14,3	92,2±13,8	158,8±23,8*	103,2±15,5	114,3±17,1
Пассивное плавание, с	254,6±38,2	256,6±38,5	229,7±34,5	187,2±28,1*	238,9±35,8	219,9±32,9
Время иммобилизации, с	23,2±3,5	14,3±2,1	46,1±6,9*	19,1±2,9	27,9±4,2	33,9±5,1*
<i>Кортексин</i>						
Активное плавание, с	86,7±13,0	101,6±15,2	157,7±23,7*	124,2±18,6	111,7±16,7	167,9±25,2*
Пассивное плавание, с	224,6±36,7	247,5±37,1	169,5±25,4*	111,7±16,8*	207,5±31,1	175,5±26,3*
Время иммобилизации, с	36,9±5,5	20,9±3,1	42,7±6,4	26,4±4,0	48,8±7,3	24,6±3,7

Примечание. *p<0,05 в сравнении с соответствующим контролем.

Как уже отмечалось во введении, посылкой исследования стали факты возможности трансформации поведения при введении фармакологических средств (главным образом нейротоксинов типа 6-гидроксидофамина, 5,7-дигидротриптамина) в ранний постнатальный период (в нашем случае на 4-й день жизни крыс). Именно в этот период формируется системы обеспечения эмоционального поведения (подкрепляющие системы мозга). Во времени они совпадают с процессом синаптогенеза основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих эмоциональность (дофамин-, норадреналин-, серотонинергической) [31]. Однако факты возможного влияния на этот процесс и внутриклеточных белков, например, интерлейкина-1 β [14] указывают на то, что в изменении поведения могут играть важную роль и более общие физиологические механизмы, такие как системы стресса и антистресса. Поэтому мы использовали в своих опытах введение КРГ – основного универсального индуктора стресс-реакции [43, 54] и БТШ-70, выполняющих функцию внутриклеточных шаперонов, т. е., по сути, антистрессорную роль [2, 47].

Полученные изменения в эмоциональном и двигательном поведении крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, убедительно демонстрируют, что по направленности отсроченные эффекты КРГ и БТШ-70 отличаются. На этом фоне ноопепт и кортексин по-разному меняют поведение: у ноопепта доминирует психоактивирующий и антиагрессивный эффекты, у кортексина – умеренный анксиолитический и антидепрессантный. Получены также различия в эффектах ноопепта и кортексина у самцов и самок. Такие различия, по-видимому, можно объяснить, исходя из общих фармакологических свойств препаратов. Так, для ноопепта характерно типичное ноотропное действие [24, 25], проявляющееся в ускорении процессов образования условных рефлексов, повышении устойчивости организма к повреждающим действиям различных агрессивных факторов среды: гипоксии, оксидативному стрессу, ишемическим повреждениям мозга, механическим повреждениям фронтальных отделов коры. Авторы приведенных работ расценивают этот спектр активности как характерный для средств с нейропротективными свойствами [25, 42].

В отличие от ноопепта кортексин представляет собой полипептидный органопрепарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Он обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропоподобным и

противосудорожным действием. В основе эффектов кортексина лежат его метаболические эффекты: способность повышать энергетический метаболизм нейронов, улучшать внутриклеточный синтез белков, регулировать процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга и черепных нервах, стабилизировать мозговой кровоток, препятствовать образованию избыточного количества свободных радикалов и ослаблять нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [23].

Следовательно, направленность основного действия ноопепта и кортексина совпадает – это ноотропные и церебропротективные эффекты. Однако при значительном сходстве эффектов и обоих препаратов выявлены и различия, описанные в настоящей работе. Это предполагает дальнейшее более углубленное исследование эффектов ноопепта, кортексина и родственных препаратов для уточнения спектра их психотропной активности.

Заключение. КРГ и БТШ-70, вводимые в ранний постнатальный период (4, 10, 17-й дни жизни) крысятам, меняют эмоциональное и двигательное поведение половозрелых животных, причем по направленности отсроченные эффекты КРГ и БТШ-70 отличаются. Поведенческие эффекты КРГ и БТШ-70 зависят от пола животного: самцы более чувствительны в тестах на депрессивность (тест Порсолта), тревожность (приподнятый крестообразный лабиринт), ротационное поведение и менее чувствительны в тестах «открытое поле» и «чужак-резидент». Это предполагает, что исходная чувствительность самцов и самок к действию использованных агентов различна. Поведенческие данные коррелируют с морфологическими исследованиями лимбических структур мозга. В частности, КРГ увеличивает рельефность (объем) нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки, не меняя их плотности, а БТШ-70 вызывает умеренную дегенерацию нейронов, снижая их плотность. Полученные данные необходимо учитывать при планировании и проведении экспериментальных исследований с влиянием на поведение различных фармакологических агентов. Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняет эффекты пептидных препаратов, обладающих ноотропной и нейропротекторной активностью, у половозрелых крыс. Эти эффекты различаются у самцов и самок, т. е. зависят от пола животного. Ноопепт и кортексин отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное, а для кортексина – умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие.

Поддержан грантами РФФИ №07-04-00549а и
РГНФ №07-06-00346а.

Литература

1. *Алешина Н. В., Степанов В. П., Филлипова С. Ю.* Эффективность ноотропов и антидепрессантов при терапии пограничных психоневрологических расстройств // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 183–190.
2. *Андреева Л. И., Маргулис Б. А., Гужова И. В., Никифорова Д. В., Шабанов П. Д.* Центральные эффекты белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2005. Т. 5. № 1. С. 794–803.
3. *Ашмарин И. П., Данилова Р. А., Рудько О. И.* и др. Долговременное действие пептидных регуляторов: отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 // *Мед. акад. журн.* 2004. Т. 4. № 1. С. 4–13.
4. *Бурцева М. С., Должич Г. И.* Влияние пептидных препаратов на зрительные функции у больных после закрытой черепно-мозговой травмы // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 172–178.
5. *Востриков В. В., Бушкова Н. В., Шабанов П. Д.* Применение метаболических активаторов у больных с зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2007. Т. 7. Спецвып. Ч. 1. С. 1646.
6. *Гананольский В. П., Елистратов А. А., Александров П. А., Шабанов П. Д.* Метеоадаптогенные свойства ноотропных средств // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2007. № 4 (20). С. 61–66.
7. *Дмитриенко Д. В., Шетекаури С. А.* Церебропротекция нейропептидами острейшего периода ишемического инсульта // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 42–47.
8. *Доброхотова Т. А., Уроков С. В., Зайцев О. С.* и др. Кортиксин в лечении больных с посттравматическим Корсаковским синдромом // *Terra Med.* 2003. № 1. С. 7.
9. *Дробленков А. В.* Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / Под ред. Н. Р. Карелиной. СПб.: СПбГПМА, 2006. 33 с.
10. *Елисеева А. П.* Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2005. 24 с.
11. *Журавлева Л. В., Ширяев О. Ю., Бурков О. М.* Динамика аффективных и когнитивных расстройств при лечении больных с органическим поражением ЦНС // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 179–182.
12. *Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д.* Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. СПб.: Элби-СПб, 2006. 208 с.
13. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004. 368 с.
14. *Зубарева О. Е., Елисеева А. П., Лебедев А. А.* Влияние цитокинов на формирование сложных программ поведения в раннем постнатальном онтогенезе // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2002. Т. 2. № 3–4. С. 398–399.
15. *Кортиксин* // *Terra medica nova.* Прил. к журн. 2004. № 1. С. 1–24.
16. *Лебедев А. А., Шабанов П. Д.* Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // *Журн. высш. нервн. деят.* 1992. Т. 42. № 4. С. 692–698.
17. *Левин О. С., Сагова М. М.* Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (рандомизированное, двойное, плацебо-контролируемое исследование) // *Terra Med.* 2004. № 1. С. 15–19.
18. *Максимишин С. В., Королюк В. А., Семченко В. В., Затворницкая Ю. В.* Роль и место кортексина и глатилина в терапии церебрального ишемического инсульта // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 67–75.
19. *Мельникова Е. В., Вознюк И. А.* Эффективность нейропротекции при ишемическом инсульте // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 81–88.
20. *Мещеров Ш. К.* Значение формирования дофаминергических подкрепляющих систем мозга в онтогенезе для реализации эффектов психостимуляторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2001. 24 с.
21. *Михеев В. В., Шабанов П. Д.* Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2007. 384 с.
22. *Москвичев В. Г.* Применение ноотропов в наркологической практике // www.gegorpharm, 2004.
23. *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. 200 с.
24. *Островская Р. У.* Эволюция проблемы нейропротекции // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2003. Т. 66. № 2. С. 32–37.
25. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б.* Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2002. Т. 65. № 5. С. 66–72.

26. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2003. 208 с.
27. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Врач. 2004. № 6. С. 13–19.
28. Скоромец А. А. Предисловие // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 6.
29. Скоромец А. А., Стаховская Л. В., Белкин А. А. и др. Кортиксин: новые возможности в лечении ишемического инсульта // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 7–16.
30. Скоромец Т. А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы // Тез. докл. XI конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 342.
31. Угрюмов М. В. Дифференцировка дофаминергических нейронов *in situ*, *in vitro* и в трансплантате // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 10. С. 1019–1028.
32. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Эффективность применения кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях // Клини. мед. 1999. № 4. С. 42–45.
33. Чутко Л. С., Кропотов Ю. Д., Юрьева Р. Г. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Метод. реком. СПб., 2003. 40 с.
34. Чутко Л. С., Ливинская А. М., Никишени И. С. и др. Нейропротекция резидуально-органического поражения головного мозга с проявлением специфических расстройств речи у детей // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 166–171.
35. Шабалов Н. П., Скоромец А. А., Шумилина А. П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2001. № 1 (5). С. 24–29.
36. Шабанов П. Д. Пептидные нейропротекторы // Психофармакол. и биол. наркол. 2007. Т. 7. Спецвып. Ч. 2. С. 2009.
37. Шабанов П. Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008. 416 с.
38. Шабанов П. Д., Востриков В. В., Бушкова Н. В. и др. Кортиксин и метаболические активаторы в терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом // Воен.-мед. журн. 2007. Т. 328. № 2. С. 38–43.
39. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. 208 с.
40. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К., Могилевский Д. А. Отсроченные поведенческие эффекты перинатального воздействия нейротоксина 6-гидроксидофамина у крыс // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2, № 2. С. 34–43.
41. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Павленко В. П., Гананольский В. П. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутрибрюшинно // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 3. С. 13–19.
42. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стеценко В. П. и др. Влияние ноопепта и кортексина на поведение половозрелых крыс после введения кортиколиберина или белков теплового шока 70 кДа в раннем постнатальном периоде // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 1. С. 6–10.
43. Шалаяпина В. Г., Шабанов П. Д. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. 472 с.
44. Alvarez X. A., Lombardi V. R., Corzo L. et al. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 315–328.
45. Alvarez X. A., Lombardi V. R., Fernandez-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
46. Alvarez X. A., Sampedro C., Perez P. et al. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia // Int. J. Neuropharmacol. 2002. Vol. 5 (Suppl. 1). S92.
47. Andreeva L. I., Shabanov P. D., Margulis B. A. Exogenous heat shock protein with a molecular weight of 70 kDa changes behavior in white rats // Dokl. Biol. Sci. 2004. Vol. 394. P. 34–37.
48. Funke M., Fieler J., Mewes I. et al. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on short-term memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 53. P. 385–398.
49. Grundman M., Corey-Bloom J., Thal L.J. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of antidementia drugs // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 53. P. 255–275.
50. Jonhagen M. E., Nordberg A., Amberla K. et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease // Dem. Geriatr. Cogn. Disord. 1998. Vol. 9. P. 246–257.
51. König K. P., Klippel A. A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. 214 p.
52. Ono T., Takahashi M., Nakamura Y. et al. Phase I study of FPF 1070 (Cerebrolysin) ampouls in healthy volunteers – single and multiple dose study // Jpn. J. Pharmacol. 1992. Vol. 20. № 4. P. 1213–1229.
53. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. 1977. Vol. 266. P. 730.
54. Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S. C. The role of corticotrophin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. 2001. Vol. 53. P. 209–243.

МЕМБРАНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Академик РАМН ИГНАТОВ Ю. Д., ВИСЛОБОКОВ А. И., МЕЛЬНИКОВ К. Н.,
БОРИСОВА В. А.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова Минздрава России»,
Санкт-Петербург

Игнатов Ю. Д., Вислобоков А. И., Мельников К. Н., Борисова В. А. Мембранотропное действие сердечных гликозидов // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 25–32. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург, 197002, ул. Л. Толстого, 6/8.

На изолированных нейронах *Lymnaea stagnalis* с использованием метода внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала показано изменение натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов при действии сердечных гликозидов строфантина-Г, дигоксина и коргликона в концентрациях от 10^{-12} до 10^{-6} М. Эффекты были дозозависимы и обратимы. В низких концентрациях (10^{-12} – 10^{-11} М) они увеличивали все ионные токи примерно на 5%, а в более высоких – снижали. В концентрации 10^{-6} М строфантин подавлял кальциевые токи на 45% от контроля, а дигоксин угнетал натриевые токи на 26% от контроля. Строфантин-Г и коргликон в концентрации 10^{-6} М вызывали ускорение инактивации калиевых медленных токов, а дигоксин – сдвиг максимума вольт-амперных характеристик ионных каналов вправо по оси потенциалов на 5–10 мВ. В целом строфантин и дигоксин, по сравнению с коргликоном, оказывали меньшее активирующее и большее подавляющее действие на исследованные ионные токи.

Ключевые слова: сердечные гликозиды; строфантин-Г; дигоксин; коргликон; натриевый, кальциевый, калиевый ионные токи; мембрана нейрона; *Lymnaea stagnalis*.

Vislobokov A. I., Ignatov Yu. D., Mel'nikov K. N., Borisova V. A. The membrane tropic effects of cardiac glycosides // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 25–32. Pavlov State Medical University, Val'dman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, 197022.

There had been shown the effects of cardiac glycosides strophanthin-G, digoxin and corglycon in concentrations from 10^{-12} up to 10^{-6} M on sodium, calcium and potassium ionic currents in isolated neurones (*Lymnaea stagnalis*) using method of endocellular dialysis and fixing membranes potential. We observed convertible and slightly dose-dependent effects. In low concentrations (10^{-12} – 10^{-11} M) all substances increased all ionic currents up to 5%, in high concentrations there had been observed amplitude suppression. The most prominent suppression of ionic current (up 45% above control) was detected under the influence of strophanthin on calcium currents, and (up to 26% above control) was detected under the influence of digoxin on sodium currents in concentration – 10^{-6} M. The process of slow potassium currents inactivation was accelerated by corglycon and strophanthin in concentration – 10^{-6} M. Digoxin caused shift of volt-ampere maximum of ion current characteristics to the right on axis of potentials for 5–10 mV. Generally, strophanthin and digoxin, in comparison with corglycon, caused less activative and more suppressive effect on membrane ion currents.

Key words: cardiac glycosides; strophanthin-G, digoxin; corglycon; sodium, calcium and potassium ionic currents; membrane of neurones; *Lymnaea stagnalis*.

Современные представления о механизме кардиотонического действия сердечных гликозидов основываются на том, что они высокоизбирательно и обратимо связываются с каталитической α -субъединицей и подавляют активность плазматических мембранных Na^+ - K^+ -АТФаз, осуществляющих трансмембранный перенос ионов натрия из клетки и калия – в клетку [8, 13, 16]. Вследствие отключения электрогенной компоненты насоса, вклад которой в уровень мембранного потенциала может составлять до –10–15 мВ, и развивающейся деполяризации, изменяются параметры синаптических потенциалов и потенциалов действия (ПД) [12]. Цитозоль обогащается ионами натрия и обедняется ионами калия. Деполяризация мембраны и сдвиги ионных градиентов приводят к изменению деятельности возбудимых нервных и миокардиальных клеток.

Вместе с тем показано не только подавление, но и активация Na^+ - K^+ -АТФаз под влиянием низких концентраций оубаина [2]. Показано также, что строфантин в кардиомиоцитах в нано- и микромолярных концентрациях активирует риадиноновые рецепторы RYR-2 саркоплазматического ретикулума, что ведет к увеличению амплитуд его трансмембранных выходящих кальциевых токов, росту концентрации ионов кальция в цитоплазме и усилению мышечного сокращения [18, 19, 22, 23]. Обогащение клеток ионами кальция продемонстрировано и на нейронах Ретциуса пиявки [15]. Возможны также и отсроченные эффекты на ионные каналы. Так, дигоксин и дигитоксин в концентрации 3 – 10×10^{-8} М оказывали ингибирующее влияние на гены некоторых калиевых каналов и снижали их экспрессию в плазматическую мембрану [20], что впоследствии могло

приводить к снижению трансмембранных калиевых токов. Однако данных об изменениях ионных токов потенциалуправляемых ионных каналов под влиянием различных сердечных гликозидов и роли этих изменений в кардиотонических эффектах в литературе практически нет.

Целью работы было исследование изменений натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов нейронов моллюсков под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона в широком диапазоне концентраций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на изолированных нейронах моллюска прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) с использованием метода внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала изолированных нейронов [4]. Перфузирующий раствор подавался в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий (табл.) – внутрь этой пипетки. Изучали влияние строфантина, дигоксина и коргликона на трансмембранный натриевый, кальциевый и медленный калиевый ионные токи при их внеклеточном приложении препаратов в концентрациях 10^{-12} , 10^{-11} , 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} М.

Изолированную клетку помещали на полиэтиленовую пипетку при фиксированном потенциале –90 мВ. Стабильные значения параметров чистого кальциевого или натриевого токов устанавливались через 3–5 мин после полной замены внутриклеточных (диализирующих) растворов, их принимали за исходные. После этого наружный (перфузирующий) раствор в камере заменяли на раствор со строфантинном, дигоксином или коргликоном. Когда изменения ионных токов, вызванные их влиянием, стабилизировались (через 2–3 мин), регистрировали установившиеся величины токов. Затем, при отмывании, наблюдали динамику восстановления токов, а после – подавали раствор с возрастающей концентрацией препаратов.

Амплитудно-временные параметры ионных токов в контроле и при действии веществ регистрировали с помощью компьютера, а также оценивали визуально на экране осциллографа. На основании полученных данных были построены вольт-амперные характеристики и зависимости «концентрация–эффект» с применением пакета программ «Excel». Исходные величины токов принимали за 100%, а установившиеся при действии СГ – выражали в процентах к исходным и производили статистическую обработку с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения натриевых токов. Под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона в исследованных семи концентрациях (от 10^{-12} до 10^{-6} М) натриевые ионные токи дозозависимо изменялись (рис. 1А). В концентрации 10^{-12} М при действии строфантина, дигоксина и коргликона наблюдалась тенденция его увеличения примерно на 3–5%, в особенности это было выражено в первые минуты действия препаратов (так называемый «эффект первого предъявления»). Заметное подавление тока при действии строфантина начиналось с концентрации 10^{-10} М, дигоксина и коргликона – с 10^{-9} М, при ее повышении – эффект усиливался. При концентрациях 10^{-7} – 10^{-6} М подавление токов было достоверным. Все эффекты изученных СГ даже при действии в наибольшей концентрации 10^{-6} М были довольно легко обратимы. Так, отмывание в течение 5–7 мин восстанавливало токи практически полностью. Эффекты подавления натриевого тока под влиянием дигоксина наименее обратимы, отмывание более длительно и не давало полного восстановления тока (рис. 1Г, кривая 3). Повторное действие препаратов на нейроны было столь же эффективным и приводило к тем же результатам.

Под влиянием гликозидов кинетика развития натриевого тока практически не изменялась (рис. 1В и Г, кривые 2). Под влиянием дигоксина наблюдалось смещение максимума вольт-амперных характеристик этих токов вправо в сторону деполяризации на

Таблица

Ионный состав растворов (в мМ) для нейронов прудовика и катушки

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

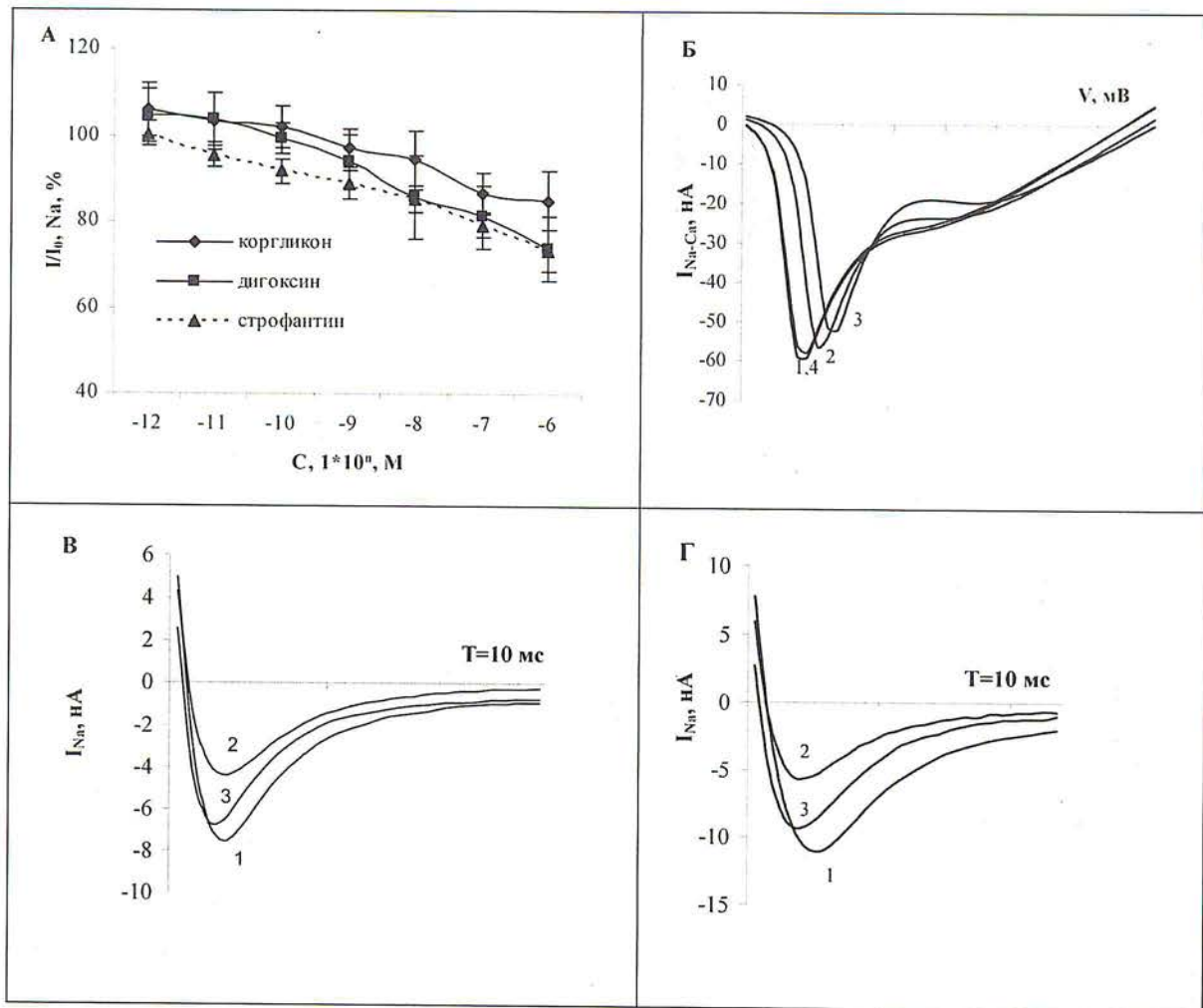


Рис. 1. Изменения натриевых ионных токов нейронов прудовика при действии строфантина (n = 5), дигоксина (n = 6) и коргликона (n = 6).

- А – зависимости «концентрация-эффект»; по оси абсцисс – концентрация; по оси ординат – величина эффекта (I/I₀, %): I₀ – амплитуда тока в контроле, I – при действии; доверительные интервалы при p = 95%.
- Б – вольт-амперные характеристики натриевых каналов. По оси абсцисс – тестирующий потенциал (пилообразное смещение потенциала от -40 до 40 мВ за 20 мс), по оси ординат – амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал равен -90 мВ. 1 – контроль, 2 – дигоксин 10⁻⁹ М, 3 – дигоксин 10⁻⁶ М, 4 – отмывание.
- В – выраженное подавление тока под влиянием коргликона; по оси абсцисс – время, по оси ординат – ток; 1 – контроль, 2 – препарат 10⁻⁶ М, 3 – отмывание.
- Г – выраженное подавление тока под влиянием дигоксина; по оси абсцисс – время, по оси ординат – ток; 1 – контроль, 2 – препарат 10⁻⁶ М, 3 – отмывание.

5–10 мВ (рис. 1Б), т. е. изменялся потенциал поверхностного заряда мембраны. Подавление натриевого тока увеличивалось в ряду строфантин > дигоксин > коргликон (рис. 1А).

Неспецифическая проводимость мембраны, судя по изменениям неспецифических токов утечки мембраны, при действии коргликона снижалась, а при действии строфантина и дигоксина – повышалась, что свидетельствует соответственно о повышении и снижении стабильности мембраны нейронов.

Изменения кальциевых токов. Под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона в исследованных концентрациях кальциевые ионные токи также дозозависимо изменялись (рис. 2А). Обращает на

себя внимание, что тенденция их подавления под влиянием строфантина была также более выраженной (рис. 2А, нижняя кривая). Под влиянием всех трёх препаратов в концентрации 10⁻¹² М наблюдалось начальное увеличение тока примерно на 5%, затем амплитуда токов незначительно снижалась и в дальнейшем – стабилизировалась.

Заметное подавление токов при действии строфантина начиналось с концентрации 10⁻¹⁰ М, дигоксина и коргликона – с концентрации 10⁻⁸ М, при ее повышении – эффект усиливался. При концентрациях 10⁻⁸–10⁻⁶ М подавление токов было достоверным. После действия коргликона даже в наибольшей концентрации 10⁻⁶ М эффекты довольно легко обратимы.

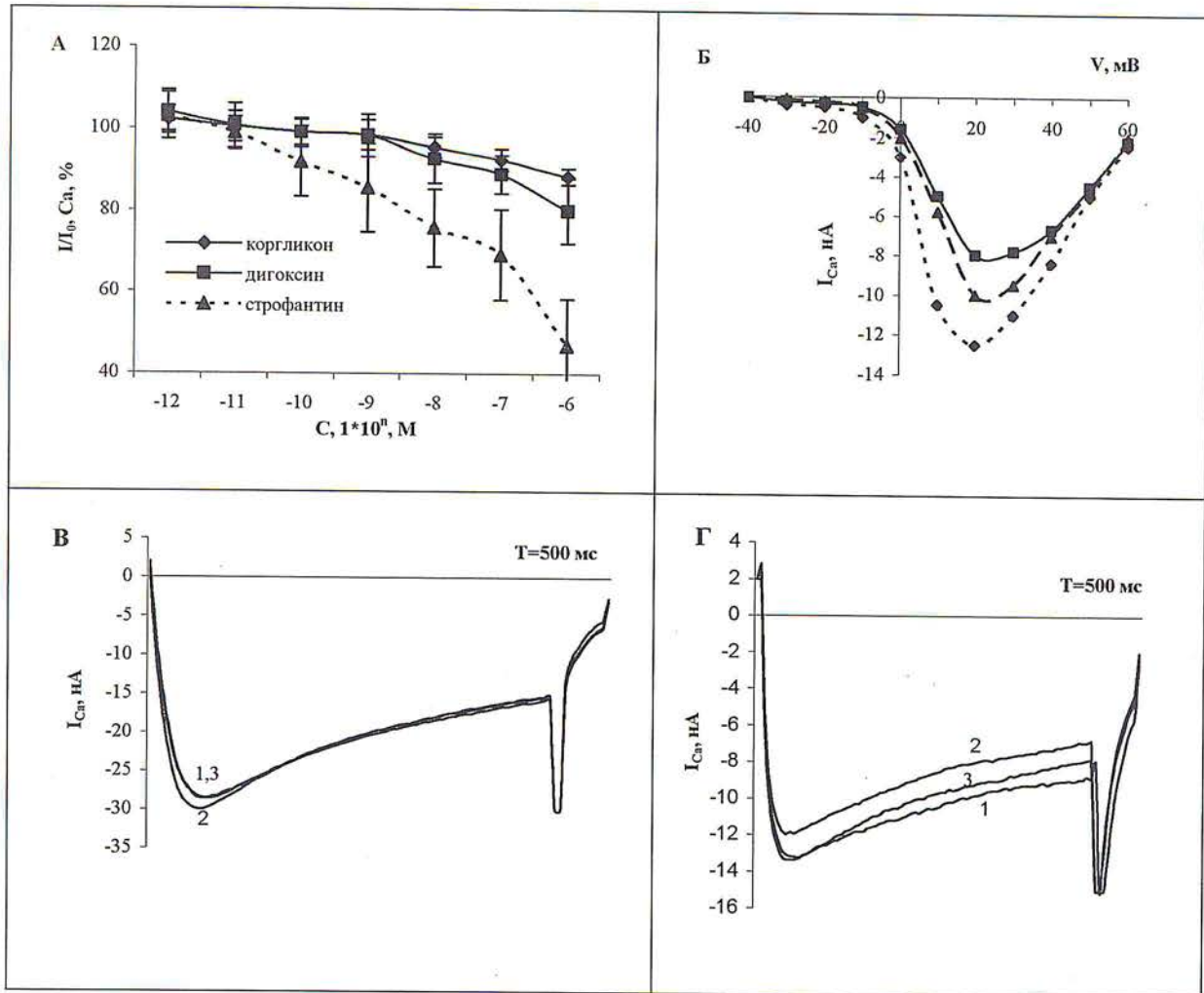


Рис. 2. Изменения кальциевых ионных токов нейронов прудовика при действии строфантина ($n = 7$), дигоксина ($n = 8$) и коргликона ($n = 10$).

- А – зависимости «концентрация-эффект»; по оси абсцисс – концентрация; по оси ординат – величина эффекта ($I/I_0, \%$): I_0 – амплитуда тока в контроле, I – при действии; доверительные интервалы при $p = 95\%$.
- Б – вольт-амперные характеристики кальциевых каналов. По оси абсцисс – тестирующий потенциал в мВ; по оси ординат – амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал -90 мВ; нижняя кривая – контроль, верхняя – эффект строфантина- $G - 10^{-8}$ М, средняя – отмывание.
- В – влияние коргликона 10^{-12} М; по оси абсцисс – время, по оси ординат – ток; 1 – контроль, 2 – препарат, 3 – отмывание.
- Г – влияние дигоксина 10^{-6} М; по оси абсцисс – время, по оси ординат – ток; 1 – контроль, 2 – препарат, 3 – отмывание

Так, отмывание в течение 5–7 мин восстанавливало токи практически полностью. Действие дигоксина носило более продолжительный и менее обратимый характер (рис. 2Г). Повторное действие препаратов на нейроны было столь же эффективным и приводило к тем же результатам. Подавление кальциевого тока увеличивалась в ряду строфантин > дигоксин > коргликон (рис. 2А).

Изученные соединения практически не изменяли кинетику развития кальциевого тока (рис. 2, В и Г, кривые 2). При действии дигоксина и строфантина также наблюдалось смещение максимума вольт-амперных характеристик токов вправо в сторону депolarизации на 5–10 мВ (рис. 2, Б), т. е. менялся потенциал поверхностного заряда мембраны.

Изменения калиевых токов. Под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона калиевые медленные ионные токи слабо дозозависимо изменялись (рис. 3А). Обращает на себя внимание тот факт, что подавление тока коргликоном в сравнении со строфантином и дигоксином было также более слабым (рис. 3, А, верхняя кривая).

Под влиянием коргликона в концентрации 10^{-12} – 10^{-8} М, т. е. в более широком диапазоне, чем при действии на натриевый и кальциевый токи, также наблюдалась тенденция увеличения тока примерно на 5% в первые минуты действия, а затем постепенно амплитуда токов снижалась и стабилизировалась. Строфантин и дигоксин вызывали заметное подавление токов уже в концентрации 10^{-10} М, при ее

повышении эффект усиливался, при концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} М подавление токов было достоверным. После действия изученных препаратов даже в наибольшей концентрации 10^{-6} М эффекты были обратимы. Так, отмывание в течение 5–7 мин восстанавливало токи практически полностью. Повторное действие препаратов на нейроны полностью воспроизводилось.

При действии строфантина и коргликона наблюдалось ускорение процесса инактивации выходящих калиевых медленных токов, особенно заметно этот эффект проявлялся в концентрации 10^{-6} – 10^{-4} М (рис. 3В, кривая 4), чего не наблюдалось при дей-

ствии дигоксина (рис. 3В, кривая 3). Особенно наглядно это показано на большем подавлении строфантинной конечной части амплитуды кривой инактивации калиевого тока (рис. 3Г, кривая 6) по сравнению с амплитудой ее начальной части (рис. 3Г, кривая 3). Под влиянием дигоксина в концентрации 10^{-6} М происходило также и смещение вольт-амперных характеристик вправо по оси потенциалов в сторону деполяризации на 5–10 мВ, т. е. наблюдалось изменение потенциала поверхностного заряда мембраны. При регистрации изменений калиевых токов под влиянием изученных гликозидов неспецифические токи утечки мембраны увеличивались на 1–3 нА,

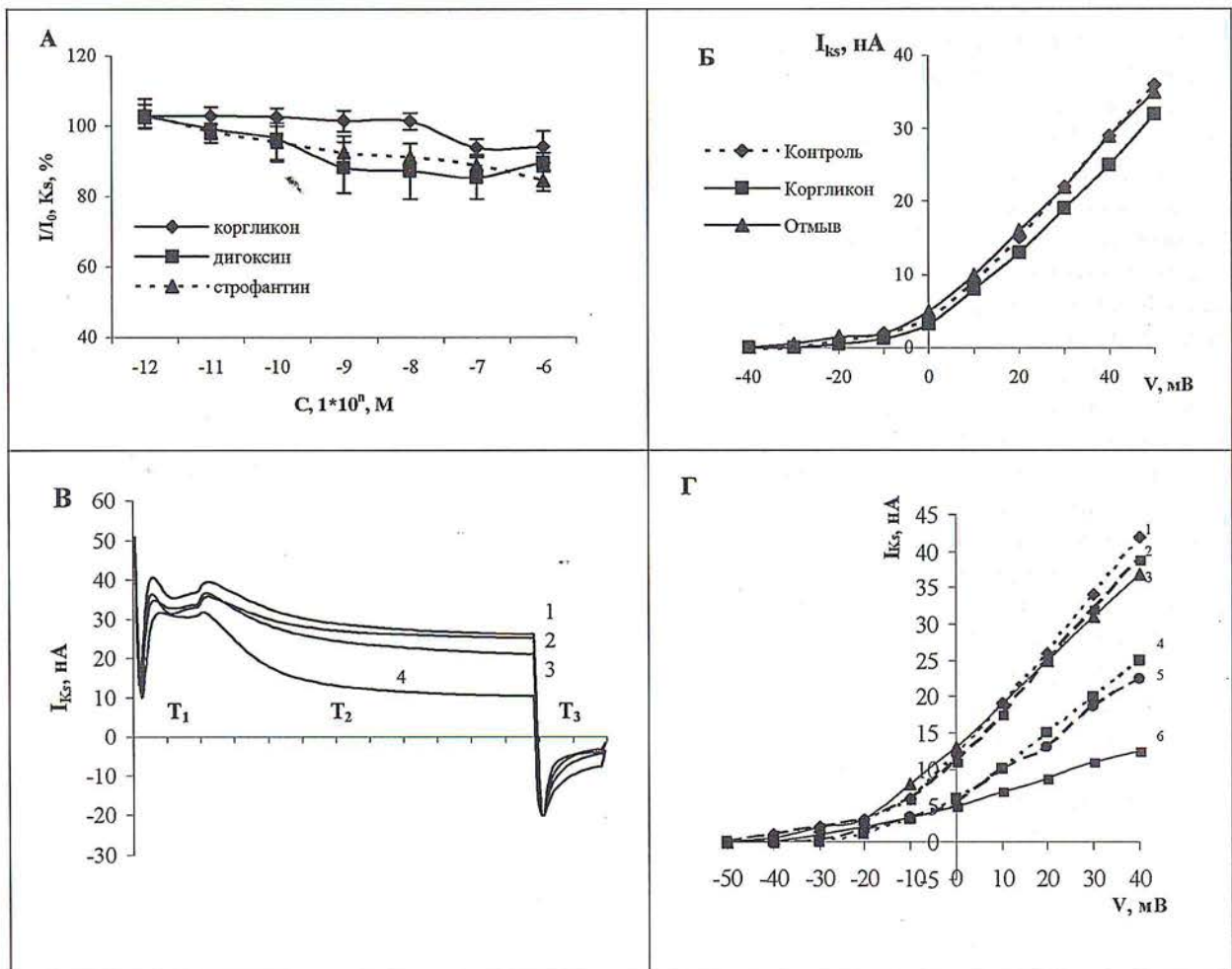


Рис. 3. Изменения калиевых медленных ионных токов нейронов прудовика под влиянием строфантина ($n = 5$), дигоксина ($n = 11$) и коргликона ($n = 8$) в различных концентрациях.

А – зависимости «концентрация-эффект»; по оси абсцисс – концентрация; по оси ординат – величина эффекта ($I/I_0, \%$): I_0 – амплитуда тока в контроле, I – при действии; доверительные интервалы при $p = 95\%$.

Б – вольт-амперные характеристики медленных калиевых каналов; по оси абсцисс – тестирующий потенциал в мВ, по оси ординат – амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал – -90 мВ; нижняя кривая – контроль, верхняя – эффект коргликона – 10^{-8} М, средняя – отмывание.

В – изменения кинетики токов; по оси абсцисс – время ($T_1 = T_3 = 100$ мс, $T_2 = 2$ с.), по оси ординат – ток; кривые сверху вниз: 1 – отмывание, 2 – контроль, 3 – дигоксин 10^{-5} М, 4 – коргликон 10^{-4} М.

Г – вольт-амперные характеристики калиевых каналов: 1 – контроль начальной части кривой тока, 2 – отмывание, 3 – строфантин-Г, 10^{-6} М, 4 – контроль в конце стимула, 5 – отмывание, 6 – строфантин, 10^{-6} М.

Поддерживаемый потенциал равен -90 мВ. По оси абсцисс – тестирующий потенциал, по оси ординат – амплитуда тока

т. е. неспецифическая проводимость мембраны возрас- тала, но при отмывании все восстанавливалось до исходных величин.

Следует также отметить, что в части опытов ре- гистрировали быстрые калиевые токи, их амплитуда под влиянием изученных соединений изменялась так же, но кинетика развития оставалась постоянной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существуют четыре способа снижения частоты сердечных сокращений: за счет удлинения перио- да реполяризации ПД; за счет снижения величины максимального диастолического потенциала; за счет смещения порогового значения ПД на более поло- жительный уровень и за счет уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяриза- ции [1]. В генерации ПД последовательно участвуют различные ионные токи: ионов натрия (I_{Na}) и кальция (I_{Ca} – быстрый и медленный) – внутрь клетки; ионов калия (I_K – 6–7 различных типов, быстрых, медлен- ных, зависящих от Ca^{2+} , Na^+ , АТФ и др.) – из клетки и смешанный ток ионов натрия/кальция ($I_{Na+Ca^{2+}}$), называемый также Na/Ca-обменником, направление переноса ионов которым зависит от существующего в данный момент электрохимического градиента [6]. Генерации ПД в клетках «водителей ритма» синусо- вого узла начинаются со спонтанной диастолической («пейсмекерной») деполяризации и, после достиже- ния порогового напряжения, возникает ПД. Наибо- лее важным в запуске и регуляции диастолической деполяризации является пейсмекерный ток [10, 11], осуществляющийся при помощи f-каналов (от англ. «funny» – забавный, необычный). Из особенностей f-каналов можно отметить, что, во-первых, они ак- тивизируются при гиперполяризации клеточной мем- браны, а не при деполяризации, что свойственно для большинства K^+ -каналов; во-вторых, f-каналы акти- вируются циклическими нуклеотидами вследствие прямого связывания с цАМФ (а не путем фосфори- лирования каналов); в-третьих, они проницаемы как для Na^+ , так и для K^+ , а направление движения ионов определяется создающимися электрохимическими потенциалами. Препараты, избирательно подавля- ющие I_f -ток, будут удлинять период диастолической деполяризации и снижать частоту сердечных сокра- щений. В то же время препараты, действующие на многие ионные каналы, будут оказывать влияние на фазы генерации ПД, что может приводить к изме- нениям электрофизиологических параметров карди- омиоцитов и всего миокарда.

В низких концентрациях (10^{-12} – 10^{-11} М) дигоксин и коргликон увеличивали амплитуду ионных токов, сходный эффект строфантина наблюдался и для каль- циевого тока. При этом увеличение амплитуд ионных токов, вероятно, сопровождающееся и гиперполяри-

зацией клеток, сходно с изменениями в клетках, раз- вивающимися при активации Na^+ - K^+ -АТФазы. В этом случае ее прямое ингибирование мало вероятно, но возможна активация сердечными гликозидами близ- ко расположенной аденилатциклазы или усиление высвобождения катехоламинов. Этим механизмом может объясняться их сосудосуживающий эффект, наблюдаемый в эксперименте на здоровых людях и нивелирующийся в условиях существующей сердеч- ной недостаточности [5]. Также было показано [9], что при более низких концентрациях (10^{-18} – 10^{-16} М) строфантин и дигоксин вызывали усиление роста эксплантатов кардиомиоцитов, которое связывалось с активацией Na^+ - K^+ -АТФазы, что, в свою очередь, может сопровождаться гиперполяризацией кле- ток. Однако эти факты не противоречат данным о возможности прямого действия СГ как на систему саркоплазматического ретикулума [18, 23], так и на систему контрактильных белков через изменение конформационного состояния актомиозинового ан- самбля (как в условиях неизменной концентрации Ca^{2+} , так и при насыщении им Ca^{2+} -связывающих белков миофибрилл [8]), усиливая, таким образом, механизм мышечного сокращения.

Нарастающее снижение амплитуд ионных токов при действии более высоких концентраций (10^{-10} – 10^{-8} М) строфантина, дигоксина и коргликона, сопро- вождающееся, вероятно, деполяризацией клеток, сход- но с эффектами ингибирования Na^+ - K^+ -АТФазы. Показано, что блокирующее влияние оубаина на Na^+ - K^+ -АТФазу происходит при тех же концентра- циях [12, 13, 15, 23]. В последнем случае, при включе- нии обоих механизмов, вследствие суммации однона- правленных изменений, в клетках будет наблюдаться усиление кардиотонических эффектов.

Наши результаты о существенном уменьшении амплитуды ионных токов нейронов моллюсков под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона в концентрациях от 10^{-7} до 10^{-6} М указывают на их высокую мембранную активность. Снижение вхо- дящего кальциевого тока при таких концентрациях СГ, по нашему мнению, можно рассматривать как своеобразный адаптивный механизм, позволяющий уменьшить внутриклеточную концентрацию этого иона, входящего через поверхностную мембрану клетки, и, возможно, вследствие снижения его вы- хода в цитоплазму через кальциевые каналы из сар- коплазматического ретикулума, что в условиях акти- визации Na^+ - Ca^{2+} -обмена будет препятствовать пе- регрузке кардиомиоцита кальцием и, как следствие, предупреждать развитие аритмогенного эффекта и остановку сердца в период систолы.

При высокой концентрации (10^{-6} М) строфантин и дигоксин преимущественно подавляли амплитуду натриевого и кальциевого токов, причем подавление строфантинем кальциевого тока было наиболее вы-

раженным. По нашему мнению, это может удлинять рефрактерный период в клетках атриовентрикулярного узла, замедлять скорость проведения в нем импульсов. Наблюдающееся при этом ускорение инактивации каналов медленного калиевого тока под влиянием строфантина и коргликона ведет к более быстрому их закрыванию, что, в свою очередь, также может увеличить длительность ПД, а следовательно, и рефрактерный период. Именно удлинением эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла и снижением скорости проведения в нем объясняется отрицательный дромотропный эффект СГ [5].

В субтоксических дозах СГ [12] в еще большей степени снижают амплитуду ионных токов, что происходит также при деполяризации клеток из-за усиления блокирования Na^+ - K^+ -насоса, и могут приводить к развитию положительного батмотропного эффекта.

Уменьшение под влиянием строфантина, дигоксина и коргликона амплитуды быстрых калиевых токов, регулирующих межимпульсный интервал наряду с I_f -токами [11], может приводить к снижению частоты ритмоводящих потенциалов. Не исключено, что под влиянием СГ может снижаться также активность самих f -каналов, что приведет к уменьшению частоты сердечных сокращений.

Смещение вольт-амперных характеристик мембраны под действием дигоксина (строфантин и коргликон не оказывали такого эффекта) вправо по оси потенциалов в сторону более положительных значений должно приводить к понижению чувствительности сенсора потенциала ворот ионных каналов и снижению возбудимости мембраны. Такой механизм может участвовать в устранении возможных аритмогенных очагов. Более прочное связывание дигоксина с мембранными структурами, по сравнению со строфантином и коргликоном, может объяснять, по нашему мнению, более продолжительное его действие, что подтверждается особенностями его фармакокинетики и используется при расчете схем дигитализации [7].

Дозозависимое двухфазное влияние СГ на Na^+ - K^+ -АТФазу (активация/подавление) и наши данные позволяют сделать предположение о существовании двух различных механизмов их действия. Первый, наблюдающийся при действии низких концентраций, — изменения, приводящие к активации электрических и метаболических клеточных процессов. Его можно считать неспецифическим механизмом, связанным, возможно, с увеличением стабильности мембраны, с изменениями структурных свойств воды и мембранных липидов, оказывающих весьма существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность (конформационную

подвижность) мембраносвязанных ферментов, в том числе и на конформационные взаимопереходы состояний рецепторов и ионных каналов [4].

Второй механизм, заключающийся в подавлении СГ ионных токов, запускается при их действии в более высоких концентрациях. Неизбирательное подавление ионных токов может наступать из-за насыщения липидной фазы мембраны молекулами препаратов, что приводит к нарушению обычных конформационных взаимопереходов (открытие-закрывание-инактивация) ионных каналов, т. е. их конформационной подвижности. Довольно часто это сопровождается снижением стабильности мембраны (увеличением ее неспецифической проводимости). При избирательном подавлении ионных токов молекулярной основой такого действия может быть уменьшение количества функционирующих каналов вследствие непосредственного связывания молекул СГ со структурными элементами каналов, как это наблюдается, например, при действии местных анестетиков, некоторых противоаритмических и других средств [3, 4, 14, 17, 21]. Снижение ионных токов возможно также вследствие уменьшения времени открытого состояния одиночных каналов или уменьшения частоты их открывания.

Следовательно, если при концентрациях, меньших 10^{-10} М, включается неспецифический активирующий механизм, подобный тому, который проявляется в первую фазу при слабом воздействии многих факторов, то при более высоких концентрациях подключается и другой — токоподавляющий, который вносит преобладающий вклад в характер изменения токов [4].

Таким образом, наши данные позволяют заключить, что непосредственное влияние СГ на потенциалоправляемые ионные каналы (увеличение/снижение амплитуд ионных токов), участвующих в генерации ПД кардиомиоцитов, может быть вторым дополнительным (к известному ингибированию Na^+ - K^+ -АТФазы) существенным механизмом их действия на возбудимые клетки. Влияние СГ на Na^+ - K^+ -АТФазу и потенциалоправляемые ионные каналы свидетельствует о неспецифичности их действия на электровозбудимые клетки. Возможно, что поиск новых высокоэффективных препаратов, единственным механизмом действия которых будет являться только ингибирование Na^+ - K^+ -насоса или прямое влияние на ионные каналы, обеспечивающие генерацию ПД, позволит уменьшить побочные эффекты, характерные для СГ.

ВЫВОДЫ

1. Дигоксин и коргликон в концентрации 10^{-12} – 10^{-11} М незначительно активируют натриевые, кальциевые и калиевые ионные токи нейронов, стро-

фантин проявляет сходный эффект, но в меньшей степени. В концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} М сердечные гликозиды неизбирательно подавляют все ионные токи с преимущественным снижением под влиянием строфантина и дигоксина натриевого и кальциевого ионных токов. Строфантин и коргликон ускоряют инактивацию калиевых медленных токов.

2. Непосредственное влияние сердечных гликозидов на ионные каналы можно считать дополнительным (помимо блокирования Na^+ - K^+ -АТФазы) механизмом их действия, вносящим самостоятельный вклад в реализацию их эффектов на сердце.

Литература

1. Антонов В.Ф. Мембранный транспорт // Сорос. образоват. журн. 1997. № 6. С. 14–20.
2. Васильев А.Н., Кравцов В.В. Прокофьев А.В. и др. Физиологическая модель тестирования сердечных гликозидов, специфичных к $\alpha 2$ изоформе Na,K -АТФазы // Материалы Первой международной конференции «Сердечно-сосудистая хирургия и ангиология – 2003» СПб., 2003.
3. Вислобоков А.И., Зайцев А.А. и др. Мембранные механизмы действия на нервные клетки анестетиков, анальгетиков и противоаритмических средств // Мед. акад. журн. 2001. Т. 1. № 1. С. 25–33.
4. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Мельников К.Н. Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2006.
5. Галенко-Ярошевский П.А., Лемкина С.М., Гацуря В.В. Сердечные гликозиды. Фармакология. Клиническое применение. М.: Медицина, 1998.
6. Гренадер А.К. Антиаритмики – блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура. Пуццино: Изд-во ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1987.
7. Зайцев А.А., Карпов О.И., Медик В.А. и др. Клиническая фармакология сердечных гликозидов и антиаритмических средств. Новгород, 1992.
8. Карсанов Н.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В. и др. Сердечные гликозиды. Новая жизнь в рефрактерине. М.: Медицина, 2004.
9. Лопатина Е.В., Пеннийн В.А., Цырлин В.А. Сравнительный анализ действия сердечных гликозидов на рост эксплантатов ткани сердца // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 11. С. 1299–1304.
10. Резник А.В., Федоров В.В., Розенштраух Л.В. Ионные каналы и токи в кардиомиоцитах // Кардиология. 2006. Т. 46. № 2. С. 4–18.
11. DiFrancesco D. I_f current inhibitors: properties of drug channel interaction. London: Science Press Ltd., 2004.
12. Glitsch H.G. Electrophysiology of the sodium-potassium-ATPase in cardiac cells // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. № 4. P. 1791–1826.
13. Hamada K., Matsuura H. et al. Properties of the Na^+ / K^+ pump current in small neurons from adult rat dorsal root ganglia // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 138. № 8. P. 1517–1527.
14. Harris T., Shahidullah M. et al. General Anesthetic Action at an Internal Protein Site Involving the S4–S5 Cytoplasmic Loop of a Neuronal K^+ Channel // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 4928–4936.
15. Hochstrate P., Schlue W.R. The ouabain-induced $[\text{Ca}^{2+}]_i$ increase in leech Retzius neurones is mediated by voltage-dependent Ca^{2+} channels // *Brain. Res.* 2001. Vol. 892. № 2. P. 248–254.
16. Mobasheri A., Avila J., Cózar-Castellano I. et al. Na^+ , K^+ -ATPase isozyme diversity; comparative biochemistry and physiological implications of novel functional interactions // *Biosci. Rep.* 2000. Vol. 20. № 2. P. 51–91.
17. Nilsson J., Madeja M., Arhem P. Local Anesthetic Block of Kv Channels: Role of the S6 Helix and the S5–S6 Linker for Bupivacaine Action // *Mol. Pharmacol.* 2003. Vol. 63. P. 1417–1429.
18. Sagawa T., Sagawa K. et al. Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. 1118–1126.
19. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2007. Vol. 7. № 3. P. 173–189.
20. Wang L., Wible B.A. et al. Cardiac glycosides as novel inhibitors of human ether-a-go-go-related gene channel trafficking // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 320. № 2. P. 525–534.
21. Wang S.Y., Nau C., Wang G.K. Residues in Na^+ -Channel D3–S6 Segment Modulate both Batrachotoxin and Local Anesthetic Affinities // *Biophys. J.* 2000. Vol. 79. P. 1379–1387.
22. White E., Terrar D.A. The action of strophanthidin on calcium-activated current and contraction in single guinea-pig ventricular myocytes // *Exp. Physiol.* 1990. Vol. 75. P. 5572–5592.
23. Yin J., Wang Y. et al. Effects of nanomolar concentration dihydroouabain on calcium current and intracellular calcium in guinea pig ventricular myocytes // *Life Sci.* 2004. Vol. 76. № 6. P. 613–628.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ГАВРОВСКАЯ Л. К., РЫЖОВА О. В., член-корреспондент РАМН САПРОНОВ Н. С.
ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербург

Гавровская Л. К., Рыжова О. В., Сапронов Н. С. Современные подходы к терапии сахарного диабета // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 33–44. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В обзоре освещены основные патогенетические звенья сахарного диабета и рассмотрены современные подходы к лечению больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, антигликемические, противодиабетические препараты, препараты метаболического типа действия, таурин.

Gavrovskaya L. K., Ryzhova O. V., Sapronov N. S. Modern approaches to choice of the drugs for the therapy of diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 33–44. Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, 197376, Russia.

The present report reviews the main pathogenetic mechanisms of diabetes mellitus and the current status of knowledge concerning the choice of different pharmacological groups of drugs for treatment of diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, metabolic drugs, taurine.

Широкое распространение сахарного диабета (СД) на рубеже XX и XXI столетий приобрело характер «неинфекционной эпидемии» в основном за счет СД 2-го типа (СД-2), который «помолодел» и развивается у лиц 35–45 лет (90% из них страдают ожирением) [27]. По прогнозам специалистов, к 2010 г. число заболевших в мире достигнет 230 млн, а к 2025 г. – 334 млн, из которых 80–90% составят больные СД-2 [16]. По этиологии и патогенезу СД 1-го типа (СД-1) и СД-2 в настоящее время рассматривают как два разных заболевания. В развитии СД большое значение имеет наследственная предрасположенность. В настоящее время насчитывают значительное количество различных хромосомных участков, которые определяют неизбежность развития этих заболеваний [5]. СД-1 возникает чаще в детском возрасте, особенно с отягощенным семейным анамнезом. При сочетании двух факторов: генетического и внешнего (вирусы, лекарственные препараты) – возникает воспаление островков Лангерганса поджелудочной железы – инсулит. Организм формирует патологический иммунный ответ – антитела к островковым клеткам. Наличие этих антител позволяет прогнозировать развитие заболевания. Однако пути индукции аутоиммунной реакции и механизмы разрушения бета-клеток у больных могут существенно различаться. Эти различия определяются прежде всего причиной болезни и особенностями генотипа больного. Показано, например, что патогенез СД-1 вирусной этиологии отличается от патогенеза СД-1, обусловленного токсическим поражением бета-клеток. По-видимому, понятие СД-1 объединяет группу клинически сходных заболеваний. Общее конечное

звено патогенеза СД-1 — это разрушение бета-клеток и абсолютный дефицит инсулина.

При обнаружении антител необходимо как можно раньше начать лечение ребенка малыми дозами инсулина, никотинамидом и другими препаратами, влияющими на иммунные механизмы. Следует отметить, что СД-1 чаще заболевают дети, которые с рождения находились на искусственном вскармливании молочными смесями, содержащими белок (альбумин) коровьего молока. Фрагмент альбумина, названный «АББОС», имеет молекулярную массу 69 кило-дальтон, что очень похоже на клеточно-поверхностный белок бета-клетки. В крови ребенка, предрасположенного к сахарному диабету, формируется иммунная реакция на этот фрагмент «АББОС». Путем перекрестной реакции с белками бета-клетки собственный иммунитет травмирует клетки островков поджелудочной железы. Поэтому идеальный вариант для новорожденных с предрасположенностью к диабету – грудное молоко, а использование коровьего молока и его белка для новорожденных и детей раннего возраста является пагубным.

Современная концепция патогенеза СД-2 связана с нарушением баланса между чувствительностью тканей к инсулину (*инсулинорезистентностью* – ИР) и инсулиновой секрецией [1]. В последние годы появились экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что нарушение секреции инсулина бета-клетками и развитие периферической ИР в значительной мере обусловлены сбоями генетического контроля. Нарушение синтеза инсулина может проявляться изменением последовательности аминокислот в молекуле инсулина и превращением

проинсулина в инсулин. В обоих случаях производимый гормон будет иметь низкую биологическую активность, что приведет к развитию гипергликемии. Секреция инсулина может нарушаться вследствие патологии развития бета-клеток при неадекватном внутриутробном и постнатальном питании, при длительно существующей глюкозотоксичности, которая поддерживает секреторные дефекты секреции инсулина, а также в результате генетических дефектов в механизме секреции.

Под ИР понимают состояние, при котором снижена чувствительность клеток-мишеней к инсулину, в результате чего нарушено поглощение глюкозы инсулинозависимыми тканями, прежде всего тканями печени, мышечной и жировой. Важными факторами в развитии ИР являются дефекты инсулиновых рецепторов (уменьшение количества и сродства к инсулину) и патология транспортеров глюкозы. Количество инсулиновых рецепторов снижено при ожирении, СД-2, акромегалии, болезни Иценко-Кушинга, терапии глюкокортикоидами, приеме противозачаточных препаратов. Для проникновения глюкозы в клетку необходимым условием является нормальное функционирование системы транспортеров глюкозы. При этом инсулин связывается с α -субъединицей рецептора на клеточной мембране, что приводит к автофосфорилированию β -субъединицы. В результате передачи импульса внутри клетки активируется система киназ и происходит транслокация транспортера глюкозы GLUT-4 в клеточную мембрану. Это обеспечивает проникновение глюкозы внутрь клетки. Глюкоза движется по градиенту концентрации путем диффузии, что не требует дополнительной энергии. В почках поступление глюкозы происходит против градиента концентрации с затратой энергии. В настоящее время известно 8 транспортеров глюкозы.

Ответной реакцией организма на ИР является увеличение количества инсулина в крови, которое временно поддерживает углеводный обмен на нормальном уровне. Далее наблюдается снижение, истощение секреторной функции бета-клеток, что ведет к нарушению толерантности к глюкозе. При неблагоприятном развитии событий дефект бета-клеток островков Лангерганса прогрессирует, постпрандиальная гипергликемия значительно повышается. Гипергликемия провоцирует повышение аппетита, увеличение массы тела.

Риск развития СД-2 увеличивается в несколько раз прямо пропорционально степени ожирения, особенно висцерального типа, у лиц с генетической предрасположенностью к этому заболеванию [44]. Ожирение способствует развитию гиперинсулинемии, гипергликемии и инсулинорезистентности. Свободные жирные кислоты (СЖК), образующиеся в большом количестве при расщеплении жировой

ткани, активируют глюконеогенез, усугубляя гипергликемию, замедляют метаболизм инсулина в печени и ингибируют сигналы инсулина в мышечной ткани, что способствует развитию гиперинсулинемии [67, 22, 23, 31]. Кроме того, при СД снижен синтез триглицеридов в жировой ткани. Однако в печени он усиливается за счет СЖК и приводит к повышению содержания триглицеридов в крови, а также к жировой инфильтрации печени. Дислипотеинемия ускоряет развитие атеросклероза и панкреатита, что связано с накоплением липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), выполняющих дренажную антиатерогенную функцию [78, 42]. В условиях гипергликемии липопротеиды плазмы крови и сосудистой стенки легко подвергаются гликированию, в результате чего ЛПНП и ЛПОНП гораздо более активно захватываются клетками сосудистой стенки, особенно макрофагами, ускоряющими отложение избытка холестеринасодержащего материала в сосудистой стенке. В то же время гликирование ЛПВП приводит к укорочению времени их жизни и снижению концентрации, в результате тормозится дренаж холестерина из сосудистой стенки [75].

Из-за неполного окисления СЖК в печени происходит увеличение продукции кетоновых тел (β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот, ацетона), холестерина и их накопление. Значительно увеличивается поступление в кровь молочной кислоты из скелетных мышц, селезенки, кишечника, почек и легких. При быстром развитии кетоацидоза организм теряет много воды и солей.

Жировую ткань рассматривают не только в качестве простого энергетического депо, но и как активный секреторный орган, наделенный множеством функций. Так, именно жировой ткани принадлежит одна из центральных ролей в регуляции пищевого поведения. Жировые клетки – адипоциты – снабжают организм энергией, а также выделяют гормоны и биологические вещества: резистин, лептин, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), адипонектин и др.

Резистин стимулирует созревание адипоцитов и выступает как аутокринный регулятор образования продиабетических факторов в жировой ткани. Резистин является связующим звеном между ожирением и развитием СД, как причина ИР.

Лептин регулирует пищевое поведение, осуществляя свое действие на уровне гипоталамуса [12]. В печени лептин ингибирует активность фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В жировой ткани этот гормон блокирует транспорт глюкозы, стимулированный инсулином [11]. У больных

СД регуляция пищевого поведения под действием лептина нарушена.

Выделяемый адипоцитами цитокин – ФНО α (кадехсин) – цитотоксичен для бета-клеток и усиливает ИР за счет снижения активности рецептора инсулина в мышечных и жировых клетках [49]. По мере увеличения жировой ткани продукция этого цитокина значительно растет и становится избыточной.

Синтезируемый адипоцитами белок крови адипонектин отвечает за регуляцию жирового обмена. Точкой его приложения является стимуляция экспрессии гена рецептора клеточного ядра, активируемого пролифератором пероксисом- α (PPAR α). Эти рецепторы, представляющие собой факторы транскрипции, модулируют экспрессию ряда генов ключевых белков, участвующих в метаболизме липидов, на этапе транскрипции. Взаимодействие PPAR α с жирными кислотами вызывает снижение уровня триглицеридов и повышает β -окисление жирных кислот, препятствуя, таким образом, развитию ожирения [81]. Между содержанием адипонектина в крови и чувствительностью периферических тканей к инсулину существует прямая корреляция [13]. Помимо усиления эффектов инсулина, адипонектин обладает прямым антиатерогенным действием. Высокий уровень глюкозы в крови приводит к развитию выраженных воспалительных изменений сосудистой стенки. Адипонектин препятствует адгезии лейкоцитов с внутренней поверхностью сосудистой стенки и, таким образом, предотвращает развитие воспаления эндотелия. Низкий уровень адипонектина характерен для ожирения, диабета и атеросклеротического поражения сосудов [62]. Предполагается, что адипонектин способен не только предотвращать повреждения участков эндотелия, но и восстанавливать уже сформировавшиеся дефекты.

Помимо этого, адипоциты секретируют инсулиноподобный фактор роста, подавляющий выработку соматотропного гормона [57]. Гормон роста обладает липолитическим действием, стимулируя гормон-чувствительную липазу, которая мобилизует жиры для использования их в качестве источника энергии.

При СД нарушается синтез белка и повышается его распад. Увеличение продукции глюкозы из аминокислот путем глюконеогенеза является одним из основных нарушений обмена в печени при инсулиновой недостаточности. Усиление катаболизма и угнетение синтеза белка приводит к вторичному иммунодефициту, который связан с нарушением энергетики инсулинозависимых макрофагов и лимфоцитов.

Важным звеном в патогенезе сосудистых осложнений при СД являются конечные продукты необратимого гликирования (КПНГ), образующиеся

при взаимодействии глюкозы с многими белками организма (белки крови, хрусталика, почек, нервов, сосудов). Скорость гликирования и количество гликированных белков зависит от степени и длительности гипергликемии. Внеклеточное накопление КПНГ изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. КПНГ ковалентно связываются с коллагеном I типа, который взаимодействует с такими различными растворимыми белками плазмы, как липопро-теины низкой плотности, иммуноглобулин G и др. Гликирование белков базальной мембраны приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров. Эти нарушения внеклеточного матрикса приводят к снижению эластичности сосудистой стенки, изменению ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота, способствуют ускоренному развитию атеросклеротического процесса. Кроме того, КПНГ усиливают свертывание, тромбообразование, меняют антигенные свойства белков и провоцируют иммуно-комплексный процесс [24, 59].

Гликирование иммуноглобулинов может замедлить клиренс иммунных комплексов и вызвать их накопление. Именно гликирование гормонов и их рецепторов становится причиной гормональных нарушений.

При СД отмечается повышенная склонность к тромбообразованию [76]. В аортах и коронарных артериях больных, страдающих СД, снижена продукция антитромбогенного вазодилататора оксида азота и увеличено производство эндотелина-1, оказывающего констрикторный эффект [32]. Снижение скорости кровотока и частые резкие перепады уровня глюкозы в крови при СД приводят к мобилизации адреналина, вазоконстрикции и гипоксии.

Зависимость различных клеток от инсулина в органах и тканях неодинакова. Так, скелетные мышцы, жировая ткань, соединительная ткань, кровь и иммунная система в отношении поступления глюкозы в клетки являются высокоинсулинозависимыми. В то же время инсулинонезависимые ткани (надпочечники, островки Лангерганса, хрусталик, нервная ткань, семенные пузырьки, эритроциты, стенка аорты и др.) поглощают глюкозу из крови без участия транспортёров, запускаемых инсулином. В результате гипергликемии содержание глюкозы в клетках инсулинонезависимых тканей превышает их способность к фосфорилированию, усиливая полиоловый путь окисления глюкозы. Указанный путь приводит к внутриклеточному накоплению глюкозы и сорбитола, а затем и фруктозы, вызывая нарушение клеточной целостности. Снижается содержание миоинозитола, диацилглицерина, скорость кругооборота инозитфосфатидов и активность протеинкиназы C. Как следствие, уменьшается и активность калий-на-

триевой АТФазы. Внутриклеточная гипергидратация обуславливает гибель клеток. В конечном счете такие повреждения приводят к развитию серьезных осложнений, таких, как катаракта, ретинопатия, нейропатия, нефропатия. Так как фосфатидилинозитоловый посредник и протеинкиназа С участвуют в передаче внутриклеточных сигналов от инсулинового рецептора внутрь клеток, предполагается, что нарушения обмена полиолов при гипергликемии могут вторично усиливать или вызывать пострецепторную ИР [34].

Особое внимание уделяют артериальной гипертензии при СД как значимому фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний и микроангиопатий (нефро-, ретинопатии) [39]. Доказано, что при СД локальная гиперреактивность ренин-альдостероновой системы в поджелудочной железе приводит к нарушению структуры бета-клеток и снижению синтеза инсулина. Важную роль играет взаимосвязь ренин-альдостероновой системы с инсулинорезистентностью. Ангиотензин II блокирует постсигнальные системы инсулина, нарушает транспорт глюкозы в клетки, усиливая инсулинорезистентность на уровне периферических тканей [66].

Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением количества свободных радикалов и развитием окислительного или метаболического стресса. Он сопровождается различной степени выраженности дефицитом инсулина и ИР, являющихся обязательными компонентами патогенеза сосудистых осложнений диабета. Окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием различных механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, липоевой кислотой и другими антиоксидантами (таурин, каротин, мочевиная кислота и убиквинол, Q10); в) нарушением ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов.

Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемая при сахарном диабете, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [68, 79]. Поэтому важно, в целях предупреждения диабетических осложнений, чтобы лечение СД было комплексным, направленным не только на нормализацию нарушенных видов

обмена, но и на поддержание и укрепление антиоксидантной системы организма [21].

Главной целью лечения СД является коррекция метаболических нарушений, которая позволит устранить симптомы гипергликемии и дислипидемии; предупредить развитие поздних сосудистых осложнений, микроангиопатических (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макроангиопатических (атеросклероз). Для этого, кроме организации правильного питания, физических нагрузок, снятия стресса, необходим комплексный подход к назначению метаболической терапии, улучшающий качество жизни больного СД.

Основным специфическим сахаропонижающим средством терапии СД является инсулин. В последнее время разработаны биотехнологические способы получения человеческого инсулина. Для больных, страдающих коронарной недостаточностью и нарушением мозгового кровообращения, требуется большая осторожность при лечении инсулином. Кроме того, различные формы этого препарата применяются в основном в виде инъекций. На данный момент известна ингаляционная форма инсулина – инсулин Экзубера, для введения которой требуется специальный ингалятор. Однако эта лекарственная форма противопоказана людям, имеющим заболевания легких, а также курящим и бросившим курить менее чем за 6 месяцев до назначения инсулин Экзубера [73]. При СД-1 комбинирование препаратов инсулина с пероральными производными сульфонилмочевины (ПСМ) дает возможность снизить суточную потребность в инсулине и способствует улучшению общего течения заболевания.

При лечении СД-2 группа применяемых гипогликемических препаратов достаточно велика и продолжает пополняться новыми препаратами. В нее входят ингибиторы α -глюкозидазы, ПСМ, бигуаниды, секретогоги, тиазолиндионы и др.

С открытием ингибиторов α -глюкозидазы, снижающих абсорбцию глюкозы в кишечнике, появились новые терапевтические возможности, эффективные на ранних этапах заболевания. Представителем этой группы является *акарбоза*. Препарат замедляет процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов в тонкой кишке, предупреждает значительное постпрандиальное повышение глюкозы в крови и гиперинсулинемию. Важным терапевтическим эффектом препарата является снижение постпрандиальной гиперинсулинемии и уровня триглицеридов в крови. Его значение велико у больных СД-2, поскольку насыщенные триглицеридами липопротеины усугубляют ИР и являются независимым фактором риска развития атеросклероза. Преимуществом ингибиторов α -глюкозидазы является отсутствие гипогликемических реакций, что особен-

но важно у пациентов пожилого возраста. Основным противопоказанием к применению препарата является заболевание желудочно-кишечного тракта. Однако в качестве самостоятельного лечения акарбоза не применяется и назначается только в сочетании с другими гипогликемическими препаратами.

Из группы ПСМ в настоящее время применяют препараты второго поколения: глибенкламид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, глипизид, которые стимулируют бета-клетками поджелудочной железы выработку и секрецию инсулина непосредственно в воротную вену печени. Механизм действия ПСМ на секрецию инсулина поджелудочной железой включает взаимодействие с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах бета-клеток. В результате такого взаимодействия происходит изменение активности K^+ -АТФазы, что способствует закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP}) и повышению соотношения АТФ/АДФ в цитоплазме, приводя к деполяризации мембраны. Изменение полярности мембраны приводит к открытию вольтажзависимых Ca^{2+} каналов, повышению уровня внутриклеточного кальция и стимуляции Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза секреторных гранул с последующим высвобождением инсулина [18]. Однако существенным побочным эффектом ПСМ является их проаритмогенное действие. Оно объясняется избирательной чувствительностью препаратов сульфонилмочевины к изоформам субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов (SUR). В рецепторе SUR идентифицированы два SUR-гена, один из которых кодирует изоформу рецептора β -клеток островков Лангенгарса (SUR1), другой – изоформы рецептора сердечной мышцы (SUR2a) и гладкомышечных волокон сосудов (SUR2b) [40].

Однако созданная пролонгированная форма гликлазида – *диабетон МВ* – показала высокую селективность к бета-клеткам, не влияющую на K_{ATP} -каналы сердца и сосудов, что выгодно отличает этот препарат от других ПСМ [19]. Поэтому применение диабетона МВ показано больным с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат обеспечивает восстановление физиологического профиля секреции инсулина, что определяет предсказуемое высвобождение активного вещества в течение 24 часов. У больных СД-2 утрачивается физиологическая двухфазность секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии и снижению чувствительности к инсулину. Это уникальное свойство препарата отличает его от других ПСМ [25]. Восстановление первой фазы секреции инсулина в результате приема диабетона МВ снижает риск развития гипогликемических состояний и обеспечивает безопасность его применения [63]. Кроме того, результаты многочисленных работ с при-

менением кламп-тестов и биопсии тканей показали, что диабетон МВ улучшает чувствительность тканей к инсулину, особенно в печени и скелетных мышцах, что играет важную роль в гликемическом контроле [20]. Препарат способен нейтрализовать свободные радикалы, препятствуя окислению липидов, и снижать риск развития атеросклероза [48]. Кроме того, диабетон МВ снижает агрегацию тромбоцитов, нормализует баланс между простаглицлином и тромбоксаном A_2 , уменьшает толщину фибриновых волокон, повышает активность тканевого активатора плазминогена и прекалликреина [36]. Возможность однократного приема этого препарата в сутки вызывает предпочтение у больных к лечению диабетом МВ [47].

Меглитиниды – группа гипогликемических средств (репаглинид, натеглинид), повышающих секрецию инсулина за счет связывания с рецепторами ПСМ. Особенностью этой группы является кратковременный период действия, что снижает риск гипогликемических состояний по сравнению с ПСМ. Меглитиниды стимулируют «быструю» фазу секреции инсулина после приема пищи, регулируя постпрандиальную гликемию. В связи с этим они требуют приема непосредственно с пищей, т. е. 3–4 раза в сутки. Кроме того, меглитиниды не влияют на уровень гликемии натощак, что снижает возможность их применения в качестве монотерапии.

В группе бигуанидов в настоящее время широкое применение получил *метформин*, особенно при сочетании СД с ожирением. Механизм действия препарата связан с усилением поглощения глюкозы скелетными мышцами за счет снижения периферической ИР и подавления печеночного глюконеогенеза. Метформин снижает содержание липидов в сыворотке крови, улучшает реологические свойства крови. В целом, действие препаратов этой группы можно назвать антигипергликемическим. Однако при лечении метформином наблюдалось развитие большого количества сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем его применение у больных ИБС противопоказано [74].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) способны восстанавливать функции поврежденных β -клеток. Кроме того, они нормализуют чувствительность к инсулину на уровне жировой, мышечной тканей и печени, усиливая тем самым физиологические эффекты эндогенного инсулина [2]. Лекарственные средства этой группы связываются с рецепторами, активирующими *пролиферацию пероксисом-g (PPARg)* на ядерной мембране клеток, и изменяют транскрипцию генов, стимулируют синтез инсулиночувствительных белков, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. В присутствии эндогенного инсулина это ведет к активации транспорта глюкозы и

СЖК через стенку сосуда в ткань. Однако тиазолидиндионы оказывают побочные эффекты, вызывая задержку жидкости в организме, снижение уровня гемоглобина. Препараты противопоказаны больным с заболеваниями печени и сердечной недостаточностью. Кроме того, было высказано предположение о том, что тиазолидиндионы могут стимулировать канцерогенез у человека, так как у животных PPAR γ способствуют активации некоторых направлений формирования опухолей [35].

Инкретин-миметики (эксенатид-4) – это новая группа сахароснижающих препаратов. Эксенатид – первый синтетически произведенный пептид (экстенитид-4), обнаруженный в слюне ящерицы Gila, самой крупной из всех ящериц, обитающих в Северной Америке. Особый научный интерес представляет тот факт, что организм ящерицы прекрасно адаптирован к редкому употреблению больших объемов пищи. Модифицированная слюнная железа ящерицы в процессе поглощения пищи секретирует экстенитид-4, который, поступая в пищеварительный тракт и далее в систему кровообращения, обеспечивает равномерное потребление тканями питательных веществ в течение длительного периода времени. В начале 90-х годов прошлого столетия исследователи обнаружили, что действие экстенитида-4 очень похоже на действие глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Физиологическая роль гормонов-инкретинов, в частности GLP-1, в регуляции углеводного обмена сводится к стимуляции секреции инсулина и росту бета-клеток поджелудочной железы, а также к формированию посредством воздействия на ЦНС чувства насыщения [43]. GLP-1 вырабатывается в кишечнике во время приема пищи и, помимо собственно стимуляции секреции инсулина, подавляет выработку глюкагона, вызывает чувство насыщения и уменьшает аппетит, ускоряет продвижение химуса по желудочно-кишечному тракту [82]. Авторы экстенитида (фирма «Lilly») считают, что этот препарат в ближайшем десятилетии обеспечит прорыв в лечении СД. Однако на сегодня он является очень дорогостоящим средством.

Похожей группой гипогликемических средств являются **ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)** – ситаглиптин, вилдаглиптин. Препараты этой группы находятся на стадии активного исследования и на данный момент в широкую практику не внедрены. Механизм действия ингибиторов ДПП-4 заключается в их способности угнетать активность фермента, ответственного за разрушение GLP-1, что ведет к повышению концентрации пептида в организме [17]. Ингибирование ДПП-4 приводит к трехкратному увеличению уровней эндогенного GLP-1 и желудочного ингибиторного пептида (GIP), которые совместно стимулируют секрецию инсулина после

приема пищи. Так, прием GLP-1 больными СД-2 во время еды восстанавливает у них первый и последующие пики секреции инсулина, что приводит к нормализации углеводного обмена. Таким образом, использование ингибиторов ДПП-4, на фоне которых достигается повышение содержания GLP-1, представляет собой физиологический путь восстановления нарушенной продукции инсулина и коррекции повышенного уровня глюкагона.

Перспективными гипогликемическими средствами являются **амилиномиметики** (прамлинтид). Амилин – нейроэндокринный гормон, секретируемый совместно с инсулином β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. Амилин подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, увеличивает чувство насыщения. В итоге это приводит к подавлению резких колебаний уровня глюкозы после еды. Нативный амилин плохо растворим и непригоден для фармакологического применения. На его основе создан пептидный аналог – **прамлинтид**. Он эффективно снижает постпрандиальную гипергликемию, уменьшает содержание гликированного гемоглобина в крови у больных СД-1 и СД-2, находящихся на лечении инсулином [69]. Однако при этом наблюдаются случаи инсулиновой гипогликемии, особенно у больных СД-1, поэтому прамлинтид требует постоянной коррекции доз самого препарата и инсулина. Кроме того, показано, что при СД-2 секреция эндогенного амилина нарастает параллельно секреции инсулина, а накопление этого пептида в самом островке может вызвать снижение секреторных потенциалов бета-клеток.

Достижению хорошего метаболического контроля зачастую препятствуют многие факторы, поэтому монотерапия гипогликемическими препаратами становится неэффективной. В таких случаях используют сочетание гипогликемических препаратов различных групп [15].

В комплексной терапии больных СД наряду со специфическими антидиабетическими препаратами определенную роль играют синтетические лекарственные средства и фитопрепараты, обладающие гипогликемическим, гиполлипидемическим, ангиопротекторным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствами [14].

В диабетологии уже несколько десятилетий используется α -липоевая кислота (Тиоктацид, Берлитион), которая является антиоксидантом с высокой метаболической активностью, участвует в процессе образования энергии [3]. Долгое время α -липоевая кислота применялась для лечения только диабетической нейропатии. Однако в настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что она обладает важной способностью улучшать утилизацию глю-

козы тканями, снижает уровень конечных продуктов необратимого глубокого гликирования (КПНГ) в крови и повышает чувствительность к инсулину [33, 51]. Позитивный эффект α -липоевой кислоты в отношении утилизации глюкозы связан с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, увеличением концентрации в плазме и активацией транспортеров глюкозы GluT-1 и GluT-4 [50]. В развитии дисфункции эндотелия при СД важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF-kB), который контролирует экспрессию генов ряда цитокинов, факторов роста, вазопрессора эндотелина-1. В условиях окислительного стресса α -липоевая кислота блокирует активацию NF-kB в клетках эндотелия [83].

В комплексной терапии СД патогенетически обоснованным является применение препаратов метаболического типа действия, обладающих гипогликемическими и антиоксидантными свойствами, которые не только сохраняют секреторную способность бета-клеток и повышают чувствительность рецепторов тканей к инсулину, но и тормозят процесс прогрессирования сосудистых осложнений, благодаря чему достигается более полная компенсация СД. К таким препаратам можно отнести таурин.

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) является конечным продуктом метаболизма серосодержащих аминокислот и их производных (β -аланина, глутатиона, метионина, цистеина, цистина) у млекопитающих. В организм человека таурин поступает с пищей животного происхождения и является относительно незаменимым нутриентом [54]. Недостаток таурина в фетальном периоде приводит к развитию анатомических и функциональных изменений в мозге и сетчатке ребенка [53].

В растениях таурин встречается только в водорослях, однако в животном организме он обнаружен в значительных количествах. Таурин не встраивается в белки и концентрация его во многих тканях достаточно велика. Наибольшее содержание этой аминокислоты отмечено в тканях сердца (10–40 моль/г), головном мозге (2–6 моль/г), скелетных мышцах (2–15 моль/г). В зависимости от вида млекопитающих таурин составляет в организме от 30 до 50% всего аминокислотного фонда [46].

В организме большинства млекопитающих таурин способен синтезироваться *de novo*. Основным предшественником эндогенного таурина является цистеин, поступающий с пищей или образующийся из метионина.

В организме человека таурин находится в виде двух пулов: быстрого (период полураспада 2–4 дня) и медленного (период полураспада составляет 20–30 дней) [71]. Первый пул образуется благодаря экзогенному поступлению таурина с пищей и синтезу

его *de novo*. Небольшая часть этого пула пополняет медленно обмениваемый таурин, используется для конъюгации с желчными кислотами, выделяется с экскрементами в виде конечных продуктов распада, образующихся под действием микрофлоры кишечника. Из желчи таурин способен реабсорбироваться в кишечнике и в почках. По скорости оборота таурина ткани млекопитающих разделяют на 3 группы: с высокой скоростью оборота (печень, почки, поджелудочная железа, надпочечники), с умеренной скоростью (легкие, селезенка, кишечник) и с малой скоростью (сердце, мышцы, мозг) [9].

При пероральном приеме таурин обнаруживается в системном кровотоке уже через 30 мин, содержание его достигает максимума через 1,5–2 ч после введения. Через 24 ч уровень таурина возвращается к исходному [7]. Снижение концентрации таурина в тканях сопровождается усилением его реабсорбции в почках и уменьшением экскреции с мочой [9]. Экскреция таурина с мочой является видоспецифичной, она повышается при несбалансированном белковом питании, введении цистеина, кортикостероидов, на фоне облучения, алкогольной интоксикации, мышечной дистрофии, при гепатитах, нефритах [46]. Важным путем элиминации таурина из организма является его связывание с желчными кислотами. После поступления желчи в кишечник и последующего его гидролиза таурин разлагается кишечной микрофлорой до сульфата.

По современным представлениям биологическая роль таурина сводится в основном к стабилизации клеточных мембран, регуляции мембранной возбудимости, нейромодуляции в ЦНС, нейротрансмиссии в специализированных системах, влиянию на эндокринную функцию организма и к образованию солей желчных кислот [8]. Обращают внимание на принципиальное сходство структуры заряженных головок мембранных фосфолипидов (фосфатидилсерин, фосфатидилэтанолламин) и таурина. Считается, что таурин интеркалирует эти группы мембранных фосфолипидов путем образования ионной пары, приводя тем самым к конформационным модификациям мембраны, изменению свободной энергии, повышая сродство и количество катион-связывающих сайтов (прежде всего для ионов кальция) [45]. Действительно, все характеристики связывания таурина с биомембранами воспроизводятся на искусственных фосфолипидных везикулах, содержащих не только вышеуказанные фосфолипиды, но и кислый фосфатидилинозитол. Таким образом, биологические эффекты таурина обусловлены, главным образом, Ca^{2+} -липидными взаимодействиями на уровне мембран, что приводит к чрезвычайному полиморфизму эффектов таурина [8, 45].

В настоящее время таурин вызывает повышенный интерес как перспективное лекарственное средство для коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете.

Установлено, что таурин оказывает положительное влияние на течение экспериментального диабета [80, 38, 41]. В поджелудочной железе таурин содержится в высокой концентрации (62 нМ/мг белка), однако локализация его в разных панкреоцитах неравномерна [26]. Наибольшее количество таурина обнаружено в альфа-клетках островков Лангерганса, в то время как бета-клетки поджелудочной железы обеднены его содержанием.

При возникновении СД содержание таурина в клетках различных органов меняется [41]. Так, у крыс с экспериментальным диабетом, индуцированным стрептозотоцином, отмечено снижение содержание таурина в почках и печени, а в сердце и скелетных мышцах – повышение.

Несмотря на то, что гипогликемическое действие таурина было впервые отмечено еще в 30-х годах XIX столетия, до начала 90-х годов XX столетия существовало лишь несколько работ, свидетельствующих о вероятной роли таурина в регуляции метаболизма глюкозы, в повышении глюконеогенеза, гликолиза, а также окисления и обратного захвата глюкозы в тканях [41]. Исследования, выполненные на интактных крысах, показали, что таурин обладает не только самостоятельным инсулиноподобным действием, но и потенцирует эффекты инсулина [6]. Предполагают, что таурин способен связываться непосредственно с инсулиновыми рецепторами [55]. В экспериментах на животных с аллоксановым диабетом установлено гипогликемическое действие таурина, которое, по-видимому, связано с его способностью стимулировать секрецию инсулина *in vivo* [4]. Механизм активации секреции инсулина таурином схож с таковым у ПСМ. Таурин блокирует K_{ATP} -каналы в бета-клетках поджелудочной железы, связываясь с субъединицей SUR1, что вызывает деполяризацию мембраны бета-клеток. В результате открываются вольтажзависимые Ca^{2+} -каналы, повышенный уровень внутриклеточного Ca^{2+} вызывает экзоцитоз секреторных гранул инсулина с последующим его высвобождением в кровь [64].

Кроме того, установлено, что таурин подавляет процесс гликирования белков, снижает образование КПНГ независимо от инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину [56, 58]. Как препарат метаболического типа действия, таурин играет важную роль в предотвращении и лечении осложнений СД.

В настоящее время спорным остается вопрос о прямом антиоксидантном действии таурина. В биосинтезе таурина участвуют такие соединения, как восстановленный глутатион и гипотаурин; именно

они, а также связанные с ними ферментные системы являются истинными антиоксидантами. Некоторые данные свидетельствуют о том, что таурин изменяет соотношение окисленного и восстановленного глутатиона в сторону увеличения последнего [60]. Ряд исследователей, изучая антиоксидантные свойства таурина и гипотаурина, пришли к выводу, что сам таурин не оказывает никакого антиоксидантного эффекта, в то время как гипотаурин проявляет выраженные антиоксидантные свойства [30, 37]. Однако при исследовании аминокислот и их реакционных способностей было обнаружено, что таурин является наиболее активной аминокислотой при взаимодействии с альдегидами за счет карбонильных групп. Благодаря высокому содержанию таурина в клетке и способности аминогруппы реагировать с альдегидами, можно предположить, что таурин нейтрализует реактивные карбонильные и гликированные соединения, образующиеся в клетке [37]. В гладкомышечных клетках сосудов он восстанавливает секрецию и экспрессию внутриклеточной супероксиддисмутазы за счет снижения окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, вызванного гомоцистеином – известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, таурин сохраняет внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс, повышая активность антиоксидантной системы [28]. Было проведено сравнительное изучение влияния истинного антиоксиданта токоферола в комбинации с селеном и монотерапии таурином на уровень смертности крыс со стрептозотоциновым диабетом. В группе животных, получавших комбинированную терапию, уровень смертности не снизился, тогда как таурин значительно повысил выживаемость крыс [38].

Таурин обладает противовоспалительным действием. Он вступает в реакцию с цитотоксичной гипохлорной кислотой с образованием менее агрессивного производного N-хлортаурина. Образование N-хлортаурина является защитной реакцией нейтрофилов на окислительный стресс, протекающий при высоком содержании гипохлорной кислоты. Важным свойством N-хлортаурина является его способность ингибировать воспалительный ответ через воздействие на транскрипционный фактор NF- κ B, являющийся наиболее сильным активатором провоспалительной генной экспрессии. Кроме того, показано, что N-хлортаурин влияет на функцию лейкоцитов, уменьшая высвобождение воспалительных цитокинов и продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 в клетках пациентов, страдающих ревматоидным артритом.

Таурин способен ингибировать продукцию оксида азота и фактора некроза опухолей в макрофагах [65]. Он подавляет активность ангиотензина II, сни-

жая таким образом образование реактивных форм кислорода [70].

В исследованиях, проведенных рядом авторов [29], показано, что у больных СД в плазме и тромбоцитах снижено содержание эндогенного таурина. Добавление таурина в диету восстанавливает уровень этой аминокислоты в плазме и тромбоцитах и приводит к подавлению агрегации тромбоцитов.

Тяжелым последствием нарушений метаболизма при СД является атеросклероз. На экспериментальных моделях атеросклероза и СД установлено гипополипидемическое действие таурина [80]. Наиболее изученной функцией таурина является его способность конъюгировать с желчными кислотами, соли которых участвуют в абсорбции липидов. Экскреция таурохолатов формирует основной путь выведения холестерина из организма [80]. Недостаток таурина может приводить к снижению выведения холестерина из организма, что, в свою очередь, вызовет его накопление и увеличит риск атеросклероза.

Гипергликемия приводит клетки в состояние осмотического стресса. Для восстановления осмотического баланса требуются внутриклеточные осморегуляторы. Таурин, бетаин, миоинозитол, сорбитол и глицерофосфорилхлорин обладают наибольшей осмотической активностью в клетке. Доказано, что таурин переносится активным путем с помощью белков-транспортеров. Транспорт его сопряжен с переносом ионов натрия и хлора. Экспрессия гена тауринового транспортера увеличивается при нахождении клеток в состоянии гиперосмолярности [61]. Поэтому внутриклеточное истощение таурина может являться вероятным причинным фактором развития клеточных и сосудистых нарушений при СД.

У большинства больных СД выявляются также нарушения со стороны нервной системы. Патогенез нейропатий связывают с полиольным путем превращения глюкозы и с последующим истощением миоинозитола и таурина.

Одной из причин развития ретино- и нейропатий при СД считают нарушение регуляции объема астроцитов, что приводит к нарушенной передаче нервного импульса. Истощение таурина, происходящее в результате накопления фруктозы и сорбитола, объясняет нарушенную регуляцию клеточного объема. Известно, что при длительном применении таурин предотвращает развитие ретинопатии и улучшает микроциркуляцию в сетчатке глаза [29]. Влияние таурина на состояние сетчатки глаз крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, сходно с влиянием комбинации токоферола и селена. Следует отметить, что снижение ПОЛ и сохранение активности Na⁺-каналов под действием таурина более длительны, чем в группе животных, получавшей токоферол с селеном [28].

Многочисленными исследованиями показано позитивное влияние таурина на течение диабетической нефропатии [52]. Таурин снижает окислительный стресс в почках, вызванный длительной гипергликемией, предотвращая апоптоз клеток почечных канальцев [77].

В настоящее время в РФ зарегистрированы препараты, действующим веществом в которых является таурин. Они с успехом используются в комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений.

Представленный в данном обзоре анализ современных групп противодиабетических препаратов свидетельствует о целесообразности комплексного подхода при лечении СД. Целью терапии больных СД должно быть не только достижение компенсации нарушений углеводного обмена, но и восстановление обменных процессов на всех уровнях, для чего необходимо использование препаратов метаболического типа действия.

Литература

1. *Аметов А. С.* Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
2. *Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Ерохина Е. Н.* Многофакторное управление сахарным диабетом 2 типа у пациентов с впервые установленным диагнозом // Мед. вестн. 2006. Т. 371. № 28. С. 9–17.
3. *Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е. М.* Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность ее коррекции препаратами α -липоевой кислоты // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–33.
4. *Бурова И. И., Докшина Г. Я., Шустова Т. И.* Гипогликемическое действие таурина // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. № 6. С. 15–17.
5. *Дедов И. И., Балаболкин М. И.* Патогенез сахарного диабета // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6. № 3. С. 3–15.
6. *Докшина Г. А., Силаева Т. Ю., Ярцев Е. И.* Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопр. мед. химии. 1976. Т. 22. № 4. С. 503–506.
7. *Елизарова Е. П., Ходжакулиев Б. Г., Заволовская Л. И., Чернозубова Е. В.* Фармакокинетика таурина // Кардиология. 1995. № 4. С. 69–70.
8. *Нефедов Л. И.* Проявление биологической активности таурина / Изд. АН Беларуси. Сер. биол. наук. 1992. № 3–4. С. 99–106.
9. *Нефедов Л. И.* Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). Гродно, 1999.
10. *Панков Ю. А.* Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия. 1999. Т. 64. № 6. С. 725–734.

11. Панков Ю. А. Лептин – новый гормон в эндокринологии // Усп. физиол. наук. 2003. Т. 34. № 2. С. 3–20.
12. Панков Ю. А. Роль лептина и его белковых медиаторов в нейрофизиологии // Вестн. РАМН. 2005. № 2. С. 44–47.
13. Панков Ю. А. Новый гормон адипонектин. Его роль в патогенезе сахарного диабета // Вестн. РАМН. 2006. № 9–10. С. 99–104.
14. Смирнов Л. Д., Инчина В. И., Костин Я. В., Кокорева Е. В., Боголюбова Ж. В. Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при экспериментальном диабете препаратами антиоксидантного типа действия // Биомед. хим. 2004. Т. 50. № 3. С. 502–508.
15. Смирнова О. М. Комбинированная терапия сахарного диабета типа 2 // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 7–11.
16. Adegate E., Schattner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1084. № 11–12. P. 1–29.
17. Ahren B., Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. 2004. Vol. 36. № 11–12. P. 867–876.
18. Ashcroft F. M. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion // J. of Clin. Invest. 2005. Vol. 115. № 8. P. 2047–2058.
19. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease // Diabetologia. 1999. Vol. 42. P. 903–919.
20. Bak J.F., Schmitz O., Niels S.S., Pedersen O. Postreceptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients // Diabetes. 1989. Vol. 38. P. 1343–1350.
21. Baynes J.W. Perspectives in diabetes. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 4. P. 405–412.
22. Boden G., Chen X., Capulong E., Mozzoli M. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. 2001. Apr. Vol. 50 (4). P. 810–816.
23. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // Eur. J. Clin. Invest. 2002. Jun. Vol. 32 (Suppl. 3). P. 14–23.
24. Brownlee M. Negative consequences of glycation // Metabolism. 2000. Vol. 49. № 2. P. 9–13.
25. Bruttomesso D., Pianta A., Verio A. et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients // Diabetes. 1999. Vol. 48. P. 99–105.
26. Bustamante J., Lobo M. V. T., Alonso F. J. et al. An osmotic-sensitive taurine pool is localised in rat pancreatic islet cells containing glucagon and somatostatin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 281. № 6. P. E1275–E1285.
27. Candib L. M. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes // Ann. Fam. Med. 2007. Vol. 5. № 6. P. 547–556.
28. Di Leo M. A. S., Ghirlanda G., Gentiloni S. N. et al. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retinopathy: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementation // Free Rad. Res. 2003. Vol. 37. № 3. P. 323–330.
29. Di Leo M. A. S., Santini S. A., Cercone S. et al. Chronic taurine supplementation ameliorates oxidative stress and Na⁺K⁺ ATPase impairment in the retina of diabetic rats // Amino Acids. 2002. Vol. 23. № 4. P. 401–406.
30. Dupre S., Maccone A., Masella R. et al. In vitro evaluation of hypotaurine activity on oxidized LDL // Adv. Exp. Med. Boil. 1998. Vol. 442. P. 9–17.
31. El-Assaad W., Buteau J., Peyot M. L. et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic β -cell death // Endocrinology. 2003. Vol. 144. № 9. P. 4154–4163.
32. El-Mesallamy H., Suwailem S., Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients // Mediators Inflamm. 2007. Vol. 2007. P. 1–7.
33. Evans J. L., Goldfine I. D. α -Lipoic acid: a multi-functional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2000. Vol. 2. P. 401–413.
34. Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., Grodsky G. M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // Endocrine Rev. 2002. Vol. 23. № 5. P. 599–622.
35. Fajas L., Debril M. B., Auwerx J. Peroxisome proliferators-activated receptor- γ : from adipogenesis to carcinogenesis // J. Mol. Endocrinol. 2001. Vol. 27. P. 1–9.
36. Florkowski C.M., Richardson M.R., Le Guen C. et al. Effect of parameters of hemostasis, lipid glioclazide on thromboxane B2 peroxides and fluorescent IgG in type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. 1988. Vol. 31. P. 490A.
37. Fontana M., Pecci L., Dupre S., Cavallini D. Antioxidant properties of sulfinates: protective effect of hypotaurine on peroxynitrite-dependent damage // Neurochem. Research. 2004. Vol. 29. № 1. P. 111–116.
38. Franconi F., Di Leo M. A. S., Bennardini F., Ghirlanda G. Is taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? // Neurochem. Research. 2004. Vol. 29. № 1. P. 143–150.
39. Goff D. C., Zaccaro D. J., Haffner S. M., Saad M. F. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: Insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 805–809.
40. Gribble F. M., Tucker S. J., Seino S., Ashcroft F. M. Tissue specificity of sulfonylureas. Studies on cloned cardiac and β -cell KATP channels // Diabetes. 1998. Vol. 47. № 9. P. 1412–1418.

41. Hansen S. H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications // *Diab. Metab. Res. and Rev.* 2001. Vol. 17. P. 330–346.
42. Hoang A., Murphy A. J., Coughlan M. T. et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 8. P. 1770–1779.
43. Holst J. J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and non-diabetic humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 287. № 8. P. E199–E206.
44. Hulver M.W., Dohm G. L. The molecular mechanism linking muscle fat accumulation to insulin resistance // *Proc. Nutr. Soc.* 2004. Vol. 63. № 2. P. 375–380.
45. Huxtable R.J. Physiological action of taurine // *Physiol. Rev.* 1992. Vol. 72. P. 101–163.
46. Jacobsen J. G., Smith L. H., Jr. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives // *Physiol. Rev.* 1968. Vol. 48. № 2. P. 424–511.
47. Jennings A.M., Wilson R.M., Ward J.D. Symptomatic hypoglycemic agents // *Diabetes Care.* 1989. Vol. 12. P. 201–208.
48. Jenings P.E., Scott N.A., Saniabadi A.R., Belch J.J.F. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type 2 diabetic patients: clinical assessment // *Metabolism.* 1992. Vol. 41 (5 suppl. 1). P. 36–39.
49. Kadowaki T., Hara K., Yamauchi T. et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity // *Exp. Biol. Med.* 2003. Vol. 228. № 10. P. 1111–1117.
50. Konrad D., Somwar R., Sweeney G. et al. The antihyperglycemic drug α -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. № 60. P. 1464–1471.
51. Konrad T., Vicini P., Kusterer K., Hoflich A. et al. α -Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 2. P. 280–287.
52. Koya D., Haia K., Kitada M. et al. Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. S250–S253.
53. Lima L., Obregon F., Cubillos S. et al. Taurine as a micronutrient in development and regeneration of the central nervous system // *Nutr. Neurosci.* 2001. Vol. 6. № 4. P. 439–443.
54. Lourenco R., Camilo M. E. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease // *Nutr. Hosp.* 2002. Vol. 6. № 17. P. 262–270.
55. Maturio J., Kulakowski E. C. Taurine binding to the purified insulin receptor // *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37. № 19. P. 3755–3760.
56. Nakaya Y., Minami A., Harada N. et al. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 1. P. 54–58.
57. Nam S.Y., Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity // *Horm. Res.* 2000. Vol. 53 (Suppl. 1). P. 87–97.
58. Nandhini A. T. A., Thirunavukkarasu V., Anuradha C. V. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine // *Acta Physiol. Scand.* 2004. Vol. 181. № 3. P. 297–303.
59. Nitenberg A., Cosson E., Pham I. Postprandial endothelial dysfunction: role of glucose, lipids and insulin // *Diabetes Metab.* 2006. Vol. 32. № 2. P. S28–S33.
60. Obrosova I., Stevens M. J. Effect of dietary taurine supplementation on GSH and NAD(P) – redox status, lipid peroxidation, and energy metabolism in diabetic precataractous lens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. Vol. 40. № 3. P. 680–688.
61. O'Flaherty L., Stapleton P.P., Redmont H.P., Bouchier-Hayes D.J. Intestinal taurine transport: a review // *Eur. J. of Clin. Invest.* 1997. Vol. 27. № 11. P. 873–880.
62. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 11. P. 1296–1301.
63. Palmer K. J., Brogden R. N. Gliclazide, in update on its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs.* 1993. Vol. 46. P. 92–125.
64. Park E. J., Bae J. H., Kim S. Y. et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1 // *Biochem. Pharmacol.* 2004. Vol. 67. № 6. P. 1089–1096.
65. Park E., Shuller-Levis G., Quinn M. R. Taurine chloramines inhibits productions of oxide and TNF- α in activated RAW 264.7 cell by mechanisms that involve transcriptional and translocational events // *J. Immunol.* 1995. Vol. 154. P. 4778–4784.
66. Paul M., Mehr A. P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev.* 2006. Vol. 86. № 6. P. 747–803.
67. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
68. Robertson P. B., Harmon J., Tran P. O. T., Poitout V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. № 1. P. S119–S124.
69. Ryan G. J., Jobe L. J., Martin R. Pramlintide in treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* 2005. Vol. 27. № 10. P. 1500–1512.
70. Schaffer S. W., Lombardini J. B., Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II // *Amino Acids.* 2000. Vol. 18. P. 305–318.
71. Sturman J. A. Metabolism of S-*taurine* in man // *J. Nutr.* 1975. Vol. 105. P. 1206–1214.
72. Sturman J. A., Rassin D. K., Gaull G. E. Taurine in development // *Physiol. Rev.* 1993. Vol. 73. № 1. P. 119–147.

73. *Triplitt C. L.* New technologies and therapies in the management of diabetes // *Am. J. Manag. Care.* 2007. Vol. 13. № 2. P. S47–S54.
74. *Van Staa T., Abenhaa L., Monette J.* Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas // *J. Clin. Epidemiol.* 1997. Vol. 50. P. 735–741.
75. *Veiraiiah A.* Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease // *Angiology.* 2005. Vol. 56. № 4. P. 431–438.
76. *Véricel E., Januel C., Carreras M.* et al. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. №4. P. 1046–1051.
77. *Verzola D., Bertolotto M. B., Villaggio B.* et al. Taurine prevents apoptosis induced by high ambient glucose in human tubule renal cells // *J. Investig. Med.* 2002. Vol. 50. № 6. P. 443–451.
78. *Wierzbicki A. S.* Diabetic dyslipidaemia: the triad // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 8. P. F30–F33.
79. *Wu L., Nicholson W., Knobel S. M.* et al. Oxidative stress is a mediator of glucose toxicity in insulin-secreting pancreatic islet cell lines // *Biol. Chem. J.* 2004. Vol. 279. № 13. P. 12126–12134.
80. *You J. S., Chang K. J.* Effects of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and blood lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats // *Adv. Exp. Med. Boil.* 1998. Vol. 442. P. 163–169.
81. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H.* et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. № 8. P. 941–946.
82. *Zander M., Madsbad S., Madsen J. L., Holst J. J.* Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study // *Lancet.* 2002. Vol. 359. № 9309. P. 824–830.
83. *Zhang W. J., Frei B.* α -Lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 13. P. 2423–2432.

ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

ВОРОБЦОВА И. Е., СЕМЁНОВ А. В.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»,
Санкт-Петербург

Воробцова И. Е., Семёнов А. В. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека как показатель риска заболеваемости // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 45–49. ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Санкт-Петербург, 197758.

У людей, подвергавшихся неконтролируемому воздействию ионизирующей радиации в низких дозах вследствие аварии на ЧАЭС, испытаний ядерного оружия, при работе на ядерных предприятиях (всего 370 человек), оценивали состояние хромосомного аппарата по двум цитогенетическим показателям: частота нестабильных (рутинный метод) и стабильных (FISH-метод) хромосомных aberrаций. Для анализа связи заболеваемости с частотой различных повреждений генома выделяли группы с низкими и высокими значениями учитываемых параметров. В группе с высокими уровнями нестабильных хромосомных aberrаций оказалось достоверно повышенным по отношению к группе с низкими уровнями aberrаций количество патологий сердечно-сосудистой и эндокринной систем. При анализе стабильных хромосомных aberrаций достоверные различия между группами были установлены только для патологий сердечно-сосудистой системы. По другим системам органов (нервная, дыхательная, костно-мышечная, желудочно-кишечная, уро-генитальная) достоверных различий между группами выявлено не было. Обсуждается информативность различных показателей цитогенетического статуса для прогноза развития неопухоловой соматической патологии.

Ключевые слова: человек, облучение, лимфоциты, хромосомные aberrации, заболеваемость.

Vorobtsova I. E., Semenov A. V. The yield of chromosome aberrations in lymphocytes as a marker of sick rate in human // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 44–49. Central Research Institute of Rontgenology and Radiology, St. Petersburg, 197758.

People exposed to low-dose ionizing radiation due to Chernobyl accident, nuclear bomb testing, occupational exposure (in total 370 persons) were investigated on the yield of unstable (conventional method) and stable (FISH method) chromosome aberrations in their lymphocytes. The correlation between the frequency of these aberrations and risk of various somatic diseases in given group was studied. For this whole people sample was subdivided in to the 2 groups – with “high” and “low” levels of investigated parameter values. In group with the high level of unstable and stable chromosome aberrations the incidence of cardiovascular diseases were significantly increased as compared to the group with the low level of these chromosome damages. The prognostic possibilities of different types of cytogenetic endpoints is discussed.

Key word: human, lymphocytes, stable and unstable chromosome aberrations, somatic pathology.

Показано, что высокий уровень нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека коррелирует с повышенным риском развития онкологических заболеваний [4, 5, 8]. В связи с этим предлагается использовать хромосомные aberrации в качестве маркера доклинического расчёта канцерогенного риска [9]. Мало исследован вопрос о связи уровня этого типа хромосомных aberrаций с заболеваемостью по другим (неопухоловым) формам соматической патологии у человека. Целью настоящей работы явилось исследование этой связи на выборке людей, подвергшихся неконтролируемому лучевому воздействию в низких дозах. Кроме того, предпринята попытка оценить значимость уровня стабильных хромосомных aberrаций, выявляемых методом FISH, для прогноза заболеваемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованные группы людей: ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, лица, эвакуирован-

ные с загрязнённых радионуклидами территорий, ветераны подразделения особого риска (работники предприятия «Маяк», участники испытаний атомного оружия на Семипалатинском полигоне и Новой Земле, военнослужащие атомных подводных лодок), люди, подвергавшиеся облучению в связи с профессиональной деятельностью. Всего обследовано 370 человек. На каждого человека заполняли анкету, содержащую, кроме паспортных данных, сведения о профессиональных вредностях, вредных привычках, рентгенодиагностических процедурах, месте и времени облучения, а также об официально зарегистрированной дозе. Кроме того, анкета содержала сведения о наличии у обследуемого патологий по семи основным системам органов: сердечно-сосудистой (I), нервной (H и F), дыхательной (G), костно-мышечной (M), желудочно-кишечной (K), эндокринной (E) и уро-генитальной (N), зарегистрированных в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-9). Поскольку основную часть исследованной выборки (83,2%) составляли ликвида-

торы последствий аварии на ЧАЭС, периодически проходившие медицинское освидетельствование в городском диспансере радиационной профпатологии и Ленинградской областной клинической больнице, существовала возможность оценить частоту соматических патологий, зафиксированных как на момент цитогенетического анализа, так и в течение последующих лет медицинского наблюдения. Забор крови для цитогенетических исследований у основной массы ликвидаторов производился в 1991–1997 гг., сведения о заболеваниях были получены за период наблюдений до 2006 г.

Оценку состояния хромосомного аппарата в культивируемых лимфоцитах периферической крови производили с помощью двух цитогенетических параметров: базовый уровень нестабильных хромосомных aberrаций, определяемых рутинным методом (208 человек), и частота стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций), определяемых FISH-методом (272 человека).

Культивирование лимфоцитов крови проводили в течение 48–52 ч, приготовление метафазных препаратов осуществляли по стандартной методике [3]. Окрашивание препаратов для рутинного анализа нестабильных хромосомных aberrаций проводили с помощью красителя Giemsa. Для анализа стабильных хромосомных aberrаций использовали метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод), описанный в работе [2]. Использовали меченные флуорохромами ДНК-зонды к 3 парам хромосом, составляющим 20% генома. Геномную частоту транслокаций определяли по формуле $F_G = F_p / 2.05 f_p (1 - f_p)$ [7]. Количество анализируемых клеток составляло: для нестабильных хромосомных aberrаций, как правило, не менее 200 клеток на человека, для стабильных хромосомных aberrаций – не менее 600 клеток. Микроскопический анализ препаратов нестабильных хромосомных aberrаций проводили на световом микроскопе «БИМАМ» (ЛОМО) при суммарном увеличении $\times 900$, анализ стабильных – на флуоресцентном микроскопе «Axioplan» (Karl Zeiss) при том же увеличении.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью статистического пакета программ

Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между группами по средней частоте заболеваний в разных системах органов устанавливали с применением t-критерия Стьюдента. Достоверность различий между группами по общей частоте патологий в семи основных системах органов определяли с помощью метода коррелированных серий, а также с применением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены характеристики обследованных групп.

Для анализа связи уровня цитогенетических повреждений в лимфоцитах обследованных лиц с заболеваемостью был использован статистический подход, описанный в работах [4, 5, 8]. Все обследованные лица были ранжированы в порядке возрастания индивидуальных значений каждого из цитогенетических параметров. Затем эти ряды были разбиты на 4 примерно равные части (квартили). Для каждой из них определяли размах варьирования и среднюю частоту параметра. Лица с самыми низкими значениями параметра (~25% выборки) составили первую квартиль, а с самыми высокими (~25% выборки) – четвертую квартиль. Сравнивали средние частоты различных показателей заболеваемости у людей первой и четвертой квартили. В качестве таких показателей использовали: суммарное количество заболеваний на человека, количество людей с заболеваниями различных систем органов, среднее количество заболеваний в различных системах органов на момент цитогенетического анализа; те же параметры при последнем медицинском освидетельствовании.

При анализе связи общей частоты нестабильных хромосомных aberrаций с заболеваемостью людей из первой и четвертой квартилей статистически достоверные различия были обнаружены по следующим показателям заболеваемости (табл. 2): 1) количество людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями на момент последнего медицинского освидетельствования; 2) количество людей с заболеваниями эндокринной системы на момент цитогенетического обследования; 3) среднее количество заболеваний эндокринной системы на момент цитогенетического обследования.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Наименование группы	Количество человек	Средний возраст, годы	Среднее время после облучения, годы
Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС	308	42,5±0,8	5,9±0,3
Лица, эвакуированные с загрязнённых радионуклидами территорий	27	37,0±1,3	9,4±1,9
Ветераны «подразделения особого риска»	28	60,6±1,7	30,7±1,9
Люди, подвергавшиеся облучению в связи с профессиональной деятельностью	7	49,7±4,2	–
Всего	370	46,5±4,1	11,1±5,0

Сравнение различных показателей заболеваемости у людей с низкой и высокой повреждённостью генома, оцененной по каждому из двух цитогенетических параметров и по их комбинации

Метод	Рутинный метод		FISH-метод	
	1	4	1	4
№ квартили				
Количество людей	58	42	68	69
Количество хромосомных aberrаций на 100 клеток (диапазон варьирования)	0,81±0,07 (0,00–1,50)	6,06±0,22 (4,20–10,00)	0,37±0,02 (0,00–0,63)	2,93±0,12 (1,93–6,34)
Суммарное количество заболеваний на момент цитогенетического обследования / на человека	2,41±0,38	3,24±0,47	3,19±0,36	4,77±0,49*
Количество людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на момент цитогенетического обследования	23 (40%)	24 (57%) ^a	34 (50%)	50 (72%)**
Количество людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на момент последнего медицинского обследования	31 (53%)	32 (76%)*	49 (72%)	54 (78%)
Среднее количество заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент цитогенетического обследования	0,57±0,12	0,87±0,15	0,87±0,14	1,65±0,18***
Среднее количество заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент последнего медицинского обследования	1,48±0,24	1,80±0,24	1,65±0,19	2,30±0,21*
Среднее количество заболеваний желудочно-кишечного тракта на момент цитогенетического обследования	0,55±0,12	0,69±0,13	0,57±0,09	0,84±0,13 ^a
Количество людей с заболеваниями эндокринной системы на момент цитогенетического обследования	2 (3%)	9 (21%)**	12 (18%)	15 (22%)
Среднее количество заболеваний эндокринной системы на момент цитогенетического обследования	0,05±0,04	0,22±0,06*	0,18±0,05	0,25±0,06
Количество людей с заболеваниями уро-генитальной системы на момент цитогенетического обследования	3 (5%)	7 (17%) ^a	12 (18%)	11 (16%)

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся показатели: ^a – p<0,1, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Кроме того, у людей с высокими значениями частот нестабильных хромосомных aberrаций чаще (на уровне тенденции, p<0,1) отмечались заболевания уро-генитальной системы.

При анализе связи частоты транслокаций (FISH-метод) с заболеваемостью статистически достоверные различия между I и IV квартилями были обнаружены по следующим показателям (табл. 2): 1) суммарное количество заболеваний по семи учитываемым системам органов на момент цитогенетического обследования; 2) количество людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями на момент цитогенетического обследования; 3) среднее количество заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент цитогенетического обследования; 4) среднее количество заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент последнего медицинского освидетельствования.

Помимо этого, у людей с высокими частотами транслокаций чаще (p<0,1) отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта.

С целью выявления различий между группами с высокими и низкими уровнями повреждённости генома по уровню соматических патологий во всех системах органов, был применён метод коррелированных серий в отношении следующих четырёх показателей заболеваемости: количества людей с заболеваниями, среднего количества заболеваний на момент цитогенетического обследования, те же показатели – на момент последнего медицинского осмотра. Досто-

верные различия между группами были установлены в двух случаях: по среднему количеству заболеваний в различных системах органов на момент цитогенетического обследования, при оценке повреждённости генома по уровню нестабильных хромосомных aberrаций (рис. 1) и по среднему количеству заболеваний на момент последнего медицинского освидетельствования, при цитогенетическом анализе с применением FISH-метода (рис. 2). Этот результат, вероятно, свидетельствует о большей информативности уровня стабильных хромосомных aberrаций по сравнению с нестабильными для прогноза развития отдалённой соматической патологии.

Для более полной оценки связи заболеваемости с повреждённостью генома был применён обратный подход анализа полученных данных – сравнили частоту цитогенетических повреждений в лимфоцитах людей с малым (0 или 1) и большим (более 6) количеством различных заболеваний, зарегистрированных на момент цитогенетического исследования. Было установлено, что в группе с большим количеством заболеваний достоверно повышена (p<0,01) частота стабильных хромосомных aberrаций, а частота нестабильных хоть и оказалась выше, однако различия с группой (0–1) не достигали необходимого уровня статистической достоверности (рис. 3).

Таким образом, результаты проведённого исследования показывают, что степень повреждённости генома соматических клеток человека в определённой

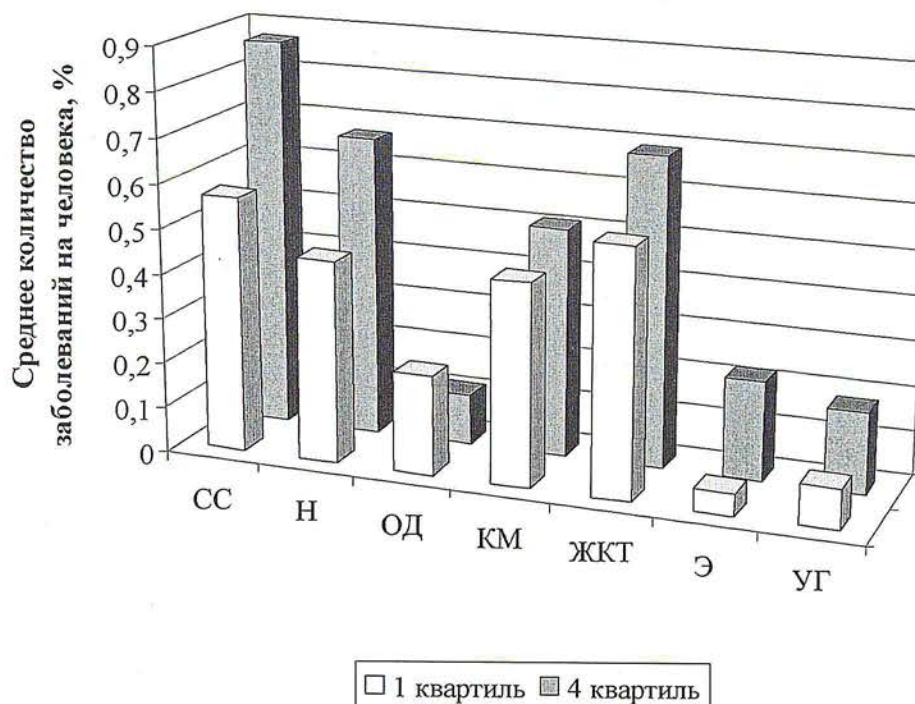


Рис. 1. Количество заболеваний, зафиксированных по различным системам органов, на момент цитогенетического обследования в группах с наибольшей и наименьшей частотой нестабильных хромосомных aberrаций. Системы органов: СС – сердечно-сосудистая, Н – нервная, ОД – дыхательная, КМ – костно-мышечная, ЖКТ – желудочно-кишечная, Э – эндокринная, УГ – уро-генитальная

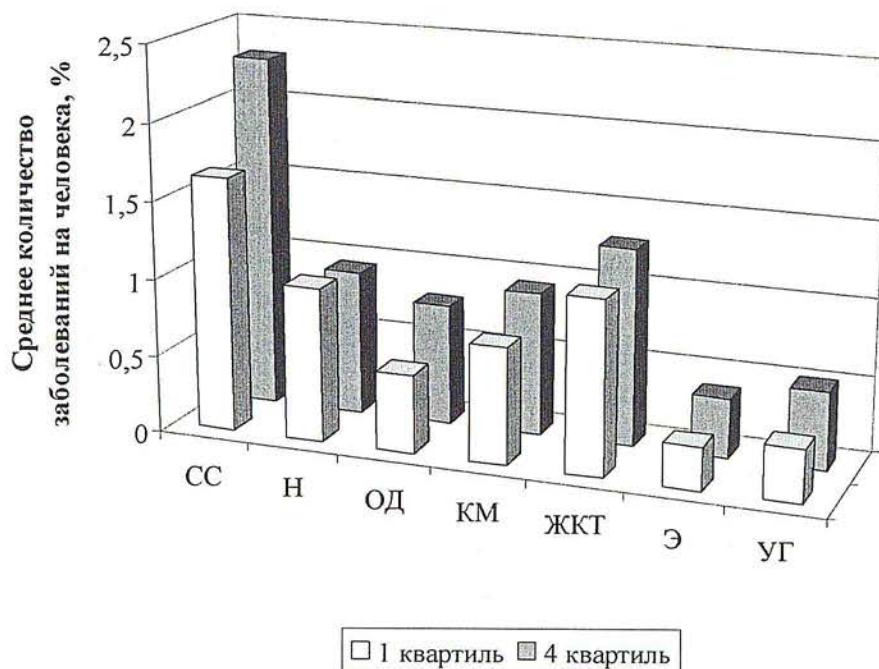


Рис. 2. Количество заболеваний, зафиксированных по различным системам органов на момент последнего медицинского освидетельствования в группах с наибольшей и наименьшей частотой стабильных хромосомных aberrаций. Системы органов: СС – сердечно-сосудистая, Н – нервная, ОД – дыхательная, КМ – костно-мышечная, ЖКТ – желудочно-кишечная, Э – эндокринная, УГ – уро-генитальная

мере отражает его индивидуальный риск развития неопухолевой соматической патологии. Прогностическая ценность различных цитогенетических параметров, по-видимому, различна. Требуется накопление материала по параллельному обследованию

людей с помощью различных цитогенетических и мутационных тестов и выбора наиболее информативных для медицинских прогнозов и формирования групп повышенного риска развития различных заболеваний.



Рис. 3. Количество хромосомных aberrаций в группах людей с низкой (0–1) и высокой (более 6) заболеваемостью на момент цитогенетического обследования

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует обширная литература, посвящённая медицинским последствиям низкодозового облучения людей вследствие различных нештатных радиационных ситуаций. Показано, что у них увеличена частота онкологических заболеваний. Кроме того, у этих лиц соматическая патология неопухолевого характера также встречается чаще, чем в контрольных группах сравнения, возникает в более раннем возрасте и часто характеризуется нетипичным протеканием и трудной курабельностью [6].

При низких уровнях облучения оценить риск негативных эффектов для здоровья человека с помощью прямых эпидемиологических наблюдений достаточно трудно. Поэтому существенное значение для таких оценок имеет изучение нарушений на клеточном уровне, поскольку они не могут не отражаться на функциях органов, тканей и, в конечном итоге, на состоянии здоровья. Процесс трансформации первичных клеточных нарушений, в частности нарушений ДНК и хромосом, в опознаваемую патологию на уровне организма является длительным и не 100% вероятным. Поэтому поиск различных клеточных маркеров неблагоприятного состояния представляется актуальным, так как они могли бы быть в дальнейшем использованы для прогнозирования риска развития соматической патологии у облучённых людей. В качестве такого маркера в настоящей работе была использована частота хромосомных aberrаций стабильного и нестабильного типа. Обнаруженная положительная связь между уровнем двух типов хромосомных aberrаций и заболеваемостью по некоторым системам органов в группе экспонированных лиц свидетельствует о том, что эти показатели могут от-

ражать степень риска развития заболеваний. Аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, Снигирёвой с соавт. (личное сообщение) было показано, что в группе профессионалов-атомщиков с высокими уровнями нестабильных обменных хромосомных aberrаций (дицентриков и центромерных колец) достоверно чаще наблюдаются состояния с развитием катаракты и кохлеоневрита, в сравнении с группой с низкими значениями этих aberrаций. В работе Мельнова С. Б. [1] была обнаружена положительная корреляция между уровнем заболеваемости и частотой нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Первые проведённый в данной работе анализ заболеваемости в группах с низким и высоким уровнями стабильных хромосомных aberrаций показал, что этот показатель может быть более значимым, чем нестабильные хромосомные aberrации, для оценки риска развития отдалённых медицинских последствий низкодозового облучения людей, поскольку он выявил различия в заболеваемости между группами не только на момент цитогенетического обследования, но и в отдалённые сроки.

Литература

1. Мельнов С.Б. Молекулярно-генетические эффекты экологического неблагополучия. Минск, 2004.
2. Bauchinger M., Schmid E., Zitzelsberger Y. et al. Radiation-induced chromosomal aberrations analyzed by two-color fluorescence in situ hybridization with composite whole chromosome-specific DNA probes and a pancentromeric DNA probe // *Int. J. Radiat. Biol.* 1993. Vol. 64. P. 179–184.
3. Biological dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment // IAEA. Technical report series №260. 1986. Vienna.
4. Bonassi S., Hagmar L., Strömberg U. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 1619–1625.
5. Hagmar L., Brogger A., Hansteen I.-L. et al. Cancer risk in human predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosomal damage // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. P. 2919–2922.
6. Ivanov V., Tsub A., Ivanov S., Pokrovsky. Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Catastrophe in Russia. St. P.: Nauka, 2004.
7. Lucas J.N., Awa A., Straume T. et al. Rapid translocation frequency analysis in human decades after exposure to ionizing radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 1992. Vol. 62. P. 53–63.
8. Smerhovsky Z., Landa K., Rösser P. et al. Risk of cancer in an occupational exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations // *Environ. Health. Perspect.* 2001. Vol. 109. P. 41–45.
9. Tucker J.D., Preston R.J. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment // *Mutat. Res.* 1996. Vol. 365. P. 147–159.

Представлена академиком РАМН А. М. Грановым

АГОНИСТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ ПОТЕНЦИРУЮТ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНТАНИЛА И АНАЛЬГИНА В РЕЗУЛЬТАТЕ СТИМУЛЯЦИИ ВАГУСНЫХ АФФЕРЕНТОВ ЖЕДУДКА

СЕРДЮК С. Е., ГМИРО В. Е.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербург

Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Агонисты периферических рецепторов при внутримышечном введении потенцируют анальгезирующее действие фентанила и анальгина в результате стимуляции вагусных афферентов желудка // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 50–55. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Внутримышечное (в/м) введение центральных анальгетиков фентанила и анальгина, а также агонистов периферических рецепторов: холецистокинина (ХЦК), глутамата, АТФ, адреналина и аденозина, слабо проникающих в ЦНС, в минимальной эффективной дозе (МЭД) вызывает максимальный анальгезирующий эффект в тесте отдергивания хвоста у крыс. Внутрижелудочное введение лидокаина, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия в 6–15 раз увеличивают МЭД агонистов периферических рецепторов, но не изменяют МЭД центральных анальгетиков. Делается вывод, что агонисты периферических рецепторов при системном введении вызывают центральную вагусную анальгезию, пусковым механизмом которой является стимуляция хеморецепторов вагусных афферентов слизистой оболочки желудка. МЭД анальгина и фентанила уменьшаются в 50–220 раз при комбинированном в/м введении каждого из анальгетиков с ХЦК, глутаматом, АТФ, адреналином и аденозином в пороговых, самостоятельно неэффективных дозах, еще не оказывающих влияния на периферические ноцицепторы. Внутрижелудочное введение лидокаина, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия полностью устраняют анальгезирующие эффекты вышеуказанных комбинаций. Отсюда следует, что агонисты периферических рецепторов при системном введении в пороговых дозах потенцируют центральное анальгезирующее действие анальгина и фентанила в результате стимуляции хеморецепторов вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: мезатон, аденозин, холецистокинин, глутамат, фентанил, анальгин, вагус, желудок, анальгезия, потенцирование.

Serdyuk S. E., Gmiro V. E. Peripheral receptor agonists after intramuscular administration potentiate analgesic effects of fentanyl and dipyrone as result of stimulation of vagal afferents in gastric mucosa // Med. Akad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 50–55. Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia, 197376.

Intramuscular (i.m.) administration of the central analgesics fentanyl and dipyrone, and also agonists of peripheral receptors: cholecystokinin (CCK), glutamate, ATP, adrenaline and adenosine, weakly penetrating into CNS, in the minimal effective dose (MED) causes the maximal analgesic effect in the tail-flick test in rats. Intra-gastric administration of lidocaine, and also the subdiaphragmatic gastric vagotomy increase MED of the agonists of peripheral receptors in 6–15 times, but do not change MED of the central analgesics. It is concluded that the agonists of peripheral receptors after systemic administration cause the central vagal analgesia in which the trigger mechanism is the stimulation of chemoceptors of vagal afferents in gastric mucosa. MED of dipyrone and fentanyl are decreased in 50–220 times after the combined i.m. administration of each analgesics with CCK, glutamate, ATP, adrenaline and adenosine in threshold, independently noneffective doses, which does not yet affect peripheral nociceptors. Intra-gastric administration of lidocaine, and also subdiaphragmatic gastric vagotomy completely eliminate analgesic effects of the above mentioned combinations. It follows that agonists of peripheral receptors after systemic administration in threshold doses potentiate the central analgesic action of dipyrone and fentanyl as a result of stimulation of chemoceptors of vagal afferents in gastric mucosa.

Key words: phenylephrine, adenosine, cholecystokinin, glutamate, fentanyl, dipyrone, vagus, stomach, analgesia, potentiation.

В последние годы для лечения воспалительной и нейропатической боли предложены периферически действующие анальгетики (морфин-6-глюкоронид, лоперамид, аденозин и агонисты аденозиновых рецепторов), которые устраняют боль в результате стимуляции периферических опиатных и аденозиновых рецепторов в месте воспаления или дегенерации нерва [12]. Указанные агонисты периферических рецепторов слабо проникают через гематоэнцефа-

лический барьер (ГЭБ), но способны эффективно устранять боль как при местном, так и системном применении [5, 8, 12].

В отличие от морфина и других наркотических анальгетиков преимущественно центрального действия, периферически действующие анальгетики, стимулирующие опиатные или аденозиновые рецепторы в месте воспаления или дегенерации нерва, лишены центральных побочных эффектов вследствие их

слабого проникновения в мозг, поэтому считается, что они могут потенцировать периферическое обезболивающее действие наркотических анальгетиков без усиления побочного действия последних на ЦНС [12].

В отличие от периферически действующих анальгетиков, другие агонисты периферических рецепторов, слабо проникающие через ГЭБ (глутамат, адреналин, мезатон, ХЦК, АТФ), являются медиаторами боли, которые при местном применении (локальном введении в место воспаления или дегенерации нерва) значительно усиливают воспалительную и нейропатическую боль [6, 7, 10, 11, 14]. Парадоксально, но при системном введении ряд медиаторов боли (АТФ, мезатон и ХЦК) устраняют воспалительную боль и уменьшают воспаление [4, 9, 13].

Важно отметить, что агонисты периферических рецепторов, вызывающие при местном применении как анальгезию (аденозин, морфин-6-глюкоронид), так и боль (АТФ, адреналин, серотонин, мезатон, ХЦК), одинаково успешно подавляют болевую чувствительность в тесте отдергивания хвоста у крыс, который является общепринятой моделью невоспалительной боли центрального генеза [1, 2, 15].

Ранее нами было показано, что предварительная анестезия слизистой оболочки желудка лидокаином и блокада интрамуральных ганглиев желудка гексаметином предупреждают развитие анальгезии, вызванной в/м введением адреналина, мезатона, аденозина, 5-метилфурметиды, серотонина, холецистокинина и АТФ, в тесте отдергивания хвоста у крыс [1, 2]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что слабо проникающие в ЦНС периферически действующие агонисты рецепторов, как обладающие, так и не обладающие местным обезболивающим действием, при системном введении вызывают центральную анальгезию в результате стимуляции афферентов слизистой оболочки желудка. Установлено, что стимуляция афферентов слизистой оболочки желудка малыми, самостоятельно неэффективными дозами адреналина в десятки раз потенцирует анальгезирующее действие амитриптилина [3]. Поскольку анальгезирующие эффекты адреналина, АТФ и ХЦК устраняются после субдиафрагмальной ваготомии [1, 2], мы предположили, что не только адреналин, АТФ и ХЦК, но и другие агонисты периферических рецепторов, вызывающие при местном применении как боль, так и анальгезию, должны при системном введении вызывать центральную анальгезию, а также потенцировать центральное действие анальгетиков в результате стимуляции вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Цель работы – провести сравнительный анализ анальгезирующего действия центральных анальгетиков (анальгина и фентанила), агонистов перифе-

рических рецепторов (глутамат, ХЦК, АТФ, мезатон, аденозин), а также комбинаций фентанила и анальгина с вышеуказанными агонистами периферических рецепторов при их системном (в/м) введении intactным крысам, а также крысам с субдиафрагмальной ваготомией и анестезией слизистой оболочки желудка лидокаином.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах (по 8–10 особей в группе) массой 180–200 г, между 10 и 16 часами. Анальгезирующее действие веществ оценивали по удлинению латентного периода рефлекса отдергивания хвоста в тесте tail-flick [1, 2]. Болевое раздражение моделировали погружением хвоста крысы в горячую воду температурой 52 ± 0.1 °С. Латентный период отдергивания хвоста (время избавления от болевого раздражителя) определяли каждые 10 мин. Для оценки болевой чувствительности использовали крыс, у которых регистрировали короткий латентный период рефлекса (4–5 с). Вещества вводили в/м в нарастающих дозах до получения максимальной анальгезии (латентный период рефлекса более 30 с) при последних трех измерениях болевой чувствительности. Исследовали анальгезирующую активность центральных анальгетиков анальгина и фентанила, слабо проникающих через ГЭБ агонистов периферических рецепторов: ХЦК, глутамата, АТФ, мезатона и аденозина, а также следующих комбинаций: фентанила с ХЦК, анальгина с ХЦК, фентанила с глутаматом, анальгина с глутаматом, фентанила с аденозином, анальгина с аденозином, фентанила с АТФ, анальгина с АТФ, фентанила с мезатоном и анальгина с мезатоном. Агонисты периферических рецепторов в составе комбинаций с анальгетиками вводили в пороговых, самостоятельно неэффективных дозах, составляющих 1/10–1/15 минимальной эффективной дозы (МЭД): ХЦК (0.05 мг/кг), глутамат (0.15 мг/кг), аденозин (1 мг/кг), АТФ (1.5 мг/кг) и мезатон (0.01 мг/кг).

Для количественной оценки анальгезирующей активности веществ рассчитывали МЭД фентанила, анальгина, ХЦК, глутамата, аденозина, АТФ и мезатона, а также МЭД фентанила и анальгина в комбинации с ХЦК, глутаматом, аденозином, АТФ и мезатоном, которые вызывают достоверный максимальный анальгезирующий эффект (латентный период рефлекса отдергивания хвоста более 30 с) [1, 2].

С целью выяснения роли желудочных ветвей вагуса в механизме анальгезирующего действия веществ под эфирным наркозом проводили субдиафрагмальную желудочную ваготомию путем перерезки передней и задней ветвей вагуса на уровне нижнего конца пищевода [2]. Через 60 мин после выхода из наркоза у ваготомированных крыс

с низким порогом болевой чувствительности (латентный период рефлекса отдергивания хвоста не более 4–5 с) исследовали анальгезирующее действие глутамата, ХЦК, фентанила, анальгина, а также фентанила и анальгина в комбинации с глутаматом и ХЦК, которые вводили в/м в нарастающих дозах до получения максимальной анальгезии (латентный период рефлекса более 30 с) при последних трех измерениях болевой чувствительности.

Для доказательства участия афферентов слизистой оболочки желудка в развитии анальгезирующих эффектов вышеуказанных веществ и их комбинаций за 30 мин до тестирования проводили анестезию слизистой оболочки желудка (внутрижелудочное введение 0.5 мл 1%-го лидокаина) [1, 2].

Данные опытов статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Исследуемые вещества получены от фирмы «Sigma».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известные центрально действующие анальгетики фентанил и анальгин, а также агонисты периферических рецепторов, слабо проникающие через ГЭБ (глутамат, адреналин, мезатон, ХЦК, АТФ и аденозин), при в/м введении крысам в минимальной эффективной дозе (МЭД) вызывали максимальную анальгезию, так как удлиняли латентный период рефлекса отдергивания хвоста у крыс с 4–5 с до 30 с (табл. 1, 2, 3). Предварительная субдиафрагмальная желудочная ваготомия, а также анестезия слизистой оболочки желудка, вызванная в/ж введением лидокаина, практически не изменяют МЭД анальгина и фентанила (табл. 2 и 3). Следовательно, высокие дозы фентанила и анальгина, как и следовало ожидать, вызывают центральную анальгезию, не связанную со стимуляцией вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Предварительная анестезия слизистой оболочки желудка лидокаином, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия достоверно ($p < 0.05$) в 6–15 раз увеличивают МЭД вышеуказанных агонистов периферических рецепторов (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что агонисты периферических рецепторов при системном введении вызывают анальгезию, в основе которой лежит стимуляция вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Введение крысам ХЦК, глутамата, АТФ, мезатона, аденозина, анальгина и фентанила в пороговых дозах, составляющих 1/10–1/20 МЭД, оказывает слабое и недостоверное анальгезирующее действие (не более 1–5% от максимума). В более низких дозах указанные вещества полностью лишены анальгезирующей активности.

Минимальные эффективные дозы (МЭД) холецистокинина (ХЦК), глутамата, аденозина, АТФ и мезатона, вызывающие максимальный анальгезирующий эффект в опытах на крысах

Вещество	МЭД, мг/кг
	Анальгезирующий эффект (тест отдергивания хвоста, «tail-flick»)
ХЦК	0.0007±0.0001
ХЦК + ваготомия	0,011±0,0014*
ХЦК + лидокаин	0,0083±0,0009*
Глутамат	1.65±0.18
глутамат + ваготомия	17.7±1.8**
глутамат + лидокаин	15±2.0**
Аденозин	10.5±1.8
Аденозин + ваготомия	68±9***
Аденозин + лидокаин	60±8***
АТФ	14±1.8
АТФ + ваготомия	88±9.4****
АТФ + лидокаин	84±8.4****
Мезатон	0.11±0.012
Мезатон + ваготомия	0.74±0.079*****
Мезатон + лидокаин	0.66±0.072*****

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с МЭД ХЦК; ** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД глутамата; *** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД аденозина; **** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД АТФ; ***** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД мезатона

Комбинированное в/м введение анальгина и фентанила в минимально эффективных дозах с ХЦК, глутаматом, АТФ, мезатоном и аденозином в пороговых дозах, соответственно 0.05 мкг/кг, 0.15 мг/кг, 1.5 мг/кг, 0.01 мг/кг и 1 мг/кг, составляющих 1/10–1/15 МЭД, позволяет достоверно уменьшить МЭД анальгина и фентанила в составе вышеуказанных комбинаций в 50–220 раз по сравнению с МЭД анальгетиков, вызывающих максимальный анальгезирующий эффект при самостоятельном применении ($p < 0.01–0.05$, табл. 2 и 3).

Предварительное в/ж введение лидокаина, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия увеличивают МЭД фентанила и анальгина, введенных в составе комбинаций, до уровня МЭД фентанила и анальгина, введенных самостоятельно (табл. 2 и 3). Следовательно, устранение стимулирующего влияния ХЦК, глутамата, АТФ, мезатона и аденозина на вагусные афференты слизистой оболочки желудка полностью подавляет вызванное ими потенцирование анальгезирующих эффектов фентанила и анальгина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что периферически действующие анальгетики (морфин-6-глюкоронид, лоперамид, аде-

Таблица 2

Минимальные эффективные дозы анальгина, вызывающие максимальный анальгезирующий эффект в опытах на крысах

Вещество	МЭД, мг/кг
	Анальгезирующий эффект (тест отдергивания хвоста, «tail-flick»)
Анальгин	25±3.0
Анальгин + ваготомия	27±3.5
Анальгин + лидокаин	26±3.2
Анальгин + аденозин	0.35±0.04*
Анальгин + аденозин + ваготомия	32.0±3.5
Анальгин + аденозин + лидокаин	27.5±3.2
Анальгин + АТФ	0.52±0.07**
Анальгин + АТФ + ваготомия	31.4±3.3
Анальгин + АТФ + лидокаин	26.5±3.1
Анальгин + ХЦК	0.14±0.015*
Анальгин + ХЦК + ваготомия	25.0±2.8
Анальгин + ХЦК + лидокаин	23.5±2.7
Анальгин + глутамат	0.18±0.22*
Анальгин + глутамат + ваготомия	35.0±4.6
Анальгин + глутамат + лидокаин	24.5±2.8
Анальгин + мезатон	0.31±0.035*
Анальгин + мезатон + ваготомия	30.3 ±3.7
Анальгин + мезатон + лидокаин	24±3.2

Примечание. * $p < 0.01$ по сравнению с МЭД анальгина, ** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД анальгина.

нозин) при местном применении устраняют боль в результате прямой стимуляции периферических опиатных и аденозиновых рецепторов, расположенных на ноцицепторах в месте воспаления или дегенерации нерва [5, 12]. Другие агонисты периферических рецепторов (глутамат, адреналин, мезатон, ХЦК, АТФ) являются медиаторами боли, которые при местном применении значительно усиливают воспалительную и нейропатическую боль [6, 7, 10, 11, 14]. Возможность достижения центральной анальгезии в случае системного применения периферически действующих анальгетиков и тем более медиаторов боли, плохо проникающих через ГЭБ, ранее никем не рассматривалась.

Результаты настоящих исследований свидетельствуют о том, что системное в/м введение не только периферически действующего анальгетика аденозина, но и таких медиаторов боли, как ХЦК, глутамат, АТФ и мезатон, слабо проникающих через ГЭБ, в минимально эффективных дозах (МЭД) вызывает, подобно центральному анальгетикам, максимальную анальгезию в тесте отдергивания хвоста у крыс, являющейся общепринятой моделью невоспалительной

Таблица 3

Минимальные эффективные дозы фентанила, вызывающие максимальный анальгезирующий эффект в опытах на крысах

Вещество	МЭД, мкг/кг
	Анальгезирующий эффект (тест отдергивания хвоста, «tail-flick»)
Фентанил	1.1±0.12
фентанил + ваготомия	1.3±0.16
фентанил + лидокаин	1.0±0.14
Фентанил + аденозин	0.014±0.0018*
Фентанил + аденозин + ваготомия	1.4±0.19
Фентанил + аденозин + лидокаин	1.1±0.14
Фентанил + АТФ	0.019±0.0023**
Фентанил + АТФ + ваготомия	1.4±0.19
Фентанил + АТФ + лидокаин	1.2±0.15
Фентанил + ХЦК	0.005±0.0007*
Фентанил + ХЦК + ваготомия	1.20±0.16
Фентанил + ХЦК + лидокаин	1.12±0.15
Фентанил + глутамат	0.006±0.0008*
Фентанил + глутамат + ваготомия	1.5±0.2
Фентанил + глутамат + лидокаин	1.15±0.12
Фентанил + мезатон	0.012±0.0015*
Фентанил + мезатон + ваготомия	1.3±0.16
Фентанил + мезатон + лидокаин	1.15±0.12

Примечание. * $p < 0.01$ по сравнению с МЭД фентанила, ** $p < 0.05$ по сравнению с МЭД фентанила.

боли центрального генеза. Очевидно, что устранение центральной невоспалительной боли при системном введении агонистов периферических рецепторов не может быть объяснено их действием на периферические ноцицепторы.

В наших экспериментах предварительная анестезия слизистой оболочки желудка лидокаином, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия в 6-15 раз увеличивают МЭД вышеуказанных агонистов периферических рецепторов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что агонисты периферических рецепторов, вызывающих при местном применении как боль, так и анальгезию, при системном введении вызывают центральную вагусную анальгезию, пусковым механизмом которой является стимуляция хеморецепторов вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Можно полагать, что периферически действующие опиаты и аденозин при системном введении у больных с воспалительной и нейропатической болью вызывают не только периферическую анальгезию в результате прямого действия на ноцицепторы, но и центральную вагусную анальгезию вследствие их

стимулирующего влияния на хеморецепторы вагусных афферентов желудка.

Результаты настоящих экспериментов подтверждают, что анальгезирующее действие центральных анальгетиков фентанила и анальгина не связано со стимуляцией вагусных афферентов слизистой оболочки желудка, так как оно не ослабляется после субдиафрагмальной ваготомии, а также в/ж введение лидокаина.

Нами установлено, что комбинированное в/м введение анальгина и фентанила в минимально эффективных дозах с ХЦК, глутаматом, АТФ, мезатоном и аденозином в пороговых дозах, составляющих 1/10–1/15 МЭД, позволяет достоверно уменьшить МЭД анальгина и фентанила в составе вышеуказанных комбинаций в 50–220 раз по сравнению с МЭД анальгетиков, вызывающих максимальный анальгезирующий эффект при самостоятельном применении. Поскольку анестезия слизистой желудка лидокаином, а также субдиафрагмальная желудочная ваготомия увеличивают МЭД фентанила и анальгина, введенных в составе комбинаций, до уровня МЭД фентанила и анальгина, введенных самостоятельно, есть основания полагать, что устранение стимулирующего влияния ХЦК, глутамата, АТФ, мезатона и аденозина на вагусные афференты слизистой оболочки желудка полностью подавляет вызванное ими потенцирование анальгезирующих эффектов фентанила и анальгина.

В нашем предыдущем исследовании было впервые показано, что стимуляция хеморецепторов афферентов слизистой оболочки желудка малыми, самостоятельно неэффективными дозами адреналина, в десятки раз потенцирует центральное анальгезирующее действие amitriptилина [3]. Результаты настоящих экспериментов позволяют прийти к выводу, что не только адреналин, но и другие агонисты периферических рецепторов: аденозин, АТФ, мезатон, ХЦК и глутамат при системном введении вызывают потенцирование центрального действия анальгетиков в результате селективной стимуляции хеморецепторов вагусных афферентов слизистой оболочки желудка в очень низких пороговых дозах, которые еще не оказывают существенного влияния на периферические ноцицепторы. Можно полагать, что в основе потенцирования центрального анальгезирующего действия фентанила и анальгина агонистами периферических рецепторов лежит аддитивное центральное анальгезирующее влияние вагуса, пусковым механизмом которого является стимуляция хеморецепторов вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Периферически действующие анальгетики (морфин-6-глюкоронид, лоперамид, аденозин и агонисты аденозиновых рецепторов), слабо проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), предлага-

ется использовать в качестве эффективных средств потенцирования периферического анальгезирующего действия наркотических и ненаркотических анальгетиков [12]. Установлено, что при местном применении они действительно потенцируют периферическое действие опиатных и неопиатных анальгетиков в результате стимуляции опиатных и аденозиновых рецепторов, расположенных на ноцицепторах в месте воспаления или дегенерации нерва [5, 12]. Представляется очевидным аналогичный механизм потенцирования периферического действия анальгетиков также и в случае системного применения агонистов периферических опиатных и аденозиновых рецепторов. Кажется естественным, что никто не предлагает для потенцирования действия анальгетиков медиаторы боли (глутамат, адреналин, мезатон, ХЦК, АТФ), которые при местном применении значительно усиливают воспалительную и нейропатическую боль [6, 7, 10, 11, 14]. Однако результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что у больных с воспалительной и нейропатической болью агонисты периферических рецепторов, вызывающие при местном применении как боль, так и анальгезию, при системном введении в малых дозах могут потенцировать центральное анальгезирующее действие наркотических и ненаркотических анальгетиков в результате стимуляции хеморецепторов вагусных афферентов желудка, еще не оказывая при этом существенного влияния на периферические ноцицепторы.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов позволяют говорить о принципиально новом механизме вагусного потенцирования центрального действия анальгетиков в случае их комбинированного системного введения с агонистами периферических рецепторов, которые в малых дозах селективно стимулируют хеморецепторы вагусных афферентов слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Участие желудочных афферентов в рефлекторных механизмах срочной адаптации к стрессовым воздействиям // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 9. С. 40–51.
2. Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Анальгезирующее и антидепрессивное действие адреналинового стресса при эндогенной активации афферентных систем желудка крыс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 8. С. 111–120.
3. Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Адреналин потенцирует анальгезирующее и антидепрессивное действие amitriptилина в результате стимуляции афферентов слизистой оболочки желудка // Бюл. экп. биол. и мед. 2007. Т. 144. № 11. С. 535–537.
4. Bannwarth B., Allaert F.A., Avouac B. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled triphosphate in

- study of oral adenosine subacute low back pain // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 6. P. 1114–1117.
5. *DeHaven-Hudkins D.L., Burgos L.C., Cassel J.A.* et al. Loperamide (ADL 2-1294), an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. № 1. P. 494–502.
 6. *Hamilton S. G., McMahon S. B.* ATP as a peripheral mediator of pain // *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000. Vol. 81. № 1–3. P. 187–194.
 7. *Lee D. H., Liu X., Kim H. T.* et al. Receptor subtype mediating the adrenergic sensitivity of pain behavior and ectopic discharges in neuropathic Lewis rats // *J. Neurophysiol.* 1999. Vol. 81. № 5. P. 2226–2233.
 8. *Lynch M. E., Clark A. J. and Sawynok J.* Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design // *Pain.* 2003. Vol. 103. № 1-2. P. 111–117.
 9. *Meng A. H., Ling Y. L., Zhang X. P. and Zhang J. L.* Anti-inflammatory effect of cholecystokinin and its signal transduction mechanism in endotoxic shock rat // *World J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 8. № 4. P. 712–717.
 10. *Omote K., Kawamata T., Kawamata M. and Namiki A.* Formalin-induced release of excitatory amino acids in the skin of the rat hindpaw // *Brain Res.* 1998. Vol. 787. № 1. P. 161–164.
 11. *Sawynok J., Reid A.* Peripheral adenosine 5'-triphosphate enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic p2X receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 330. № 2–3. P. 115–121.
 12. *Sawynok J.* Topical and peripherally acting analgesics // *Pharmacol. Rev.* 2003. Vol. 55. № 1. P. 1–20.
 13. *Tasker R. A., Connell B. J. and Yole M. J.* Systemic injections of alpha-1 adrenergic agonists produce antinociception in the formalin test // *Pain.* 1992. Vol. 49. № 3. P. 383–391.
 14. *Torres-López J. P., Juárez-Rojop I. E., Granados-Soto V.* et al. Peripheral participation of cholecystokinin in the morphine-induced peripheral antinociceptive effect in non-diabetic and diabetic rats // *Neuropharmacology.* 2007. Vol. 52. № 3. P. 788–795.
 15. *van Crugten J. T., Somogyi A. A., Nation R. L. and Reynolds G.* Concentration-effect relationships of morphine and morphine-6 beta-glucuronide in the rat // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997. Vol. 24. № 5. P. 359–564.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Н. С. Сапроновым

ЭКСПРЕССИЯ мРНК КАЛЬПАИНОВ В ИММУНОЦИТАХ И КЛЕТКАХ ЦНС В ИНДУКТИВНУЮ ФАЗУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

КАРПЕНКО М. Н., АБДУРАСУЛОВА И. Н., ЖИТНУХИН Ю. Л., КЛИМЕНКО В. М.

ГУ «Институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург

Карпенко М. Н., Абдурасулова И. Н., Житнухин Ю. Л., Клименко В. М. Экспрессия мРНК кальпаинов в иммунocyтaх и клетках ЦНС в индуктивную фазу экспериментального аллергического энцефаломиелита // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 56–58. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН». Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Кальпаиновая система играет ключевую роль в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе рассеянного склероза и его модели на животных – экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). В данной работе показано изменение уровня экспрессии мРНК кальпаинов клеток селезенки и спинного мозга крыс с ЭАЭ на ранних стадиях развития патологии. Обнаружена активация экспрессии мРНК кальпаинов клеток селезенки на 3-й день после введения гомогената гомологичного спинного мозга (ГГСМ), снижение до нормы к 5-му дню и повторное увеличение к 7-му дню. Экспрессия мРНК μ -кальпаина в спинном мозге крыс с ЭАЭ усиливалась на 3-й день после введения ГГСМ и сохранялась на повышенном уровне до 7-го дня. Мы полагаем, что изменение уровня экспрессии мРНК кальпаинов в ЦНС и в клетках селезенки до появления неврологических симптомов связано с ранее установленным участием кальпаинов в регуляции подвижности активированных иммунocyтoв.

Ключевые слова: кальпаин, рассеянный склероз, ЭАЭ.

Karpenko M. N., Abdurasulova I. N., Zhitnuchin Ur. L., Klimenko V. M. Calpain expression associated with experimental allergic encephalomyelitis is increased in inflammatory cells and cells of CNS // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 56–58. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

Calpain is a system of Ca^{2+} -activated neutral protease. Calpain is implicated in the pathophysiology of many disorders including multiply sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis (EAE). At the present study, calpain expression at transcriptional levels was evaluated in splenic inflammatory cells and cells of spinal cord of Wistar rats with EAE prior to the onset of clinical symptoms. In spleen of rats with EAE we established increasing m - and μ -calpain mRNA levels on the third day after induction of EAE comparison with normal control. By the 5th day we have found out the decrease calpain level in comparison with third day. This level was the same as control group. However by the 7th day calpain expression has been increased again. Calpain expression in spinal cords of animals with EAE was increased on day 3 and remained at a high level till 7th day. These studies suggest calpain may play a role in the inflammatory response associated with EAE in the spleen as well as in CNS.

Key words: calpain, multiply sclerosis, EAE.

В развитии нейродегенеративных процессов, особенно в центральных отделах нервной системы, значительную роль играет изменение активности внутриклеточных протеолитических систем [9, 10]. Особое место принадлежит кальпаиновой системе Ca^{2+} -зависимых внутриклеточных протеаз. Известно, что кальпаин активируется при увеличении внутриклеточной концентрации кальция, в частности, в результате эксайтотоксического действия глутамата, опустошения кальциевых депо, аномально высокой проводимости кальциевых каналов [15]. Активированный кальпаин способен расщеплять основной белок миелина, белки нейрофиламентов, спектрин, протеинкиназу С и тем самым способствовать развитию нейродегенеративного процесса [8]. Наиболее распространенными представителями этого семейства являются μ -кальпаин и m -кальпаин, для активации которых требуется присутствие в среде соответственно микро- и миллимолярных концентраций ионов кальция, и эндогенный ингибитор кальпастина [4]. Показано вовлечение этих представи-

телей кальпаиновой системы в патогенез болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, травматического поражения спинного мозга [8] аутоиммунной патологии ЦНС, в том числе при рассеянном склерозе (РС) [13]. Исследование *post mortem* образцов тканей пациентов с РС выявило увеличение экспрессии m -кальпаина [14]. На модели РС – экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у крыс – показано увеличение продукции кальпаина в нейронах и глиальных клетках [12].

РС и ЭАЭ являются Т-клеточно опосредованными заболеваниями, а активация Т-клеток к мозговым антигенам, как известно [3], осуществляется в первые несколько дней после индукции аутоиммунного процесса, задолго до появления неврологических нарушений.

Целью данной работы было показать включение кальпаиновой системы клеток ЦНС и иммунной системы в формирование аутоиммунной нейродегенеративной патологии на модели ЭАЭ крыс. Представлялось целесообразным оценить уровень экспрессии

мРНК μ - и ν -кальпаинов в клетках ЦНС и иммунной системы, в частности, в спинном мозге и селезенке крыс в индуктивную фазу ЭАЭ.

МЕТОДЫ

ЭАЭ индуцировали у самок крыс Вистар весом 170–190 г однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) как описано ранее [2]. Контрольную группу I составили интактные крысы; крысам контрольной группы II вводили ПАФ. Заболеваемость определяли по наличию неврологических проявлений (паралич хвоста).

Экспрессию мРНК кальпаинов и кальпастатина анализировали в селезенке и поясничном отделе спинного мозга крыс на 3, 5 и 7-й дни после индукции, используя по 5 животных на каждую точку. Тотальную мРНК выделяли по стандартному протоколу [11] с использованием гуанидина тиоционата («Promega», США) и 4 фенольных экстракций. Обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию проводили, как описывалось ранее [1], с праймерами: для мРНК ν -кальпаина: прямой – 5'-gggсagaccсаатссасctсagсаааас-3' и обратный – 5'-gtctcgatgctgaagccatctgacttgat-3'; для μ -кальпаина: прямой – 5'-cactgaagcgtgactctctctggccaatgc-3' и обратный 5'-gcactcatgctgcccgactt-gtccaggtcaaaact-3'; для кальпастатина: прямой – 5'-agtgtctggaccaatg-3' и обратный – 5'-ccccagtagactctcttc-3'. Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 1,5% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Фотографирование гелей осуществляли фотоаппаратом «Canon» в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе «Vilber Lourmat» (Франция). Денситометрический анализ электрофоретических полос для полуколичественной оценки экспрессии мРНК проводили с помощью компьютерной программы SCNImage, используя в качестве внутреннего контроля β -актин, для которого были использованы праймеры: прямой – 5'gaagatcctgaccgagcgtg3' и обратный – 5'agcactgtgtggcatagag3'. Значимость различий между сравниваемыми группами устанавливали с использованием одномерного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Введение ЭГС вызывало развитие монофазного ЭАЭ у 91% самок крыс Вистар. Индуктивная фаза ЭАЭ составляла 7 дней. В клетках селезенки крыс с ЭАЭ в индуктивную фазу течения заболевания анализ экспрессии мРНК кальпаинов выявил сходную динамику экспрессии μ - и ν -кальпаинов (рис. 1). На 3-й день после индукции ЭАЭ (д.п.и.) отмечалось увеличение экспрессии мРНК обеих протеаз по сравнению с животными контрольных групп. На

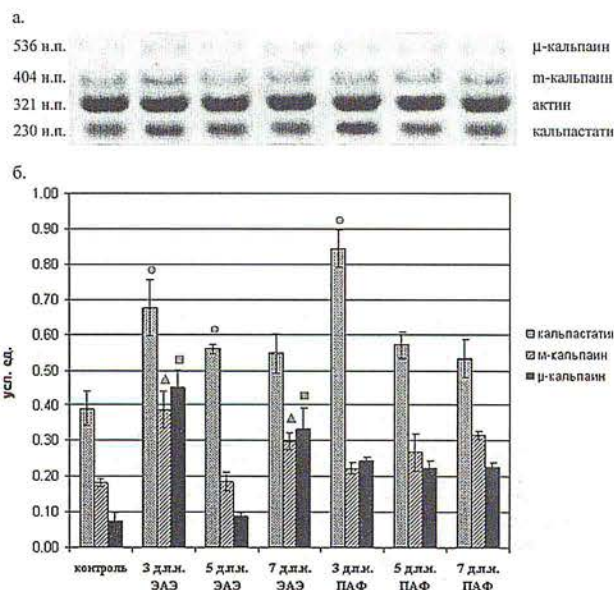


Рис. 1. Экспрессия мРНК кальпаинов и кальпастатина в клетках селезенки крыс в индуктивную фазу ЭАЭ:

а – электрофореграмма продуктов ПЦР-анализа; б – результаты оценки уровня мРНК кальпаинов и кальпастатина по отношению к мРНК β -актина после денситометрирования электрофореграмм (n=5), данные представлены как средние значения \pm ошибка среднего. Δ , \square , \bullet – $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю

5-й д.п.и. уровень экспрессии мРНК кальпаинов у животных опытной группы снижался до значений интактных животных (контрольная группа I). На 7-й д.п.и. наблюдалось достоверное возрастание уровня экспрессии мРНК кальпаинов по сравнению с контрольной группой I, однако достоверных отличий от контрольной группы II не наблюдалось. Динамика экспрессии мРНК кальпастатина у крыс с ЭАЭ и крыс, получавших ПАФ, была сходной, однако на 3-й д.п.и. у опытных крыс увеличение экспрессии мРНК кальпастатина было менее выражено; на остальных сроках различий не выявлено.

В поясничном отделе спинного мозга достоверное увеличение экспрессии мРНК μ -кальпаина отмечалось только на 7-й день в группе крыс с индуцированным ЭАЭ (рис. 2). На остальных сроках во всех группах различий в уровне экспрессии мРНК μ -кальпаина не обнаружено. Экспрессия мРНК ν -кальпаина у крыс с ЭАЭ усиливалась уже на 3-й д.п.и. и сохранялась на повышенном уровне вплоть до 7-го д.п.и. по сравнению с животными контрольных групп I и II. Напротив, экспрессия мРНК кальпастатина достоверно увеличивалась только у крыс, получивших ПАФ, по сравнению с интактными и опытными животными.

Полученные нами данные указывают на вовлечение кальпаиновой системы иммунокомпетентных клеток селезенки и клеток ЦНС в развитие ЭАЭ уже на ранних стадиях формирования патологии. Об

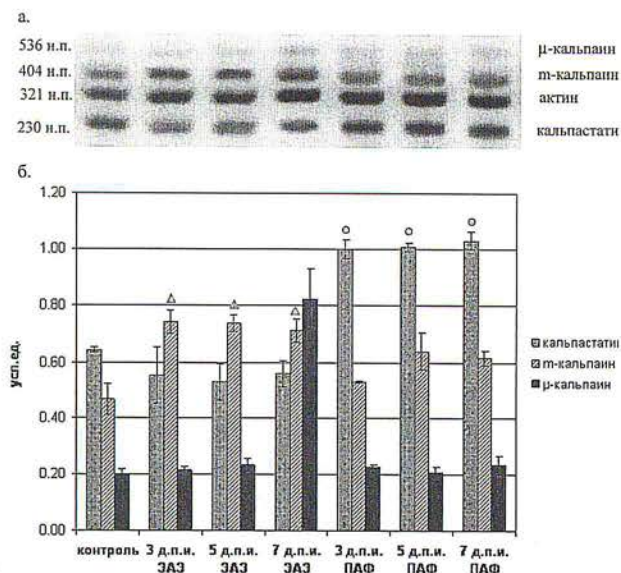


Рис. 2. Экспрессия мРНК кальпаинов и кальпастина в клетках спинного мозга крыс в индуктивную фазу ЭАЭ: а – электрофореграмма продуктов ПЦР-анализа; б – результаты оценки уровня мРНК кальпаинов и кальпастина по отношению к мРНК β-актина после денситометрирования электрофореграмм (n=5), данные представлены как средние значения ± ошибка среднего. ▲, ■, ● – p<0,05 по отношению к соответствующему контролю

этом свидетельствует увеличение уровня экспрессии мРНК кальпаинов в клетках селезенки и спинного мозга у животных с ЭАЭ по сравнению с интактными животными и животными группы ПАФ. Результаты наблюдений подтверждают данные Vanik с соавт. [13], показавшими увеличение активности и продукции кальпаинов при ЭАЭ. Мы полагаем, что увеличение экспрессии мРНК кальпаинов в селезенке крыс с ЭАЭ к 3-му д.п.и. сопровождается повышением продукции и активности кальпаинов, а, как известно, активированный кальпаин способен расщеплять белки адгезионных комплексов и тем самым увеличивать миграционную способность агрессивных Т-клеток [6]. Пик миграции сенсibilизированных к мозговым антигенам Т-клеток в ЦНС приходится на 4–5-й д.п.и. [7], что согласуется с нашими данными – падение к 5-му д.п.и. уровня экспрессии мРНК кальпаинов в селезенке и увеличение – в поясничном отделе спинного мозга. Тот факт, что к 7-му д.п.и. уровень экспрессии кальпаина возрастает по сравнению с группой интактных животных, но не отличается от группы ПАФ мы связываем с неспецифической активацией иммунных клеток. Известно, что ПАФ является мощным иммуностимулятором, но активированные им иммунные клетки не энцефалитогенны, мигрируют в ЦНС в ограниченном количестве и со временем элиминируются [5]. Увеличение уровня экспрессии мРНК кальпастина, вероятно, является компенсаторной реакцией на по-

вышение активности кальпаинов в клетках селезенки и спинного мозга. Мы полагаем, что нарушение баланса кальпаин-кальпастина на ранних стадиях ЭАЭ может корректироваться фармакологическими препаратами на основе кальпастина, что открывает новый подход к терапии заболеваний аутоиммунного генеза.

Литература

1. Абдурасулова И.Н., Житнухин Ю.Л., Тарасова Е.А., Клименко В.М. Особенности экспрессии мРНК цитокинов в ЦНС и селезенке крыс с ЭАЭ в условиях введения блокаторов NMDA-рецепторов глутамата // Мед. иммунол. 2004. Т. 6. № 1–2. С. 37–46.
2. Абдурасулова И.Н., Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Сравнительное исследование профилактического и лечебного действия ИЭМ-1966 и мемантина у крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 144. № 8. С. 184–187.
3. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity // Nature. 1998. Vol. 392. P. 245–252.
4. Goll D.E., Thompson V.F., Li H. et al. The Calpain System // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. № 3. P. 731–801.
5. Flügel A., Odoardi F., Nosov M. et al. Autoaggressive effector T cells in the course of experimental autoimmune encephalomyelitis visualized in the light of two-photon microscopy // J Neuroimmunol. 2007. Vol. 191. № 1–2. P. 86–97.
6. Franco S.J., Huttenlocher A. Regulating cell migration: calpains make the cut // J. Cell. Sci. 2005. Vol. 118. Pt. 17. P. 3829–3838.
7. Hickey W.F. Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of CNS inflammation // Brain Pathol. 1991. Vol. 1. № 2. P. 97–105.
8. Huang Y., Wang K.K. The calpain family and human disease // J. Neurochem. 2001. Vol. 78. № 6. P. 1297–1306.
9. Keller J.N., Gee J., Ding Q. The proteasome in brain aging // Ageing Res. Rev. 2002. Vol. 1. № 2. P. 279–93.
10. Nakanishi H. Microglial functions and proteases // Mol. Neurobiol. 2003. Vol. 27. № 2. P. 163–176.
11. Sambrook J., Fritsch F., Maniatis T. Molecular cloning. a laboratory manual // Gold Spring Harbor. Laboratory Press. 2 Ed. 1989. Vol. 2. P. 14.18–14.19.
12. Shields D.C., Banik N.L. Upregulation of calpain activity and expression in experimental allergic encephalomyelitis: a putative role for calpain in demyelination // Brain Res. 1998. Vol. 794. № 1. P. 68–74.
13. Shields D.C., Schaecher K.E., Goust J.M. et al. Calpain activity and expression are increased in splenic inflammatory cells associated with experimental allergic encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 1999. Vol. 99. № 1. P. 1.
14. Shields D.C., Schaecher K.E., Saido T.C. et al. A putative mechanism of demyelination in multiple sclerosis by a proteolytic enzyme, calpain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 11486–11491.
15. Suzuki K., Hata S., Kawabata Y. et al. Structure, activation, and biology of calpain // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 1. P. 12–18.

Представлена академиком РАН Е. А. Корневой

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

БОРИСОВА Е. В., ЕЛИСЕЕВА Н. Г., ВОЙТЕНКОВ В. Б., СВИРИДОВА С. А.,
ТАЗИТДИНОВА Л. К., ЕЛИЗАРОВА Д. В., ЛАРИНА И. В., КИССИН М. Я.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Городской эпилептологический центр,
Санкт-Петербург

Борисова Е. В., Елисеева Н. Г., Войтенков В. Б., Свиридова С. А., Тазитдинова Л. К., Елизарова Д. В., Ларина И. В., Киссин М. Я. Значение оценки когнитивных функций у больных эпилепсией // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 59–63. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12; Городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург, 197198.

Эпилепсия является хроническим заболеванием, к одним из важных клинических проявлений которого относятся когнитивные нарушения. Среди известных факторов, влияющих на состояние когнитивной сферы, называют этиологию заболевания, тип приступов, а также характер медикаментозной терапии. В клинике обследовано 22 больных эпилепсией (14 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 18 до 59 лет. Среди этиологических факторов преобладали перинатальное повреждение мозга и гипоксия, реже отмечались черепно-мозговая травма и нейроинфекция. Противосудорожная терапия была в большинстве случаев представлена различными комбинациями антиконвульсантов. В структуре комплексного обследования больных для оценки когнитивных функций применяли две скрининговые методики: «Краткая шкала оценки психического статуса» («Mini-Mental State Examination», 1975) и «Батарея лобных тестов» («Frontal Assessment Battery», 1999). По результатам обследования у большинства больных все данные находились в пределах значений, соответствующих неизменным когнитивным функциям. Однако в 40% случаев результаты тестирования по обеим шкалам указывали на когнитивные нарушения, достигающие уровня легких когнитивных расстройств, а в ряде случаев и деменции легкой степени. Чаще всего эти нарушения обнаруживались у лиц, страдающих эпилепсией с раннего детства, длительно болеющих (в среднем не менее 18 лет) и не имеющих хорошего клинического эффекта от проводимой противосудорожной терапии. Возможность развития когнитивных нарушений у пациентов с большой продолжительностью заболевания показывает необходимость назначения со стартовой терапии противосудорожных препаратов, не ухудшающих когнитивные функции. Рекомендовано более широкое применение скрининговых нейропсихологических методов исследования (MMSE, FAB) в клинической диагностике больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные функции, «Краткая шкала оценки психического статуса», «Батарея лобных тестов», противосудорожная терапия.

Borisova E. V., Eliseeva N. G., Voitenkov V. B., Sviridova S. A., Tazitdinova L. K., Elisarova D. V., Larina I. V., Kissin M. J. Cognitive State Of Epileptic Patients // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 59–63. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, Neurology Clinic, St. Petersburg, 197376; The City epileptology centre, St. Petersburg, 197198.

Epilepsy is a chronic disease, characterized among other symptoms also by the cognitive disorders. Known factors, influencing cognitive condition of the patient, are etiology, type of seizures and therapy. Valuation of cognitive state of patient is very important part of routine neurological investigation. We studied 22 patients diagnosed with epilepsy (14 women and 8 men), age from 18 to 59 years. Focal symptomatic epilepsy was diagnosed in 14 cases, cryptogenic epilepsy in 7 cases and 1 case was idiopathic generalized epilepsy. We used Mini-Mental State Examination and Frontal Assessment Battery tests to evaluate state of cognitive disorders in these patients. In 40% of cases both tests results showed cognitive disorders on a level of mild cognitive dysfunction, or mild dementia. Mostly these disorders affected patients with a long history of disease (more than 18 years long), which began in early childhood; absence of clinical effect of AEP therapy also seemed to affect cognitive state. We conclude that even on early stage of AEP therapy neurologist must consider the possibility to use medications with no negative effect on cognitive state. Also we recommend wider usage of tests on cognitive state (MMSE, FAB) in clinical diagnostic of epilepsy. Both methods are proved effective and reliable, and simple to use.

Keywords: epilepsy; «Mini-Mental State Examination»; «Frontal Assessment Battery»; cognitive dysfunction; drug therapy.

Эпилепсия является хроническим заболеванием, к одним из важных клинических проявлений которого относятся когнитивные нарушения. Под когнитивными расстройствами в настоящее время понимают ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнем, выявляемое субъективно и/или объективно и влияющее на различные

сферы профессиональной и бытовой деятельности [10]. У большинства больных, страдающих различными формами эпилепсии, чаще всего встречаются жалобы на повышенную забывчивость. По данным А.Е. Новикова (2006), различные мнестико-интеллектуальные нарушения отмечаются у 45–57% всех больных эпилепсией. Кроме памяти, к когнитивным функциям относят также гнозис, праксис, речь,

мышление, и по мнению того же автора, у взрослых больных эпилепсией обычно развивается частичное (дисмнестическое) снижение интеллекта [7]. Среди известных факторов, влияющих на состояние когнитивной сферы, важную роль играет этиологии заболевания, характер приступов, а также воздействие медикаментозной терапии [1, 2]. Точная причина когнитивных нарушений при эпилепсии остается до конца не изученной, однако в ряде работ прослеживается отчетливая взаимосвязь между снижением когнитивных функций и частотой припадков, особенно генерализованных, во время которых пациенты нередко получают черепно-мозговую травму [5, 9]. К другому важному фактору, способствующему интеллектуальному снижению и мнестическим расстройствам, относят общее количество лет с припадками [2, 3]. Одними из самых ранних публикаций были наблюдения К. Stauder (1938), в которых показано, что у больных, перенесших более сотни генерализованных судорожных приступов в течение 10 лет от начала болезни, в 94% случаев развивается слабоумие [2]. В отношении сложных парциальных припадков данные носят противоречивый характер, но в большинстве работ продолжительность заболевания от начала до появления деменции составляет не менее 20 лет [2]. Для объективизации когнитивных нарушений применяются различные нейропсихологические методы исследования, требующие в большинстве случаев значительного количества времени и специального обучения. Таким образом, в повседневной практике врача-невролога, занимающегося лечением пациентов с эпилепсией в амбулаторных или стационарных условиях, наряду с глубоким клинико-инструментальным обследованием крайне важным становится скрининговая оценка когнитивных функций, помогающая как в диагностике, так и в подборе терапии, а также в оценке прогноза заболевания.

Цель исследования оценить степень изменения когнитивных функций у больных эпилепсией с помощью современных скрининговых методик при выборе оптимальной фармакотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки из пациентов, проходивших лечение в неврологическом отделении клиники института, была отобрана группа больных эпилепсией, включающая 22 наблюдения (14 женщин и 8 мужчин), в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст 33 года). Среди обследованных в 14 случаях определялись фокальные симптоматические формы эпилепсии, у 7 больных диагностирована предположительная симптоматическая (криптогенная) эпилепсия и у 1 пациентки – идиопатическая генерализованная эпилепсия (ювенильная миоклоническая). Среди этиологических факторов на первом месте

находилась перинатальная травма мозга, сопровождающаяся гипоксией (6 больных из 14), чуть реже встречались повреждения мозга вследствие черепно-мозговой травмы различной степени тяжести и нейроинфекции (4 и 3 случая соответственно) и одна пациентка была прооперирована по поводу опухоли левой височной доли мозга. Длительность заболевания варьировала от 3 до 30 лет и составляла не менее 15 лет до момента обращения в клинику. В 9 случаях продолжительность болезни не превышала 10 лет, в то же время у 8 больных она длилась более 20 лет. Дебют заболевания у 8 пациентов наблюдался в возрасте до 10 лет, в 7 случаях первый приступ развился после 20 лет. Все больные получали антиконвульсантную терапию. В подавляющем большинстве случаев (18 из 22) противоэпилептическое лечение представляло собой различные комбинации двух или трех антиконвульсантов, монотерапия проводилась только у 4 пациентов. Спектр употребляемых противосудорожных средств включал как препараты «золотого стандарта» (карбамазепин, соли вальпроевой кислоты), так и новые препараты (ламотриджин, топирамат) в средней терапевтической дозировке. В 9 случаях в состав политерапии входили еще и барбитураты.

Всем больным проводили комплексное обследование, включавшее оценку неврологического статуса, анализ показателей различных методов нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга) и динамического ЭЭГ-исследования с визуальным и компьютерным анализом.

Для определения состояния когнитивных функций применяли «Краткую шкалу оценки психического статуса» («Mini-Mental State Examination» (MMSE), M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Hugh, 1975) [7]. Тест состоял из шести пунктов, позволяющих оценить ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, память. Результат теста складывался из суммации результатов по каждому из пунктов, максимальное значение теста составляло 30 баллов и соответствовало наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит, а балл, равный 24, считается пограничным для разделения нормы и патологии. Значения теста от 24 до 27 баллов соответствовали предметным когнитивным нарушениям, а результаты теста в пределах от 20 до 23 баллов указывали на признаки деменции легкой степени выраженности. Второй метод «Батарей лобных тестов» («Frontal Assessment Battery» (FAB), B. Dubois и соавт., 1999) [11] употребляли дополнительно для оценки когнитивных нарушений, связанных с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых структур, при которых чувствительность теста MMSE

является недостаточной. Шкала FAB также содержала шесть пунктов и помогала оценить способность пациента к концептуализации, беглость речи, динамический праксис, концентрацию внимания, наличие хватательных рефлексов. Результат теста может колебаться от 0 до 18 баллов; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям. Оба метода во многих исследованиях показали высокую надежность, они не требуют большого количества времени и легко воспроизводимы. Клиническая картина в подавляющем большинстве наблюдений (у 18 больных из 22) была представлена простым и сложными (комплексными) парциальными приступами. Как правило, парциальные приступы имели высокую частоту и повторялись от 5–15 раз в месяц до 5–6 в день. Изолированные парциальные приступы встречались редко (в 2 случаях простые парциальные и у 1 больного сложный парциальный припадок). Чаще всего клиническая картина носила полиморфный характер и представляла собой различные сочетания парциальных и генерализованных пароксизмов. Больше всего (6 наблюдений из 18) отмечалось комбинаций простых парциальных и генерализованных судорожных приступов. Несколько реже (в 3 случаях) определялось объединение сложных парциальных и генерализованных припадков. У 5 больных выявили объединение простых, сложных парциальных и генерализованных приступов. В 1 случае сложные парциальные и генерализованные припадки сочетались еще и с атоническими (астатическими). Среди простых парциальных чаще всего обнаруживали приступы с вегетативно-висцеральными проявлениями (7 больных). Простые парциальные припадки с психическими симптомами диагностированы у 4 пациентов, а у 3 обследованных были выявлены простые парциальные пароксизмы с моторными проявлениями. У 5 пациентов сложные парциальные приступы протекали только в виде изолированного нарушения сознания, а в 4 наблюдениях сложные парциальные припадки сопровождались двигательными автоматизмами. Генерализованные тонико-клонические приступы отмечались у 17 пациентов, при этом в 6 случаях они имели отчетливый вторично-генерализованный характер. Частота генерализованных приступов, так же как и парциальных, сильно варьировала, соответственно от редких (единичные эпизоды в году) до частых (1–4 раза в месяц). Преобладали те (10 пациентов из 17), у которых было не более 1–2 генерализованных судорожных припадков в месяц. В 4 случаях пароксизмы возникали не чаще 1 раза в полгода и у 3 больных наблюдалась высокая частота приступов (от 1 раза в неделю до ежедневных). Ни в одном наблюдении не было зафиксировано статусного течения заболевания.

В неврологическом статусе определялись различные нарушения со стороны черепных нервов, двигательной, чувствительной и координаторной систем. Чаще всего (11 больных из 22) это были нарушения координации в виде неустойчивости в позе Ромберга, признаки односторонней или двухсторонней мозжечковой атаксии в конечностях. У 7 обследованных обнаруживались нарушения со стороны черепных нервов (тройничного, лицевого, подъязычного) и в 3 случаях признаки дизартрии. Пирамидная симптоматика в виде анизорефлексии, оживления глубоких рефлексов, патологических стопных и кистевых знаков отмечалась у 9 пациентов, а проводниковые нарушения чувствительности – только в 3 случаях. Различные вегетативные проявления находили у 8 обследованных. В 2 наблюдениях неврологический статус не был изменен.

Практически у всех обследованных по данным нейровизуализации (МРТ или КТ) определялись различные структурные нарушения со стороны головного мозга. Самым частым (14 больных из 22) оказались диффузные атрофические изменения коры полушарий большого мозга различной степени выраженности (от умеренных до заметных проявлений). В 6 случаях находили явления наружной и внутренней гидроцефалии, у 5 пациентов обнаружили локальные ликворокистозные изменения. Очаговые изменения мозга выявили в 6 наблюдениях, среди которых у 2 пациентов отмечены атрофические изменениями правого гиппокампа, у 6 больных обнаружены рубцово-атрофические поражения левой гемисферы и в 1 случае имелась узловатая гетеротопия серого вещества в теменных долях мозга.

По данным нейрофизиологического обследования отчетливый альфа-ритм регистрировали в ЭЭГ только у 5 обследованных, в 6 случаях он был дезорганизован. В половине наблюдений (11 больных из 22) альфа-ритм отсутствовал, а в ЭЭГ наблюдали диффузное продолженное замедление основной активности. В межприступной ЭЭГ у 9 пациентов из 22 регистрировали региональную эпилептиформную активность (одиночные и множественные спайки, острые волны, пик-волновые комплексы) в лобных отделах одного из полушарий мозга и лишь у 4 обследованных эпилептиформные очаговые изменения локализовались в височной области. При этом височную топик патологического фокуса чаще отмечали в левой гемисфере (в 3 случаях из 4), а при лобной локализации столь отчетливая латерализация эпилептиформной активности отсутствовала (у 5 пациентов региональные изменения были в правой лобной области, а у 4 – в левой). В 7 случаях патологический фокус находили в лобных и височных отделах обоих полушарий. В 2 наблюдениях эпилептиформная активность имела диффузный характер без отчетливой латерализации.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам тестирования в группе обследованных больных среднее значение по шкале MMSE составило 27 баллов и 16,7 балла по шкале FAB. Данные, полученные при анализе в разных возрастных группах (от 18 до 39 лет и старше 40 лет), достоверно не различались между собой и составили соответственно 26,9 и 28,1 балла. В группе мужчин, страдающих эпилепсией, результаты тестирования по обеим шкалам несколько отличались от значений, полученных в группе женщин. Оценка по MMSE у мужчин составила 26,5 балла, по FAB – 15,3 балла. У женщин они были соответственно равны 27,7 и 17,7 балла. Не было получено достоверных различий по результатам оценки MMSE в зависимости от латерализации региональной эпилептиформной активности. Средние значения как правосторонней, так и левосторонней локализации патологического фокуса находились в пределах 27 баллов.

Наибольшие отличия по обеим шкалам были получены в группах больных, различающихся по возрасту начала заболевания и его продолжительности. Наименьшие значения как по шкале MMSE (25,7 балла), так и по шкале FAB (14,4 балла) наблюдали у пациентов с дебютом эпилепсии в возрасте до 10 лет. В случае более позднего дебюта, особенно после 20 лет, результаты тестирования укладывались в нормальные значения (28 и 17 балла). Сходные значения были получены и в группе обследованных с продолжительностью заболевания менее 10 лет – 28,6 балла по MMSE и 16,8 по шкале FAB. В то же время у больных, страдающих эпилепсией свыше 10 лет и особенно свыше 20 лет, результаты тестирования были заметно ниже – 25,3 и 14 баллов соответственно. В целом, среди всех обследованных значение теста MMSE менее 27 баллов (в среднем 24,7 балла) обнаруживали у 40% (9 больных из 22), что соответствовало легким когнитивным нарушениям, не достигающим уровня деменции. При этом в 3 случаях из 9 результаты MMSE были не выше 23 баллов и указывали на признаки деменции легкой степени выраженности. Значения по шкале FAB в этой же группе также были значительно ниже нормы и составили 13,6 балла. Более подробный анализ этой категории больных показал, что у 40% из них заболевание дебютировало в возрасте до 10 лет, а его продолжительность до поступления в клинику составила более 18 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

По результатам обследования у большинства пациентов показатели «Краткой шкалы оценки психического статуса» и «Батарей лобных тестов» находились в пределах значений, соответствующих не

измененным когнитивным функциям. В то же время у 40% обследованных результаты тестирования по обеим шкалам указывали на когнитивные нарушения, достигающие уровня легких когнитивных расстройств, а в отдельных случаях и деменции легкой степени. В подавляющем большинстве наблюдений эти нарушения обнаруживались у лиц, страдающих эпилепсией с раннего детства, длительно болеющих (в среднем не менее 18 лет), не имеющих хорошего клинического эффекта от проводимой противоэпилептической терапии. Как правило, эти больные получали комбинированное лечение, состоящее из двух или трех антиконвульсантов. Обращает на себя внимание, что более чем у половины пациентов из этой группы этиологическим фактором было гипоксическо-ишемическое повреждение мозга, как первичное вследствие перинатальной патологии, так и вторичное на фоне нейроинфекции, которое могло способствовать задержке психомоторного развития. Повторные припадки, прежде всего генерализованные судорожные, ввиду высокой чувствительности мозга ребенка к гипоксии и отеку, усиливают уже имеющееся поражение нервной ткани [7].

Следует учитывать, что медикаментозное лечение эпилепсии требует длительного и регулярного приема специфических противосудорожных препаратов. Наличие мнестических нарушений, вызывающих трудности в повседневной жизни больных, может приводить к ухудшению их качества жизни, поэтому раннее выявление таких изменений требует от врача не только тщательной работы с самим пациентом, но и взаимодействия с его ближайшим окружением. Возможность развития когнитивных расстройств у длительно болеющих пациентов показывает необходимость назначения уже со стартовой терапии противоэпилептических препаратов, не ухудшающих когнитивные функции. К таким средствам относят антиконвульсанты нового поколения (ламотриджин, тиагабин, габапентин, леветирацетам). В ряде работ показано их положительное влияние на когнитивную сферу больных эпилепсией [3, 4, 6, 8]. Кроме того, своевременная объективизация когнитивных расстройств помогает включать в лечение лекарственные препараты с нейропротекторными свойствами, а также шире применять сосудистые и метаболические средства в качестве аддитивной терапии. Выявление и сохранение при динамическом наблюдении, а нередко и нарастание когнитивного дефицита у больных эпилепсией на фоне редукции припадков убедительно указывает на сохранение активного эпилептического процесса и диктует необходимость продолжения антиэпилептической терапии. Исходя из полученных результатов, представляется возможным рекомендовать более широкое применение скрининговых нейропсихологических методов

исследования (MMSE, FAB) в клинической диагностике больных эпилепсией. Оба метода во многих исследованиях показали высокую надежность, они не требуют большого количества времени и легко воспроизводимы.

Авторы благодарят д. м. н., проф. Яцука С. Л. (РНХИ им. проф. Поленова) за большую помощь в подготовке материала.

Литература

1. *Вайнтрауб М. Я.* Побочное действие противосудорожных препаратов: Метод. реком. М., 1981. 41 с.
2. *Калинин В. В.* Изменения личности и мнестикоинтеллектуальный дефект у больных эпилепсией // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2004. № 2. С. 64–73.
3. *Калинин В. В.* Психические расстройства при эпилепсии: Пособие для врачей. М., 2006. С. 9–13.
4. *Калинин В. В.* Леветерацетам в эпилептологии // Журн. эксперим. и клин. фармакол. 2007. № 3.
5. *Ковалев В. В.* Психиатрия детского возраста. М., 1995. 559 с.
6. *Максутова Э. Л., Железнова Е. В., Соколова Л. В.* Современная стратегия и тактика терапии больных эпилепсией подросткового и юношеского возраста с коморбидными психическими нарушениями // Рус. мед. журн. 2003. № 10.
7. *Новиков А. Е.* Эволюция в клинической эпилептологии. Иваново, 2006. С. 232–244.
8. *Петрухин А. С.* Нейропсихиатрические проблемы эпилепсии // Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А. С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 501–532.
9. *Сухарева Г. Е.* Избранные лекции по психиатрии. М.: Медицина, 1974. 288 с.
10. *Яхно Н. Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. № 1. С. 4–12.
11. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* A frontal assessment battery at bedside // J. Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1621–1626.
12. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician // J. Psych. Res. 1975. Vol. 12. P. 189–198.

Представлена академиком РАМН А. А. Скоромцом

АНАЛИЗ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

КЛОЧКОВА Т. Г., АНДАБЕКОВ Т. Т., САМСОНОВ Р. Б.,
КАРЕЛИН М. И., ШКОЛЬНИК М. И., СЕМЕНОВ А. В.¹,
ВИНОГРАДСКАЯ Г. Р.², ЕВТУШЕНКО В. И.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»,
Санкт-Петербург,

¹Городской вирусологический консультативно-диагностический центр,
Санкт-Петербург,

²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН,
г. Гатчина

Клочкова Т. Г., Андабеков Т. Т., Самсонов Р. Б., Карелин М. И., Школьник М. И., Семенов А. В., Виноградская Г. Р., Евтушенко В. И. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 64–70. ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Санкт-Петербург, 197758, п/о Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 70; Городской вирусологический консультативно-диагностический центр, 193167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН, 188300, г. Гатчина Ленинградской обл.

Ткани предстательной железы (ПЖ) служат мишенью для инфицирования различными вирусами, обладающими онкогенным или онкомодулирующим потенциалом. Роль этих вирусов в таком сложном и многоступенчатом процессе, как рак предстательной железы (РПЖ), остается неизвестной. Одним из таких вирусов является цитомегаловирус человека (HCMV). В настоящей работе мы оценили методами ПЦР и ОТ-ПЦР наличие геномной ДНК и мРНК HCMV в операционном материале ПЖ больных РПЖ и доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ). Также были произведены анализ инфицированности лимфоцитов периферической крови и выборочная оценка уровня антител к цитомегаловирусу в крови исследуемой группы пациентов. Мы обнаружили, что инфицированность изученных тканевых образцов цитомегаловирусом очень высока (67,9% для группы РПЖ и 46,7% для группы ДГПЖ). При этом только у нескольких пациентов ДНК HCMV была выявлена в клетках крови. Уровень антител класса G к HCMV в крови у пациентов как с диагнозом РПЖ, так и с диагнозом ДГПЖ был высоким по сравнению с порогом реактивности. Кроме того, нами была показана экспрессия вирусного гена IL10 в образцах ткани простаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия простаты, цитомегаловирус, интерлейкин-10, антитела.

Klochkova T. G., Andabekov T. T., Samsonov R. B., Karelin M. I., Shkolnik M. I., Semenov A. V., Vinogradskaya G. R., Evtushenko V. I. Analysis of the cytomegalovirus infection in prostate of patients with prostate cancer and benign hyperplasia of prostate // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 64–70. Central Research Institute of Rontgenology and Radiology, St. Petersburg, 197758; V. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, 188300.

Prostate tissue is a habitat for multiple viral infections with oncogenic or oncomodulating capacity, but the importance of that fact for the development of such complicated process as oncogenesis in prostate is unknown. Cytomegalovirus is one of such viruses. We studied by the PCR and RT PCR the presence of the DNA and mRNA of HCMV in tissue samples and leucocytes of patients with prostate cancer and benign hyperplasia of prostate. In addition we measured a level of IgG antibodies to HCMV in plasma of this patients. We demonstrated high rate of HCMV infection in tissue samples with expression of vIL10 gene of HCMV in some cases, low rate of HCMV infection in leucocytes and high level of HCMV IgG in plasma of patients.

Key words: prostate cancer, benign hyperplasia of prostate, cytomegalovirus, interleukin-10, antibodies.

К 90-летию со дня основания

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Возникновение и развитие опухоли предстательной железы является сложным процессом, на который влияет много факторов: генетическая предраспо-

ложенность, мутации в ключевых генах, отвечающих за процессы дифференцировки, пролиферации и гибели клеток, гормональный статус и общее старение

организма, а также диета и образ жизни. Следует отметить, что в настоящее время еще не все факторы выявлены и адекватно оценены. Так, обнаружение в ткани предстательной железы (ПЖ) вирусов [1–10], в том числе и онкогенных, позволяет предположить, что вирусный фактор также играет роль в развитии рака простаты (РПЖ). Ранее нами [11] и другими авторами [5, 8] было показано наличие ДНК цитомегаловируса человека (HCMV) в ткани предстательной железы у больных раком простаты.

Цитомегаловирус человека принадлежит к семейству *Herpesviridae*. Считается, что от 60 до 80% населения земного шара в течение жизни было инфицировано HCMV. Вирус поражает в основном эпителиальные ткани многих органов, таких как почки, легкие, внутренние половые органы, в том числе и предстательная железа. У иммунокомпетентных носителей инфекция никак не проявляется, тогда как у носителей с иммунодефицитом возникают воспалительные процессы. Это позволяет предположить, что онкологические заболевания, часто вызывающие иммунодефицит, могут, таким образом, способствовать возникновению или реактивации цитомегаловирусной инфекции в организме. Цитомегаловирус, в свою очередь, может оказывать влияние на возникновение и течение опухолевого процесса. Это влияние может проявляться во взаимодействии как с механизмами иммунной системы, так и с механизмами клеточной гибели. Известно, что инфицированность ткани простаты HCMV может вызвать длительную воспалительную реакцию, которая считается одним из факторов, способствующих возникновению РПЖ [12]. HCMV может также оказывать влияние на структуру популяции иммунокомпетентных клеток, которое с возрастом может приводить к ослаблению противоопухолевой функции иммунной системы [13]. Кроме того, показано, что в инфицированных HCMV клетках происходит ингибирование экспрессии проапоптотических генов и наблюдается индукция иммуносупрессирующих цитокинов, например IL10 [14, 15]. Кроме того, HCMV экспрессирует собственный вирусный гомолог интерлейкина-10 [16], роль которого в патогенезе инфицированной ткани еще предстоит установить.

Представленные в литературе данные об инфицированности ПЖ цитомегаловирусом у больных РПЖ и доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ) носят противоречивый характер [5, 17]. Так, например, Samanta M. и соавт. [5] обнаружили инфицированность HCMV в 100% случаев при исследовании методами гибридизации *in situ* и иммуногистохимии 22 архивных образцов тканей РПЖ и интраэпителиальной неоплазии простаты. В то же время Bergh J. и соавт. [17] при исследовании методом ПЦР 402 архивных образцов ткани после

трансуретральной резекции (ТУР) простаты у больных ДГПЖ, из которых у половины в дальнейшем был обнаружен РПЖ, не выявили ДНК HCMV ни в одном из образцов.

Целью настоящей работы являлось изучение инфицированности HCMV непарафинизированного операционного материала ПЖ больных РПЖ и ДГПЖ. Для этого мы планировали оценить методами ПЦР и ОТ-ПЦР наличие геномной ДНК и мРНК HCMV. В задачи работы входило также изучение инфицированности HCMV лимфоцитов периферической крови и оценка уровня антител к цитомегаловирусу в крови исследуемой группы пациентов для оценки уровня виремии по HCMV в целом в организме больного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал. Были проанализированы ткани простаты и лимфоциты периферической крови 74 пациентов в возрасте 50–89 лет. Из них 56 пациентов – с диагнозом РПЖ (стадии T1–T4) и 19 пациентов – с диагнозом ДГПЖ (стадии II–IV). Ткани патологической и прилегающей условно нормальной части простаты были получены в ходе операций радикальной простатэктомии (РПЭ) или трансуретральной резекции простаты (ТУР). Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Во время операции у части пациентов был взят образец периферической венозной крови. Образцы ткани, лейкоциты и плазму крови немедленно замораживали в жидком азоте.

Выделение ДНК и РНК. ДНК из образцов ткани и лейкоцитов выделяли стандартным протеиназонафенольным методом, а РНК – гуанидин-изотиоцианатным методом [18]. Выделенную РНК обрабатывали ДНКазой, свободной от РНКаз (Ambion) согласно инструкции производителя. Препаратам ДНК и РНК, выделенным из тканей каждого пациента, был присвоен индивидуальный номер.

Обратная транскрипция (ОТ). ОТ проводили с использованием набора реагентов GeneAmp® RNA PCR Kit (Applied Biosystems) согласно инструкции производителя.

Полимеразная цепная реакция. ПЦР с ДНК и кДНК проводили в амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems). Все реакции проводили в объеме 25 мкл в реакционном буфере, содержащем 2,5 мкл 10х буфера для Taq-полимеразы, 2,5 mM MgCl₂, 0,2 mM дНТФ, 0,4 мкМ каждого праймера, 1 ед. Taq-полимеразы (Литех, Москва) и 200 нг ДНК или 5 мкл кДНК. Последовательности праймеров и условия реакций приведены в табл. 1.

При проведении гнездовой ПЦР на первом этапе проводили реакцию с праймерами CMVC1 и CMVC2 с ДНК, выделенной из индивидуальных образцов

Праймеры и условия ПЦР				
Название праймера	Область генома	Последовательность праймера	Условия реакции	Длина ПЦР фрагмента (п.н.)
CMVC1	область М1Е HCMV	5'-TGTGTCTGTCAAGTCTGAGC-3'	94°C – 40 сек, 65°C – 1 мин, 72°C – 30 сек, 40 циклов	177
CMVC2		5'-TTTCACAGGCGTGACACGTT-3'		
CMVC3		5'-CAGTGTCTGAGATAGAGGAA-3'	93°C – 25 сек, 52°C – 30 сек, 72°C – 30 сек, 25 циклов	
CMVC4		5'-TATTGAGTAGGATTACAGAG-3'		
F1	ген vIL-10 HCMV	5'-TACAAAGCCGAGTGTCTCGTCCAGAGGATTACG-3'	95°C – 1 мин, 56°C – 30 сек, 72°C – 1 мин, 40 циклов	240 (ДНК); 170 (кДНК)
R1		5'-CAACAACCAGTCCATGACGCTGCATC-3'		
hb329	ген β-актина человека	5'-TGGCACCACACCTTCTACAA-3'	94°C – 30 сек, 65°C – 30 сек, 72°C – 45 сек, 27 циклов	771 (ДНК)
hb1102		5'-ACAGCGAGGCCAGGATGGAG-3'		
PSA 16	ген простатспецифического антигена человека	5'-ACCTGCACCCGGAGAGCTGT-3'	94°C – 30 сек, 62°C – 1 мин, 72°C – 1 мин, 35 циклов	801 (кДНК)
PSA 817		5'-TAGGGGTGCTCAGGGGTTGG-3'		

ткани и соответствующих проб лейкоцитов. После проведения ПЦР, аликвоту 2,5 мкл реакционной смеси вносили в гнездную реакцию с праймерами CMVC3 и CMVC4. С положительными по ДНК HCMV образцами дополнительно проводили второй цикл ПЦР с праймерами F1 и R1. Качество выделенной ДНК проверяли в реакции с праймерами к гену β-актина человека. При проведении ОТ-ПЦР к гену vIL10 HCMV использовали 2–5 мкл кДНК, соответствующей положительным по ДНК HCMV образцам ткани. Качество кДНК проверяли в реакции с праймерами к кодирующей части гена PSA человека.

Результаты ПЦР анализировали методом электрофореза в 1,2% агарозном геле. Фотодокументацию осуществляли с помощью цифровой системы Kodak EDAS 290 и программного обеспечения Kodak 1D 3.5 (Kodak Digital Science).

Определение уровня антител к HCMV. Антитела класса G к HCMV определяли в образцах плазмы пациентов набором Citomegalovirus IgG (Radim) с помощью автоматического анализатора Alisei QS (Radim).

Для статистической обработки данных использовали программу Mathcad (MathSoft, Inc).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были исследованы ткани простаты 56 пациентов с диагнозом РПЖ. У 45 пациентов этой группы образцы ткани отбирали в процессе операции РПЭ (группа РПЭ), а у 11 пациентов – в результате операции ТУР (группа ТУР).

Для образцов, полученных в результате РПЭ, мы производили разделение ткани на опухолевую и условно нормальную на основании тактильных ощущений и данных предварительного патоморфологического исследования. Анализ на наличие последовательностей HCMV в этих образцах с праймерами к геномной области М1Е HCMV позволил обнаружить HCMV у 33 из 45 больных РПЖ (73,3%) этой группы. При этом у 13 пациентов (28,9%) ДНК HCMV была найдена как в условно нормальной, так и в опухолевой ткани. У 11 пациентов (24,4%) HCMV был обнаружен только в опухолевой ткани, а у 7 пациентов (15,5%) – только в условно нормальной ткани.

В образцах ткани простаты пациентов с диагнозом РПЖ, полученных в результате операции ТУР, разделение на опухолевую и нормальную части не производили. В этой группе положительный сигнал области М1Е HCMV был обнаружен у 5 из 11 пациентов (45,5%).

Статистический анализ не выявил достоверных различий между долями инфицированных пациентов с диагнозом РПЖ в группах РПЭ и ТУР при данных размерах выборок. Таким образом, всю группу пациентов с диагнозом РПЖ можно считать однородной по критерию инфицированности ткани простаты НСМV.

В целом, по результатам ПЦР с праймерами к геномной области МIЕ НСМV, в тканях предстательной железы пациентов с диагнозом РПЖ цитомегаловирус был выявлен у 38 из 56 пациентов (67,9%).

Клетки периферической крови исследовались у 28 из 56 пациентов с диагнозом РПЖ. ДНК НСМV в лейкоцитах была обнаружена только в пяти образцах. Причем только у двух пациентов НСМV был найден как в лейкоцитах, так и в ткани ПЖ. У троих пациентов с диагнозом РПЖ НСМV был обнаружен только в клетках крови, тогда как в ткани предстательной железы ПЦР сигнал отсутствовал.

В ткани простаты пациентов с диагнозом ДГПЖ после ПЦР с праймерами к области МIЕ НСМV положительный сигнал был выявлен у 7 из 15 пациентов (46,7%). При этом только у одного пациента в клетках крови была выявлена ДНК НСМV, причем в образце ткани простаты этого пациента ДНК НСМV была также обнаружена. Статистический анализ не

показал достоверных различий между долями инфицированных пациентов с диагнозом РПЖ и ДГПЖ.

Для того чтобы проверить, не является ли обнаруженная высокая инфицированность ткани простаты следствием ложноположительных результатов ПЦР, образцы ДНК, в которых был выявлен положительный сигнал после ПЦР с праймерами к геномной области МIЕ НСМV, были исследованы в ПЦР со второй парой праймеров к другой части генома НСМV – гену vIL10 НСМV. Во всех образцах был выявлен положительный сигнал, соответствующий участку гена vIL10. Таким образом, результаты ПЦР с праймерами к двум разным областям генома НСМV полностью совпали. Результаты анализа положительных по ДНК НСМV образцов приведены на рис. 1.

Для выявления экспрессии вирусного гена интерлейкина-10 была проведена реакция ОТ-ПЦР для 13 пациентов с диагнозом РПЖ и для 10 пациентов с диагнозом ДГПЖ, положительных по ДНК НСМV. Последовательность, соответствующую кДНК этого гена, удалось обнаружить у 5 больных РПЖ, при этом 1 образец был получен из опухолевой части простаты в результате операции РПЭ (рис. 1) и 4 – в результате операции ТУР. У одного больного с диагнозом ДГПЖ также был найден транскрипт гена vIL10 НСМV (рис. 1).

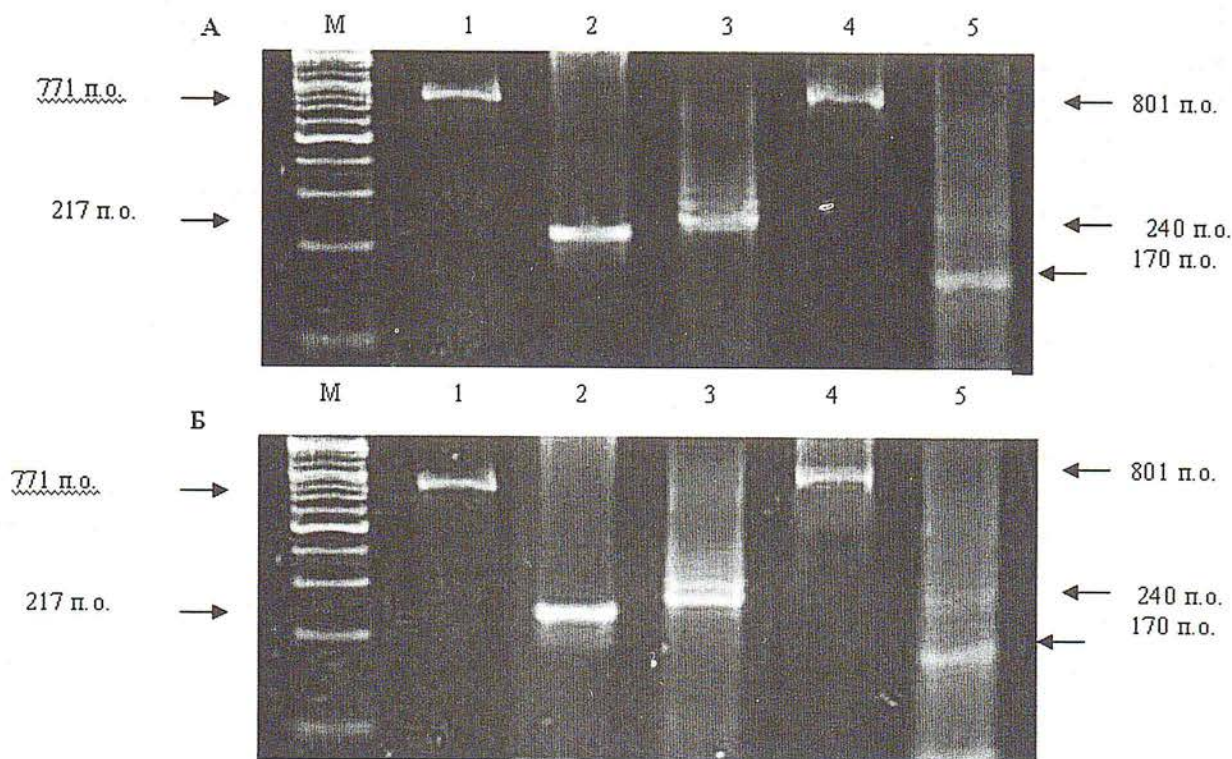


Рис. 1. Результаты ПЦР и ОТ-ПЦР: А – ДНК и кДНК РС19, РПЖ, опухолевая ткань; Б – ДНК и кДНК VP140, ДГПЖ. М – ДНК маркер 100 п. о. («Fermentas»); 1 – ПЦР с праймерами к гену актина человека; 2 – ПЦР с праймерами к области МIЕ НСМV; 3 – ПЦР с праймерами к vIL-10; 4 – ОТ-ПЦР с праймерами к гену PSA человека; 5 – ОТ-ПЦР с праймерами к vIL-10

Количественный анализ антител класса G к цитомегаловирусу определяли у 18 пациентов с диагнозом РПЖ и 8 пациентов с диагнозом ДГПЖ. Результаты анализа уровня антител у этих пациентов представлены в табл. 2. Во всех случаях уровень антител значительно превышал порог реактивности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами выявлена высокая частота встречаемости цитомегаловируса в ткани предстательной железы. У пациентов с диагнозом РПЖ она составила 67,9%, а у пациентов с диагнозом ДГПЖ – 46,7%. Полученные нами результаты подтверждаются нашими

предыдущими результатами [11] и данными других исследователей, показавших высокую инфицированность цитомегаловирусом предстательной железы у больных РПЖ [5], а также наличие HCMV в нормальном эпителии простаты у здоровых людей [19, 20]. Это свидетельствует о том, что предстательная железа является одним из основных резервуаров цитомегаловируса в организме, возможно, в силу тропности вируса и полового пути распространения. При этом в лейкоцитах крови ДНК HCMV нами обнаружена лишь в сравнительно небольшом количестве случаев – у 5 из 56 (9,0%) пациентов с диагнозом РПЖ и 1 из 15 (6,7%) с диагнозом ДГПЖ. Обнаружение ДНК HCMV в лейкоцитах крови методом ПЦР

Таблица 2

Сопоставление результатов определения уровня антител класса G к HCMV в плазме пациентов и результатов ПЦР и ОТ-ПЦР

Номер образца	Стадия заболевания	Количество антител класса G (МЕ/мл)	Наличие ДНК HCMV в нормальной ткани	Наличие ДНК HCMV в опухолевой ткани	Наличие ДНК HCMV в лейкоцитах	Экспрессия vII-10 в ткани простаты
<i>РПЖ</i>						
PC124 ¹	T2a	157,56	+	-	-	не делали
PC126 ¹	T2a	107,38	-	+	-	не делали
PC128 ¹	T2c	93,12	-	+	-	не делали
PC130 ¹	T2b	109,35	+	+	-	не делали
PC132 ¹	T2b	164,30	-	+	не делали	не делали
PC141 ¹	T1c	152,38	не делали	+	не делали	-
PC143 ²	неизвестна	66,47	не делали	+	не делали	-
PC144 ²	T3b	80,59	не делали	+	+	не делали
PC147 ²	T1c	79,99	не делали	-	+	не делали
PC160 ²	T3	118,99	не делали	-	-	не делали
PC162 ¹	T2b	79,27	-	-	-	не делали
PC164 ¹	T2b	189,10	+	-	не делали	не делали
PC166 ¹	T1c	119,41	+	+	+	не делали
PC168 ²	T4a	139,05	не делали	+	-	не делали
PC169 ²	T2c	199,02	не делали	-	-	не делали
PC171 ²	T2c	72,24	не делали	+	не делали	-
PC172 ²	T4a	133,31	не делали	+	-	+
PC173 ²	T3	210,31	не делали	-	-	не делали
<i>ДГПЖ</i>						
PA139	неизвестна	42,68	-	не делали	-	не делали
PA140	3-4	149,67	+	не делали	-	+
PA149	2	139,05	+	не делали	не делали	-
PA150	2	104,34	+	не делали	+	-
PA151	2	154,88	+	не делали	-	-
PA156	2	132,25	-	не делали	не делали	не делали
PA157	2	100,32	-	не делали	не делали	-
PA170	неизвестна	73,43	-	не делали	не делали	-

¹ – образцы ткани получены в результате операции РПЭ;

² – образцы ткани получены в результате операции ТУР.

является в настоящее время повсеместно принятым методом диагностики виремии HCMV. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства пациентов обнаруженный нами в ткани простаты вирус находился в латентном (неактивном) состоянии.

Обнаруженная нами высокая инфицированность ткани предстательной железы цитомегаловирусом у больных РПЖ, возможно, влияет на ход онкогенеза ПЖ. Можно предположить существование различных сценариев взаимовлияния цитомегаловирусной инфекции и процессов онкогенеза в ткани предстательной железы. Известно, что рак предстательной железы является в основном болезнью пожилого возраста. С возрастом хроническая инфекция HCMV вызывает значительные изменения в популяции Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, может снижать противоопухолевый иммунитет [21]. Отчасти в пользу этой гипотезы говорят наши данные по количественной оценке антител класса G у части больных РПЖ и ДГПЖ. У всех обследованных пациентов уровень антител класса G оказался повышенным (больше 30 МЕ/мл плазмы). Можно предположить, что уровень антител к цитомегаловирусу был повышен и до возникновения заболевания, что свидетельствует о значительной степени инфицированности таких пациентов цитомегаловирусом и возможном влиянии этого на развитие рака предстательной железы. С другой стороны, иммуносупрессия, вызванная развитием опухоли, может способствовать реактивации вируса в ткани и, как следствие, росту титра антител к HCMV.

ДНК HCMV была обнаружена в образцах как опухолевой, так и условно нормальной ткани. На основании имеющихся данных пока нельзя говорить о специфичности взаимодействия HCMV с опухолевой клеткой или об этиологической роли цитомегаловируса в возникновении РПЖ. В то же время для 5 пациентов с диагнозом РПЖ и 1 пациента с диагнозом ДГПЖ была показана экспрессия вирусного гена IL10, гомолога человеческого гена. Интерлейкин-10 является иммуносупрессирующим цитокином, ингибирующим Т-эффекторные лимфоциты. Возможно, вирусный гомолог имеет ту же функцию и способствует, таким образом, не только сохранению цитомегаловируса в организме, но и росту опухоли. Следует отметить, что экспрессия vIL10 не была связана с наличием ДНК HCMV в клетках крови, т. е. с виремией у этих пациентов (табл. 2). Возможно, функция экспрессируемого vIL10 как раз и заключается в длительном сохранении вируса в ткани в неактивном состоянии. В работе Nordoy I. и соавт. [15] показано существование альтернативного транскрипта локуса IL10 цитомегаловируса, экспрессирующегося в латентном состоянии HCMV. В дальнейшем нами

предполагается изучить варианты альтернативного сплайсинга гена vIL10 HCMV в простате. Возможно, это прольет свет на регуляцию активности и взаимодействие с опухолевыми клетками вируса в ткани предстательной железы.

Обнаруженный нами довольно высокий уровень инфицированности ткани ПЖ у больных ДГПЖ (46,7%) свидетельствует о возможных сходных механизмах взаимодействия вируса с тканью при разных по клеточному типу новообразованиях. Число инфицированных пациентов было несколько меньше в группе с диагнозом ДГПЖ, а уровень антител в среднем несколько ниже, чем в группе с диагнозом РПЖ, но статистический анализ не подтвердил этой разницы. Возможно, это связано с недостаточной по величине выборкой пациентов с диагнозом ДГПЖ. В дальнейшем мы продолжим работу для выяснения этого вопроса. В то же время в группе пациентов с диагнозом РПЖ показатели инфицированности и уровня антител к цитомегаловирусу были несколько ниже у больных, прошедших операцию ТУР, чем у больных, подвергшихся РПЭ. Возможно, это связано с тем, что операция ТУР делается на более поздних стадиях РПЖ, а в работе Samanta M. и соавт. [5] показано, что инфицированность ткани простаты HCMV снижается на более поздних стадиях развития заболевания. Однако статистический анализ и в этом случае не подтвердил достоверности различий, что, возможно, также связано с малой величиной выборки больных, прошедших ТУР. Возможно, эти различия все же отражают реальную специфику процессов, протекающих в инфицированной ткани при РПЖ и ДГПЖ.

В целом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ткань простаты у больных РПЖ и ДГПЖ в высокой степени инфицирована цитомегаловирусом, вирус у большинства пациентов находится в латентном состоянии, однако может происходить транскрипция вирусного гена IL10. Возможно, IL10 не единственный ген, экспрессируемый HCMV в ткани предстательной железы. В дальнейшем мы планируем более детальное изучение экспрессии вирусных генов в инфицированной ткани простаты, определение локализации вируса методами гибридизации *in situ* и исследование влияния инфицированности ткани простаты HCMV на общий ход заболевания и продолжительность жизни больных РПЖ и ДГПЖ.

Литература

1. Велиев Е. И., Рыбальченко А. В., Широков Д. А., Тулицин Н. Н. Экспрессия интерлейкина-6 человека и его вирусного гомолога в ткани рака предстательной железы // Онкоурология. 2007. № 1. С. 65–68.

2. Гурцевич В. Э. Поиск резервуара для HHV-8- ассоциированных болезней и путей распространения HHV-8 в России // *Вопр. вирусол.* 2004. Т. 49. № 6. С. 20–24.
3. Клочкова Т. Г., Андабеков Т. Т., Школьник М. И. и др. Анализ инфицированности ткани предстательной железы цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр у больных раком простаты // *Рус. журн. «СПИД, рак и общественное здоровье»*. 2006. Т. 10. № 2. С. 19.
4. Almanzar G., Schwaige S., Jenewein B. et al. Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8 T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in elderly persons // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 6. P. 3675–3683.
5. Balis V., Sourvinos G., Soultzis N. et al. Prevalence of BK virus and human papillomavirus in human prostate cancer // *Int. J. Biol. Markers.* 2007. Vol. 22. № 4. P. 245–251.
6. Bergh J., Marklund I., Gustavsson C. et al. No link between viral findings in the prostate and subsequent cancer development // *Br. J. of Cancer.* 2007. Vol. 96. № 1. P. 137–139.
7. Boldogh I., Baskar J. F., Mar E. C., Huang E. S. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 virus in normal and adenocarcinomatous prostate glands // *J. Natl. Cancer Inst.* 1983. Vol. 70. № 5. P. 819–826.
8. Cinatl J., Scholz M., Kotchetkov R. et al. Molecular mechanisms of the modulatory effects of HCMV infection in tumor cell biology // *Trends in Molecular Medicine.* 2004. Vol. 10. № 1. P. 19–23.
9. Dostal V., Fanta D., Reiss-Gutfreund R. J. Herpes simplex virus (hsv-1 and hsv-2) infection: its clinical and oncogenic properties // *Wien Klin. Wochenschr.* 1977. Vol. 89. № 22. P. 741–748.
10. Fan H. A new human retrovirus associated with prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 5. P. 1449–1450.
11. Grinstein S., Preciado M. V., Gattuso P. et al. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites // *Cancer Reserch.* 2002. Vol. 62. № 17. P. 4876–4878.
12. Jenkins C., Abendroth A., Slobedman B. A novel viral transcript with homology to human interleukin-10 is expressed during latent human cytomegalovirus infection // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 3. P. 1440–1447.
13. Kundu S. D., Lee C., Billips B. K. et al. The toll-like receptor pathway: A novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells // *Prostate.* 2008. Vol. 68. № 2. P. 223–229.
14. Nordoy I., Rollag H., Lien E. et al. Cytomegalovirus infection induces production of human interleukin-10 in macrophages // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003. Vol. 22. № 12. P. 737–741.
15. Pawelec G., Koch S., Gouttefangeas C., Wikby A. Immunorejuvenation in the elderly // *Rejuvenation Res.* 2006. Vol. 9. № 1. P. 111–116.
16. Rapp F., Geder L., Murasko D. et al. Long-term persistence of cytomegalovirus genome in cultured human cells of prostatic origin // *J. Virol.* 1975. Vol. 16. № 4. P. 982–990.
17. Samanta M., Harkins L., Klemm K. et al. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 3. P. 998–1002.
18. Sambrook J., Russel D.W. *Molecular cloning.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
19. Terris M. K., Peehl D. M. Human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in benign and malignant prostate tissue is dependent on the primer set utilized // *Urology.* 1997. Vol. 50. № 1. P. 150–156.
20. Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A. et al. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections // *Prostate.* 2002. Vol. 53. № 4. P. 263–276.

Представлена академиком РАМН А. М. Грановым

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ДЫХАНИЯ

БОГДАНЕЦ А. И., ШИШКИН О. И.¹, ЗИЛЬБЕР А. П.

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,

¹ГУЗ «Республиканская больница имени В. А. Баранова»,

Петрозаводск

Богданец А. И., Шишкин О. И., Зильбер А. П. Влияние различных видов анестезии на послеоперационную функцию дыхания // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 71–77. ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, 185910, пр. Ленина, 33; ГУЗ «Республиканская больница имени В. А. Баранова», Петрозаводск, 185019, ул. Пирогова, 3.

Целью работы было изучение функциональных нарушений внешнего дыхания при спинальной и общей анестезии.

Материал и методы. Было исследовано 25 больных, оперированных в условиях общего обезболивания, и 61 больной, перенесший оперативное вмешательство под спинальной анестезией. Характер операций в обеих группах не различался. Исследование центральной инспираторной активности, а также силы мышц вдоха и выдоха проводилось путем измерения окклюзионного давления в дыхательных путях – индексы P_{100} , P_{in} , P_{ex} соответственно. Осцилляционная механика дыхания оценивалась методом форсированных осцилляций.

Результаты. Показатель центральной инспираторной активности не претерпел существенных изменений в группе общей анестезии, тогда как в группе спинальной анестезии наблюдалось незначительное снижение показателя. В группе общей анестезии отмечено достоверное снижение силы дыхательных мышц: P_{in} $75,8 \pm 26,1$ см H_2O , P_{ex} $112,5 \pm 39,4$ см H_2O – до операции и P_{in} $57,8 \pm 31,7$ см H_2O , P_{ex} $61,7 \pm 31,3$ см H_2O – после ($p < 0,01$). После спинальной анестезии зарегистрировано ослабление только экспираторных мышц. При оценке механики дыхания установлено послеоперационное увеличение вязкостного дыхательного сопротивления на 32% в группе общей анестезии и отсутствие существенных изменений в группе спинальной анестезии.

Выводы. Послеоперационные изменения функции внешнего дыхания при спинальной анестезии ограничены умеренным снижением центральной инспираторной активности и ослаблением мышц выдоха. Влияние общей анестезии на дыхательную систему характеризуется опасным сочетанием ослабления дыхательных мышц – как инспираторных, так и экспираторных – и ухудшения механических свойств, выражающегося в росте дыхательных сопротивлений.

Ключевые слова: метод форсированных осцилляций, измерение окклюзионного давления, послеоперационная функция дыхания, спинальная анестезия, спирометрия, механика дыхания.

Bogdanets A. I., Shishkin O. I., Zilber A. P. Influence of different methods of anesthesia on postoperative respiratory function // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 71–77. Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910; Republican hospital of Karelia, 185019.

The aim of our study was to analyze mechanisms by which lung ventilation is compromised in settings of general and spinal anesthesia.

Methods: Forced oscillation technique and spirometry provided assessment of respiratory mechanics whereas measurement of both respiratory muscle strength and central output were obtained by occlusion technique (P_{ex} , P_{in} and P_{100} , respectively). Examination of respiratory function was performed in patients undergoing general ($n=25$) or spinal ($n=61$) anesthesia for lower abdominal and limb surgery.

Results: Index of P_{100} had not significantly changed in general anesthesia group. There was a short trend of decreasing of P_{100} in group of spinal anesthesia. There's a significant reduction of respiratory muscles strength after surgery under general anesthesia: preoperatively P_{in} $75,8 \pm 26,1$ cm H_2O , P_{ex} $112,5 \pm 39,4$ cm H_2O and postoperatively P_{in} $57,8 \pm 31,7$ cm H_2O , P_{ex} $61,7 \pm 31,3$ cm H_2O , $p < 0,01$. Only function of expiratory muscles was compromised in spinal anesthesia group. By the end of general anesthesia respiratory resistance (R_5) increased by 32% in average. No change of respiratory resistance was observed after spinal anesthesia.

Conclusions: General anesthesia combined with surgical factors produces detrimental effect on respiratory system involving inspiratory and expiratory muscles as well as lung mechanics. Combination of spinal anesthesia with similar surgical factors has lesser impact limited by expiratory muscle dysfunction and slight weakening of central drive.

Key words: forced oscillation technique, airway occlusion technique, postoperative respiratory function, respiratory mechanics, spinal anesthesia, spirometry.

Проведение спинальной анестезии в большинстве случаев не требует от анестезиолога активного вмешательства в работу дыхательной системы пациента. Общая же анестезия предполагает активный подход к обеспечению адекватной легочной вентиляции и стабильного газообмена у оперируемого больного, что неизбежно увеличивает риск ятрогенных пов-

реждений функции внешнего дыхания. Установлено, что после абдоминальных, гинекологических, урологических и ортопедических вмешательств, выполненных под общей анестезией, частота дыхательных осложнений примерно в 2 раза выше, чем после тех же вмешательств, но под спинальной анестезией – 4,5% и 2% соответственно [17]. По мнению авторов,

изучающих причины осложнений путем нахождения статистических связей между предполагаемыми причинами и следствиями, общая анестезия относится к независимым факторам риска послеоперационных дыхательных расстройств [12, 13, 17]. Вместе с тем установлено и другое: интактность дыхания при спинальной анестезии в большинстве случаев иллюзорна [17]. Так, ошибки при назначении и проведении спинальной анестезии, а также использование слабо предсказуемых по эффекту сочетаний обезболивающих средств позволяют увидеть ряд специфических дыхательных проблем, порождаемых нейроаксиальной блокадой. Помимо угнетения дыхательного центра при добавлении наркотических анальгетиков, среди таких проблем можно назвать аномальный моторный блок, вовлекающий как мышцы выдоха, так и мышцы вдоха, а также вентиляционно-перфузионные расстройства при непреднамеренно высокой симпатической блокаде, ведущей к относительной гиповолемии [3, 6, 9].

Несмотря на перечисленные проблемы, на сегодняшний день спинальная анестезия зарекомендовала себя как достаточно безопасная и относительно недорогая альтернатива общей анестезии [13, 17]. Наблюдающаяся в последнее время тенденция все большего распространения спинальной анестезии в анестезиологической практике делает актуальным углубленное изучение влияния этого вида обезболивания на различные компоненты функции внешнего дыхания. Ясное представление о возможных дыхательных осложнениях, связанных с особенностями того или иного варианта анестезиологического пособия, – одно из условий правильного выбора метода обезболивания.

Целью работы было определение специфики послеоперационных нарушений функции дыхания в зависимости от варианта анестезиологического пособия – спинномозговая или общая анестезия. Реализация поставленной цели предполагала оценку центральной регуляции дыхания, функции дыхательных мышц и механических свойств дыхательной системы (трехкомпонентная модель исследования дыхания) в течение первой недели после операций на нижних конечностях и нижнем этаже брюшной полости, выполненных под спинномозговой анестезией или общей анестезией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняло участие 86 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностях под спинномозговой и общей анестезией (табл. 1).

По характеру сопутствующих заболеваний группы пациентов, оперируемых под спинальной и общей анестезией, были однородны. Объем и продолжительность хирургических операций в группах заметно не различались.

Спинномозговая анестезия выполнялась путем люмбальной пункции субарахноидального пространства и введения местного анестетика – маркаина – в дозировке, варьирующейся в пределах 13–15 мг, в зависимости от антропометрических данных пациента.

Общая анестезия состояла из стандартных компонентов: введения наркотических анальгетиков (фентанил), гипнотиков (тиопентал натрия), нейролептиков (дроперидол) и ингаляции закиси азота (60–70%). Интубация трахеи выполнялась после болюсного введения дитилина. Последующая интраоперационная миорелаксация достигалась введением пипекурониума или рокурониума. Проводилась искусственная вентиляция легких. Все операции носили плановый характер. Исследование функции внешнего дыхания включало измерение центральной инспираторной активности (ЦИА) и силы дыхательных мышц окклюзионным давлением в первые 100 мсек вдоха и при максимальном усилии вдоха и выдоха, соответственно; а также оценку механических свойств дыхательной системы. Все измерения, как до операции, так и в послеоперационном периоде (в первый час, а также на 1-е и 5-е сутки после операции), выполнялись в положении пациента лежа на спине. Оценка механики дыхания, ЦИА, усилия дыхательных мышц проводилась с помощью функционально-диагностического комплекса «Master Lab/Jaeger». Объективная характеристика механических свойств дыхательной системы складывалась из данных, получаемых при записи петли «поток–объем максимального выдоха» (ПОМВ), измерения аэродинамического сопротивления методом прерывания потока, а также данных осцилляторной механики дыхания (ОМД).

Таблица 1

Характеристика исследованных групп

Анестезия	Общее количество	Ортопедические вмешательства	Абдоминальные вмешательства	М/Ж	Возраст (лет)*
Спинальная	61	35	26	38/23	43,2±14,4
Общая	25	16	9	15/10	45,2±15,1

Примечание. *Среднее значение ± стандартное отклонение.

Для измерения ОМД был использован специализированный модуль Masterscreen IOS/Jaeger, представляющий современную версию метода форсированных осцилляций (МФО). Метод позволяет измерить общее дыхательное сопротивление или общий дыхательный импеданс (ОДИ) и рассчитать два его компонента – резистивный импеданс (РИ), или вязкостное сопротивление, и реактанс (сумму эластического и инерционного сопротивлений) [1, 3]. Данные, полученные в нашем исследовании, выражены в средних величинах \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если не указано особо, результаты измерения функциональных показателей представлены как процент от их должных величин.

Сравнение средних значений проводилось с помощью критерия Стьюдента при условии нормального распределения первичных данных. Если распределение данных не отвечало критериям нормального распределения, то расчет производился на основе непараметрического критерия Уилкоксона для повторных измерений при наблюдении одной и той же выборки или критерия Манна-Уитни для данных от независимых выборок. Результаты считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц. ЦИА оценивалась путем измерения окклюзионного давления в первые 100 мсек вдоха (P_{100}). P_{100} не зависит от механических свойств дыхательной системы, поскольку измерение давления происходит до начала механической реакции этой системы, т. е. когда еще нет потока [3, 5, 8]. С другой стороны, P_{100} не зависит (в широких пределах, исключая, однако, полное отсутствие мышечной активности) от силы дыхательных мышц, проявляющей себя на более поздних стадиях сокращения и при более высоких давлениях, чем те, которые свойственны началу вдоха. Учитывалось, что измерение P_{100} хорошо переносится больными,

поскольку не создает для них дополнительной нагрузки и не требует их активного участия. Результаты измерения показателей ЦИА и усилия дыхательных мышц у пациентов, перенесших вмешательства под спинальной и общей анестезией, представлены в табл. 2.

В первый час после хирургического вмешательства обнаружено снижение индекса P_{100} у пациентов из группы спинальной анестезии. Сравнение последующих значений индекса P_{100} , соответствующих 1-м и 5-м суткам, не выявило достоверных изменений относительно предоперационного – исходного уровня. Можно предположить, что угнетение ЦИА в первый час после хирургического вмешательства было связано с остаточным действием наркотических анальгетиков, входящих в стандартный набор назначаемой внутримышечно премедикации. В своем исследовании мы отказались от внутривенного введения седативных препаратов при проведении спинальной анестезии, хотя это весьма распространенная практика. Угнетение дыхания в таких случаях связано с депрессией инспираторных центров и обструктивными нарушениями дыхания, что сопровождается гиповентиляцией и изменениями газового состава артериальной крови [20]. С помощью современных рентгенодиагностических методов было детально исследовано, как изменяется просвет верхних дыхательных путей под действием внутривенных седативных препаратов. В результате многократных наблюдений было определено несколько поперечных уровней в области верхних воздухоносных путей, для которых в наибольшей мере характерно динамическое сужение во время седации [15]. Эти уровни соответствуют следующим анатомическим ориентирам: мягкое небо, основание языка и кончик надгортанника. Причем для взрослых пациентов наиболее типично сужение на уровне мягкого неба, для детей – на уровне основания языка и надгортанника.

При ведении послеоперационных больных, имеющих признаки медикаментозного угнетения цент-

Таблица 2

ЦИА и усилие дыхательных мышц после спинальной и общей анестезии

	Индекс	Исходно	1-й час	p	1-е сутки	p	5-е сутки	p
Спинальная	P_{100}	1,25 \pm 0,67	0,96 \pm 0,59*	< 0,01	1,25 \pm 0,59	0,79	1,21 \pm 0,59	0,76
	Pin	83,9 \pm 21,3	81,7 \pm 22,5	0,80	89,5 \pm 26,8*	< 0,03	94,1 \pm 29,1*	< 0,01
	Pex	122,7 \pm 33,5	104,6 \pm 35,9*	< 0,01	98,1 \pm 38,1*	< 0,01	109,3 \pm 37,8*	< 0,03
Общая	P_{100}	1,46 \pm 0,7	1,41 \pm 0,69	0,53	1,69 \pm 0,77	0,79	1,31 \pm 0,11	0,84
	Pin	75,8 \pm 26,1	57,8 \pm 31,7*	< 0,01	69,6 \pm 34,7*	< 0,03	86,2 \pm 35,9	0,13
	Pex	112,5 \pm 39,4	61,7 \pm 31,3*	< 0,01	87,8 \pm 39,2*	< 0,01	101,1 \pm 47,8	0,09

Примечание. P_{100} (см H_2O) – показатель ЦИА, Pin – усилие мышц вдоха, Pex – усилие мышц выдоха. *Достоверное ($p < 0,05$) отличие послеоперационных средних величин с исходными – предоперационными средними значениями.

ральной нервной системы, интерес для анестезиолога может представлять нижний порог нормальных значений показателя P_{100} . На основании исследования показателя P_{100} у седатированных при регионарной анестезии пациентов, А. Ю. Зайцев (2004) предложил в качестве такого значения – 0,85 смН₂O [2].

Следует подчеркнуть, что в своем исследовании мы также не использовали введение наркотических анальгетиков в спинномозговой канал. Введение наркотических анальгетиков при нейроаксиальных методах обезболивания (спинальных и эпидуральных блокадах) несет серьезные риски [3]. Отсроченные нарушения дыхания возникают после попадания опиоида в субарахноидальное пространство, с последующим перемещением с током ликвора до стволовой части мозга и взаимодействием с рецепторами в дыхательном центре. В большинстве случаев эти процессы протекают достаточно медленно. Время наступления депрессии дыхания зависит от сродства опиоида к жировой ткани. Так, липофильные опиоиды, к которым относится фентанил, обладают слабой краниальной миграцией и депрессия дыхания наступает в течение 40 мин, и его действие никогда не бывает отсроченным. А вот гидрофильные опиоиды, к которым относится морфин, сохраняют угрозу миграции с ликвором к дыхательному центру в течение 24 ч. Поэтому пациенты, получившие интратекально морфин, должны наблюдаться в палате интенсивной терапии не менее суток.

Показатель максимального усилия вдоха в группе спинальной анестезии оставался неизменным сразу после операции, а в последующий период даже продемонстрировал некоторое увеличение, что можно объяснить активизацией пациентов. У этой же группы пациентов наблюдалось достоверное снижение

силы экспираторных мышц. По-видимому, обратимое ослабление мышц выдоха в раннем послеоперационном периоде связано с не разрешившимся в полной мере моторным блоком после нейроаксиальной анестезии, а в случае абдоминальных вмешательств – также и с хирургической травмой. Следует отметить, что у части больных с тяжелыми хроническими заболеваниями легких, даже во время спокойного дыхания, задействованы мышцы выдоха из-за увеличения сопротивления экспираторному потоку и снижения эластических свойств легких [3]. У таких больных паралич мышц выдоха может иногда приводить к улучшению оксигенации крови, поскольку выдох становится пассивным, внутриплевральное давление снижается, а это обеспечивает уменьшение экспираторного закрытия дыхательных путей.

В группе общей анестезии показатель P_{100} не претерпел существенных изменений, что можно объяснить суммарно нулевым результатом воздействия разнонаправленных сил, оказывающих влияние на ЦИА в послеоперационно-посленаркозном периоде. Оценка максимального усилия вдоха и выдоха, проведенная сразу после операции, выявила значительное ухудшение функции дыхательных мышц – и вдоха, и выдоха. Остаточный нейромышечный блок, действие общих анестетиков, интраоперационное повреждение мышц, боль могли послужить причинами депрессии мышечного аппарата дыхания. Лишь на 5-е послеоперационные сутки функция дыхательных мышц вернулась к предоперационному состоянию. В настоящее время для решения вопроса о прекращении или, наоборот, продолжении респираторной поддержки предложено использовать индекс P_{100}/Pin [11]. Достоинством данного индекса можно

Таблица 3

Показатели спирометрии до и после операции

	Индекс	Исходно	1-й час	p	1-е сутки	p	5-е сутки	p
Спинальная	VC	99,9±17,4	97,9±15,1*	< 0,05	98,5±16,9	0,26	101,3±15,5	0,16
	FEV ₁ /FVC	82,3±6,4	83,0±7,1	0,80	82,5±7,6	0,45	82,9±6,53	0,16
	FEF ₅₀	82,3±29,36	80,8±26,9	0,64	86,1±25,6	0,53	91,4±27,1*	< 0,05
	PEF	79,4±24,9	75,6±20,5*	< 0,02	85,6±19,9	0,45	84,1±24,4*	< 0,02
	R _{occ}	147,5±42,5	154,1±40,3*	< 0,04	137,2±45,5	0,46	126,6±43,7*	< 0,01
Общая	VC	95,8±15,9	64,3±18,2*	< 0,01	88,7±16,9	0,26	94,2±16,3	0,16
	FEV ₁ /FVC	82,2±9,9	81,9±14,7	0,30	82,72±8,1	0,69	80,1±8,9	0,41
	FEF ₅₀	76,1±19,3	52,5±22,8*	< 0,02	70,1±20,3	0,42	74,3±24,4	0,45
	PEF	79,4±17,8	46,6±19,4*	< 0,01	72,2±21,1	0,42	75,6±15,4	0,57
	R _{occ}	177,9±71,7	258,3±151,6	0,14	164,2±63,5	0,50	159,4±56,4*	< 0,02

Примечание. VC – жизненная емкость легких; FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, FEV₁/FVC – индекс Тиффно; FEF₅₀ – объемная скорость при форсированном выдохе 50% жизненной емкости легких, PEF – пиковая объемная скорость выдоха, R_{occ} – аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, измеренное методом прерывания потока. *Достоверное (p<0,05) отличие послеоперационных средних величин с исходными – предоперационными средними значениями.

считать одновременный учет как центральной инспираторной активности, так и силы мышц вдоха.

Механические свойства дыхательной системы. Спирометрия. Сразу после операций под спинальной анестезией было обнаружено достоверное снижение средних значений динамических показателей спирограммы – объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1), пиковой объемной скорости выдоха (PEF) (табл. 3). Частично эти показатели зависят от состояния мышц выдоха. Полученный результат хорошо согласуется с установленным ранее фактом ослабления мышц выдоха непосредственно после спинальной анестезии.

Вероятным следствием уменьшения пиковой скорости выдоха могло бы стать снижение эффективности кашля. Клинические наблюдения убедительно показывают, что неэффективность кашлевой санации трахеобронхиального дерева у послеоперационных больных способна быстро приводить к obstructивным расстройствам дыхания. Кашель – значимый фактор в профилактике и лечении послеоперационных дыхательных осложнений. Между тем в группе спинальной анестезии наиболее чувствительные и специфичные для бронхиальной обструкции показатели – объемная скорость при форсированном выдохе 50% жизненной емкости легких (FEF_{50}), индекс Тиффно (FEV_1/FVC) – достоверно не изменились. Измерение сопротивления дыхательных путей методом прерывания потока (R_{occ}) также не выявило obstructивных нарушений: калибр дыхательных путей в целом остался на исходном уровне. Таким образом, транзиторное ослабление экспираторных мышц при спинальной анестезии оказалось достаточно изолированной дыхательной дисфункцией.

Неблагоприятный эффект спинномозговой анестезии на кашлевой механизм может быть особенно важен у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, но, вероятно, и здесь вся проблема ограничивается несколькими часами двигательной блокады абдоминальных мышц. Причем можно отметить, что такая блокада сопоставима с периодом полного угнетения кашля после введения анестетиков и миорелаксантов при общей анестезии [10]. Проведенная респираторная терапия на до- и послеоперационном этапе нивелирует отрицательные эффекты со стороны системы дыхания, вызванные блокадой мышц выдоха [14]. Кроме того, оказалось, что пациенты с хронической патологией легких обычно достаточно устойчивы к нарушениям механизмов внешнего дыхания во время центральных блокад, что связано, по мнению ряда авторов, с облегченным возвратом диафрагмы под влиянием веса органов брюшной полости во время выдоха. Sprung J. et al. (1998) сообщили об успешной операции под спинномозговой анестезией на нижней

конечности, выполненной у пациентки с выраженными эмфизематозными изменениями в легких, причем кроме сниженных спирометрических тестов у больной имелось высокое значение парциального давления углекислого газа (100 мм рт. ст.) [16]. Savas J. F. et al. (2004) получили подобные результаты у пациентов с хронической obstructивной болезнью легких разной степени тяжести, прооперированных на органах брюшной полости с использованием регионарной анестезии [14]. Послеоперационная активизация больных, перенесших операции под спинальной анестезией, нашла отражение в общем улучшении показателей спирометрии на 5-е послеоперационные сутки.

В группе общей анестезии также обнаружено однократное (в день операции) снижение тех показателей спирометрии, которые в той или иной мере зависят от состояния дыхательных мышц. При этом показатели бронхиальной проходимости не имели какой-либо отчетливой динамики.

Механические свойства дыхательной системы. Метод форсированных осцилляций. Альтернативным методом оценки механических свойств, не требующим активного сотрудничества пациента, является МФО. По принципу работы МФО можно сравнить с незаметной для больного высокочастотной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и провести аналогию с тем, как измеряются дыхательные сопротивления во время обычной ИВЛ. Отличие МФО от ИВЛ будет лишь в том, что при ИВЛ сопоставляются высокоамплитудные и низкочастотные колебания давления и потока в дыхательных путях, обеспечивающие вентиляцию легких; а при МФО сопоставляются низкоамплитудные и высокочастотные колебания давления и потока в дыхательных путях, посылаемые туда исключительно с целью их измерения. Кроме того, МФО обеспечивает оценку частотных феноменов, и именно на этом основано разделение общего механического сопротивления на компоненты.

Данные исследования механики дыхания с помощью МФО отражены в табл. 4.

Прежде всего обращает на себя внимание зарегистрированное сразу после операции увеличение среднего значения резистивного импеданса дыхательной системы в группе общей анестезии. Резистивный импеданс в основном обусловлен потерями энергии от трения движущегося газа, т. е. аэродинамическим сопротивлением дыхательных путей, в значительно меньшей степени – потерями от трения плотных тканей (тканевой компонент). В настоящее время технология МФО не позволяет установить точно, произошло ли это интраоперационное повышение резистивного импеданса в результате увеличения сопротивления дыхательных путей, или причиной

Периоперационные показатели осцилляторной механики дыхания

	Индекс	Исходно	1-й час	p	1-е сутки	p	5-е сутки	p
Спинальная	Z ₅	140,7±52,5	146,0±56,9	0,60	126,9±52,3*	< 0,01	108,9±39,5*	< 0,01
	R ₅	134,1±49,5	139,3±53,2	0,59	121,2±49,8*	< 0,03	105,1±37,4*	< 0,01
	X ₅	0,14±0,11	0,11±0,08	0,32	0,10±0,06*	< 0,01	0,08±0,03*	< 0,01
Общая	Z ₅	151,7±61,4	169,4±81,0	0,26	151,6±62,2	0,54	127,4±42,1	0,14
	R ₅	134,3±54,4	177,4±84,9*	< 0,03	143,3±61,7	0,51	117,0±31,2	0,16
	X ₅	0,123±0,06	0,125±0,069	0,87	0,133±0,06	0,12	0,099±0,038	0,75

Примечание. Z₅ – импеданс при частоте 5 Гц, R₅ – резистивный импеданс при частоте 5 Гц, X₅ (кПа/л/сек⁻¹) – реактанс при частоте 5 Гц. *Достоверное (p<0,05) отличие послеоперационных средних величин с исходными – предоперационными средними значениями.

этому стало ухудшение тканевого компонента механики дыхания [1]. Между тем в группе спинальной анестезии существенных изменений показателей ОМД в первые послеоперационные часы установлено не было. В дальнейшем наблюдалась тенденция к некоторому улучшению средних величин основных индексов МФО в сравнении с их предоперационным уровнем. Очевидно, что эта тенденция относительно позднего послеоперационного периода однонаправлена с отмеченными нами выше изменениями спирометрических индексов и индекса аэродинамического сопротивления по методу прерывания потока. Хотя подобной тенденции в группе общей анестезии не обнаружилось, у нас нет достаточных оснований полагать, что между спинальной анестезией и поздним послеоперационным улучшением индексов спирометрии и ОМД существует причинно-следственная связь.

Сравнивая послеоперационную динамику показателей МФО с динамикой показателей спирометрии и метода прерывания потока, нельзя не заметить их некоторого соответствия как в группе спинальной, так и в группе общей анестезии. Нам представляется такое соответствие закономерным, учитывая результаты предыдущих работ, в которых были исследованы корреляции главных индексов ОМД и показателей значительно более знакомой практическим специалистам классической механики дыхания, т. е. показателей спирометрии, плетизмографии, метода прерывания потока и др. [1, 5].

ВЫВОДЫ

Проведение спинальной анестезии местными анестетиками при операциях на нижних конечностях и органах нижнего этажа брюшной полости характеризуется кратковременным послеоперационным ослаблением мышц выдоха и непродолжительным снижением центральной инспираторной активности. Ослабление мышц выдоха, непродолжительное

время регистрируемое после спинальной анестезии, не приводит к нарушению естественной санации трахеобронхиального дерева и ухудшению бронхиальной проходимости.

Влияние общей анестезии на дыхательную систему в ближайшем послеоперационном периоде обнаруживает опасное сочетание ослабления дыхательных мышц – причем как инспираторных, так и экспираторных – и ухудшения механических свойств, выражающегося в увеличенном сразу после операции резистивном импедансе. Вероятно, общая анестезия не только повреждает отдельные компоненты вентиляции, но и нарушает систему взаимной компенсации этих компонентов.

Литература

1. Богданец А. И. Послеоперационные дыхательные расстройства: Новые методы функциональной диагностики и респираторной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 131 с.
2. Зайцев А. Ю., Светлов В. А., Козлов С. П. и др. Клинико-патологические предпосылки для нарушения внешнего дыхания и возможные пути достижения безопасности при медикаментозной депрессии сознания // Анестезиол. и реаниматол. 2004. № 5. С. 55–61.
3. Зильбер А. П. Этюды критической медицины // Т. 2. Респираторная медицина. Петрозаводск, 1996. 488 с.
4. Зильбер А. П. Анестезиологическое обеспечение респираторной медицины // Акт. пр. МКС. 2002. Вып. 9.
5. Зильбер Э. К. Функциональная оценка респираторной терапии по трем компонентам дыхательной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 128 с.
6. Овечкин А. М., Осипов С. А. Клиническая эффективность эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения доказательной медицины // Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сборник / Под ред. А. М. Овечкина, С. И. Ситкина. Тверь, 2004. 280 с.

7. Петрова М. В., Воскресенский С. В., Краснова Т. Е. Изменения механических свойств легких при торакальных операциях у онкологических больных // Анестезиол. и реаниматол. 2001. № 5. С. 16–19.
8. Раввин М. С. Окклюзионное давление дыхательных путей как объективный критерий центральной регуляции дыхания при интенсивной респираторной терапии и анестезиологическом пособии: Дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск, 1992. 142 с.
9. Потен Х. Улучшение оксигенации во время операции // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. Архангельск, 2005. С. 11–18.
10. Paskin S., Rodman T., Smith T. C. The Effect of Spinal Anesthesia on the Pulmonary Function of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Annals of surgery*. 1969. Vol. 169. № 1. P. 35–41.
11. Price J. A., Rizk N. W. Postoperative ventilatory management // *Chest*. 1999. Vol. 115. № 5. P. 130–138.
12. Powell C. A., Caplan C. E. Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation // *Clinics in chest medicine*. 2001. Vol. 22. № 4. P. 440–446.
13. Rodgers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1–12.
14. Savas J. F., Litwack R., Davis K., Miller T. A. Regional anesthesia as an alternative to general anesthesia for abdominal surgery in patients with severe pulmonary impairment // *Am. J. Surg*. 2004. Vol. 188. № 5. P. 603–605.
15. Singh N., Falestiny M. N., Rogers P. et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. Prospective assessment of predictors of etiology and mortality // *Chest*. 1998. Vol. 114. № 4. P. 1129–1139.
16. Sprung J., Correia R., Schoenwald P. K. et al. A successful continuous spinal anesthetic in a patient with preoperative baseline hypercapnia exceeding 100 mm Hg // *Anesth. Analg*. 1998. Vol. 86. № 3. P. 591–593.
17. Watson C. Respiratory complications associated with anesthesia // *Anesth. Clin. N. Am*. 2002. Vol. 20. P. 513–537.
18. Weissman C. Pulmonary function during the perioperative period // *Isr. Med. Assoc. J*. 2000. Vol. 2. P. 868–874.
19. Whitelaw W. A., Derenne J. P. Airway occlusion pressure // *J. Appl. Physiol*. 1993. Vol. 74. P. 1475–1483.
20. Yamakage M., Kamada Y., Toriyabe M. et al. Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia // *J. Clin. Anesth*. 1999. Aug. Vol. 11 (5). P. 375–379.

Представлена членом-корреспондентом РАМН И. П. Дудановым

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ И ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

СУЛИМА Д. Л.

ГУ «Научно-исследовательский институт гриппа РАМН», Санкт-Петербург

Сулима Д. Л. Показатели гепатоцеллюлярной и полиорганной дисфункции у больных с циррозами печени вирусной этиологии // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 78–85. ГУ «Научно-исследовательский институт гриппа РАМН» Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, 15/17.

Представлены результаты однофакторного регрессионного анализа, который применялся для выявления клинико-лабораторных показателей, оказывавших влияние на исходы печеночной недостаточности у 232 больных с декомпенсированными (Child-C) циррозами печени вирусной этиологии. Установлены 8 клинико-лабораторных показателей печеночно-клеточной и полиорганной функций, которые достоверно влияли на исходы печеночной недостаточности у наблюдавшихся больных. Результаты математической обработки уравнений регрессии позволили определить числовые значения («точки разделения» регрессионных кривых) выявленных прогностических факторов, анализ которых дает возможность прогнозировать наступление благоприятного или неблагоприятного исхода печеночной недостаточности у больных с цирротической стадией хронических вирусных гепатитов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность, прогностические факторы, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Sulima D. L. The factors of hepatocellular and multiple organ dysfunction in patients with hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 78–85. Research institute of influenza of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

Results of one-factorial regression analysis, executed for definition the character some clinical or laboratory parameters on an outcome of terminal hepatic insufficiency at 232 patients with Child-C hepatic cirrhosis, caused by chronic viral hepatitis, are presented. 8 prognostic factors which rendered authentic influence on outcome of terminal hepatic insufficiency were established. Results of mathematical processing of the equations of regress have allowed to define «cutoff points» regression curves (numerical values prognostic factors), that allows to predict with a high share of probability approach favorable or failure of terminal hepatic insufficiency at patients with Child-C hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis, hepatic cirrhosis, terminal hepatic insufficiency, prognostic factors, ICU.

Печеночная недостаточность ежегодно становится причиной смерти почти 700 тыс. больных хроническими диффузными заболеваниями печени, большую часть которых составляют больные с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии [12, 23]. Это ставит печеночную недостаточность в ряд наиболее сложных и важных проблем как мировой медицины, так и отечественного здравоохранения [3, 6, 24] и определяет актуальность исследования прогностических особенностей синдрома печеночной недостаточности, результаты которого позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи больным, применяя дифференцированную тактику их обследования и лечения.

Важность прогностических исследований в клинической медицине определена часто возникающим вопросом о том, что ожидает пациента и каков прогноз или научно обоснованное предсказание течения заболевания с момента его начала или определенного этапа развития. Под клиническим течением болезни (clinical course) подразумевают характер течения заболевания при оказании пациенту медицинской помощи. В отсутствие медицинского вмешательства прогноз относится к естественному течению болезни

(natural history), т.е. к тому, что произойдет с пациентом, если он не будет лечиться [5].

Принятые в мировой медицинской практике правила клинического прогнозирования позволяют оценивать вероятность наступления определенного исхода заболевания или состояния у пациента на основании анализа имеющихся значений прогностических факторов (prognostic factors), под которыми подразумевают любые клинические, лабораторные, инструментальные или комбинированные признаки, оказывающие влияние на конкретный клинический исход [4]. Прогностические факторы идентифицируют группы пациентов с одной болезнью, но разным прогнозом, что помогает определить характер, объем и основные направления терапевтической активности у каждого конкретного больного. В то же время необходимо отметить, что даже самые объективные прогностические факторы позволяют прогнозировать клинически важные исходы всего лишь с высокой долей вероятности [4, 5].

Прогностическая характеристика синдрома печеночной недостаточности у пациентов с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии, которые представляют собой одну из самых тяжелых

категорий инфекционных больных [1, 16, 19]; принципиально важна. Если определенные значения клинического или лабораторного показателя, характеризующего степень повреждения или функцию печени, отражают достоверные различия между возможными благоприятным и неблагоприятным исходами печеночной недостаточности, то их можно использовать в практической деятельности для объективной оценки динамики течения заболевания печени и тяжести общего состояния у каждого конкретного больного [8, 9, 25]. Это определяет практическую значимость выявления лабораторных и клинических показателей, которые могли бы являться прогностическими факторами восстановления функции печени и регресса печеночной недостаточности [7, 10, 14, 20].

В последние годы в неотложной гепатологии все более широко начали применяться методы многофакторного прогнозирования печеночной недостаточности у больных с тяжелыми формами различных хронических диффузных заболеваний печени. Однако прогностическая ценность целого ряда «полиорганных» шкал и систем балльного счета, в числе которых SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – последовательной оценки органной недостаточности [22], Child-Pugh – оценки тяжести цирроза печени [15, 18], TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) – оценки терапевтической активности [17], а также прогностической модели MELD – Model End-stage Liver Disease [11, 13, 21], у больных с печеночной недостаточностью при декомпенсированных циррозах печени вирусной этиологии остается до конца не исследованной.

МЕТОДИКА

Наблюдались 232 больных с терминальной печеночной недостаточностью при декомпенсированных циррозах печени вирусной этиологии. Под терминальной печеночной недостаточностью понимался потенциально обратимый клинико-лабораторный синдром, который развивался у больных с цирротической стадией хронических вирусных гепатитов и диагностировался на основании совокупности специфических проявлений печеночной недостаточности и характерных изменений функциональных проб печени [2]. Возраст больных варьировал от 15 до 72 лет и чаще всего составлял 39 лет (Me). В наблюдавшейся группе преобладали лица мужского пола (69%, 160 пациентов).

Термин «цирроз печени вирусной этиологии» применялся для обозначения цирротической стадии хронического вирусного гепатита. Этиологическая структура циррозов печени среди наблюдавшихся больных была представлена хроническим гепатитом С – в 46% случаев (107 пациентов), хроническим гепатитом В – в 33% случаев (76 пациентов), хроничес-

ким гепатитом смешанной В+С этиологии – в 17% случаев (39 пациентов) и хроническим гепатитом D – в 4% случаев (10 пациентов).

Термин «декомпенсированный цирроз печени» применялся для обозначения цирроза печени, значение показателя балльной оценки тяжести которого по системе балльного счета Child-Pugh превышало 7 баллов.

Наблюдение за больными проводилось, начиная с так называемой точки отсчета (zero time), которая для всех пациентов была строго одинаковой и соответствовала моменту поступления больного в специализированное гепатологическое отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Накопление баз клинико-лабораторных данных осуществлялось с использованием программы Microsoft Office Excel 2007® для Windows, а их статистическая обработка – с помощью прикладной программы STATISTICA® 6.0 для Windows.

Степень влияния того или иного клинико-лабораторного показателя, характеризующего функцию печени (или различных сочетаний нескольких показателей, объединенных в «полиорганных» системах балльных оценок Child-Pugh, SOFA и MELD), на исход терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии, а также регрессионные коэффициенты b_i уравнений регрессии определяли с помощью простого (однофакторного) нелинейного регрессионного анализа. В том случае, если для какого-либо полученного регрессионного коэффициента b_i точное значение p составляло ниже 0,05, то нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о том, что исследуемый лабораторный или клинический признак (или сочетание нескольких признаков, объединенных в «полиорганных» системах балльных оценок Child-Pugh, SOFA и MELD) является прогностическим фактором и оказывает достоверное влияние на исходы печеночной недостаточности. Иными словами, признавалось верным утверждение, что клинически важные исходы терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии с высокой долей вероятности определяются значениями исследуемого клинического или лабораторного показателя, в том числе значениями показателей «полиорганных» балльных оценок Child-Pugh, SOFA или MELD.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Описательная статистика и результаты однофакторного регрессионного анализа для 15 наиболее распространенных в медицинской практике клинических и лабораторных показателей, а также их

Описательная статистика клинико-лабораторных показателей, рассмотренных в простом регрессионном анализе исходов терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии (n=232)

Признак	Описательная статистика показателя				Точное значение p коэффициента регрессии b_i
	Me медиа- на	25–75 процен- тили	Мср	95% ДИ	
Возраст, лет	47,5	38,5–54,0	46,5	45,2–47,8	$p=0,83$
Срок появления первых признаков обострения течения хронического заболевания печени, сут	11,0	9–14	12,1	11,3–12,7	$p=0,07$
Показатель протромбинового времени, с	27	23–33,5	28,6	27,8–29,5	$p=0,1$
Показатель международного нормализованного отношения	1,89	1,61–2,34	2,0	1,94–2,06	$p=0,09$
Репликация вируса (0 – нет, 1 – да)	0	0,00–1,00	0,24	0,19–0,31	$p=0,65$
Активность АлАТ в сыворотке крови, МЕ/л	140	37–390	127	117–138	$p=0,11$
Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2)	415	390–440	415,2	410–420,4	$p=0,07$
Общий билирубин в сыворотке крови, мг/дл	16,0	11,2–23,1	16,8	15,8–17,7	$p<0,0001$, достоверно
Альбумин в сыворотке крови, г/л	27	23–30	25,8	25,3–26,4	$p<0,0001$, достоверно
Показатель протромбинового индекса, %	51	41,5–60	51,1	49,6–52,5	$p<0,0001$, достоверно
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	0,13	0,07–0,16	0,14	0,13–0,15	$p<0,0001$, достоверно
Количество тромбоцитов, тыс.	134	108–170	140,9	134–146,9	$p<0,0001$, достоверно
Показатель балльной оценки тяжести цирроза печени по Child-Pugh, баллы	13	12–13	12,7	12,6–12,9	$p=0,001$, достоверно
Показатель балльной оценки тяжести общего состояния по SOFA, баллы	7	9	7,58	6–9	$p<0,0001$, достоверно
Показатель прогностической модели MELD, баллы	28	23–32	28,2	27,4–28,9	$p<0,0001$, достоверно

различных сочетаний, объединенных в «полиорганных» системах балльных оценок Child-Pugh, SOFA и MELD, которые определялись у наблюдавшихся больных в день их поступления в ОРИТ, представлены в табл. 1.

Из данных таблицы видно, что значения таких показателей, как общий билирубин и альбумин в сыворотке крови, протромбиновый индекс, креатинин в сыворотке крови и количество тромбоцитов, а также значения показателей балльных оценок тяжести цирроза печени по Child-Pugh, тяжести общего состояния по SOFA и прогностической модели MELD, оказывали достоверное влияние на исходы терминальной печеночной недостаточности у наблюдавшихся больных. Это позволяет рассматривать 8 перечисленных признаков, характеризующих печеночно-клеточную и полиорганную функции, в качестве прогностических факторов терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии.

Для определения «точек разделения» (cutoff point) регрессионных кривых полученные уравнения регрессии были подвергнуты математическому анализу. Это позволило разделить числовые значения лабораторных показателей и показателей «полиорганных» балльных оценок соответственно на «бла-

гоприятные» и «неблагоприятные» прогностические факторы терминальной печеночной недостаточности, что дает возможность прогнозировать вероятность наступления определенного исхода печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии по числовым значениям этих признаков.

Результаты математического анализа уравнений регрессии терминальной печеночной недостаточности в зависимости от уровня общего билирубина в сыворотке крови, уровня альбумина в сыворотке крови и значения протромбинового индекса показали, что «точками разделения» соответствующих регрессионных кривых являются уровень общего билирубина в сыворотке крови, равный 150 мкмоль/л (рис. 1), уровень альбумина в сыворотке крови, равный 33 г/л (рис. 2), и значение показателя протромбинового индекса, равное 70% (рис. 3). Это позволяет прогнозировать более чем пятидесятипроцентную вероятность наступления летального исхода в том случае, если у пациента в момент поступления в ОРИТ уровень общего билирубина в сыворотке крови превышает 150 мкмоль/л, уровень альбумина в сыворотке крови составляет меньше 33 г/л и/или значение показателя протромбинового индекса составляет ниже 70%.

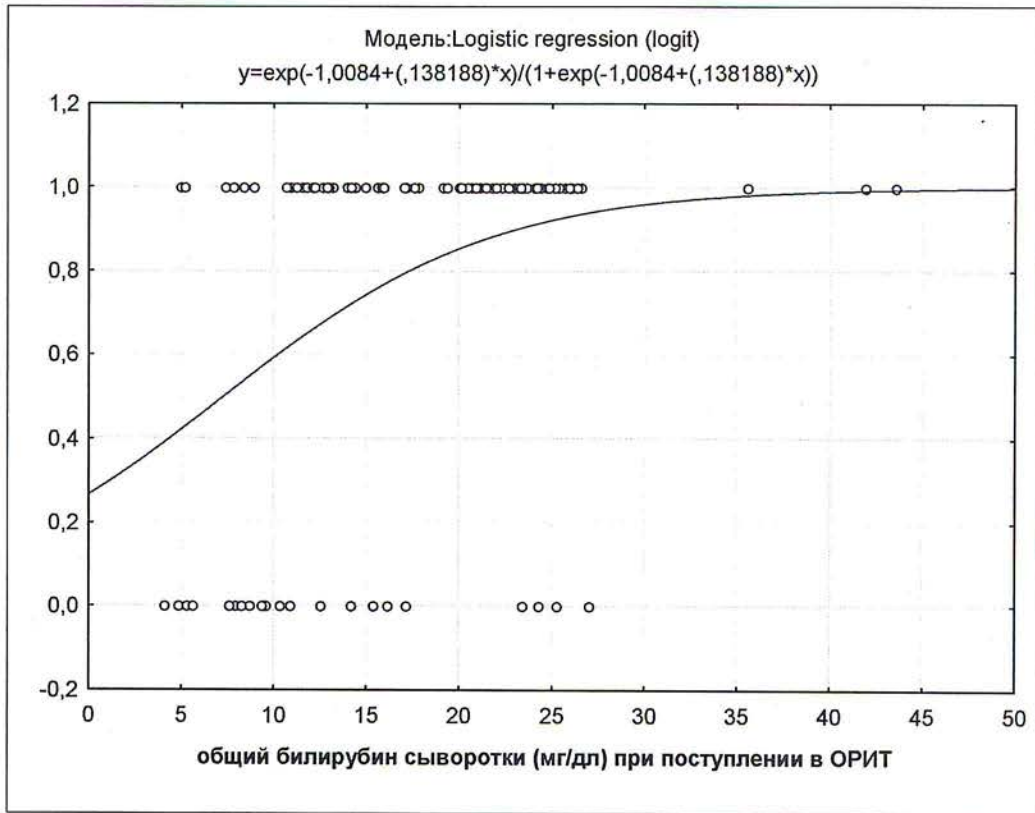


Рис. 1. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от уровня общего билирубина в сыворотке крови в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

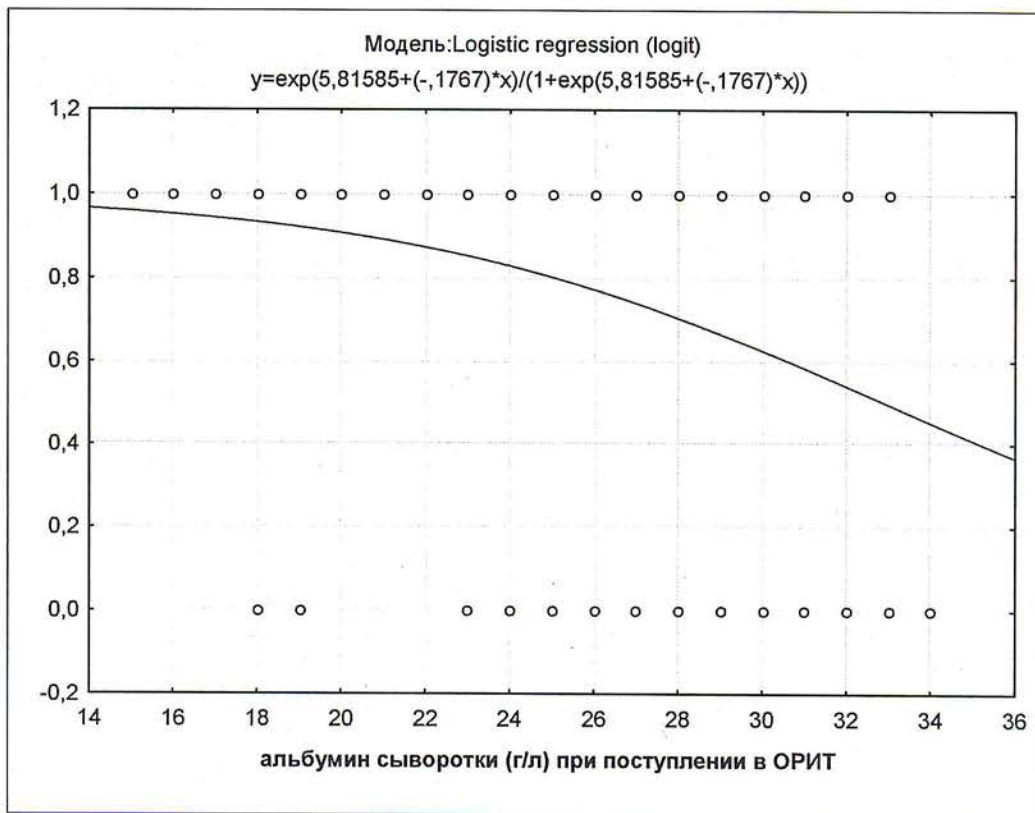


Рис. 2. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от уровня альбумина в сыворотке крови в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

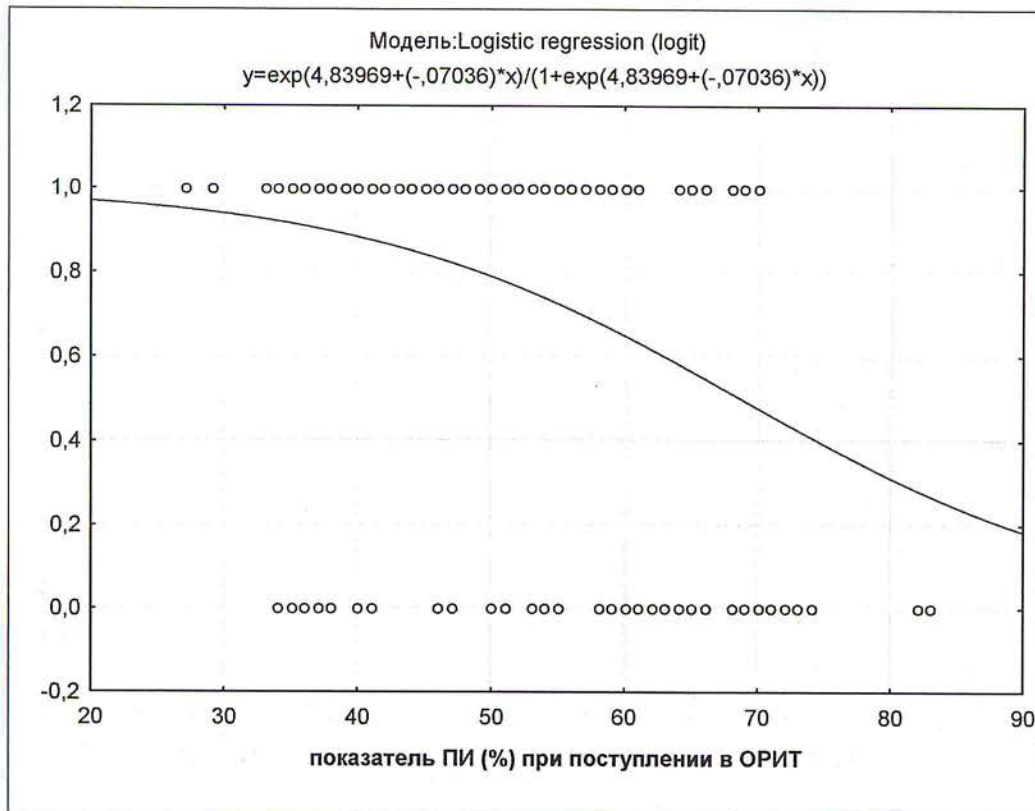


Рис. 3. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от значения показателя протромбинового индекса в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

В дальнейшем, при математическом анализе уравнений регрессии терминальной печеночной недостаточности в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови и количества тромбоцитов было установлено, что «точками разделения» регрессионных кривых являются уровень креатинина в сыворотке крови, равный 150 мкмоль/л, и количество тромбоцитов, равное 200 тыс. (рис. 4). Это позволяет прогнозировать более чем пятидесятипроцентную вероятность наступления летального исхода в том случае, если у пациента в момент поступления в ОРИТ уровень креатинина в сыворотке крови превышает 150 мкмоль/л и/или количество тромбоцитов составляет менее 200 тыс.

При математическом анализе уравнений регрессии терминальной печеночной недостаточности в зависимости от значений показателей балльных оценок тяжести цирроза печени по Child-Pugh (рис. 5), тяжести общего состояния по SOFA (рис. 6) и прогностической модели MELD (рис. 7) было установлено, что «точками разделения» соответствующих регрессионных кривых являются значения этих показателей, равные 10, 5 и/или 22 баллам. Это позволяет прогнозировать более чем пятидесятипроцентную вероятность наступления летального исхода в том случае, если у пациента в момент поступления

в ОРИТ значение показателя Child-Pugh превышает 10 баллов, значение показателя SOFA превышает 5 баллов и/или значение показателя MELD превышает 22 балла.

Таким образом, в настоящем исследовании были установлены 8 достоверных прогностических факторов неблагоприятного исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии. В числе этих факторов:

- уровень общего билирубина в сыворотке крови выше 150 мкмоль/л,
- уровень альбумина в сыворотке крови ниже 33 г/л,
- значение протромбинового индекса ниже 70%,
- уровень креатинина в сыворотке крови выше 150 мкмоль/л,
- количество тромбоцитов меньше 200 тыс.,
- значение показателя балльной оценки тяжести цирроза печени по Child-Pugh выше 10 баллов,
- значение показателя балльной оценки тяжести общего состояния по SOFA выше 5 баллов,
- значение показателя прогностической модели MELD выше 22 баллов.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что наступление неблагоприятного исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпен-

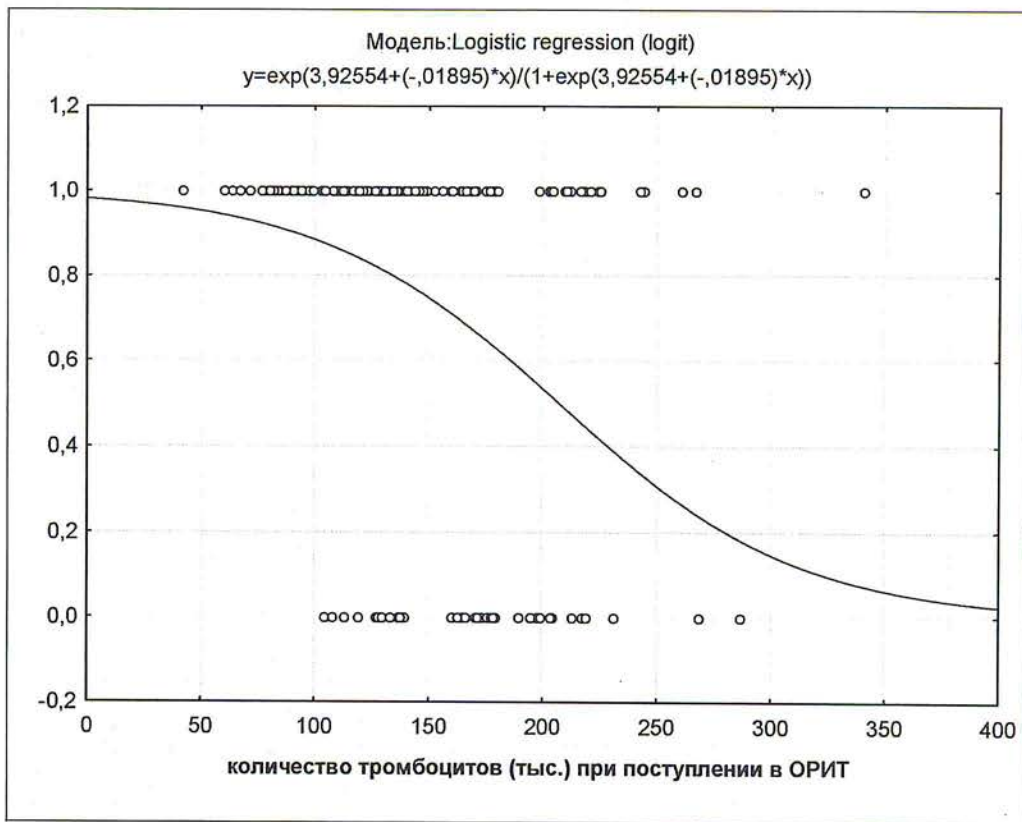


Рис. 4. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от количества тромбоцитов в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

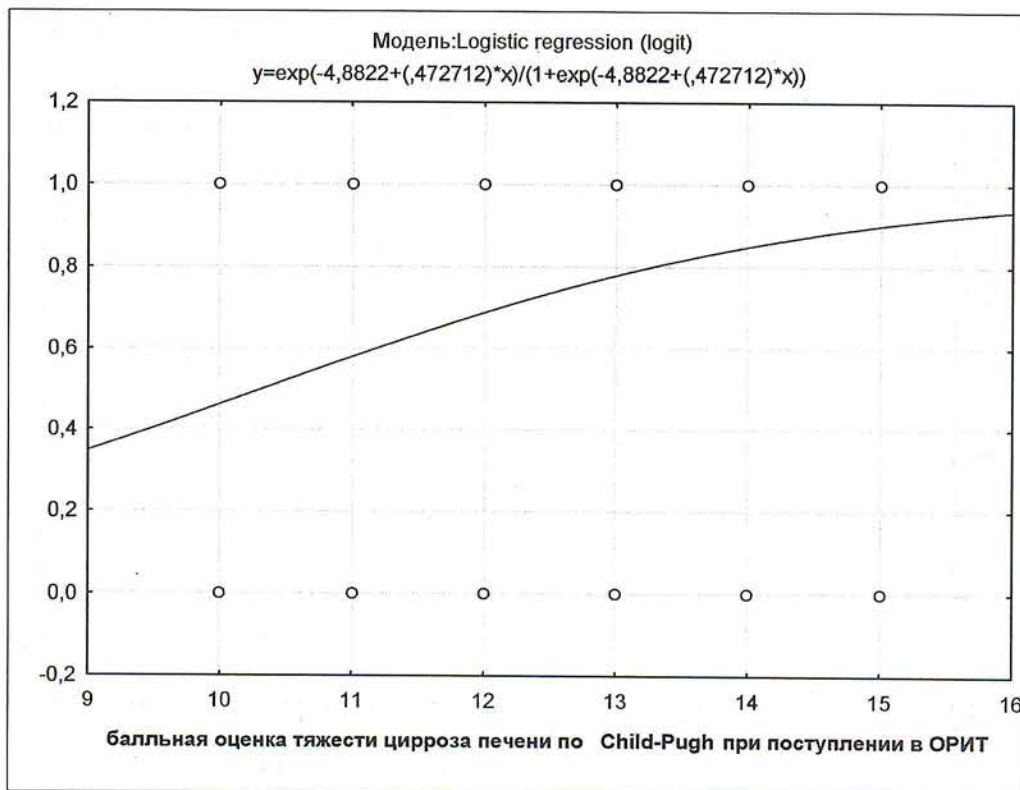


Рис. 5. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от значения показателя балльной оценки тяжести цирроза печени по Child-Pugh в момент поступления в ОРИТ ($p = 0,001$)

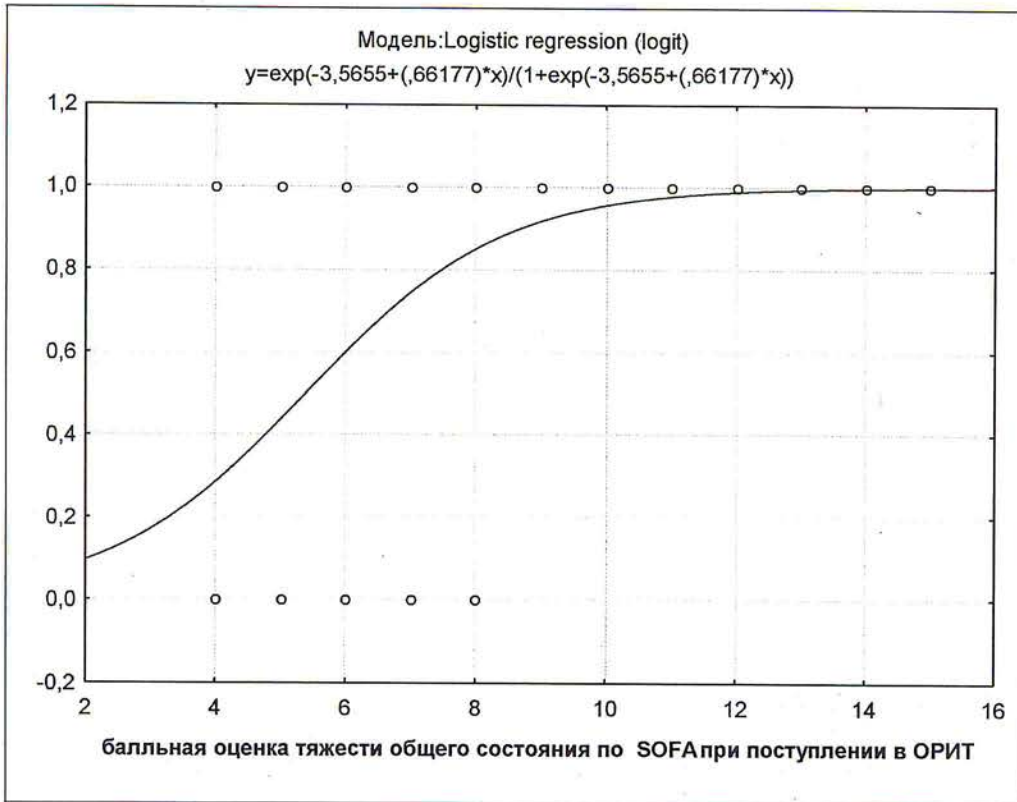


Рис. 6. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от значения показателя балльной оценки тяжести общего состояния по SOFA в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

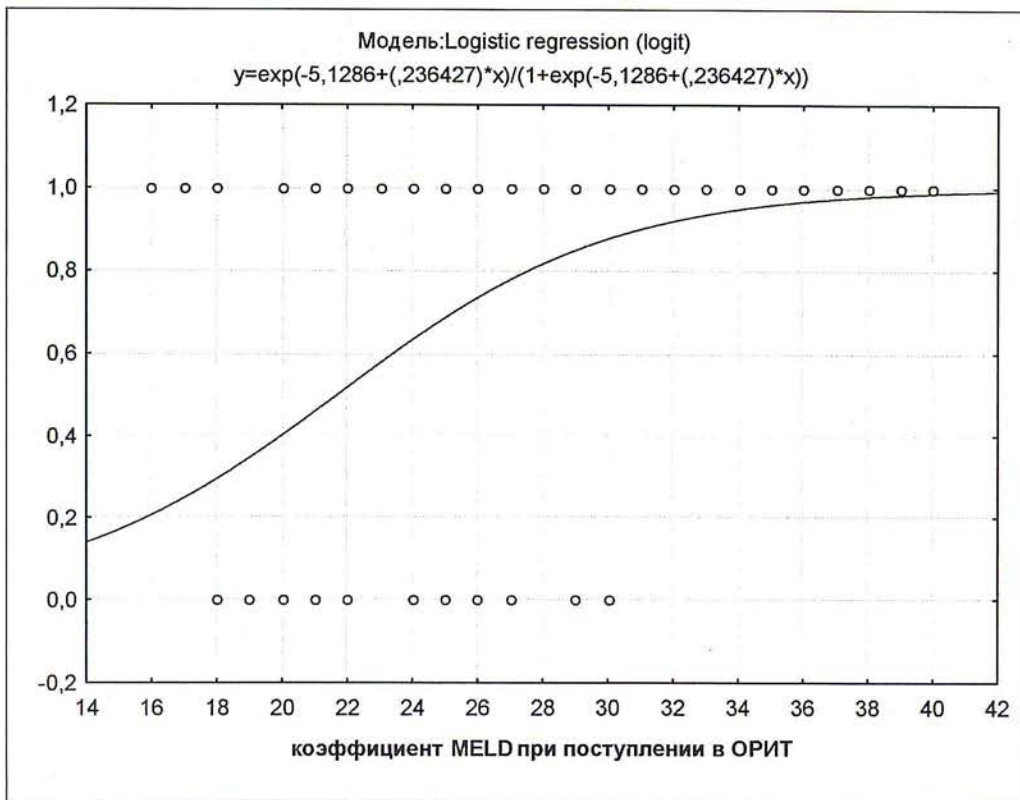


Рис. 7. Двухмерная прогностическая модель (регрессионная кривая) и уравнение регрессии для прогнозирования исхода терминальной печеночной недостаточности у больных с декомпенсированными циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от значения показателя прогностической модели MELD в момент поступления в ОРИТ ($p < 0,0001$)

сированными циррозами печени вирусной этиологии во многом определяется «тяжестью» не только печеночно-клеточной, но и полиорганной дисфункции, что позволяет рассматривать печеночную недостаточность у этой категории больных в качестве полиорганной недостаточности.

Литература

1. *Крель П. Е.* Цирроз печени // Практическая гепатология. М.: Проект МЫ, 2004. С. 156–159.
2. *Лобзин Ю. В., Сулима Д. Л., Волжанин В. М.* и др. Клинические особенности синдрома печеночной недостаточности при хронических вирусных гепатитах // Инфекц. болезни. 2008. Т. 6. № 2. С. 5–9.
3. *Онищенко Г. Г.* О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2002. № 3. С. 4–8.
4. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2003. 305 с.
5. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 347 с.
6. *Шахгильдян И. В.* Эпидемиологическая характеристика и профилактика парентеральных вирусных гепатитов // Практическая гепатология. М.: Проект МЫ, 2004. С. 18–27.
7. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практ. рук-во: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. 864 с.
8. *Antaki F., Lukowski A.* The model for end-stage liver disease (MELD) predicts survival of liver cirrhosis patients after discharge to hospice // J. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 41. № 4. P. 412–415.
9. *Bertino G., Ardiri A. M., Boemi P.* et al. Meaning of elevated CA 19-9 serum levels in chronic hepatitis and HCV-related cirrhosis // Minerva Gastroenterol. Dietol. 2007. Vol. 53. P. 305–309.
10. *Bjornsson E., Olsson R.* Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 42. P. 481–489.
11. *Chan H. L., Chim A. M., Lau J. T.* et al. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 7. P. 1516–1523.
12. *Conjeevaram H. S., Lok A. S.* Management of chronic hepatitis B // Hepatology. 2003. Vol. 38. № 8. P. 90–103.
13. *Ferraz-Neto B. H., Hidalgo R., Thomé T.* et al. Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39. № 8. P. 2511–2513.
14. *Giovanna F., Bortolotti F., Francesco D.* et al. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. P. 335–352.
15. *Huo T. I., Lin H. C., Wu J. C.* et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis // Liver Transpl. 2006. Vol. 12. № 1. P. 65–71.
16. *Iredale J. P.* Cirrhosis: New research provides a basis for rational and targeted treatments // BMJ. 2003. Vol. 337. P. 143–147.
17. *Keen A. R., Cullen D. J.* Therapeutic Intervention Scoring System: Update 1983 // Crit. Care Med. 1983. № 11. P. 1–3.
18. *Me Inture N., Poupon R. E.* The Child-Turcotte and Child-Pugh classification // Surrogate assess efficacy of treatment in chronic liver disease. London: Kluwer Acad. Publ., 1996. P. 69–73.
19. *Selcuk H., Uruc I., Temel M. A.* et al. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52. № 11. P. 3217–3223.
20. *Shackel N. A.* Growth factors as indicators of prognosis in liver failure // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 22. № 8. P. 1171–1173.
21. *Thabut D., Massard J., Gangloff A.* et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure // Hepatology. 2007. Vol. 46. № 6. P. 1872–1882.
22. *Vincent J. L., Moreno R., Takala J.* et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure // Intensive Care Med. 1996. Vol. 22. P. 707–710.
23. *Weisberg I. S., Brown R. S., Sigal S. H.* Hepatitis B and end-stage liver disease // Clin. Liver Dis. 2007. Vol. 11. № 4. P. 893–916.
24. *Williams R.* Global challenges in liver disease // Hepatology. 2006. Vol. 44. P. 521–526.
25. *Xu X., Ling Q., Wu J.* et al. A novel prognostic model based on serum levels of total bilirubin and creatinine early after liver transplantation // Liver Int. 2007. Vol. 27. P. 816–824.

Представлена академиком РАМН О. И. Киселевым

РАК ЖЕЛУДКА: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

КАЛИНОВСКИЙ В. П., ШУМАКОВ А. Р.¹, ТКАЧЕНКО Е. И.²ГУН «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н. Н. Петрова»,
Санкт-Петербург;¹ГНЦ ГП «Институт иммунологии», Москва;²ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Калиновский В. П., Шумаков А. Р., Ткаченко Е. И. Рак желудка: факторы риска, меры профилактики // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 86–97. ГУН «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, 189646, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68; ГНЦ ГП «Институт иммунологии», Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24, к. 2; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47.

Вниманию специалистов предлагается анализ современного состояния причин, оказывающих влияние на заболеваемость раком желудка, и оценка возможного вклада различных показателей в процессы опухолевого роста. Отмечается возможная роль социальных факторов в развитии рака желудка. Освещен вклад неопухолевых заболеваний желудка как возможной ступени для развития в дальнейшем злокачественной патологии. Оценены ряд направлений, которые могут оказаться важными и полезными для профилактики опухолевых заболеваний желудка.

Ключевые слова: рак желудка, факторы риска, профилактика.

Kalinovsky V. P., Shumakov A. R., Tkachenko E. I. Gastric cancer: risk factors and prophylactic measures // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 86–97. Prof. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, 189646; State Research Center Institute of Immunology, Moscow, 115478; St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg, 195067.

Attention to specialists is evaluation of various factors which can affect the gastric cancer incidence and development of tumor processes. The possible contribution of social factors in development of gastric carcinogenesis is also underlined. We also evaluate the contribution of non-tumor gastric diseases as possibly necessary stage for further malignization within the stomach area. Some directions displayed which possibly could be preventive measures against gastric cancer.

Key words: gastric cancer, risk factors, prophylaxis.

По данным исследований, на сегодняшний день в мире отмечаются положительные тенденции в диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к снижению заболеваемости раком желудка (РЖ) [12].

С другой стороны, сохраняющийся высокий уровень регистрируемого РЖ, как и других болезней ЖКТ, может быть обусловлен многими причинами, включая социальные, культурные и иные факторы, применимые также к конкретному географическому региону или отдельной стране.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЖЕЛУДКА
В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА

При всех имеющихся успехах, сегодня РЖ занимает второе место в мире по летальности среди опухолевой патологии [12]. Во многом это можно объяснить тем, что большинство случаев РЖ выявляется на поздней стадии опухолевого процесса.

В России начала нового тысячелетия заболеваемость РЖ высокая, по сравнению с жителями западных стран, и составляет 37 регистрируемых случаев на 100 тыс. населения. В нашей стране РЖ занимает

второе место в структуре онкозаболеваний у мужчин (после рака легких) и третье – у женщин (после рака молочной железы и рака кожи) [2].

Наибольшая заболеваемость РЖ отмечается в ряде стран Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона, к которым в большей части относятся государства с развивающейся экономикой [24]. Гораздо ниже уровень заболеваемости РЖ в странах Европы, Северной Америке (США и Канада) [7]. Австралия и Новая Зеландия, хотя и географически относятся к азиатскому региону, но демонстрируют более низкую заболеваемость РЖ, сходную с европейской и североамериканской.

Из приведенных данных очевидно, что заболеваемость РЖ имеет, в том числе, определенную связь с экономическим развитием и уровнем жизни стран мира. Однако в группу стран с высокой частотой заболеваемости РЖ входит и Япония – одна из ведущих индустриальных держав мира [24]. Отмечается, что лица, эмигрировавшие из Японии, показывают меньший уровень заболеваемости при проживании в других странах [42]. Уже отмеченное улучшение диагностики и средств лечения заболеваний приводит к тому, что в экономически развитых странах

наблюдается быстрое старение популяции. Это, в свою очередь, способствует «поддержанию» уровня заболеваемости РЖ [24, 42]. Например, в Японии имеется значительное количество лиц пожилого возраста и долгожителей. Очевидно, что сложившиеся в разных странах мира социальные и этно-культурные особенности оказывают влияние на заболеваемость РЖ. Распределение заболеваемости РЖ по возрастным группам в исследовании японской городской популяции [50] показано в табл. 1.

Таблица 1

Оценка распределения заболеваемости РЖ по возрастным группам в японской городской популяции

Возрастная группа	Мужчины		Женщины	
	Всего	Больные РЖ	Всего	Больные РЖ
40–49	1,581	5	1,774	0
50–59	3,837	10	5,328	5
60–69	3,769	23	5,487	11
70–79	2,381	20	3,980	5
≥80	866	8	2,023	2

ТИПЫ РАКА ЖЕЛУДКА, ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Значительную часть первичного РЖ составляют аденокарциномы (90% и более). Гораздо меньше выявляется лимфом и стромальных опухолей. Исследования показывают, что имеется существенная разница в географии распространения и динамике заболеваемости двумя основными типами РЖ: проксимальным (кардиальным), и дистальным. Среди дистального РЖ часто описывается тип РЖ с интестинальным ростом, отмечается и диффузный РЖ. В последнее время наблюдается рост смешанных типов РЖ. В недавней работе Crew K. D. с соавт., посвященной особенностям эпидемиологии РЖ [12], отмечается, что дистальный РЖ встречается преимущественно в развивающихся странах, в то время, как рак кардии – в странах западного мира. Авторы даже делают предположение, что различная локализация и, преимущественно, тип роста могут говорить о наличии двух принципиально разных опухолевых заболеваний с различной этиологией.

Кроме того, предпринимаются попытки дифференцированно оценить факторы риска развития опухолей, локализованных в одной области желудка. В случае рака кардии, по мнению Hansen S. с соавт. [20], может быть, как минимум, две причины развития этого заболевания. Источником одной из них, по всей видимости, является атрофический гастрит, ассоциированный с обнаружением микроорганизма

H. pylori (Нр), а вторая подобна карциноме пищевода. Динамика заболеваемости по двум типам РЖ существенно различается. В то время как в мире наблюдается снижение уровня заболеваемости дистального РЖ, заметно выросло число больных РЖ с кардиальной локализацией. Если причины для снижения частоты дистального РЖ, более связываемого с особенностями питания, экологии и инфекционным фактором, могут быть более понятны в связи с улучшением общего уровня диагностики в странах Азии, внимания к необходимости оценки наличия микроорганизма Нр, то для кардиальных опухолей вопрос о причинах и факторах риска в большинстве случаев остается пока еще открытым, хотя в последнее время некоторые аспекты становятся более ясными.

Следует учесть значительную разницу в соотношении мужчин и женщин среди больных РЖ. Примерное соотношение равно 2:1, при этом в Японии заболеваемость мужчин еще выше, а в США, где больше рака кардии, уровень РЖ у мужчин снижен. Кроме того, показатели заболеваемости РЖ и тип РЖ, его локализация у женщин более схожи среди разных этнических групп, чем у мужчин. Это говорит о наличии возможных предпосылок для развития РЖ, обусловленных полом.

МНОГООБРАЗИЕ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЖКТ

Сегодня многократно возросло влияние факторов внешней среды и продуктов питания на организм человека. Применение новых способов консервации пищевых продуктов и генетически модифицированных компонентов пищи, в той или иной степени, оказывает совершенно другое влияние на функционирование желудка и других органов, чем это было при сложившейся тысячелетиями культуре употребления исключительно натуральных и безопасных пищевых продуктов. Существует большое количество разнообразных факторов, относящихся к внешней среде и внутреннему состоянию организма человека, которые могут оказывать влияние на развитие РЖ (рис. 1).

Необходимо отметить, что желудок является сложным органом, в течение жизни человека осуществляющим прямой контакт с разнообразными пищевыми, лекарственными и другими веществами экзогенного происхождения. Функция желудка включает целый ряд механических, ферментных и иммунологически-опосредованных механизмов, участвует в поддержании гомеостаза человеческого организма, препятствует благодаря составу и рН своей среды размножению поступающих извне болезнетворных микроорганизмов. Неблагоприятные параметры окружающей среды, особенности питания и ряд соци-

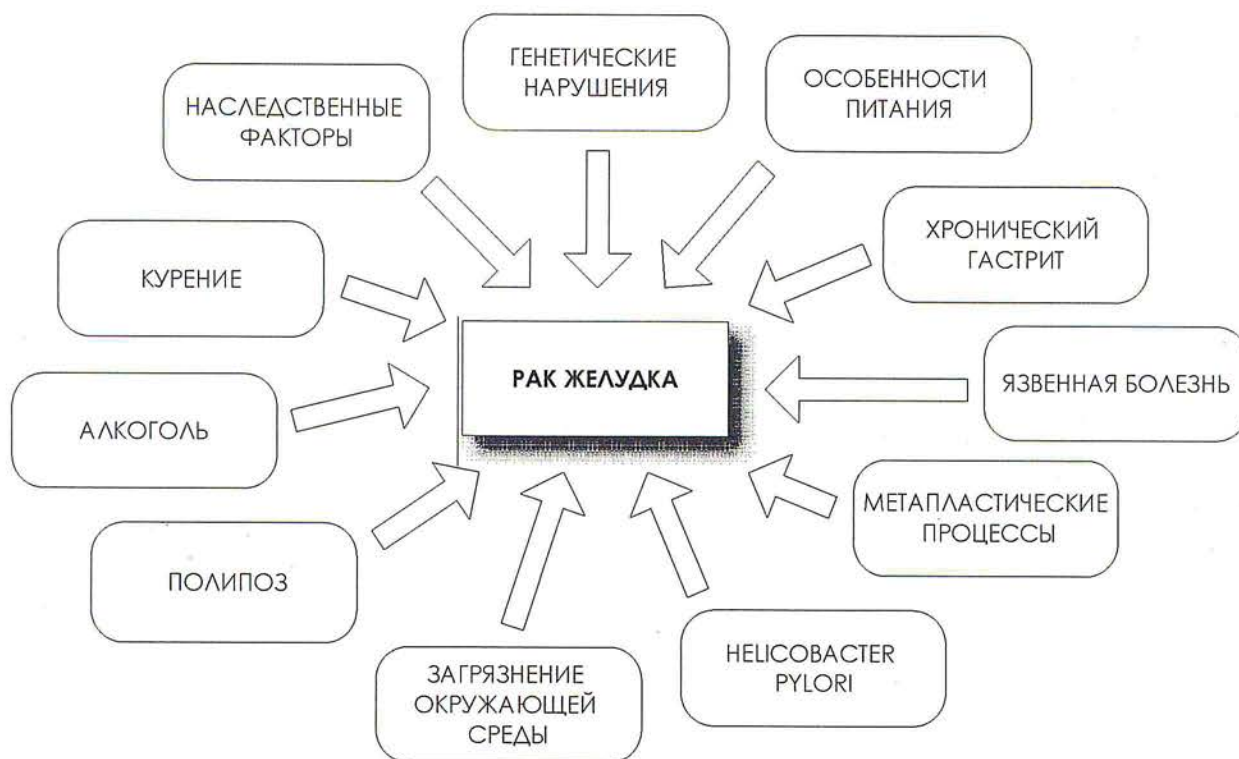


Рис. 1. Факторы, которые потенциально могут оказать влияние на развитие рака желудка

альных факторов способны серьезным образом нарушить баланс защитных механизмов желудка. Рассмотрим, как это может повлиять на развитие РЖ.

Роль окружающей среды и современных производств. Среди одних из ведущих причин можно назвать применение химикатов в агропромышленном секторе экономики. Использование химических удобрений и пестицидов в сельском хозяйстве приводит к повышению их концентрации в выращиваемой сельхозпродукции. Кроме того, это способствует попаданию таких веществ в водные источники, располагающиеся подчас на большой территории, где они с большой долей вероятности могут быть использованы человеком. В работе van Leeuwen J.A. с соавт. [67] показано, что содержание в воде атразина было достоверно ассоциировано с заболеваемостью РЖ. В другом случае, РЖ у сельскохозяйственных рабочих в Калифорнии (США) был ассоциирован с использованием целого ряда гербицидов [45].

На производстве известны неблагоприятные химические вещества, способные оказывать канцерогенный эффект на ЖКТ. Например, вдыхание токсичных испарений при производстве асфальта, так же как и древесной пыли, может приводить к повышенному риску аденокарциномы кардии [28]. Наряду с возможностью развития опухолей легких, повышение заболеваемости РЖ отмечено у рабочих, занима-

ющихся добычей и обогащением никелевой руды. Подобное канцерогенное воздействие имеет место и на производстве меди, асбеста и цемента [28], в резиновой промышленности [54].

Вместе с тем вредные промышленные факторы действуют лишь в ограниченных условиях производств или, как максимум, в пределах отдельных населенных пунктов.

Влияние продуктов питания и образа жизни. Сегодня наблюдается быстрый рост применения химических веществ, в частности нитрозосоединений и нитритов, в пищевой промышленности. Эти вещества являются одними из основных факторов, доказанно ассоциированных с развитием опухолей желудка. Здесь сочетаются два важных момента: во-первых, высокая и уже многократно доказанная канцерогенность самих соединений и, во-вторых, широкое употребление в пищу консервированных и обработанных продуктов, содержащих указанные вещества.

Проведенный анализ ассоциации использования в пищу различных продуктов, содержащих подобные вещества (обработанные мясopодукты, консервированная рыба, овощи) и развития опухолей ЖКТ показал, что имеется взаимосвязь нитрозосоединений с развитием РЖ, но не опухолей пищевода [27]. Сами пищевые продукты также могли оказывать неблагоприятное действие на ЖКТ, хотя и гораздо

менее выраженное. В другом исследовании отмечен статистически достоверный повышенный риск развития РЖ у женщин при употреблении именно консервированного с использованием нитрозаминов мяса, в отличие от неконсервированного [33].

Пищевые продукты можно назвать в качестве ключевых факторов, обеспечивающих физиологическое функционирование организма человека и поддержание необходимого уровня иммунной защиты. При попадании определенного уровня канцерогенных агентов в организм человека это может приводить к развитию опухолевой патологии желудка. Использование пищи, консервированной с повышенным содержанием соли, рассматривается в качестве одного из важных факторов риска РЖ в странах Юго-Восточной Азии [60, 65, 66], в то время как повышенное употребление овощей и фруктов, может быть полезным для предотвращения заболеваний ЖКТ [19]. В Европе была выявлена связь развития РЖ с потреблением мяса, что также сочеталось с присутствием в желудке инфекционного агента *Нр* [18].

Сегодня пристальное внимание уделяется росту использования в продуктах питания генномодифицированных пищевых продуктов (ГМПП). Пока что нельзя с точностью сказать, как употребление ГМПП в пищу может повлиять на генетический аппарат ЖКТ и всего организма человека. По некоторым данным, ГМПП могут нарушать физиологическое развитие тканей и органов человека, например, при использовании ГМ-сои в рационе питания экспериментальных животных были обнаружены изменения в структуре и функции гепатоцитов [41]. На сегодня можно сделать вывод, что обоснование широкого использования ГМПП в пищу требует дальнейшего проведения разносторонних исследований. Например, в США употребление ГМПП одно из наиболее высоких в мире, при этом в стране также повышена доля лиц с избыточным весом, что также может являться одной из причин развития РЖ. Очевидно, что ГМПП должны тщательно изучаться на предмет установления их безопасности для здоровья человека.

Образ жизни и особенности рациона и режима питания, несомненно, отражаются на массе тела человека. Несбалансированное и нерегулярное питание ведет к ожирению. Оценка индекса массы тела (ИМТ), проведенная в ряде работ, приносит весьма интересные и подчас неожиданные результаты. По сообщениям австралийских эпидемиологов, риск аденокарциномы кардиального отдела, как и нижнего пищевода, был ассоциирован с $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ [39]. Показатель $ИМТ \leq 25$ не являлся фактором риска РЖ. В данном случае важен тот факт, что ИМТ, равный 30, является переходной стадией, характеризующей

повышение массы тела, но даже не рассматривается в большинстве случаев как уровень начального ожирения. Все больше людей в развитых странах мира, особенно в США, имеют повышенный уровень ИМТ, что позволяет относить их в группу риска. В то же время наличие карцином дистального отдела не показывало связи с повышенной массой тела. Недавнее исследование Lindblad M. с соавт. [35] также подтверждает ассоциацию аденокарциномы, локализованной в кардиальном отделе желудка, с уровнем $ИМТ > 25$. Встречаются и работы, описывающие конкретные клинические картины при ожирении. В работе Seva-Pereira G., Trombeta V. L. [57] показан разбор клинического случая, демонстрирующий взаимосвязь ожирения и раннего РЖ. При эндоскопическом обследовании женщины с ИМТ, равным 48.7 кг/м^2 (выраженное ожирение), в фундальной части обнаружена высокодифференцированная аденокарцинома. В целом, авторы данного обзора разделяют мнение о том, что опухолевая патология может сочетаться с выраженными неопухолевыми изменениями в организме человека.

Подобные результаты вполне подтверждают данные о различиях в локализации и, очевидно, в происхождении проксимального и дистального типов РЖ. Высокий уровень жизни в странах западной цивилизации способствует развитию повышенного веса и ожирения.

Курение и употребление алкоголя. Курение сегодня считается одной из важных причин заболеваний ЖКТ и, в частности, язвенной болезни [40]. Было обнаружено, что курение приводит к снижению экспрессии эпидермального фактора роста (EGF) в СОЖ и концентрации простагландинов. Под воздействием курения может происходить активация ряда провоспалительных факторов иммунной системы. В одном из последних исследований, проведенном Barbieri S. S. с соавт. [5], продемонстрировано влияние курения на повышение продукции провоспалительного цитокина $IL-1b$ и циклооксигеназы-2 в сосудистой ткани.

Риск развития РЖ может быть повышен у хронических курильщиков [14], при этом стоит отметить, что в странах Юго-Восточной Азии, где заболеваемость РЖ высокая, повышено и число курящих, по сравнению с Европой и США. В недавнем масштабном исследовании оценки факторов риска и диагностических критериев РЖ в городской популяции в Японии, проведенном Oishi Y. с соавт. (50), выявлен значительно больший уровень заболеваемости РЖ у курильщиков-мужчин, по сравнению с курящими женщинами (табл. 2). Очевидно, что риск РЖ может быть обусловлен не только курением, но, возможно, он связан каким-то образом и с полом.

Таблица 2

Различия в заболеваемости РЖ среди курящих и некурящих жителей г. Хисаяма, Японии

Отношение к курению	Мужчины		Женщины	
	Всего	Больные РЖ	Всего	Больные РЖ
Никогда не курили	2,546	11	17,123	21
Курят	9,888	55	1,469	2

Употребление алкоголя пока не рассматривается активно как один из факторов риска РЖ, поскольку данные здесь неоднозначны. Была отмечена четкая ассоциация употребления алкоголя и развития сквамозной карциномы пищевода, но не РЖ [15]. Однако в последнее время появляются и другие данные, подтверждающие негативную роль алкоголя в иницировании процессов гастроканцерогенеза.

Весомые данные о роли курения, равно как и употребления алкоголя как факторов риска РЖ получены в республике Корея, где была обследована значительная выборка в 669570 мужчин. Положительная ассоциация установлена между курением и дистальным РЖ, типичным для азиатского региона [63]. Вместе с тем курение было в большей степени ассоциировано с риском развития менее типичного для данного региона рака кардии. Эти результаты могут быть оценены как очень интересные и важные для дальнейшего анализа возможной взаимосвязи различных заболеваний и распространенности вредных привычек в регионе Юго-Восточной Азии, где в основном, как и в Корее, уровень курения и потребления алкоголя высок, в отличие от стран Западной Европы и США.

Применение лекарственных средств и возможный риск рака желудка. Кроме пищевых продуктов, многие из нас принимают различные лекарственные средства как натурального происхождения, так и химически синтезированные. Изучение влияния лекарств на органы ЖКТ позволяет осознать их возможный вклад в развитие патологических изменений, особенно тех из них, которые могут быть отнесены к потенциально предопухольевым состояниям. Хотя и нет четких данных о влиянии препаратов на развитие РЖ, необходимо оценить возможное воздействие на желудок при их использовании, особенно при длительных курсах лечения.

Показано, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может вызывать кровотечения в органах ЖКТ и способствовать развитию гастритов и язвенных поражений. Применение НПВП было оценено рядом авторов как наиболее важный фактор, способствующий развитию кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки. Отмечено, что кровотечения из язвы, не связанные

с приемом препаратов или инфекцией, составляли всего 2% случаев [17]. В исследовании Modena J. L. с соавт. [46] установлена связь эрозивных гастритов и применения НПВП, в то же время не было выявлено взаимосвязи между гастритами и хеликобактериозом. Применение НПВП многократно (в 3 и 5 раз) повышает риск развития пептической язвы (соответственно, у Нр-положительных и негативных больных) [30]. В то же время во многих работах отмечено, что использование НПВП может снижать риск РЖ. Использование китайскими исследователями мета-анализа позволило выявить четкую ассоциацию применения НПВП со снижением риска РЖ некардиальной локализации [68]. Анализ большой выборки, проведенный Lindblad M. с соавт. [34], подтвердил, что длительное применение НПВП может снижать риск РЖ, но, тем не менее, вопросы все равно остаются.

Неоднозначны и данные по влиянию применения ингибиторов протонного насоса на функцию желудка. Длительное применение омепразола (в пределах от 1.4 до 11.2 лет) у больных рефлюкс-эзофагитом не выявило негативного влияния на СОЖ [31]. Другие данные показали, что применение лансопризола привело к гипертрофии париетальных клеток желудка [62]. В данном случае препарат применялся при том же заболевании, но в течение более короткого времени: 8 нед; 6 или 12 мес. Отмечено, что гипертрофия клеток напрямую зависела от длительности использования препарата и была обратимой. Тем не менее оценка возможной роли лекарств в развитии заболеваний ЖКТ нуждается в дальнейших исследованиях.

Роль стрессового фактора. Хронический стресс как распространенное явление также описывается в качестве одной из причин широкого развития заболеваний ЖКТ. Под воздействием стрессовых факторов в тканях происходит изменение нейрорегуляторной активности, что приводит к дальнейшему нарушению иннервации и васкуляризации тканей. При оценке стрессового фактора акцент делается на профилактику обострений болезней ЖКТ [56], среди лекарств наиболее предпочтительной считается группа ингибиторов протонного насоса (омепразол, пантопризол и т.д.) как средств возможной профилактики лиц с высоким риском развития болезни [61]. По мнению авторов настоящего обзора, хронический стресс может быть одним из наиболее недооцененных провоспалительных факторов, оказывающих влияние на весь организм человека. В то же время сложность детального изучения процессов, происходящих при развитии постстрессовой реакции в человеческом организме, пока оставляют многие вопросы о роли стрессово-опосредованных факторов открытыми.

Генетические аспекты эпидемиологии РЖ.

Несмотря на большой вклад спорадических случаев в заболеваемость РЖ и акцент на особенностях питания и жизненного уклада как одних из возможных причин развития этого заболевания, также активно обсуждается вклад наследственных и генетически обусловленных факторов [3, 38]. Случаи наследуемого РЖ пока в большинстве своем представлены так называемым «наследственным диффузным раком желудка» (Hereditary Diffuse Gastric Cancer) [38]. Речь идет о РЖ, развивающемся по диффузному типу, при этом у больных имеется герминальная мутация в одном из аллелей гена CDH1 (E-кадгерин), который играет важную роль в межклеточных взаимодействиях. Полагают, что возникновение таких генетических нарушений ведет к развитию рака по диффузному типу с неблагоприятным прогнозом. Однако при обследовании членов семей с раком HDGC-типа, которых насчитывается на сегодня более 40, лишь у трети были обнаружены мутации CDH1, что заставляет исследователей думать о поиске других генов, связанных с развитием РЖ. Одним из таковых может являться ген CTNNB1 (Бета-катенин), повышенная экспрессия которого наблюдается в опухолях, а белковый продукт может обладать разносторонней активностью.

Можно рассматривать такие данные как имеющие важность в большинстве своем пока лишь с научной стороны. Однако уже сейчас есть ряд сторонников проведения активных мер по предотвращению возможного развития наследственного РЖ. Помимо осуществления постоянной эндоскопической диагностики, имеются случаи проведения превентивной гастрэктомии во избежание развития РЖ у членов семей с мутацией CDH1 [43]. Пока трудно сказать, насколько оправданным может быть такое вмешательство.

При оценке семейного РЖ не стоит исключать и большие, чем обычно, возможности для действия одинаковых факторов риска на разных членов семьи. Эти общие факторы могут быть обусловлены, например, схожими особенностями питания у членов семьи или употреблением воды, содержащей канцерогены, что может иметь место на конкретной территории общего проживания [67]. Необходимо учитывать и возможный вклад других распространенных провоспалительных факторов, например микроорганизма *Нр*. Определенные вопросы должен вызывать и сам факт пока еще достаточно редко выявляемых случаев семейных опухолей желудка.

Предпринимаются некоторые попытки исследовать связь возможных генетических вариаций в системе генов, детерминирующих экспрессию ряда сосудистых факторов, с риском развития РЖ. Известно, что в процессе опухолевого роста может значительно изменяться ее кровоснабжение, что и

является одной из мишеней для направленного поиска перспективных лекарственных препаратов для ингибирования ангиогенеза. Однако, на наш взгляд, данный принципиальный подход к лечению опухоли через ингибирование ее кровоснабжения представляется весьма спорным. В то же время исследования по поиску возможных ассоциаций между структурными генетическими особенностями, например полиморфизмом генов VEGF (васкулоэндотелиального фактора роста), и риском развития опухолей желудка представляют определенный научный интерес [10]. Фактор роста VEGF важен и в осуществлении физиологических процессов ангиогенеза, он же задействован и в канцерогенезе, при этом, несомненно, его роль нуждается в большем изучении.

Внимание исследователей уделяется и выяснению возможных причин, которые могут генетически обуславливать различный уровень заболеваемости и типы РЖ у людей разных этнических групп. На этот счет есть различные данные, однако имеются и некоторые схожие черты. Так, Wu X. с соавт. [69] показывают распределение в США основных типов РЖ в латинской/испанской популяции и среди групп, обозначенных как «non-Hispanic whites» и «non-Hispanic blacks», т. е. «белое» и «черное» население неиспанского происхождения. Пример США в данном случае важен, поскольку в этой стране есть сложившаяся практика различного учета населения с градацией по этническим группам, что позволяет провести качественную оценку. В указанном исследовании [69] были проанализированы данные 37 популяционных раковых регистров, представляющие статистику по 66% испанской/латинской популяции США. Обнаружено, что в испанской группе, по сравнению с «белым» населением, практически в 2 раза повышена заболеваемость РЖ с внекардиальной локализацией.

Большое различие в распределении опухолей желудка и пищевода у разных этнических групп США отмечено и в работе Cubo A. и Corley D. A. [32]. Наиболее существенным оказалось повышение уровня заболеваемости раком пищевода у лиц кавказской («белой») группы: двукратное (в сравнении с испанской группой) и четырехкратное (с афроамериканцами). Рак кардии также был выше в этой группе. При этом частота всех типов рака у женщин была во всех указанных группах ниже, чем у мужчин. Возможно, имеются различия в предрасположенности к РЖ, обусловленные половой принадлежностью. Подобное распределение типов опухолей более соответствует их географическому распределению и, вероятно, может быть предопределено также наличием генетических этнических различий.

При исследовании опухолей выявляются мутации во многих генах, ряд из которых могут являться причиной опухолевой трансформации. По данным



Рис. 2. Возможная схема влияния протоонкогенов на процессы опухолевого развития

мета-анализа литературных данных, обнаружено, что мутации в кодоне 72 гена p53 могут быть ассоциированы с риском развития РЖ в азиатской популяции [70]. Ген p53, который участвует в регуляции клеточного роста, может быть мутирован в опухолях. Тем не менее активность генов может быть сильно взаимосвязана, а функция указанного гена p53 уже неоднократно пересматривалась. Вопросы регуляции экспрессии различных генов и их возможного взаимодействия с другими участками ДНК пока еще, к сожалению, выяснены очень поверхностно.

При изучении генетических особенностей, которые могут отображать факторы риска и восприимчивость конкретных лиц к развитию РЖ, сегодня очень активно анализируются изменения в структуре и экспрессии различных протоонкогенов, специфические мутации, нарушения экспрессии других генов, которые мы оставим за рамками этого обзора. Схематически возможный алгоритм воздействия протоонкогенов на развитие опухолевых процессов представлен на рис. 2. Возникшее направление «молекулярной эпидемиологии» [44], активно развивавшееся на протяжении 90-х годов прошлого века, выявило ряд направлений для дальнейшего научного поиска в процессе изучения гастроканцерогенеза.

Возможная роль инфекционных агентов. *H. pylori*. Среди инфекционных факторов, способствующих развитию заболеваний желудка и других отделов ЖКТ, наибольший интерес для обсуждения представляет микроорганизм *H. pylori*. Отмечено, что уровень инфицирования населения хеликобактериозом выше в странах с низким экономическим развитием [47]. Очевидно, что хеликобактериоз является антропонозом, однако до сих пор есть много вопросов относительно путей передачи для этого микроорганизма. Инфицирование *H. pylori* имеет четкую взаимосвязь с социальными, бытовыми и культурными факторами.

Однако ряд противоречивых данных касательно роли хеликобактера как инфекционного агента пока оставляют пищу для дальнейших размышлений относительно возможной роли этого микроба как реально патогенного фактора, способствующего развитию заболеваний ЖКТ.

Оценивается роль *H. pylori* и в процессах канцерогенеза в ЖКТ, при этом так же, как и при неопухолевых заболеваниях, отмечается наличие инфицированности *H. pylori* у опухолевых больных. Например, по данным Shen B. с соавт. [58], хеликобактер был обнаружен у 43 из 50 больных с аденокарциномой (в 86% случаев). По данным Kato S. с соавт. [30], при исследовании роли хеликобактера при развитии опухолей желудка и способов диагностики инфекции, 14% больных РЖ были серонегативны (106 из 748 проанализированных случаев). По данным Kamangar F. с соавт [29], у больных РЖ инфицированность *H. pylori* менее ассоциирована с раком кардиального отдела желудка, по сравнению с РЖ другой локализации. Инфицированность *H. pylori* высоко ассоциирована с наличием такой патологии, как мальт-лимфома [25].

В то же время выраженность роли *H. pylori* при РЖ отмечена по-разному. Так, в одном исследовании было обнаружено преобладание *H. pylori* в опухолевой ткани у больных с интестинальным типом РЖ [4]. Имеются и другие результаты. Например, по данным, полученным в Индии Prabhu S. R. с соавт. [53], не наблюдается большой разницы в наличии хеликобактериоза при диффузном и интестинальном типах опухолей. Более того, значительно большая инфицированность *H. pylori* выявлена у больных с неязвенными диспепсиями, а не с РЖ (у 68% и 38% больных соответственно). В работе Parsonnet J. с соавт. [52] показано распределение типов РЖ у больных, серопозитивных и негативных по *H. pylori*-инфекции (табл. 3).

Таблица 3

Оценка инфицированности больных разных типов РЖ хеликобактериозом

Группы	Число больных	Hr-серопозитивные		Hr-серонегативные	
		Всего	CagA+	Всего	CagA+
Всего	103	90	70	13	1
Интестинальный РЖ	77	67	54	10	1
Диффузный РЖ	26	23	16	3	0
Контроль	139	89	48	50	4

Возможная роль вирусов. Внимание многих исследователей привлечено к изучению возможной роли вирусных факторов в развитии заболеваний ЖКТ и, особенно, опухолей. Со времен появления вирусной теории рака Л. А. Зильбера [1] не утихают споры о причастности вирусов к процессам опухолевого перерождения клеток.

Так, в работе Vegnani M.D. с соавт. проанализирована взаимосвязь карцином желудка и признаков инфицирования вирусом Эпштейн-Барр [6]. В 12% опухолей выявлены фрагменты РНК вируса, при этом в вирус-ассоциированных опухолях выявлена повышенная экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2, а также двух No-продуцирующих ферментов (синтаз): Nos-1 (нейрональной) и Nos-3 (эндотелиальной). В связи с этим возникает ряд вопросов. Например: возможно ли то, что вирусная инфекция «помогает» клеткам опухоли избежать процессов апоптоза или же эта опухоль может быть в какой-то степени ассоциирована с самим вирусом?

Вопросы вызывает и возможность встраивания генетического материала вирусов в геном человека, его длительного сохранения в организме человека, наследственной передачи. Обсуждение возможной взаимосвязи инфекционного фактора и развития хронических заболеваний ЖКТ, в том числе имеющих неясную этиологию, а также опухолей является сегодня одной из наиболее обсуждаемых разделов в онкологии [8]. Исследования в этой области активно продолжаются.

Роль неопухолевых заболеваний желудка. Обсуждается влияние язвенной болезни (ЯБ) как потенциальной ступени для развития опухолей желудка. Изучение экспериментального гастродуоденального рефлюкса показали, что язвы и опухоли развиваются в одних и тех же отделах желудка [51]. Активно изучается этиология ЯБ. В частности, придается важное значение стрессовым факторам в развитии ЯБ [61].

Хронические атрофические гастриты (ХАГ) являются одним из звеньев в цепи предопухолевых изменений в СОЖ. Исследуются возможности прогнозирования риска развития РЖ, используя, в том числе, изменения, типичные при ХАГ [48, 64]. Отме-

чается необходимость скрининга больных ХАГ методом эндоскопии. Отмечается роль атрофических изменений СОЖ как одних из важных признаков для диагностики раннего РЖ [64].

Оценка возможной роли полипов желудка в развитии РЖ также находится в рамках постоянных дискуссий. Для аденоматозных полипов доказан риск развития РЖ. Кроме того, при удалении полипов остаются участки эрозии, которые подвержены кровоточивости и могут служить определенным источником для развития воспалений и дальнейшей малигнизации. Подвержены кровоточивости гиперпластичные полипы. Пока роль этих образований остается противоречивой. Так, многосторонняя оценка 35 полипов, обнаруженных у 23 больных, выявила три случая карциномы *in situ*, все размером менее 2 см, также в шести случаях обнаружены признаки фокальной (локальной) дисплазии [16]. Очевидно, что роль полипов и их возможное участие в процессах опухолевой трансформации нуждается в дальнейшем изучении.

Процессы метаплазии и дисплазии. Отмечается, что процессы интестинальной метаплазии (ИМ) могут играть одну из ведущих ролей в развитии аденокарцином желудка и пищевода. По данным Chandrasoma P. с соавт. [11], ИМ была выявлена у 33 из 38 (87%) больных с опухолями дистального отдела пищевода и 5 из 11 (45%) опухолей кардиального отдела желудка. Кроме того, в большинстве случаев ИМ была выявлена при опухолях небольшого размера, в том числе в 100% в случае опухолей размером менее 1 см, что может подтверждать их метапластическое происхождение. Подобного же мнения о генезе для аденокарцином пищевода, пищевода Барретта и РЖ (кардии) придерживаются и Ruol A. с соавт. [55]. При этом метаплазия обнаружена в 25 из 26 случаев опухолей пищевода и 11 из 16 (69%) аденокарцином кардиального отдела желудка. Так же, как и метапластические, диспластические изменения могут быть ассоциированы с развитием процессов опухолевого перерождения СОЖ (рис. 3).

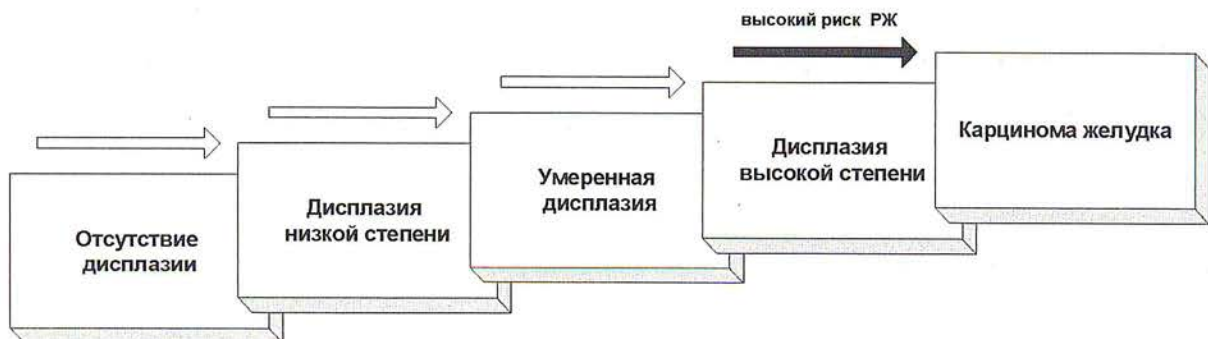


Рис. 3. Возможная прогрессия диспластических изменений в желудке

ПРОФИЛАКТИКА РЖ

Очевидно, что особенности образа жизни и питания каждого человека очень важны для возможного предотвращения развития РЖ. В последнее время большое внимание придается изучению роли витаминов, в частности витамина С, как одного из особенно важных и едва ли не универсальных средств для предотвращения опухолей вообще и РЖ в частности. Не пытаясь вдаваться в изучение глобальной роли витамина С, отметим, что японские авторы Tsugane S. и Sasazuki S. [66] считают его, ввиду большого количества убедительных наблюдений, одним из наиболее вероятных кандидатов на роль нутриентов для профилактики РЖ. Употребление этого вещества также влияет на уровень смертности больных РЖ, что отмечено для североамериканской популяции [26]. Исследователи в целом отмечают положительное влияние витамина С на снижение заболеваемости РЖ [21].

Развитие опухолей желудка может напрямую зависеть от особенностей питания и образа жизни больных. Оценена выборка из 567 больных РЖ, систематизированных по расположению опухоли (рак кардии и некардиальная локализация РЖ) и типу роста опухоли, а также контрольная группа из 1165 здоровых лиц [13]. Установлено, что употребление пищи, содержащей антиоксиданты, оказывает положительный эффект для организма человека и способно понизить риск развития РЖ для курильщиков и лиц, инфицированных Нр. В исследовании Matsuzaka M. с соавт. [42] отмечены как факторы риска, так и возможные меры профилактики с градацией по их возможному действию как «убедительные», «правдоподобные (возможные)» и «вероятные». Причем ни один из факторов из двух групп не был отнесен к категории «убедительных» (табл. 4). Предлагается, в частности, шире использовать холодильное оборудование для хранения продуктов, вместо их консервации и засаливания.

Однако вопрос возможности активного влияния употребления здоровой пищи на различные процес-

сы, протекающие в желудке, остается открытым. Есть данные, что употребление пищи, богатой витаминами и микроэлементами, положительно влияя на защитные свойства СОЖ, в то же время не оказывает видимого действия на микроорганизм Нр [36]. Важное значение факторов питания подтверждается японскими авторами, согласно мнению которых не только вегетарианская диета, но и снижение употребления соленой пищи могут значительно снизить заболеваемость РЖ [23]. Употребление зеленого чая, содержащего большой набор витаминов и микроэлементов, может способствовать снижению риска развития РЖ [66]. По данным мета-анализа показано, что фрукты и овощи способствуют снижению риска развития РЖ [37].

Оценивается и важная роль профилактических мероприятий в устранении причин инфицирования человека потенциально патогенными микроорганизмами. Микроорганизм Нр, по некоторым данным, может попадать в организм еще в детском возрасте [49]. В 15-летнем возрасте может быть инфицировано до 70% детей [59]. У взрослых длительное воспаление может приводить к сформировавшимся очагам хронического поражения тканей, что является одной из предпосылок для их потенциального злокачественного перерождения. Однако, действительная роль и участие Нр в процессах, протекающих в желудке человека, пока еще точно не установлена. Выяснение путей передачи микроорганизма до сих пор также является спорным [9]. Свой вклад вносит и ятрогенный путь передачи, когда Нр может сохраняться на эндоскопическом оборудовании. Однако доля этого пути передачи не может быть высокой, учитывая, что большая часть населения в мире не подвергается этой процедуре. Такой тип передачи может быть более важен для развитых стран, в частности для Японии, где активно проводится скрининг РЖ. Обсуждается и наличие водного пути передачи Нр [22]. Одним словом, профилактика РЖ должна учитывать очень многие особенности и факторы.

Можно сделать вывод, что проблема профилактики РЖ сегодня очень актуальна и помимо этого

Таблица 4

Факторы риска и профилактики РЖ (по данным Japanese Society of Cancer Epidemiology, 1997)

Критерий влияния фактора	Профилактические факторы	Факторы риска
Убедительные		
Правдоподобные (возможные)	Фрукты и овощи	Соль и маринады
Вероятные	Использование замороженных продуктов Желтые и зеленые овощи Зеленый чай	Нитриты Жареное мясо и рыба Атрофические гастриты Инфекция <i>H. pylori</i> Курение Употребление алкоголя

необходим поиск новых критериев для более точной и дифференцированной оценки различных патофизиологических состояний и функционального статуса при опухолевых и неопухолевых патологиях.

Литература

1. Зильбер Л. А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1946. 72 с.
2. Старинский В. В., Петрова Г. В., Чиссов В. И. и др. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 году // Рос. онкол. журн. 2002. № 3. С. 39–44.
3. Фролькис А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. СПб.: Спец. лит-ра, 1995. 288 с.
4. Araujo-Filho I., Brandao-Neto J., Pinheiro L. A. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma // Arq. Gastroenterol. 2006. Vol. 43. P. 288–292.
5. Barbieri S. S., Weksler B. B. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 beta to alter beta-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo // FASEB J. 2007. Vol. 21. P. 1831–1843.
6. Begnami M. D., Montagnini A. L., Vettore A. L. et al. Differential expression of apoptosis related proteins and nitric oxide synthases in Epstein Barr associated gastric carcinomas // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. P. 4959–4965.
7. Botterweck A. A., Schouten L. J., Volovics A. et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries // Int. J. Epidemiol. 2000. Vol. 29. P. 645–654.
8. Cassel G. H. Infectious causes of chronic inflammatory diseases and cancer // Emerg. Infect. Dis. 1998. Vol. 4. P. 475–487.
9. Cave D. R. How is Helicobacter pylori transmitted? // Gastroenterology. 1997. Vol. 113 (Suppl. 6). P. 9–14.
10. Chae Y. S., Kim J. G., Sohn S. K. et al. Investigation of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and its association with clinicopathologic characteristics in gastric cancer // Oncology. 2006. Vol. 71. P. 266–272.
11. Chandrasoma P., Wickramasinghe K., Ma Y., DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? // Dis. Esophagus. 2007. Vol. 20. P. 36–41.
12. Crew K. D., Neugut A. I. Epidemiology of gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. P. 354–362.
13. Ekstrom A. M., Serafini M., Nyren O. et al. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 87. P. 133–140.
14. Forman D. The etiology of gastric cancer // IARC Sci. Publ. 1991. Vol. 105. P. 22–32.
15. Freedman N. D., Abnet C. C., Leitzmann M. F. et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. P. 1424–1433.
16. Ginsberg G. G., Al-Kawas F. H., Fleischer D. E. et al. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk // Am. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 91. P. 714–717.
17. Gisbert J. P., Gonzalez L., de Pedro A. et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 717–724.
18. Gonzalez C. A., Jakszyn P., Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98. P. 345–354.
19. Gonzalez C. A., Pera G., Agudo A. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 118. P. 2559–2566.
20. Hansen S., Vollset S. E., Derakhshan M. H. et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status // Gut. 2007. Vol. 56. P. 918–925.
21. Hansson L. E., Nyren O., Bergstrom R. et al. Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden // Int. J. Cancer. 1994. Vol. 57. P. 638–644.
22. Herrera A. G. Helicobacter pylori and food products: a public health problem // Methods Mol. Biol. 2004. Vol. P. 297–301.
23. Hirohata T., Kono S. Diet/nutrition and stomach cancer in Japan // Int. J. Cancer. 1997 (Suppl. 10). P. 34–36.
24. Inoue M., Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan // Postgrad. Med. J. 2005. Vol. 81. P. 419–424.
25. Isaacson P. G. Recent development in our understanding of gastric lymphomas // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20 (Suppl. 1). P. S1–S7.
26. Jacobs E. J., Connell C. J., McCullough M. L. et al. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002. Vol. 11. P. 35–41.
27. Jakszyn P., Gonzalez C. A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal risk: a systematic review of the epidemiological evidence // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. P. 4296–4303.
28. Jansson C., Johanson A. L., Bergdahl I. A. et al. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers // Cancer Causes Control. 2005. Vol. 16. P. 755–764.

29. Kamangar F., Dawsey S. M., Blaser M. J. et al. Opposing risk of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1445–1452.
30. Kato S., Matsukura N., Tsukada K. et al. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics // *Cancer Sci.* 2007. Vol. 98. P. 790–794.
31. Klinkenberg-Knol E. C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 661–669.
32. Kubo A., Corley D.A. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P. 582–588.
33. Larsson S. C., Berkvist L., Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 119. P. 915–919.
34. Lindblad M., Lagergren J., Garcia Rodriguez L. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. P. 444–450.
35. Lindblad M., Rodriguez L. A., Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study // *Cancer Causes Control.* 2005. Vol. 16. P. 285–294.
36. Lunet N., Valbuena C., Carniero F. et al. Antioxidant vitamins and risk of gastric cancer: a case-control study in Portugal // *Nurt. Cancer.* 2006. Vol. 55. P. 71–77.
37. Lunet N., Valbuena C., Vieira A.L. et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis // *Eur. J. Cancer Prev.* 2007. Vol. 16. P. 312–327.
38. Lynch H. T., Grady W., Suriano G., Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments // *J. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 90. P. 114–133.
39. MacInnis R. J., English D. R., Hopper J. L., Giles G. G. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 118. P. 2628–2631.
40. Maity P., Biswas K., Roy S. et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer-recent mechanistic update // *Mol. Cell Biochem.* 2003. Vol. 253. P. 329–338.
41. Malatesta M., Caparaloni C., Gavudan S. et al. Ultrastructural morphometrical and immunocytochemical analyses of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean // *Cell Struct. Funct.* 2002. Vol. 27. P. 173–180.
42. Matsuzaka M., Fukuda S., Takahashi I. et al. The decreasing burden of gastric cancer in Japan // *Tohoku J. Exp. Med.* 2007. Vol. 212. P. 207–219.
43. Medina-Franco H., Barreto-Zuniga R., Garcia-Alvarez M. N. Preemptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 314–317.
44. McMichael A. J. Invited commentary – “molecular epidemiology”: new pathway or new travelling companion? // *Am. J. Epidemiol.* 1994. Vol. 140. P. 1–11.
45. Mills P. K., Yang R. C. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farm workers in California // *Environ. Res.* 2007. Vol. 104. P. 282–289.
46. Modena J. L., Acrani G. O., Micas A. F. et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection, gastric diseases and life habits among patients treated at a university hospital in Southeast Brazil // *Braz. J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 11. P. 89–95.
47. Nabwera H. M., Logan R. P. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: transmission, translocation and extragastric reservoirs // *J. Physiol. Pharmacol.* 1999. Vol. 50. P. 711–722.
48. Nadrone G., Rocco A., Compare D. et al. Is screening for and surveillance of atrophic gastritis advisable? // *Dig. Dis.* 2007. Vol. 25. P. 214–217.
49. Neale K. R., Logan R. P. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children // *Aliment Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9 (Suppl. 2). P. 77–84.
50. Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. P. 629–637.
51. Ovrebo K. K., Aase S., Grong K. et al. Ulceration as a possible link between duodenogastric reflux and neoplasms in the stomach of rats // *J. Surg. Res.* 2002. Vol. 107. P. 167–178.
52. Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N., Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection // *Gut.* 1997. Vol. 40. P. 297–301.
53. Prabhu S. R., Amrapurkar A. D., Amrapurkar D. N. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma // *Natl. Med. J. India.* 1995. Vol. 8. P. 58–60.
54. Raj A., Mayberry J. F., Podas T. Occupation and gastric cancer // *Postgrad. Med. J.* 2003. Vol. 79. P. 252–258.
55. Ruol A., Parenti A., Zaninotto G. et al. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia // *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 2520–2528.
56. Selser J. M. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis // *AACN Adv. Crit. Care.* 2007. Vol. 18. P. 119–126.
57. Seva-Pereira G., Trombeta V. L. Early gastric cancer found at preoperative assessment for bariatric surgery // *Obes. Surg.* 2006. Vol. 16. P. 1109–1111.
58. Shen B., Ormsby A. H., Shen C. et al. Cytokeratin expression patterns in noncardia, intestinal metaplasia-associated gastric adenocarcinoma: implication for the evaluation of intestinal metaplasia and tumors at the esophagogastric junction // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 820–831.

59. *Sherman P. M.* Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 117 (Suppl. 5A). P. 30S–35S.
60. *Shikata K., Kiyohara Y., Kubo M.* et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 119. P. 196–201.
61. *Spiri M. J.* Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy // *Clin. Ther.* 2004. Vol. 26. P. 197–213.
62. *Stolte M., Meining A., Seifert E., Alexandridis T.* Treatment with lansoprazole also induces hypertrophy of the parietal cells of the stomach // *Pathol. Res. Pract.* 2000. Vol. 196. P. 9–13.
63. *Sung N. Y., Choi K. S., Park F. C.* et al. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97. P. 700–704.
64. *Tan Y. K., Fielding J. W.* Early diagnosis of early gastric cancer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 18. P. 821–829.
65. *Tsugane S.* Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence // *Cancer Sci.* 2005. Vol. 96. P. 1–6.
66. *Tsugane S., Sasazuki S.* Diet and risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer.* 2007. Vol. 10. P. 75–83.
67. *Van Leeuwen J. A., Waltner-Toews D., Abernathy T.* et al. Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987–1991 // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. P. 836–840.
68. *Wang W. H., Huang J. Q., Zheng G. F.* et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 1784–1791.
69. *Wu X., Chen V. W., Andrews P. A.* et al. Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences // *Cancer Causes Control.* 2007. Vol. 18. P. 585–593.
70. *Zhou Y., Li N., Zhuang W.* et al. P53 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 121. P. 1481–1486.

Представлена академиком РАМН А. В. Шабровым

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ВНУТРЕННЕГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ДРЕНИРОВАНИЯ

ЕВТИХОВА Е. Ю., ГАГУА А. К., ЕВТИХОВ Р. М., СОРОКИН С. Ю.,
ЦУКАНОВА Р. С.¹, АНДРЕЕВ Ю. В.¹, член-корреспондент РАМН ДУДАНОВ И. П.¹

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново,
¹ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

Евтихова Е. Ю., Гагуа А. К., Евтихов Р. М., Сорокин С. Ю., Цуканова Р. С., Андреев Ю. В., Дуданов И. П. Лечение постнекротических псевдокист поджелудочной железы с помощью внутреннего эндоскопического дренирования // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 98–100. ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново; ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, 185910, пр. Ленина, 33.

Представлен опыт внутреннего эндоскопического дренирования псевдокист поджелудочной железы у 37 больных: у 6 пациентов осуществлялась дуоденостомия и у 31 – гастростомия. При изучении отдаленных результатов у 34 человек зарегистрировано выздоровление, в 3 случаях отмечен рецидив псевдокисты.

Эндоскопическими ориентирами для выбора места возможной пункции псевдокисты являлись: ригидность и выбухание участка стенки желудка или двенадцатиперстной кишки со сглаженностью складок и отсутствием перистальтики, отёк слизистой оболочки этого участка с эрозиями или петехиями. Максимальное нагнетание воздуха позволяет более чётко выявить отмеченные выше эндоскопические признаки.

Малоинвазивное эндоскопическое внутреннее дренирование псевдокист в желудок или двенадцатиперстную кишку имеет преимущества перед открытой операцией создания цистодигестивных анастомозов. Однако при выполнении таких вмешательств необходимы следующие условия: четкая визуализация фиксации кисты со стенкой желудка или ДПК (учитывать эндоскопические, УЗ, КТ и МРТ признаки); первоначальное выполнение минимального (до 1 мм) прокола для возможного прекращения манипуляции. Эффективный метод лечения, сочетающий миниинвазивность с визуальным контролем и морфологической верификацией диагноза, в перспективе должен широко применяться в клинической практике.

Ключевые слова: хронический панкреатит, кисты поджелудочной железы, внутреннее дренирование, эндоскопия.

Evtikhova E. Yu., Gagua A. K., Evtikhov R. M., Sorokin S. Yu., Cukanova R. S., Andreev Yu. V., Dudanov I. P. Treatment of postnecrotic pancreatic pseudocysts with the help of internal endoscopic drainage // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 98–100. Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk.

Here we present the results of internal endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts in 37 patients. 6 of those underwent duodenocystostomy and 31 had gastrocystostomy. In the remote period, 34 patients were healed, while in 3 cases recurrent pancreatic cysts were observed.

The following signs were used for orientation when choosing the site of possible pseudocyst puncture: rigidity and protrusion of the stomach or duodenum wall, with smoothening of the folds and absence of peristaltics, as well as mucous edema, erosions and petechiae. Maximal air inflation allowed a clearer detection of these endoscopic signs.

Minimal-invasive endoscopic internal drainage of pseudocysts into the stomach or duodenum has several advantages over creating cystodigestive anastomoses by an open operation. However, such interventions require certain conditions, such as clear visualization of the site of cyst fixation to the stomach or duodenum wall (assessed by endoscopic, ultrasound, CT and MRI methods) and initial minimal (up to 1 mm) puncture that makes it possible to interrupt the manipulation. This efficient method of treatment, which combines minimal invasiveness with visual control and morphological verification of the diagnosis should be widely applied in clinical practice in the future.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cysts, internal drainage, endoscopy.

В структуре осложнений деструктивного панкреатита псевдокисты поджелудочной железы (ПК ПЖ) составляют около 50% [1, 2, 4]. Поэтому пациенты с псевдокистами составили отдельную группу, постоянно находящуюся в хирургических стационарах. Тем не менее отдельные вопросы выбора тактики лечения ПК остаются предметом дискуссий [3, 5–7].

Современный подход к лечению ПК ПЖ отражает общую тенденцию к внедрению малоинвазивных технологий в хирургическую практику [9,10]. Во

многом это стало возможным благодаря применению современных лучевых и эндоскопических методов. УЗИ, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не только осуществляют высокоточную диагностику, но и обеспечивают выполнение чрескожных малоинвазивных манипуляций при ПК ПЖ с минимальным риском повреждения окружающих органов и тканей.

Одним из малоинвазивных вариантов лечения ПК является эндоскопическое внутреннее дренирование

[3, 5, 11]. Тем не менее, выбор варианта внутреннего дренирования зависит от локализации, размеров и степени «зрелости» стенок ПК, а также характера связи ее с главным панкреатическим протоком (ГПП) и состояния последнего [12]. В частности, выполнение эндоскопических цистодигестивных анастомозов возможно при сформировавшейся стенке кисты, тесно спаянной с желудком или двенадцатиперстной кишкой (ДПК) и обособленной от окружающих тканей. Поэтому проблема внутреннего дренирования ПК остается актуальной. Решив эту проблему, можно качественно улучшить результаты лечения отдельной группы больных с ПК ПЖ.

Работа основана на анализе результатов эндоскопической внутренней гастроцистостомии, а также дуоденоцистостомии у больных с ПК ПЖ. С 1996 по 2008 г. эндоскопическое внутреннее дренирование ПК ПЖ через стенку желудка или ДПК нами выполнено у 37 пациентов (8 женщин и 29 мужчин). Возраст больных составлял от 19 до 64 лет. Этиологическими факторами ПК были: алкогольный панкреатит – 30, билиарный панкреатит – 5, травма ПЖ – 2.

Диагноз устанавливался на основании комплексного обследования. Ультразвуковыми признаками ПК был так называемый симптом «полости». Тем не менее всем пациентам проводили КТ, так как она по сравнению с УЗИ более информативно оценивает наличие и сформированность капсулы ПК, а также ее взаимоотношения с окружающими органами. Устанавливали размеры, локализацию и степень сформированности ПК, а также состояние ПЖ и желчевыводящих путей. В последние годы стали использовать МРТ, обладающую наиболее высокой информативностью в оценке степени «зрелости» стенок ПК, состояния паренхимы ПЖ и ГПП, а также окружающих тканей. Всем проводили ФЭГДС и рентгеноскопию желудка и ДПК.

В области головки ПЖ ПК располагалась в 6 случаях, больным выполнялась дуоденоцистостомия. При локализации ПК в области тела ПЖ (31 человек) произвели гастроцистостомию. Диаметр ПК составлял от 6 до 18 см. Сроки существования ПК варьировали от 3 и до 6,5 мес. До поступления в нашу клинику 20 пациентов лечились в различных лечебных учреждениях города и области. При этом 13 из них были оперированы в прошлом по поводу панкреонекроза, а 6 больным выполнена холецистэктомия.

В 5 наблюдениях при локализации ПК в области головки ПЖ диагностированы явления билиарной гипертензии. У 3 человек с ПК в области тела имел место резидуальный холедохолитиаз после проводимой в прошлом холедохолитомии. Поэтому этим 8 пациентам дополнительно проводилась ЭРПХГ,

а 3 из них – эндоскопическая папиллосфинктеротомия с извлечением конкрементов из общего желчного протока.

Для выполнения внутреннего дренирования использовали дуоденоскоп «Olympus» JFQ 30 и электрохирургический блок PCD-2, а также набор папиллотомов. Главными эндоскопическими ориентирами при определении участка прилегания кисты к задней стенке желудка были: ригидность и взбухание стенки со сглаженностью складок и отсутствием перистальтики, отек слизистой оболочки этого участка с эрозиями или петехиями. Максимальное нагнетание воздуха позволяет более четко выявить отмеченные выше эндоскопические признаки. Сложнее наметить место эндоскопического дренирования ПК при нахождении ее в головке ПЖ. В этих ситуациях выявляется определенной степени сужение просвета ДПК с расправленностью складок, деформация или сглаженность угла (места) перехода ее горизонтальной части в нисходящую. В этих ситуациях необходима четкая ориентация места расположения большого сосочка ДПК для избежания повреждения общего желчного протока.

С помощью торцевого папиллостома осуществляли вскрытие ПК. Первоначально в намеченном месте делали точечное отверстие размерами около одного миллиметра, через которое в желудок или в ДПК начинало выделяться содержимое из кисты. Затем с помощью папиллостома, введенного в это отверстие, осуществляли его расширение. В желудке отверстие расширяли в основном до 2 см, в ДПК – до 1–1,5 см. В случаях кровотечения, его остановку проводили с помощью коагуляции торцевым электродом. Чаше дренирование ПК в ДПК проводили на ее заднемедиальной стенке на 1,5–2 см выше большого сосочка ДПК. Тем не менее в 2 случаях кисту дренировали на 1,5 см ниже большого сосочка ДПК.

Приводим клинический пример эффективности эндоскопического цистогастроанастомоза.

Больной К., 49 лет, переведен в хирургическое отделение 2-й городской клинической больницы г. Иванова из ЦРБ 2 марта 2003 года, где около двух месяцев назад был оперирован по поводу панкреонекроза. У пациента сформировалась киста, локализуемая в области тела ПЖ. После госпитализации произведено обследование: УЗИ, КТ, ЭРПХГ. Размеры ПК составили 9х6 см. При ФЭГДС на задней стенке средней трети желудка имеется ригидный (отсутствие перистальтики) участок взбухания протяженностью до 10 см, со сглаженными складками и выраженным отеком слизистой оболочки, а также множественными эрозиями. При максимальном нагнетании воздуха четко выявляются границы этого участка, находящиеся на расстоянии 7 см от привратника. Также одновременно был выполнен

ультразвуковой контроль ПК. С помощью торцевого папиллотомы произведено точечное отверстие, через которое стало поступать содержимое ПК. Затем отверстие расширено до 2,0 см стандартным папиллотомом. Содержимое ПК исследовали на клеточный состав и амилазу. При УЗИ отмечено значительное сокращение размеров кисты. Постепенно наступило выздоровление. Наблюдается в течение 5 лет. Киста не выявляется. Тем не менее отмечаются клинические проявления хронического панкреатита, по поводу которого постоянно принимает ферментные препараты. Два года назад развился сахарный диабет.

В сроки от 6 мес до 10 лет после эндоскопического дренирования обследованы все пациенты. Рецидив ПК отмечен в 3 случаях. В одном наблюдении до эндоскопического внутреннего дренирования имела место хроническая ПК с толстыми стенками, локализуемая ближе к хвосту ПК. При этом также диагностирован выраженный фиброз с мелкими интрапанкреатическими кистами в дистальной части ПЖ. Рецидив ПК отмечен через 7 мес после эндоскопического вмешательства. Поэтому больной выполнена дистальная резекция ПЖ. После операции состояние ее значительно улучшилось. В настоящее время работает по специальности. Во втором случае рецидив наступил вследствие закрытия созданного соустья в желудке. Однако по сравнению с первоначальными размерами ПК значительно уменьшились. Произведено несколько чрескожных пункционных манипуляций под контролем УЗИ с введением склерозирующих препаратов. Наступила облитерация стенок ПК. Больной находится под наблюдением. Трудоспособность не нарушена. Имеются проявления неосложненного ХП и сахарный диабет. Периодически принимает ферментные препараты. Один пациент с рецидивом ПК, отмеченным через 1,5 года после дренирования, погиб от осложнений алкогольного панкреонекроза.

У 9 человек отмечаются проявления ХП, по поводу которого периодически проводится консервативное лечение. Тем не менее ПК не определяется. Они сохраняют работоспособность. В различные сроки после эндоскопического дренирования от осложнений, не связанных с патологией ПЖ, умерли 4 пациента.

Малоинвазивное эндоскопическое внутреннее дренирование ПК в желудок или ДПК имеет несомненные преимущества перед открытой операцией создания цистодигестивных анастомозов. Однако при выполнении данных вмешательств необходимы ряд обстоятельств: четкая визуализация фиксации кисты со стенкой желудка или ДПК (учитывать эндоскопические, УЗ, КТ и МРТ признаки); первоначальное

выполнение минимального (до 1 мм) прокола для возможного прекращения манипуляции. Этот эффективный метод лечения, сочетающий миниинвазивность с визуальным контролем и морфологической верификацией диагноза, должен найти широкое применение в клинической практике.

Литература

1. Гальперин Э. И., Дюжеева Т. Г., Докучаев К. В. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2003. № 3. С. 55–59.
2. Гостищев В. К., Афанасьев А. Н., Устименко А. В. Диагностика и лечение осложнённых постнекротических кист поджелудочной железы // Хирургия. 2006. № 6. С. 4–7.
3. Брискин Б. С., Рыбаков Г. С. Хирургическое лечение острого панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 2. С. 67–74.
4. Луценко В. Д., Седов А. П., Парфенов И. П. и др. Эндоскопическое дренирование постнекротических кист поджелудочной железы // Хирургия. 2003. № 9. С. 11–13.
5. Лысенко М. В., Урсов С. В., Пасько В. Г. и др. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром панкреатите. М., 2007. 202 с.
6. Майстренко Н. А. Современные возможности эндокринной хирургии. Актовая речь в день 207-й годовщины Академии. СПб., 2005. 15 с.
7. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. и др. Варианты течения панкреонекроза, определяющие выбор оптимальной тактики хирургического лечения панкреонекроза // Анналы хирургии. 2006. № 1. С. 40–44.
8. Baril N. B., Ralls P. W., Wren S. M. et al. Does an Infected Peripancreatic Fluid Collection or Abscess Mandate Operation? // Ann. Surg. 2000. Vol. 231. № 3. P. 361–367.
9. Cooperman A. M. An overview of pancreatic pseudocyst: the emperor, s new clothes revisited // Surg. Clin. North. Am. 2001. Vol. 81. P. 2.
10. Kloppel G. Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas // Semin. Diagn. Pathol. 2000. Vol. 17 (1). P. 7–15.
11. Lawrence C., Debroux H. S., Delhaye M. et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes // Gastrointestinal Endoscopy. 2006. Vol. 63. № 4.
12. Rau B., Bothe A., Beger H. J. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series // Surgery. 2005. Vol. 138. № 1. P. 28–39.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУНКЦИОННОЙ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ ГЕМАНГИОМ ПОЗВОНКОВ

МАНУКОВСКИЙ В. А., КРАВЦОВ М. Н., ЖАРИНОВ Г. М., РУДЬ С. Д., ФЕДОРЕНКОВ А. В., КАЦ А. В., КУСТОВ В. В., БУРЛАЧЕНКО Е. Б.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Отделение новых технологий лучевой терапии ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
Санкт-Петербург

Мануковский В. А., Кравцов М. Н., Жаринов Г. М., Рудь С. Д., Федоренков А. В., Кац А. В., Кустов В. В., Бурлаченко Е. Б. Изучение эффективности пункционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвонков // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 101–114. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194175, ул. Академика Лебедева, 6; Отделение новых технологий лучевой терапии ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург.

Проанализированы данные обследования и результаты лечения 91 пациента (137 позвонков), находившихся на лечении в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии и отделениях лучевой терапии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий в период с 1999 по 2007 г. по поводу агрессивных гемангиом позвонков. Пункционная вертебропластика (ПВП) выполнена на 40 позвонках, лучевой терапии подвергнуты 87 позвонков, пораженных агрессивными гемангиомами.

ПВП является более эффективным методом лечения агрессивных гемангиом по сравнению с лучевой терапией. Данный метод способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома на 34,4–77,8% от исходного уровня у 75,7% больных, тогда как локальные боли после курса лучевой терапии регрессируют на 12,9–28,1% у 43,1% больных.

Определены признаки агрессивности гемангиом, показания к оперативным пособиям, тактика ведения больных. Применение чрескожной вертебропластики в лечении агрессивных гемангиом в короткие сроки позволяет радикально излечить пациента. Операция относится к малоинвазивным вмешательствам, что сокращает сроки пребывания больных в стационаре и время, необходимое для реабилитации и социальной адаптации.

Ключевые слова: гемангиома позвонка, вертебропластика, костная пластика, лучевая терапия, факторы агрессивности.

Manukovski V. A., Kravtsov M. N., Zharinov G. M., Rud S. D., Fedorenkov A. V., Kats A. V., Kustov V. V., Burlachenko E. B. Vertebroplasty method and radiation therapy for treatment of aggressive hemangiomas // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 101–114. Military Medical Academy; Radiology dept. of Russian Scientific Center of radiology and surgical technologies, St. Petersburg.

Performed analysis of treatment results in 91 (100%) patients (137 vertebrae) with aggressive hemangiomas, who were treated in neurosurgery dept. of Military medical academy and radiology dept. of Russian Scientific Center of radiology and surgical technologies during period since 1999 till 2007. Percutaneous vertebroplasty performed on 40 vertebrae, radiological treatment performed in 87 vertebrae with aggressive hemangiomas.

Vertebroplasty is more effective in treatment of aggressive hemangiomas in comparison with radiotherapy. Vertebroplasty more 34,4–77,8% efficient in pain relief in comparison with base-level of 75,7% of patients, when local pain after radiotherapy decreases in 12,9–28,1% in 43,1% of patients.

The attributes of hemangiomas aggression, indications for operations, patients' management tactics were elaborated. Use of percutaneous vertebroplasty for treatment of aggressive hemangiomas results in fast patient recovery. This operation is low invasive, so it reduces the patients hospitalization period and the time necessary for their rehabilitation and social adaptation.

Key words: vertebral hemangioma, vertebroplasty, osteoplasty, radiation therapy, aggressive factors.

ВВЕДЕНИЕ

Первое описание гемангиомы тела позвонка относится к 1867 г. Virchow R. представил выявленную на секции сосудистую опухоль, которую и назвал гемангиомой. После того, как в практической медицине начали применять лучи Рентгена, появилась возможность прижизненной диагностики гемангиом позвонков. Pettan E. в 1927 г. впервые изложил рент-

тенологическую семиотику гемангиом тел позвонков, а спустя три года Bailey P. и Vucy P. (1929) более подробно и детально описали рентгенологическую картину заболевания.

По данным разных авторов, гемангиомы составляют от 4 до 13% всех опухолей позвоночника и спинного мозга (Коновалов А.Н., 2004; Гайдар Б. В., 2002) и до 29% всех первичных опухолей позвоноч-

ника [9]. Независимые морфологические исследования, проводившиеся на большом аутопсийном материале Schmorl G. (1927), Topfer D. (1928) и Junghanns H. (1932), показали, что гемангиомы тел позвонков обнаруживаются в 10,7–11,93% случаев во всей популяции.

В современных работах при описании статистики и распространенности этих образований приводятся ссылки на исследования начала XX века R. Virchow и С. Schmorl. Это связано с тем, что, несмотря на широкое клиническое использование сканирующих методов визуализации, до сих пор с помощью КТ и МРТ не приведено ни одного исследования, посвященного распространенности гемангиом позвонков.

По мнению большинства исследователей, гемангиомы чаще встречаются у женщин, соотношение мужчин и женщин по данной нозологии составляет от 1:2 до 1:2,5 соответственно [2, 9, 10, 18]. Однако имеются данные, свидетельствующие о примерно равном распределении гемангиом в группах, различающихся по половому признаку (F. Gray и соавт., 1989).

Гемангиомы позвонков не встречаются у детей, наибольшее число случаев приходится на возраст 30–60 лет [9, 18, 10, 11]. По мнению ряда авторов, увеличение числа больных с возрастом объясняется тем, что заболевание очень часто длительное время протекает бессимптомно и проходит много лет, прежде чем оно проявит себя клинически [9, 10]. Провоцирующими моментами, которые могут вызвать активизацию опухолевого процесса, являются беременность и травма [21]. Согласно данным J. Nguyen и соавт. (1989), 10% всех осложненных гемангиом тел позвонков определяется у беременных женщин.

Гемангиомы могут локализоваться в любом отделе позвоночника, но чаще в грудном (60–76%), реже – в поясничном (22–29%), крайне редко – в шейном (2–11%) и крестцово-копчиковом (до 1%) отделах [9, 10, 11, 7, 24].

В 66–90% случаев поражается один позвонок [2, 7]. Множественные гемангиомы встречаются в 10–34% случаев (Junghanns H., 1932) [22, 26, 7], что характерно преимущественно для людей пожилого возраста [6].

Тело позвонка поражается наиболее часто (до 100%), в 52% тело и дужки поражаются одновременно, реже в процесс вовлекаются отростки [9]. Изолированное поражение гемангиомой дужки позвонка встречается редко, а отростков – не отмечено вовсе [2]. Практически все без исключения авторы выделяют две основные группы гемангиом позвонков:

- 1) «стабильная», «инертная» или «неагрессивная» гемангиома;
- 2) «агрессивная» или «активная» гемангиома.

Наиболее многочисленная группа (более 90%) – «неагрессивные» гемангиомы позвонков, характеризующиеся крайне медленным развитием, опухолевые клетки в них не выявляются. Вопрос их местоположения в гистологической классификации до сих пор не ясен. Некоторые ученые относят первую группу к сосудистым мальформациям [8, 13, 23, 17, 15, 28, 4]. Однако трудно предположить, что такого рода порок развития встречается в популяции у каждого 10 человека. Отсутствие гемангиом позвонков у детей и высокая частота их встречаемости у лиц старше 50 лет указывают на маловероятный генез данных образований как сосудистых мальформаций. Хотя возможно, что в небольшом проценте случаев природа некоторых гемангиом, выявляемых у лиц в возрасте от 18 до 40 лет, несет врожденный характер.

Schmorl G. (1927), Topfer D. (1928) и Junghanns H. (1932) считают, что большинство гемангиом позвонков в той или иной степени связаны с дегенеративными процессами в позвоночнике и именно поэтому преобладают в группе людей пожилого возраста. Они выявили гемангиомы у лиц старше 60 лет – 16%, в более молодом возрасте – 3,8%. Topfer D. (1928) обнаружил гемангиомы в 11,9% всех исследованных позвонков. На возраст до 50 лет приходилось 18,3%, на возраст старше 50 лет – 81,7% гемангиом. В более современных работах отечественных ученых объективная анатомо-гистологическая картина гемангиом позвонков пожилых людей не имеет бластоматозного характера, который оправдал бы термин «гемангиомы» – как опухоли. Согласно их мнению, это «ангиомоподобные» или телеангиоэктатические изменения, возникшие на фоне остеопороза и адипозной инволюции красного костного мозга, не имеющие клинического значения [6, 3].

Вторая группа гемангиом – это истинные опухоли, быстрорастущие, распространяющиеся на весь позвонок и за его пределы и вызывающие компрессию нервных структур. Гистологически такая опухоль состоит из зрелых сосудов, между которыми расположена стромальная ткань с редкими явлениями клеточной анаплазии и митозами. Считается, что термин «гемангиома» должен быть сохранен для обозначения именно таких образований (Зозуля Ю.А., 2002). Ввиду редкого проявления агрессивности сосудистыми образованиями тел позвонков, гемангиомы данной локализации выявляются нечасто, от 0,9 до 4% всех гемангиом позвонков.

Согласно классификациям опухолей костной ткани гемангиомы относят к доброкачественным новообразованиям или к дискутабельной морфологической группе, стоящей между опухолью и пороком развития сосудистой ткани (табл. 1, 2).

По гистологическому строению гемангиомы позвонков разделяют на: а) капиллярные; б) кавернозные; в) смешанные [8, 15, 28, 17] (Зозуля Ю.А., 2002).

Классификация сосудистых спинальных опухолей [4]

Доброкачественные	Злокачественные
Гемангиома	Гемангиоперицитомы
Гемангиобластома	Гемангиоэндотелиома
Ангиолипома	Ангиосаркома
Ангиофиброма	Неопластический ангиоэндотелиоматоз
Аневризматическая костная киста	

Таблица 2

Частная (детализированная) классификация сосудистых опухолей костей [3]

Доброкачественные	Злокачественные
Ангиома	Ангиосаркома и ее разновидности:
Гемангиоперицитомы	Гемангиоэндотелиома
Гломангиома	Гемангиоперицитомы злокачественная
	Опухоль Юинга
	Адамантинома длинных трубчатых костей
	Прочие ангиопластические злокачественные опухоли

Таким образом, вопросы патогенеза и патоморфологии гемангиом позвонков до сих пор вызывают споры среди ученых. Неопределенность местоположения гемангиом позвонков в гистологическом ряду во многом объясняется их различным поведением, от инертных клинических форм до активных опухолей с деструктивным характером роста. Достаточно четкий по своим критериям клинико-рентгенологический диагноз «гемангиома позвонка» в настоящее время объединяет разные по своей сути образования.

Основными методами диагностики гемангиом позвонков являются: спондилография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Спондилография позволяет на догоспитальном этапе выявить признаки поражения тела позвонка гемангиомой (перестройка костной структуры, изменение формы позвонка, сохранность замыкающих пластинок и кортикального слоя).

КТ-признаки гемангиомы:

– симптом «медовых сот» или «польского горошка», вследствие частичного лизиса костных трабекул, частичной гипертрофии сохранившихся костных структур;

– картина продольной исчерченности или симптом «вельвета» на КТ-реконструкциях;

– «вздутие» тела позвонка;

– компрессионная деформация и переломы тела позвонка [22, 7].

Главным МР-симптомом гемангиомы позвонка является испещренный характер сигнала, гиперинтенсивный в Т2 ВИ и изо-, гипоинтенсивный в Т1 ВИ [22, 7]. МРТ позволяет оценить распространен-

ность мягкотканного компонента гемангиомы, при его наличии. До настоящего времени среди клиницистов не существует однозначного ответа на вопрос о том, какие признаки и какое их количество позволяют считать гемангиому агрессивной. Сопоставление клинической симптоматики и данных лучевых методов обследования позволило J.D. Laredo с соавт. выделить критерии агрессивности гемангиом [22]:

- 1) расположение на уровне Th3–Th9 позвонков;
- 2) тотальное поражение тела позвонка (рис. 1);
- 3) распространение опухолевого процесса на корень и дужки позвонка (рис. 2);
- 4) костная экспансия с выпячиванием кортекса с нечеткими краями на рентгенограммах (рис. 3);
- 5) неравномерная трабекулярная структура гемангиомы (рис. 4);
- 6) наличие эпидурального или паравертебрального компонента опухоли;
- 7) низкий сигнал на Т1 и высокий – на Т2 ВИ на МРТ, накопление контрастного вещества при проведении КТ с контрастированием.

Deramond H. с соавт. предлагают рассматривать гемангиому как агрессивную при выявлении любых трех из вышеперечисленных признаков [16].

Педаченко Е. Г. и Куцаев С. В. сделали попытку выделить группы «абсолютно агрессивных», «абсолютно неагрессивных» гемангиом и «спорные критерии агрессивности» гемангиом [11].

I. Абсолютные критерии агрессивности:

- 1) наличие компрессионного перелома тела позвонка;
- 2) компрессия спинного мозга;

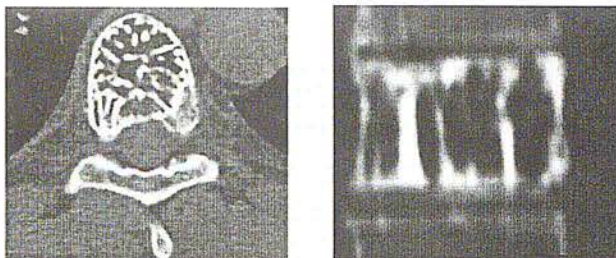


Рис. 1. Тотальное поражение тела позвонка

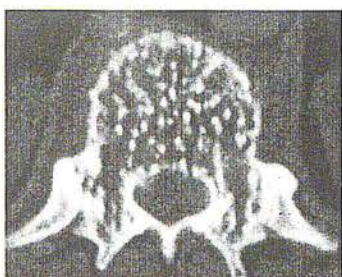


Рис. 2. Распространение опухолевого процесса на корень и дужки позвонка



Рис. 3. Костная экспансия с выпячиванием кортекса с нечеткими краями на рентгенограммах

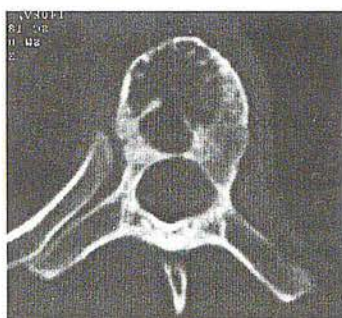


Рис. 4. Неравномерная трабекулярная структура гемангиомы

- 3) наличие эпидурально расположенного компонента опухоли;
- 4) наличие эпидуральной гематомы;
- 5) КТ – отсутствие липидов в интратрабекулярном пространстве, наличие мягкотканной солидной части опухоли;

6) МРТ – низкая интенсивность сигнала от опухоли на T1 ВИ при высокой интенсивности на T2 ВИ;

7) МР-спектроскопия – низкое содержание липидов.

II. Абсолютные критерии неагрессивной гемангиомы:

- 1) КТ – наличие жировой ткани в межтрабекулярном пространстве;
- 2) отсутствие мягкотканной солидной части опухоли;
- 3) МРТ – высокая интенсивность сигнала от опухоли на T1 и T2 ВИ;
- 4) МР-спектроскопия – высокое содержание липидов.

III. Спорные признаки агрессивности гемангиом:

- 1) расположение гемангиомы на грудном уровне.

В данной классификации не указан признак «крупной гемангиомы», поражающей большую часть тела позвонка, хотя многие исследователи считают, что размеры гемангиомы, составляющие более 60% объема тела позвонка, создают угрозу для развития компрессионного перелома [22, 16]. Непонятным остается критерий увеличения гемангиомы в динамике. Какие гемангиомы требуют динамического наблюдения и при достижении каких размеров опухоли необходимы активные действия врача? Влияют ли на этот выбор другие признаки? К предложенным критериям не дается каких-либо пояснений в отношении выбора по ним показаний к лечению.

До настоящего времени лечебная тактика при агрессивных гемангиомах позвонков не определена. Основным методом лечения до недавнего времени была лучевая терапия, целесообразность применения которой сегодня оспаривается ввиду большой лучевой нагрузки, необходимой для достижения антальгического эффекта [27]. Существует мнение, что если лучевая терапия и дает в отдельных случаях улучшение, то при этом не меняет рентгенологическую картину гемангиомы и не гарантирует от рецидивов [1]. Пункционная вертебропластика, по данным многих исследователей, обладает исключительной эффективностью при лечении больных с этой патологией. Впервые пункционное введение костного цемента в пораженное тело позвонка провели в 1984 г. P. Galibert и H. Deramond. Опыт первых операций показал, что заполнение гемангиомы костным цементом прекращает рост опухоли, обеспечивает восстановление опороспособности пораженного позвонка, устраняет болевой синдром.

Несмотря на достаточно длительное применение метода вертебропластики, не проведено ни одного крупномасштабного рандомизированного исследования эффективности ее при агрессивных гемангиомах позвонков. Мировой опыт по данному разделу

базируется на многочисленных наблюдениях, включающих от 3 до 50 случаев применения ПВП при данной патологии.

Сегодня отсутствуют общепринятые показания и противопоказания к проведению ПВП при гемангиомах позвонков. Основными показаниями являются клинические и рентгенологические признаки агрессивности. Какие именно признаки активности гемангиом считать основными и какими при этом должны быть размеры новообразования, до сих пор не определено.

Цель исследования – оценить эффективность пункционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвонков (АГП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные обследования и результаты лечения 137 позвонков у пациентов (n=91), находившихся на лечении в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии и отделениях лучевой терапии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий в период с 1999 по 2007 г. по поводу агрессивных гемангиом позвонков. Мужчин было 23 (25,3%, 25 позвонков), женщин – 68 (74,7%, 112 позвонков). Средний возраст больных составил 52,7 года и колебался в пределах от 19 до 81 года. В основную группу вошли пациенты, получавшие хирургическое лечение, – 33 человека (36,3%; 43 пораженных позвонка) (группа I). Контрольную группу составили больные, прошедшие лучевую терапию, – 58 человек (63,7%; 94 пораженных позвонка) (группа II). ПВП выполнена на 40 позвонках, лучевой терапии подвержены 87 позвонков, пораженных агрессивными гемангиомами.

В I группе 26 (60,4%) агрессивных гемангиом локализовались в грудном, 14 (32,5%) – в поясничном и 3 (6,9%) – в шейном отделе позвоночника. Во II группе данное соотношение составило 43 (45,7%), 48 (51,1%) и 3 (3,2%) соответственно. Множественные гемангиомы выявлены у 7 (21,2%) больных в I группе и у 13 (22,4%) – во II группе. Пациенты с тремя и более гемангиомами – женщины, средний возраст которых составил 57,4 года.

Все больные на этапе подготовки к лечению были обследованы по стандартной схеме, которая включала: общий и неврологический осмотры, общеклиническое лабораторное исследование, рентгенологическое (в том числе КТ) и МРТ-обследование, в некоторых случаях обследование дополнялось специальными методиками. На основании данных обследования устанавливали локализацию процесса, его распространенность, степень клинических проявлений, выраженность сопутствующих заболеваний. Верификация диагноза АГП, как правило, основывалась на выявлении у больных следующих основных

синдромов: локального болевого синдрома, рентгенологического и МР-синдрома.

Степень выраженности болей, двигательные нарушения, связанные с мышечно-тоническими рефлекторными реакциями, и действенность анальгетических средств оценивались по шкале качества жизни, разработанной J.R. Gaughen и соавт. (2000) (табл. 3), а также по Оригинальной шкале качества жизни пациента, разработанной в клинике нейрохирургии ВМедА (табл. 4).

Таблица 3

Шкала оценки качества жизни пациента (J. R. Gaughen и соавт., 2000)

Критерии	Баллы
<i>Выраженность болевого синдрома</i>	
отсутствие боли	0
самая интенсивная боль	10
<i>Двигательная активность</i>	
без ограничений	0
хождение с посторонней помощью	1
передвижение на коляске	2
ограничение сидения в постели	3
ограничение подвижности в постели	4
<i>Зависимость от анальгетиков</i>	
не принимает	0
периодический прием	1
регулярный прием ненаркотических анальгетиков	2
периодический прием пероральных наркотических препаратов	3
регулярный прием пероральных наркотических препаратов	4
регулярный прием парентеральных наркотических препаратов	5

КТ-исследование выполнялось на спиральной установке IV поколения «Somatom Plus-4A» («Siemens», Германия) с матрицей 1024x1024 элементов изображения и охватило 32 (96,7%) больных. МРТ проведено 33 (100%) пациентам на установке «Magnetom 63SP» («Siemens») с величиной индукции магнитного поля 1,5 Тл.

На основании данных, полученных при КТ и МРТ, оценивали выраженность всех известных критериев агрессивности гемангиомы позвонка, описанных в литературных источниках. Показание к лечению выносилось на основе балльной шкалы выраженности клинических и рентгенологических симптомов агрессивности, разработанной в клинике нейрохирургии ВМедА. Учитывалась также классификация Н. Deramond, А. Cotten, С. Depriester (2002). 58 пациентам (94 позвонка), вошедшим в контрольную группу, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)

проведена на отечественных (ЛУЭВ-15 М1) и импортных (SL-20 и SL-75-5, фирма «Philips») линейных ускорителях электронов с граничной энергией тормозного излучения от 6 до 18 МэВ.

Таблица 4

**Оригинальная шкала качества жизни пациента
(В.А. Мануковский, М.Н. Кравцов, 2006)**

Критерии	Баллы
<i>Выраженность локального болевого синдрома</i>	
отсутствие боли или незначительная эпизодическая боль	0
незначительная боль постоянного характера	1
периодическая боль средней интенсивности	2
боль средней интенсивности постоянного характера	3
периодическая интенсивная боль	4
интенсивная боль постоянного характера	5
<i>Двигательная активность</i>	
двигательная активность без ограничений	0
возможность поддержания вертикального положения в течение дня; легкие ограничения объема движений позвоночника	1
возможность поддержания вертикального положения в течение дня с периодическим отдыхом (в горизонтальном положении); ограничен объем движений позвоночника	2
значительное ограничение физической активности в вертикальном положении и объема движений позвоночника	3
невозможность поддержания вертикального положения без посторонней помощи и вспомогательных предметов (трость, костыли)	4
вынужденное положение (сидя, лежа)	5
<i>Зависимость от анальгетиков</i>	
не принимает	0
периодический прием	1
регулярный прием ненаркотических анальгетиков	2
периодический прием пероральных наркотических препаратов	3
регулярный прием пероральных наркотических препаратов	4
регулярный прием парентеральных наркотических препаратов	5

Предлучевая подготовка осуществлялась с помощью симулятора фирмы «Philips», КТ (либо МРТ), рентгено-диагностической аппаратуры, адаптированной к условиям предлучевой подготовки, а оптимальное дозиметрическое планирование проводилось на компьютерной планирующей станции с учетом гетерогенности тканей и кривизны поверхности тела.

Использовались следующие системы дозиметрического планирования:

1. «КОСПО-2d-planning» (компьютерная система планирования облучения, Россия) на базе компьютера Pentium I и дигитайзера Wintime KD 5000;
2. «ROCS-2,5d-planning» (Radiation Oncology Computer Systems, USA) version 5.1.6 на базе компьютера Pentium I и дигитайзера Numonics.

ДЛТ для больных с локализацией гемангиом в шейном отделе позвоночника (3 позвонка, 3,4%) осуществлялась в статическом режиме с одно- или двухтангенциальных полей. Для пациентов с локализацией гемангиом в грудном (42 позвонка, 48,3%) и поясничном (42 позвонка, 48,3%) отделах позвоночника ДЛТ проводилась как в подвижном, так и в статическом режимах. Условия облучения выбирались таким образом, чтобы зоны интереса охватывались 80–90% изодозным распределением.

Облучение проводилось в режиме обычного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю), суммарная очаговая доза обычно доводилась до 30 Гр. При множественных поражениях позвоночника (13 пациентов, 22,4%) отдавалось предпочтение статическому облучению с двух или трех полей, суммарная очаговая доза в этих случаях составляла от 30 до 38 Гр.

Пункционная вертебропластика выполнена 33 пациентам (40 позвонков). В шести случаях ПВП выполнялась на нескольких уровнях (у 1 пациента – на трех, у 5 пациентов – на двух уровнях). В пяти случаях многоуровневая ПВП была выполнена за одно оперативное вмешательство. У больного с тремя агрессивными гемангиомами операция проведена за два этапа. В двух случаях ПВП проводилась в комбинации с открытой операцией – удалением эпидурального мягкотканного компонента опухоли, стабилизацией позвоночника. Положение больного на операционном столе, интраоперационная разметка не имели отличительных особенностей от таковых при выполнении пункционной вертебропластики по поводу других заболеваний позвоночника. При выполнении ПВП на грудном и поясничном отделах позвоночника в большинстве случаев использовалась внутривенная анестезия в сочетании с местным введением анестетиков. Пункционная вертебропластика на уровне шейного отдела позвоночника выполнялась под общей анестезией с интубацией трахеи.

Были использованы несколько видов пункционных игл (фирмы «Stryker» и «Cook», США). Иглы отличались по форме концевой дистальной части: скошенные (45°, 75°) и конусообразные четырехгранные (пирамидные). У игл со скошенным дистальным концом на рукоятке имелось специальное обозначение направления среза (рис. 5). Наружный диаметр игл составлял 13G (2,41 мм) и 11G (3,05 мм). Длина варьировала от 10 см до 15 см. Размеры и виды игл

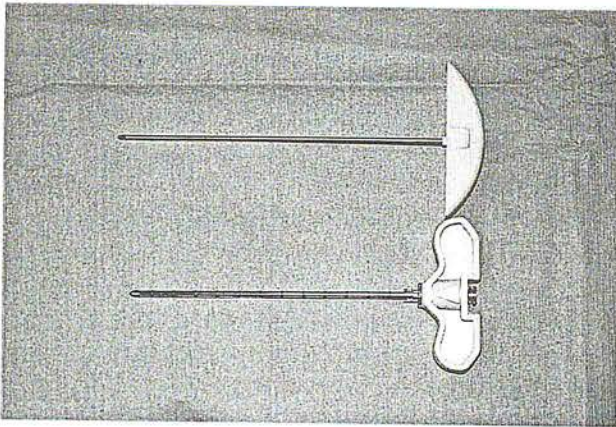
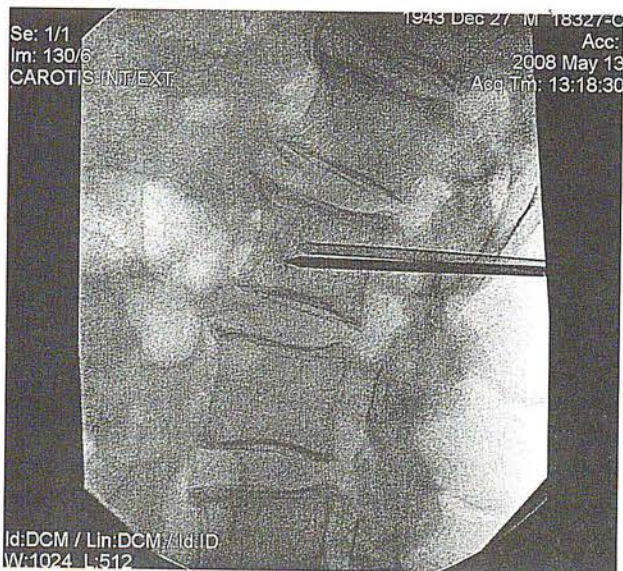


Рис. 5. Игла и мандрен со скошенным дистальным концом для пункции тела позвонка



а



б

Рис. 6. Выполнение пункционной вертебропластики под контролем флюороскопии

подбирались в зависимости от уровня пунктируемого позвонка, особенностей его анатомического строения, размеров и локализации гемангиомы.

Использовали наиболее распространенный способ навигации при выполнении вертебропластики – флюороскопию (на многофункциональном рентгеновском аппарате «Polystar T.O.P.» («Siemens», Германия) и «Angiostar Plus» («Siemens», Германия) (рис. 6). В одном случае операция выполнялась под контролем спирального компьютерного томографа «SOMATOM PLUS-4A» («Siemens», Германия).

Полученные данные анализировали на рабочей станции под управлением программы «АСОМ.РС», а также на специализированной рабочей станции с построением двух- и трехмерных реконструкций. Возможности рентгеновской установки позволяли получать цифровое изображение на экране монитора во время операции как в фиксированном виде, так и в режиме электронно-оптического преобразования.

Интраоперационная веноспондилография выполнялась в 100% случаев при ПВП по поводу агрессивных гемангиом. Методика проводилась посредством присоединения к пункционной игле шприца системы «Luer-Lock» с контрастирующим веществом.

В качестве контрастного вещества использовали неионные препараты (Омнипак, Ультравист). Расход контрастирующего вещества на исследование зависел от объема тел позвонков. В шейном отделе позвоночника объем вводимого контраста составлял 3–4 мл, в грудном – 6–8 мл, в поясничном – 6–10 мл с каждой стороны. Дозирование контрастирующих веществ соответствовало рекомендациям фирм-производителей.

Методика позволяла получить важную дополнительную информацию о гемангиоме:

- 1) уточнить истинные размеры гемангиомы тела позвонка;
- 2) определить степень васкуляризации гемангиомы и направления сброса венозной крови (интраканально или внеканально).

Использовались следующие виды костных цементов: «Simplex P» («Stryker», США) «Spineplex», «Palacos» и «CMW» («Johnson&Johnson», США). Все они разработаны на основе полиметилметакрилата и отличаются друг от друга соотношением мономера и полимера, что определяет вязкость цемента.

Смешивание составляющих костного цемента производили непосредственно в поршневом отсеке систем доставки костного цемента («PCD» – «Stryker», США), в ряде случаев с использованием миксеров фирм «Stryker» (США) или «Somatex» (Германия) (рис. 7), при подготовке к вертебропластике шейных позвонков замешивание осуществлялось вручную.



Рис. 7. Миксер для замешивания составляющих костного цемента фирмы «Somatex» (Германия)

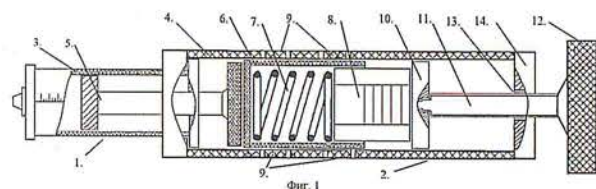
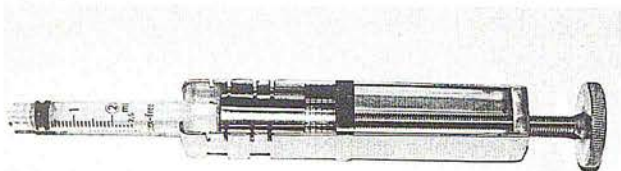


Рис. 8. Устройство для введения вязких масс в тела позвонков и сосудистые мальформации головного мозга: внешний вид и чертеж

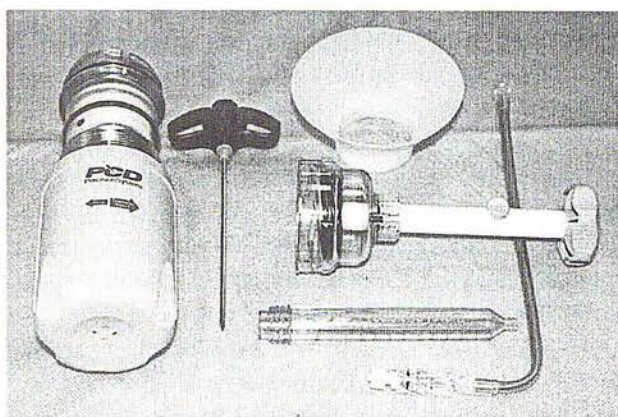


Рис. 9. Система для введения костного цемента «PCD»

Для введения цемента в шейные позвонки было использовано «Оригинальное устройство для введения вязких масс в тела позвонков и сосудистые маль-

формации головного мозга» (разработано и апробировано на кафедре нейрохирургии ВМедА и РНХ НИИ им. проф. И.Л. Поленова, патент на полезную модель № 72136 от 10.04.2008), позволяющее осуществлять точный контроль за давлением вводимого цемента (рис. 8).

На уровне грудного и поясничного отделов позвоночника ПВП выполняли с помощью специальных систем, предназначенных для введения костного цемента, одной из которых является «Percutaneous Cement Delivery (PCD) System» (фирма «Stryker», США) (рис. 9).

После удаления игл осуществляли гемостаз прижатием, накладывали асептическую повязку на 2–3 сут. Выполнялись контрольная спондилография уровня оперативного вмешательства и рентгенография легких. Если операция в условиях локальной и внутривенной анестезии выполнена без осложнений, то после пробуждения (через 10–15 мин) пациент доставлялся из операционной в общую палату. Оперативное пособие, выполненное с использованием интубационного наркоза, требовало динамического наблюдения за пациентом в течение 2 ч в палате интенсивной терапии.

Пациенты активизировались через 2–3 ч после операции. В последующие 2–4 сут назначали нестероидные противовоспалительные средства для купирования болезненных ощущений, связанных с вмешательством. На следующий день выполняли контрольную компьютерную томографию интересующего уровня. При отсутствии клинически значимых осложнений и удовлетворительном состоянии пациента на 2-е сут после операции осуществлялась выписка из стационара.

Оценка эффективности лечения проводилась по шкале качества жизни, разработанной J.R. Gaughen и соавт. (2000), а также по Оригинальной шкале качества жизни пациента, разработанной в клинике нейрохирургии ВМедА. Эффективность лучевой терапии оценивалась непосредственно по окончании лечения, а также через 6 мес. Первые результаты вертебропластики анализировались через неделю после оперативного вмешательства, что связано с наличием у большинства пациентов болезненных ощущений, обусловленных операционной травмой, регрессирующих в течение первых 3–5 сут. Оценка выраженности болевого синдрома, степени нарушения двигательной активности, зависимости от анальгетических препаратов, а также контрольное выполнение КТ и МРТ позвоночника проводились через 1 и 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Агрессивные гемангиомы позвонков клинически проявлялись в большинстве случаев стойким бо-

левым синдромом средней степени интенсивности (6,0 балла по шкале J.R. Gaughen и 3,2 балла по Оригинальной шкале) без существенных различий по сравнимым группам. Характеризовали болевые ощущения как интенсивные 8 (24,2%) пациентов (7–8 баллов по шкале J.R. Gaughen и 4 балла по Оригинальной шкале). Болевой синдром превалировал у пациентов с явлениями остеопороза и выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями, соответствовавшими уровню гемангиомы позвонка (2,7 против 3,2 балла по шкале ВМедА, 5,1 против 5,6 балла по шкале J.R. Gaughen).

Локальный болевой синдром, рефлекторные мышечно-тонические реакции, корешковые боли ограничивали движения в позвоночнике и общую двигательную активность больных в течение дня. Однако в большинстве случаев нарушения двигательной активности не достигали степени, при которой бы больной не имел возможности передвигаться без посторонней помощи (2,4–2,6 балла в I и II группах соответственно, по Оригинальной шкале). В связи с чем шкала оценки качества жизни J.R. Gaughen (2000) не отразила весь спектр вариантов изменений двигательной активности пациентов с гемангиомами позвонков. Ни в одном случае (по обеим группам) балльный показатель нарушений двигательной активности не превысил единицы по шкале J.R. Gaughen (2000), т. е. в выборке отсутствовали пациенты, которые находились бы в вынужденном горизонтальном положении или передвигались с помощью инвалидной коляски.

Кратность приема и выбор фармакологической группы обезболивающих препаратов напрямую зависел от выраженности локального болевого и корешкового синдромов и от индивидуальных особенностей переносимости боли. В каждой группе по 3

пациента (9,1% и 5,1% соответственно) периодически пользовались таблетированными формами наркотических анальгетиков. Остальные периодически или постоянно применяли нестероидные противовоспалительные средства.

Используя Оригинальную шкалу ВМедА, для оценки качества жизни выделено 3 категории пациентов: больные с хорошим качеством жизни (сумма баллов 0–3), больные с удовлетворительным качеством жизни (сумма баллов 4–9) и больные с неудовлетворительным качеством жизни (сумма баллов 10–15) (рис. 10) (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика размеров, распространенности и локализации гемангиом позвонков

Показатель	Группа I n=43	Группа II n=94
1. Локализация гемангиомы в пределах позвонка:		
– тело позвонка	25 (58,1%)	57 (60,6%)
– одновременное поражение тела и ножек дуги позвонка	15 (34,9%)	36 (38,3%)
– только задние структуры позвонка	0	0
– тотальное поражение позвонка	3 (7%)	1 (1,1%)
2. Степень поражения тела позвонка:		
– до 1/3 тела позвонка	11 (25,6%)	32 (35,1%)
– до 2/3 тела позвонка	9 (20,9%)	28 (29,8%)
– до 3/3 тела позвонка	23 (53,5%)	30 (35,1%)
3. Распространенность гемангиомы:		
– пределы позвонка	37 (86,1%)	91 (96,7%)
– эпидуральное распространение	4 (9,3%)	1 (1,1%)
– паравертебральное распространение	2 (4,6%)	2 (2,2%)

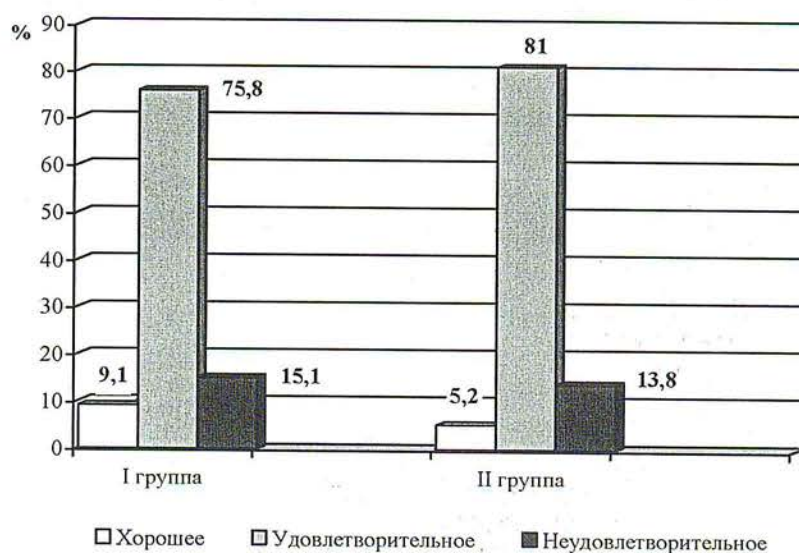


Рис. 10. Структура качества жизни больных АГП I и II групп до начала лечения

Показания к лечению гемангиом строились на понятии «агрессивности». Диагноз агрессивной гемангиомы основывался на клинико-рентгенологическом симптомокомплексе. Результаты гистологического исследования уточняли окончательный диагноз.

Под рентгенологическими (КТ) и магнитно-резонансными критериями агрессивности понимали признаки значительного ослабления механической прочности тела позвонка, вызванного гемангиомой. Так же учитывались признаки, характеризующие гемангиому как первичную опухоль: деструкция костной ткани, рост и распространение за пределы позвонка. Под клиническими критериями агрессивности понимали локальный болевой синдром, корешковые и проводниковые расстройства, топически соответствующие уровню расположения гемангиомы. Результаты исследования встречаемости вышеназванных критериев представлены в табл. 6.

Оперируя принятым среди исследователей и клиницистов понятием об абсолютных критериях агрессивности гемангиомы, значительно уменьшающих прочностные свойства позвонка, а также с позиции собственного клинического опыта каждому из анализируемых признаков агрессивности дана балльная оценка (табл. 7).

Пороговая сумма баллов, свидетельствующая об агрессивности гемангиомы, равна 5.

С учетом известной классификации Н. Deramond, А. Cotten, С. Depriester (2002), разделяющей пациентов с гемангиомами позвонков на 4 группы по клиническим и рентгенологическим признакам агрессивности, а также разработанной балльной методики оценки определены следующие группы пациентов по принципу нуждаемости в лечении:

- 1-я группа – неагрессивные гемангиомы: гемангиомы, локализующиеся в теле позвонка, раз-

Таблица 6

Частота встречаемости КТ- и МР-признаков агрессивности

№ п/п	Признаки агрессивности	I группа (n=40)	II группа (n=87)
1	Расположение на уровне Th3–Th9 позвонков	13 (32,5%)	27 (31%)
2	Тотальное поражение тела позвонка	23 (57,5%)	30 (34,5%)
3	Распространение на корень дуги позвонка	18 (45%)	37 (42,5%)
4	Неравномерная трабекулярная структура гемангиомы	30 (75%)	33 (37,9%)
5	Костная экспансия с выпячиванием кортекса с нечеткими краями	2 (5%)	7 (8%)
6	Наличие эпидурального или паравертебрального компонента опухоли	6 (15%)	3 (3,4%)
7	Низкий сигнал на T1 и высокий – на T2 ВИ на МРТ, накопление контрастного вещества при проведении КТ с контрастированием	21 (52,5%)	40 (45,9%)
8	Патологический компрессионный перелом	6 (15%)	10 (11,5%)
9	Эпидуральная гематома	0 (0%)	0 (0%)
10	Повреждение (истончение и/или деструкция) кортикального слоя	11 (27,5%)	23 (26,4%)
11	Повышенное накопление радио-фармакологического препарата (РФП) при сцинтиграфии скелета	0 (0%)	–
12	Повышенное накопление РФП при сцинтиграфии мечеными эритроцитами	0 (0%)	–

Таблица 7

Балльная оценка критериев агрессивности гемангиомы позвонка

№	Признаки агрессивности	Баллы
1	Наличие эпидурального или паравертебрального компонента гемангиомы	5
2	Компрессионный перелом и компрессионная деформация тела позвонка, пораженного гемангиомой	5
3	Костная экспансия с выпячиванием кортикального слоя (вздутие позвонка)	4
4	Размер гемангиомы более 2/3 объема тела позвонка	3
5	Повреждение (истончение и/или деструкция) кортикального слоя	3
6	Размер гемангиомы от 1/3 до 2/3 объема тела позвонка	2
7	Неравномерная трабекулярная структура гемангиомы	2
8	Распространение на корень дуги позвонка	2
9	Низкий сигнал от гемангиомы на T1 и высокий – на T2 ВИ на МРТ	2
10	Локальный болевой синдром, соответствующий уровню пораженного позвонка, корешковый и миелопатический синдромы при топическом соответствии, атипичные боли, характерные для гемангиом Th3–Th9 позвонков	1

мерами менее 1/3 объема тела, сумма баллов не более 2;

- 2-я группа – относительно агрессивные гемангиомы, сумма баллов менее 5;
 - 3-я группа – абсолютно агрессивные гемангиомы, сумма баллов равна 5 и более:
- а) с эпидуральным распространением и признаками компрессии структур позвоночного канала или канала корешкового нерва;

б) без признаков, указанных в пункте 3а.

Пациентам 1-й и 2-й групп рекомендуем динамическое наблюдение с выполнением контрольной компьютерной томографии. Пациентам 3б группы показано лечение, направленное на восстановление механической прочности тела позвонка (ПВП). Пациентам 3а группы показано открытое вмешательство – декомпрессия нервных структур с интраоперационной ПВП.

Результаты лечения методом ПВП и ЛТ оценивались по следующим направлениям:

- 1) изменение рентгенологической и МР-картины гемангиомы;
- 2) контроль радикальности выполненной операции (для ПВП);
- 3) динамика клинических проявлений заболевания;
- 4) отсутствие или наличие осложнений.

Оценка результатов ПВП показала, что цемент в теле позвонка, по данным КТ, имеет высокоплотный сигнал, значительно превосходящий плотность костной ткани. При МРТ костный цемент в T1 и T2 ВИ характеризуется гипоинтенсивным сигналом. Тотальным считалось заполнение полости гемангиомы позвонка цементом на 80% и более. В 92,5% случаев (37 уровней) заполнение гемангиомы признано тотальным. Контрольные КТ и МРТ, выполненные через 6 мес и год после оперативного вмешательства, ни в одном случае не выявили продолженного роста гемангиомы, не обнаружили также признаков каких-либо местных реакций костной ткани на костный цемент.

При оценке результатов лучевой терапии установлено, что через 1 и 6 мес рентгенологическая картина гемангиомы позвонков не меняется в 94,8% случаев (55 больных). В 5,2% случаев (3 человека) при контрольном обследовании через 3–4 мес после лучевой терапии выявлены патологические компрессионные переломы тел позвонков, пораженных гемангиомами. Отличительным МР-признаком позвонков, подвергнутых облучению, стала адипозная инволюция костного мозга, наступающая в течение первых месяцев и выявленная в 43,1% случаев (25 человек). Это дает картину гиперинтенсивного сигнала в T1 и T2 ВИ от тел позвонков (в том числе от гемангиомы), попавших в зону облучения (рис. 11).

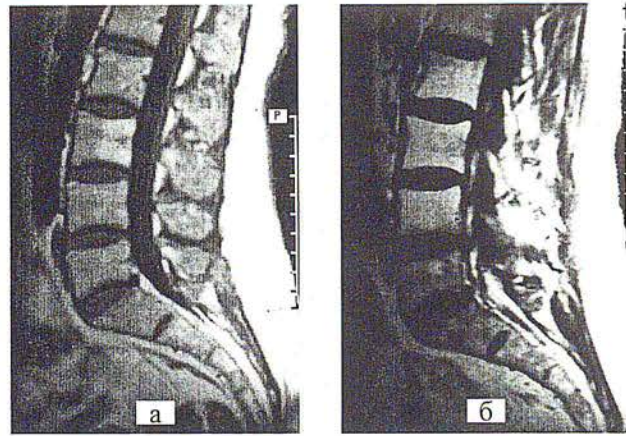


Рис. 11. Результат лучевой терапии гемангиомы LIII позвонка: а – до лечения, б – после лечения

К концу первой недели после выполненной ПВП 23 пациента (69,7%) отметили уменьшение интенсивности локального болевого синдрома на 30–33,9% (по шкале J.R. Gaughen и Оригинальной шкале ВмедА соответственно). 7 из 10 пациентов (30,3%), уровень болей у которых остался прежним, обратили внимание на изменение характера боли. В особенности регрессировали ощущения жжения, «распираания» в спине в проекции пораженного позвонка. Усиление болевого синдрома и незначительное нарастание неврологического дефицита после ПВП отмечено в 1 наблюдении (3%). 19 пациентов (57,6%) вслед за регрессом боли отметили расширение режима двигательной активности позвоночника, большую переносимость статических физических нагрузок. 20 пациентов (60,6%) продолжали периодический прием нестероидных противовоспалительных средств. В 7 случаях (21,2%) больные отказались от дальнейшего приема анальгетиков. В постоянном приеме обезболивающих средств нуждались 5 больных (15,1%).

К концу первого месяца после операции положительный эффект, в плане регресса боли, отмечился у 18 больных (54,5%), средний балльный показатель снизился до 2,8 по шкале J. R. Gaughen (на 47,2% в сравнении с дооперационным уровнем) и до 1,5 по шкале ВмедА (на 50% в сравнении с дооперационным уровнем боли), соответствуя, таким образом, уровню незначительной степени выраженности боли. Также отмечена тенденция к расширению двигательной активности (14 человек, 42,4%), уменьшению зависимости от обезболивающих препаратов (17 пациентов, 51,5%, не нуждались в анальгетиках). Радикулярный синдром, имевший место у 8 пациентов (24,2%) 1-й группы, через месяц после ПВП регрессировал полностью у 3 больных, частично у 1 пациента.

По итогам контрольной оценки эффективности ПВП через 6 мес после операции установлен положительный результат в виде уменьшения интенсив-

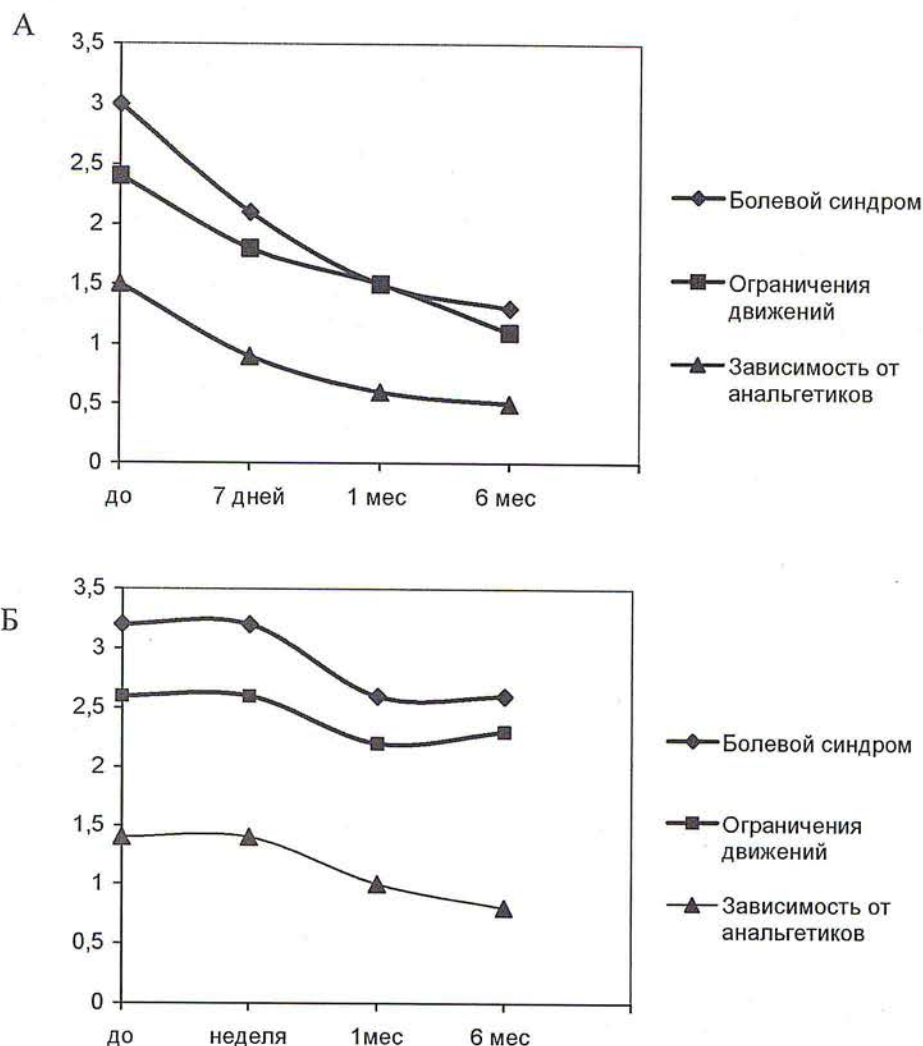


Рис. 12. Динамика средних балльных значений показателей болевого синдрома, ограничений двигательной активности и зависимости от анальгетиков у пациентов: А – I группы, Б – II группы (с использованием Оригинальной шкалы ВМедА)

ности болевого синдрома на 34,4–77,8% (в среднем на 56,7% по шкале ВМедА и на 52,8% по шкале J. R. Gaughen) от исходного уровня у 75,7% пациентов (25 человек), увеличения двигательной активности и резистентности к более тяжелым статическим нагрузкам на позвоночник – у 24 больных (72,7%). Неврологические расстройства (радикулярный син-



Рис. 13. Осложнение пункционной вертебропластики агрессивной гемангиомы в виде эпидурального распространения костного цемента

дром) регрессировали частично или полностью у 5 (62,5%) пациентов, 16 (48,5%) больных после проведенного лечения перестали нуждаться в обезболивающих препаратах (рис. 12).

Клинически значимое осложнение присутствовало у 1 пациента (3%), связанное с выходом костного цемента паравертебрально и в эпидуральное пространство (рис. 13). На фоне консервативной терапии корешковый синдром полностью регрессировал.

Через месяц после начала лучевой терапии отмечено уменьшение интенсивности локального болевого синдрома в среднем на 18,7–20% в 30 (51,7%) наблюдениях по шкале качества жизни ВМедА и в 33 (56,9%) – по шкале J.R. Gaughen. Случаев ухудшений после завершения курса облучения не зарегистрировано. У 25–28 больных (43,1–48,3%, по разным шкалам), выраженность болей оставалась на прежнем уровне, при этом 60,3% пациентов характеризовали ее как среднюю и временами интенсивную. Увеличение общей двигательной активности, объ-

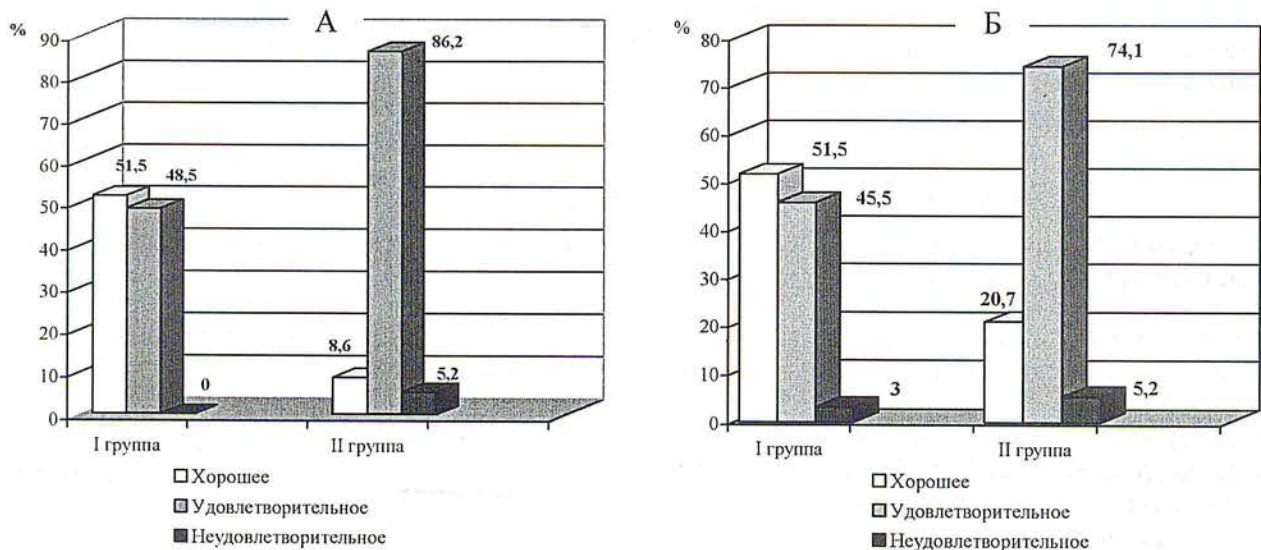


Рис. 14. Структура показателей качества жизни больных АГП I и II групп: А – через 1 мес, Б – через 6 мес от начала лечения (с использованием Оригинальной шкалы ВМедА)

ема движений позвоночника отметили 20 больных (34,6%). В остальных случаях (38 пациентов, 62,3%) сохранялись явления мышечно-тонического синдрома, низкая устойчивость к статическим нагрузкам. У 23 пациентов (39,6%) уменьшилась зависимость от нестероидных противовоспалительных средств.

По прошествии 6 мес после облучения существенных изменений по динамике балльных показателей критериев качества жизни больных не произошло. Эффективность лучевой терапии в плане уменьшения интенсивности локального болевого синдрома на 12,9–28,1% отмечена у 25 человек (43,1%). Двигательная активность пациентов II группы, ограниченная болевым и мышечно-тоническим синдромами, расширилась на 11,5% у 20 больных (34,5%), 35 пациентов (60,3%) перестали нуждаться в постоянном приеме анальгетических препаратов.

Корешковый синдром через 1 мес после проведенного курса лучевой терапии регрессировал у 4 пациентов (30%), а к 6-му мес – еще у 2 больных. В остальных случаях (6 больных, 50%) сохранялись периодические или постоянные корешковые боли и нарушения чувствительности, соответствующие уровню пораженного позвонка.

В 2 случаях (3,4%) на фоне проводимого лечения отмечены осложнения со стороны пищеварительного тракта, что явилось показанием для временного прекращения курса лучевой терапии. Потенциально возможные осложнения облучения в отдаленном периоде нами не оценивались.

Результаты лечения пациентов с АГП говорят о значительном перевесе доли пациентов с хорошим качеством жизни после ПВП (51,5%) по сравнению с группой, где применялась ЛТ (20,7%) (рис. 14). Причем если в первый месяц после лечения не от-

метилось существенной положительной динамики в клинической картине заболевания (в особенности после ПВП), то в последующем значительного улучшения не наступает.

Следовательно, об эффективности ПВП и ЛТ при АГП можно судить уже через месяц после проведенного лечения. В последующем ожидать существенных изменений, касающихся интенсивности боли в спине и связанных с нею рефлекторных мышечно-тонических реакций, бессмысленно.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальный алгоритм обследования больного с подозрением на гемангиому позвонка должен включать нейрохирургический осмотр, компьютерную томографию, спондилографию (на амбулаторном этапе), магнитно-резонансную томографию пораженного отдела позвоночника.

2. ПВП является более эффективным методом лечения АГП по сравнению с ЛТ. Данный метод способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома на 34,4–77,8% от исходного уровня у 75,7% больных, тогда как локальные боли после курса ЛТ регрессируют на 12,9–28,1% у 43,1% больных.

3. ПВП является малоинвазивной методикой с минимальным процентом осложнений, значительно сокращающей сроки пребывания больного в стационаре. Увеличение прочностных характеристик тел позвонков и нормализация венозной гемодинамики после ПВП способствуют не только регрессу боли, но и повышению двигательной активности и резистентности к тяжелым статическим нагрузкам на позвоночник уже на 1-й нед после операции.

4. Показанием для проведения пункционной вертебропластики является превышение пороговой суммы баллов (5 и более) по предложенной шкале критериев агрессивности гемангиомы.

Литература

1. Алборов Г. К. К вопросу клиники, диагностики и лечения первичных опухолей позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 1970.
2. Белоножко А. Г. Рентгенодиагностика опухолей позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1970.
3. Виноградова Т. П. Опухоли костей. М., 1973.
4. Зозуля Ю. А., Слынько Е. И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев, 2000.
5. Клиническая неврология: В 3 т. / Под ред. А. Н. Коновалова. М., 2004. Т. III. Ч. 2. С. 81–95.
6. Клионер И. Л. Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. М., 1962. 151 с.
7. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. М., 2006.
8. Краковский Н. И., Таранович В. А. Гемангиомы. М., 1974. 176 с.
9. Ланцман Ю. В., Адамян А. Т. Опухоли позвоночника (Клиника, диагностика, лечение). Томск, 1986. 138 с.
10. Лисовская Р. А. Сосудистые опухоли позвоночника и черепа в рентгеновском изображении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1964.
11. Педаченко Е. Г., Куцаев С. В. Пункционная вертебропластика. Киев, 2005. 520 с.
12. Практическая нейрохирургия: Рук-во для врачей / Под ред. Б. В. Гайдара. СПб., 2002. 648 с.
13. Соловко А. Ю. Гемангиомы. Киев, 1980. 92 с.
14. Bailey P., Buse P. C. Cavernous haemangioma of the vertebrae // J. Am. Med. Assoc. 1929. Vol. 92. P. 1748–1751.
15. Dagi T. F., Schmidek H. H. Vascular tumors of the spine / Sundaresan N., Schmidek H. H., Schiller A. L. Tumors of the spine: Diagnosis and Clinical Management. Philadelphia: WB Saunders, 1990. P. 181–191.
16. Deramond H., Darrasson R., Galibert P. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of aggressive spinal angiomas // *Rachis*. 1989. Vol. 1. P. 146–153.
17. Djindjian M., Nguyen J. R., Gaston A. Multiple vertebral hemangiomas with neurological signs // *J. Neurosurgery*. 1992. Vol. 76. P. 1025–1028.
18. Dorfman H. D., Steiner G. C., Jaffe H. L. Vascular tumors of bone // *Hum. Pathol.* 1971. Vol. 2. P. 349–376.
19. Galibert P., Deramond H., Rosat P. Note preliminaire sur le traitement des angiomes vertebraux par vertebroplastie acrylique percutanee // *Neurochirurgie*. 1987. Vol. 33. P. 166–168.
20. Hernigou P., Djindjian M., Ricolfi R. et al. Neuro-aggressive dorsal vertebral hemangioma and vertebrectomy. Apropos of 2 cases. Review of the literature // *Rev. Chin Orthop. Reparatrice. Appar. Mot.* 1994. Vol. 80. P. 542–550.
21. Inamasu J., Nichols T. A., Guiot B. H. Vertebral hemangioma symptomatic during pregnancy treated by posterior decompression, intraoperative vertebroplasty, and segmental fixation // *J. Spinal. Disord. Tech.* 2006. Aug. Vol. 19 (6). P. 451–454.
22. Laredo J. D., Reizine D., Bard M. et al. Vertebral hemangiomas: radiologic evaluation // *Radiology*. 1986. Vol. 161. P. 183–189.
23. Lee J. P., Wang A. D. J., Wai Y. Y., Ho Y. S. Spinal extradural cavernous hemangioma // *Surg. Neurol.* 1990. Vol. 34. P. 345–351.
24. Nicola N., Lins E. Vertebral hemangioma: retrograde embolization – stabilization with methyl methacrylate // *Surg. Neurol.* 1987. Vol. 27. P. 481–486.
25. Perman E. Hemangioma in spinal column // *Acta Chir. Scandinav.* 1927. Vol. 61. P. 91.
26. Picard L., Bracard S., Roland J. et al. Embolization of vertebral hemangioma: technic, indications, results // *Neurochirurgie*. 1989. Vol. 35. P. 289–293.
27. Rades D., Bajrovic A., Alberti W., Rudat V. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Jan. Vol. 55 (1). P. 178–181.
28. Raco A., Ciappetta P., Arrico M. et al. Vertebral hemangiomas with cord compression: the role of embolization in five cases // *Surg. Neurol.* 1990. Vol. 34. P. 164–168.
29. Schmorl G., Junghanns H. *The Human Spine in Health and Disease*. New York, 1965. P. 325–327.
30. Topfer D. I. Uber ein infiltrierend wachsendes Hamangiom der Haut und multiple Kapillarektasien der Haut und inneren Organe: Zur Kenntnis der Wirbelangiome // *Frankf. Z. Pathol.* 1928. Vol. 36. P. 337–345.
31. Virchow R. *Die krankhaften Geschwulste*. Berlin, 1867. P. 306–496.

Представлена академиком РАМН В. А. Нагорным

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

Член-корреспондент РАМН **ОДИНАК М. М., ЛОБЗИН В. Ю.,
ЕМЕЛИН А. Ю., ЛУПИНА Н. А.**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 115–122. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194175, ул. Академика Лебедева, 6.

В работе приведены результаты собственных исследований церебрального кровотока и когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией. Показаны основные варианты нарушения гемодинамики в экстра- и интракраниальных артериях, а также интеллектуально-мнестические расстройства у таких пациентов.

Ключевые слова: сосудистая деменция, церебральная гемодинамика, когнитивные нарушения, доплерография, дуплексное сканирование.

Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 115–122. Military Medical Academy, St. Petersburg.

The article offers own research results concerning cerebral blood flow and cognitive functions in patients with vascular dementia. The main characters of hemodynamic disorders in extra-/intracranial arteries and cognitive dysfunctions were shown.

Key words: vascular dementia, cerebral hemodynamics, Doppler flowmetry, duplex sonography.

В последние годы проблема когнитивных нарушений во всем мире приобрела большое медицинское и социально-экономическое значение в связи с постоянно возрастающими показателями распространенности деменции, частоты инвалидизации и смертности таких больных [2, 4, 5, 6]. Большинство специалистов в качестве основных причин, приводящих к развитию деменции, признают болезнь Альцгеймера и цереброваскулярная патология. Более того, в некоторых странах, в том числе и в России, заболеваемость сосудистой деменцией выше нейродегенеративной патологии и достигает, по различным данным, 25–50% среди всех возможных причин интеллектуально-мнестических расстройств [16, 13, 18, 27, 8, 26].

В структуре сосудистой деменции выделяют разнообразные варианты цереброваскулярного поражения, но в то же время наиболее частыми ее причинами являются множественные корковые и подкорковые инфаркты и болезнь Бинсвангера. Одной из ведущих причин, приводящих к развитию инфарктов, является атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий мозга. Доминирующая теория атеросклероза подразумевает преимущественно фокальные изменения внутренней оболочки кровеносных сосудов с формированием области поражения в виде бляшек [9]. Вместе с интимой последовательно повреждаются эластическая и мышечная ткани сосуда, что сопровождается постепенной утратой клеточных элементов, компенсаторной гиперплазией и

стенозированием просвета артерии формирующейся атеросклеротической бляшкой.

Тем не менее, при попытке подтверждения атероматозной (ангиогенной) причины недостаточности кровоснабжения мозга у больных с развернутой клиникой дисциркуляторной энцефалопатии на фоне выраженных нарушений липидного обмена, с артериальной гипертензией или без нее, ангионеврологи и специалисты лучевой диагностики сталкиваются с тем, что крайне редко (менее 35%) удается верифицировать гемодинамически значимое стенозирующее поражение сонных артерий и их ветвей. А в тех случаях, когда фокальное поражение сосудистой стенки магистральной артерии доказано, очень часто остаточный просвет сосуда имеет значительные размеры и не сопровождается достоверным изменением градиента перфузии в дистальном сегменте.

Это позволило предположить, что атеросклероз, связанный с окклюзионно-стенозирующим поражением сонных артерий, может быть частным вариантом поражения ветвей дуги аорты (магистральных артерий головы), а ведущим звеном патогенеза ишемических изменений головного мозга при патологии экстракраниальных артерий мозга является церебральная дегенеративно-дилатационная артериопатия [10].

В верификации сосудистого характера когнитивных нарушений наиболее важное значение имеют методы структурной нейровизуализации, в то же время ультразвуковая диагностика способна дать ин-

формацию о причине нарушений церебральной гемодинамики, что особенно важно с учетом характера поражения магистральных артерий. В связи с этим целесообразно использовать методы исследования не только интра-, но и экстракраниальных отделов сосудов, такие, как ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование.

Использование метода транскраниальной доплерографии позволяет оценивать скорость мозгового кровотока, церебральную вазомоторную реактивность, выявлять признаки окклюзирующего или стенозирующего процесса. Неинвазивность, простота и доступность метода обуславливают его широкое использование в клинической практике, однако чувствительность и специфичность доплерографии в диагностике сосудистых когнитивных нарушений остаются недостаточно значимыми.

Убедительных данных о том, что изменения показателей ультразвуковой доплерографии у больных с сосудистой деменцией имеют специфический характер на сегодняшний день не получено. В то же время показано, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, по мере усугубления проявлений цереброваскулярной недостаточности и формирования когнитивных нарушений, значительно снижается линейная скорость кровотока как в каротидном, так и в вертебрально-базилярном бассейнах. По мере прогрессирования сосудистой недостаточности изменения гемодинамики становятся диффузными с вовлечением всех экстра- и интракраниальных сосудов. Повреждение церебральной ауторегуляции, выявленное при использовании транскраниальной ультразвуковой доплерографии, у пациентов с сосудистой деменцией показано многими исследователями. Однако в большинстве работ нет четких указаний на особенности изменений кровотока при различных вариантах цереброваскулярного повреждения у больных с деменцией [21, 22, 29].

Наибольшие изменения мозгового кровотока, по данным доплерографии, получены при обследовании пациентов с мультиинфарктной деменцией. Ries F. с соавт. (1993) [25] проводили исследование гемодинамических параметров у пациентов с сосудистой деменцией и деменцией альцгеймеровского типа. Показатели среднего и диастолического кровотока были значительно ниже у больных с мультиинфарктной деменцией по сравнению с пациентами, страдающими болезнью Альцгеймера, и контрольной группой. Возможность использования транскраниальной доплерографии в дифференциальной диагностике различных типов деменций показана и другими исследователями. По данным Provinciali L. et al. (1990) [24], во время проведения пробы с гипервентиляцией индексы пульсации были выше, а уменьшение скорости кровотока – более выраженным у всех пациентов

с деменцией по сравнению с контрольной группой. Скорость кровотока в покое и вазомоторный ответ на гиперкапнию были ниже у пациентов с мультиинфарктной деменцией по сравнению с пациентами с болезнью Альцгеймера.

Изучение церебральной реактивности задних мозговых артерий при проведении зрительной стимуляции показало значимые различия в ответах у пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. Так, у пациентов с болезнью Альцгеймера увеличение церебральной реактивности в среднем составило $38 \pm 2,2\%$, у лиц контрольной группы – $35 \pm 1,8\%$, у пациентов с сосудистой деменцией – $26 \pm 2,1\%$ и $24 \pm 2,6\%$ соответственно с левой и правой стороны [11]. В ряде исследований получены результаты, свидетельствующие о взаимосвязи нарушений церебральной гемодинамики и степени изменений белого вещества у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами [12, 29]. Bakker S. с соавт. (1999) [12] изучали соотношение показателей гемодинамики, полученных с помощью транскраниальной доплерографии, и степень поражения белого вещества. Была показана обратная зависимость повреждений глубокого субкортикального и перивентрикулярного белого вещества и церебральной вазомоторной реактивности. Наиболее тесная зависимость обнаружена между степенью повреждения вазомоторной реактивности и выраженностью изменений перивентрикулярного белого вещества, локализованного у стенок боковых желудочков. При этом не было выявлено ассоциации повреждений белого вещества у передних и задних рогов боковых желудочков, что, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения.

Использование дуплексного сканирования магистральных артерий головы при артериальной гипертензии, атеросклерозе, остеохондрозе шейного отдела позвоночника практически во всех случаях выявляет развившиеся деформации, прежде всего сонных и позвоночных артерий: перегибы, извитости, петли, которые при повышении артериального давления могут проявлять себя подобно стенозам, вызывая локальные нарушения гемодинамики в дистальном русле [7]. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных особенностям гемодинамики при деменциях, в литературе отсутствуют данные о таких нарушениях при различной степени выраженности когнитивных расстройств. В то же время известно, что выраженность интеллектуально-мнестического дефицита прогрессирует по мере увеличения сосудистого поражения мозга.

Целью нашего исследования явилась оценка изменений церебральных артерий и гемодинамики и сопоставление полученных показателей с результатами оценки когнитивных функций по данным нейропсихологического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 118 пациентов (85 мужчин и 33 женщины) в возрасте 44–80 лет (средний возраст $65,3 \pm 10,7$ года) с наличием деменции, верифицированной по критериям DSM-IV. У 107 больных была диагностирована сосудистая деменция по критериям NINDS-AIREN, у 11 – смешанная сосудисто-атрофическая деменция. Контрольную группу составили 12 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии и когнитивными нарушениями без признаков деменции. Исследование церебральной гемодинамики проводилось с помощью ультразвуковой доплерографии на аппарате «Сономед-325» («Спектрмед», Россия) и дуплексного сканирования. Ультразвуковое дуплексное сканирование проводилось с использованием аппаратов «Sonoline Elegra» («Siemens», Германия) и «Сономед-400» («Спектрмед», Россия) со стандартными датчиками 7,5 МГц в режимах с цветным картированием потока и энергетического доплеровского сигнала.

Нейропсихологическое обследование проводилось с использованием методик, направленных на комплексное изучение состояния высших корковых функций, и включало: краткое исследование психического статуса MMSE [15], батарею тестов для оценки лобной дисфункции FAB (БЛД) [014], оцен-

ку тяжести деменции по шкале деменции Маттиса (ШМ) [23], тест «5 слов», тест «10 слов» [031], тест рисования часов [029], Бостонский тест называния рисунков [19] и тест символично-цифрового замещения [28]. Таким образом, учитывались изменения всех интеллектуально-мнестических функций, включая кратковременную и отсроченную зрительную и вербальную память, внимание, мышление, речь, праксис, гнозис, регуляторные и зрительно-пространственные функции. Результаты оценки когнитивных функций представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.00. Сопоставление полученных результатов производилось с помощью непараметрических методов анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью современных ультразвуковых методов были установлены особенности патологических изменений магистральных артерий головы у больных с различными вариантами сосудистой деменции (табл. 2).

Таблица 1

Результаты нейропсихологического исследования пациентов с сосудистой деменцией различного генеза

Методики	Постинсультная деменция (n=63)	Деменция с безинсультным течением (n=44)	Смешанная деменция (n=11)	Контрольная группа (n=12)
Шкала Маттиса	115,6±16,62*	114,0±24,13*	101,5±19,58*	134,5±2,19
Память по ШМ	17,9±3,83*	17,4±5,99	9,8±2,93*	22,4±1,12
Внимание по ШМ	33,3±3,26	34,2±3,74	34,2±2,48	34,2±0,76
MMSE	21,8±4,05*	21,9±4,88*	17,9±2,52*	26,5±0,50
FAB	12,3±3,41*	12,4±3,42	12,0±3,29	16,2±0,4
Тест рисования часов	7,1±2,36	7,3±2,33	6,0±2,31	8,4±0,98
Тест «10 слов» (1 воспроизведение)	4,1±0,71	3,1±1,41	1,7±0,58*	4,8±0,73
Тест «10 слов» (отсроченное воспроизведение)	6,9±0,86	7,6±1,96	4,0±0,65*	7,8±0,60

Примечание. * Различия по сравнению с контрольной группой достоверны с $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Частота встречаемости различных патологических изменений экстракраниальных отделов каротидных артерий у пациентов с различными формами сосудистой деменции

Характер патологических изменений	Локализация изменений	Частота встречаемости патологических изменений, %		
		У больных с постинсультной деменцией (n=63)	У больных с деменцией с безинсультным течением (n=44)	У больных со смешанной деменцией (n=11)
Атеросклеротические бляшки	Правая ОСА	43,94	57,69	42,86
	Левая ОСА	41,03	38,46	28,57
	Правая ВСА	38,47	53,85	28,59
	Левая ВСА	33,33	34,62	28,57
Извитости и деформации	Правая ВСА	12,82	11,53	0
	Левая ВСА	20,51	15,38	0

При сравнении нозологических групп пациентов с различными вариантами течения сосудистой деменции было установлено, что атеросклеротические бляшки в правой общей сонной артерии (ОСА) отмечались у 43,94% больных с постинсультной деменцией, у 57,69% лиц с безинсультным течением и у 42,86% обследованных со смешанной сосудисто-атрофической деменцией.

При этом в левой ОСА бляшки обнаруживались у 41,03% больных с постинсультной деменцией, у 38,46% с безинсультным течением и у 28,59% со смешанной деменцией.

Во внутренних сонных артериях (ВСА) частота встречаемости атеросклеротических изменений была похожей. Так, атеросклеротические бляшки в правой ВСА были у 38,47% больных с постинсультным типом, у 53,86% с безинсультным течением и у 28,59% больных со смешанной деменцией. В левой ВСА у больных с постинсультной деменцией атеросклеротические бляшки регистрировались в 33,33% наблюдений, при безинсультном течении – в 34,62%, со смешанной деменцией – в 28,57%.

Извитости правой ВСА были отмечены у 12,82% лиц с постинсультной деменцией, при этом у 5,12% наблюдали гемодинамически «значимые», а у 7,69% – гемодинамически «незначимые» деформационные изменения. В группе пациентов с безинсультной сосудистой деменцией извитости правой ВСА наблюдались у 11,53% обследованных, при этом все они характеризовались как «незначимые» для гемодинамики.

В левой ВСА извитости были обнаружены у 20,51% обследованных больных с постинсультной сосудистой деменцией («значимые» – у 15,38%, «незначимые» – у 3,85%) и у 15,38% пациентов с безинсультной деменцией («значимые» – 11,54%, «незначимые» – 3,85%). В группе больных со смешанной деменцией извитостей ВСА не наблюдали.

Таким образом, для больных с безинсультным типом течения сосудистой деменции были более свойственны признаки локального атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. При этом такие явления чаще локализовались в правых общей и внутренней сонной артериях.

При анализе изменений в позвоночных артериях у пациентов с различными вариантами клинического течения сосудистой деменции было показано, что 26,92% больных с безинсультным ее течением имели стенозы правой позвоночной артерии (ПА), в то время как среди лиц, перенесших ОНМК, такие изменения были отмечены только у 10,26%. Стенотические изменения в левой ПА носили схожий характер и при безинсультной деменции выявлялись у 44,52% больных, в то время как у лиц, перенесших

инсульты, их частота была значительно реже и составила 14,39%.

Как известно, в патогенезе хронических форм цереброваскулярной недостаточности важное значение имеет состояние коллатерального кровоснабжения головного мозга, и в частности состояние Виллизиевого круга.

При сосудистой деменции аномалии Виллизиевого круга регистрировались у 19,72% больных. Изменения цереброваскулярной реактивности в каротидном бассейне были отмечены у 30,99% пациентов, в вертебрально-базилярном – у 43,66%. Признаки диффузного атеросклеротического поражения церебральных сосудов наблюдали у всех обследованных больных с сосудистой деменцией. Локальное стенозирование встречалось реже, в 40,84% исследований, при этом оно чаще наблюдалось у пациентов, перенесших инсульты, – в 52,27% случаев, в то время как при безинсультном течении – только у 36,67% больных.

При исследовании патологических изменений в каротидном бассейне представляло особый интерес изучение соотношения гемодинамически «значимых» (с изменением диаметра просвета сосуда более чем на 60%) и «незначимых» нарушений кровотока, а также их влияния на когнитивные нарушения, что особенно важно для пациентов с безинсультным течением сосудистой деменции.

При этом в группах пациентов с наличием патологических извитостей и деформаций каротидных артерий отдельно регистрировали частоту гемодинамически «значимых» и «незначимых» изменений. У больных с постинсультной деменцией с наличием извитостей правой ВСА (12,82%) изменения, оказывающие влияние на гемодинамику, наблюдали в 5,12% случаев, 7,69% они оказались «незначимыми». Все выявленные патологические извитости ПВСА у пациентов с безинсультным течением сосудистой деменции (11,53%) были «незначимыми», а при смешанной деменции такие изменения вообще не наблюдались.

Патологические извитости и деформации левой ВСА среди больных с постинсультной деменцией регистрировали у 20,51% пациентов. При этом у 15,38% из них эти изменения были «значимыми», а у остальных 2,56% их можно было рассматривать как не оказывающие влияния на церебральный кровоток. У аналогичной группы лиц с безинсультным течением сосудистой деменции из 15,38% зарегистрированных извитостей и деформаций 11,54% оказались «значимыми» и 3,85% – незначимыми, а у пациентов со смешанной деменцией таких изменений в этом сосудистом бассейне также не наблюдали.

В ходе исследования было установлено, что ухудшение гемодинамики в бассейне кровоснабжения

правой ВСА сопровождалось снижением результатов по тесту символьно-цифрового замещения, что подтверждалось наличием средней силы отрицательной корреляционной связи с $r = -0,56$ (при $p < 0,01$).

Стенотические процессы правой ПА сопутствовали ухудшению концентрации внимания, а левой ПА – концептуализации. Однако эти изменения, хоть и были достоверны, но характеризовались слабой корреляционной связью ($r = -0,31$ при $p < 0,02$ и $r = -0,35$ при $p < 0,05$ соответственно). Патологические дилатационные изменения в каротидных артериях приводили к достоверному снижению внимания по шкале Маттиса до $25,41 \pm 2,93$ (в то время как при их отсутствии – $33,08 \pm 0,78$; $p < 0,01$).

Асимметрии линейной скорости кровотока, по данным УЗДГ, также коррелировали с определенными интеллектуально-мнестическими нарушениями. Так, гиперкинетический тип кровотока в правой ВСА характеризовался достоверным снижением у таких пациентов динамического праксиса по шкале БЛД до $1,36 \pm 0,17$ (при отсутствии изменений – $2,09 \pm 0,23$; $p < 0,05$), а также ухудшением результатов символьно-цифрового теста до $17,71 \pm 3,26$ (при отсутствии изменений – $27,57 \pm 2,68$; $p < 0,05$).

Представляло безусловный интерес изучение влияния атеросклеротических бляшек различного размера на церебральный кровоток и, как следствие, на когнитивные функции. С этой целью группы исследуемых больных были разделены на лиц с наличием крупных атеросклеротических бляшек в просвете церебральных артерий, стенозирующих сосудов более чем на 60% и являющихся гемодинамически «значимыми», а также на лиц с бляшками меньшего размера идентичной локализации, являющихся гемодинамически «незначимыми», соответственно.

Проведенный анализ результатов нейропсихологического исследования группы пациентов с крупными атеросклеротическими бляшками в бассейне правой ОСА позволил установить, что такие изменения достоверно приводили к снижению результатов теста БЛД до $11,45 \pm 0,59$, в то время как при их отсутствии результат теста составил $13,18 \pm 0,47$ ($p < 0,05$). Аналогичные изменения в бассейне кровоснабжения левой ОСА сопровождалось нарушением ориентировки (по MMSE) до $6,05 \pm 0,61$ (при отсутствии изменений – $8,02 \pm 0,22$; $p < 0,01$).

Безусловно, более важное влияние на церебральную гемодинамику оказывают атеросклеротические изменения во внутренних сонных артериях. Наличие крупных атеросклеротических бляшек в просвете правой ВСА было зарегистрировано у 26 пациентов, в левой ВСА их наблюдали у 19 больных. Такие изменения существенно ухудшали состояние когнитивных функций. У больных с сосудистой деменцией при наличии в просвете ВСА гемодина-

мически «значимых» атеросклеротических бляшек были достоверно снижены результаты оценки когнитивных функций по комплексным шкалам MMSE и БЛД. При локализации патологических изменений в правой ВСА наблюдали уменьшение общего балла по MMSE до $20,04 \pm 0,90$ (при отсутствии изменений – $22,56 \pm 0,62$; $p < 0,05$) и по БЛД до $11,00 \pm 0,66$ (при отсутствии изменений – $13,20 \pm 0,47$; $p < 0,01$). Схожие изменения в левой ВСА сопровождалось ухудшением результатов по MMSE до $19,74 \pm 1,37$ (при отсутствии изменений – $22,18 \pm 0,49$; $p < 0,05$) и по БЛД до $10,89 \pm 0,86$ (при отсутствии изменений – $12,80 \pm 0,35$; $p < 0,05$).

Таким образом, гемодинамически «значимое» стенозирование крупных церебральных сосудов приводит к ухудшению когнитивных функций. Кроме того, нарушения гемодинамики в бассейне кровоснабжения левой ВСА более существенно сказываются на состоянии интеллектуально-мнестических показателей.

При стенозировании левой ВСА отмечали достоверное ухудшение выполнения заданий по комплексной шкале деменции Маттиса до $99,73 \pm 6,04$ (при отсутствии стенозов – $116,52 \pm 2,93$; $p < 0,05$). При этом наиболее выражено у таких пациентов страдала активность – $22,63 \pm 3,26$ (при отсутствии стенозов – $29,35 \pm 1,44$; $p < 0,05$) и концептуализация – $26,00 \pm 1,78$ (при отсутствии стенозов $32,00 \pm 1,16$; $p < 0,05$). При более детальном изучении результатов выполнения нейропсихологических методик было установлено, что у пациентов со стенозированием правой ВСА ухудшалась кратковременная вербальная память (по результатам отсроченного воспроизведения в тесте «10 слов» – $5,00 \pm 1,32$, в то время как при отсутствии стенотических изменений этот показатель составил $7,64 \pm 0,51$; $p < 0,05$) и замедлялось мышление (по тесту символьно-цифрового замещения – $20,00 \pm 2,54$, при отсутствии изменений – $29,20 \pm 2,66$, $p < 0,05$). В то же время при наличии стенотических процессов в левой ВСА отмечали достоверное ухудшение результатов выполнения теста рисования часов (до $5,93 \pm 0,57$, при отсутствии стенозов – $7,38 \pm 0,33$; $p < 0,05$), что характеризовало наличие у таких больных зрительно-пространственных нарушений.

В ходе исследования представляло интерес изучение влияния гемодинамически значимых извитостей крупных церебральных артерий на состояние когнитивных функций. Такие изменения правой ВСА были отмечены у 8 пациентов, левой ВСА – у 11. Достоверных отличий в структуре интеллектуально-мнестических нарушений у таких пациентов выявлено не было.

Значение атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, в том числе и «асимптомных» атеросклеротических бляшек, в генезе ин-

сультата подтверждено многими авторами [01, 3, 18, 20]. В то же время одной из наиболее частых форм сосудистой деменции является вариант с ее безинсультным течением, что связано, как правило, с поражением белого вещества мозга вследствие длительной неконтролируемой артериальной гипертензии. В связи с этим была предпринята попытка анализа влияния поражений крупных церебральных сосудов на состояние интеллектуально-мнестических функций при безинсультном течении сосудистой деменции.

У таких больных с наличием крупных атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет сосуда более чем на 60%, во внутренних каротидных артериях наблюдали достоверное ухудшение результатов по шкале БЛД: в правой ВСА – до $10,23 \pm 1,03$ (при отсутствии бляшек – $13,55 \pm 0,64$; $p < 0,05$), в левой ВСА – до $9,50 \pm 1,27$ (при отсутствии бляшек – $12,88 \pm 0,72$; $p < 0,05$). Выявленные нарушения лобных функций подтверждали наличие феномена «разобщения», являющегося ведущим в патогенезе сосудистой деменции. Тем не менее, гемодинамические изменения право- и левосторонней локализации сопровождалось различными нарушениями в структуре методики БЛД. Крупные атеросклеротические бляшки в бассейне правой ВСА приводили к нарушению динамического праксиса ($1,15 \pm 0,27$, при их отсутствии – $2,18 \pm 0,26$; $p < 0,05$) и простой реакции выбора, характеризующей концентрацию внимания ($2,08 \pm 0,29$, при отсутствии бляшек – $2,91 \pm 0,09$; $p < 0,02$). В то время как аналогичные изменения в левой ВСА сопровождалось нарушением ориентировки во времени и месте ($4,75 \pm 1,09$; при отсутствии изменений – $8,25 \pm 0,41$; $p < 0,01$).

Интересным оказался тот факт, что наличие гемодинамически значимых извитостей ВСА у больных с безинсультным течением сосудистой деменции не влияло на состояние когнитивных функций.

Нарушение кровоснабжения мозга в вертебрально-базилярном сосудистом бассейне также не сопровождалось достоверным изменением интеллектуально-мнестических показателей. Безусловный интерес представляло изучение роли гемодинамически «незначимых» стенозов атеросклеротическими бляшками каротидных артерий в манифестации и развитии когнитивных расстройств при безинсультном течении деменции. Выявленные интеллектуально-мнестические расстройства могли быть следствием структурно-функциональных изменений определенных зон мозга вследствие хронической гипоперфузии.

При гемодинамически «незначимых» стенозах правой ОСА достоверных изменений когнитивных функций выявить не удалось. В то же время при идентичных изменениях в левой ОСА отмечали ухудшение ориентировки во времени и месте ($6,50 \pm 0,56$, MMSE, при отсутствии изменений – $8,02 \pm 0,22$; $p < 0,01$).

При исследовании ВСА гемодинамически «незначимые» стенозы также вызывали достоверное ухудшение когнитивных функций, оказывая в целом достаточно существенное влияние на их состояние, что подтверждалось изменением по целому ряду комплексных шкал: MMSE, БЛД и шкале Маттиса.

В частности, при локализации гемодинамически «незначимых» атеросклеротических бляшек в правой ВСА наблюдали снижение общего балла по MMSE до $19,48 \pm 1,03$ (при отсутствии изменений – $22,56 \pm 0,92$; $p < 0,01$), по БЛД до $10,87 \pm 0,66$ (при отсутствии бляшек – $13,20 \pm 0,46$; $p < 0,01$). Схожие атеросклеротические процессы в левой ВСА сопровождалось ухудшением выполнения заданий по шкале Маттиса до $94,67 \pm 9,69$ (при отсутствии изменений – $116,52 \pm 2,92$; $p < 0,05$).

Другие важные различия в структуре ухудшения когнитивных функций представлены в табл. 3. При изучении группы больных с гемодинамически «незначимыми» извитостями ВСА достоверных отличий в результатах оценки когнитивных функций выявлено не было.

Таким образом, в результате проведенного комплексного нейропсихологического и ультразвукового исследования было установлено, что стенотические процессы в крупных церебральных сосудах оказывают влияние на когнитивные функции. При любых вариантах течения сосудистой деменции атеросклеротические бляшки в просвете внутренних сонных артерий, по-видимому вследствие хронической гипоперфузии, приводили к ухудшению большинства интеллектуально-мнестических показателей. При этом стенозы правой внутренней сонной артерии сопровождалось нарушением памяти и внимания, левой – снижением активности, ухудшением способности к концептуализации и зрительно-пространственными расстройствами.

При наиболее частом варианте течения сосудистой деменции – безинсультном – даже гемодинамически «незначимые» стенозы атеросклеротическими бляшками внутренних сонных артерий существенно ухудшали почти все мнестические функции. При этом такие изменения правосторонней локализации сопровождалось ухудшением всех видов речи, внимания и динамического праксиса, а аналогичные изменения в левой внутренней сонной артерии были сопряжены с нарушением ориентировки, снижением активности, конструктивного праксиса и зрительно-пространственными расстройствами. Патологические изменения в мелких церебральных сосудах, являющиеся патогенетической основой безинсультной деменции, сопровождаются значительным снижением линейной скорости кровотока в большинстве мозговых артерий при транскраниальной доплерографии.

Нарушения мнестических функций при гемодинамически «незначимых» стенозах ВСА атеросклеротическими бляшками у пациентов с безинсультным течением сосудистой деменции

Правая ВСА			Левая ВСА		
Когнитивные функции (методика)	Группа со стенозами	Группа сравнения	Когнитивные функции (методика)	Группа со стенозами	Группа сравнения
Речь (MMSE)	5,83±0,29*	6,78±0,29	Активность (шкала Маттиса)	20,78±3,63**	29,35±1,43
Динамический праксис (БЛД)	1,43±0,20**	2,05±0,15	Конструктивный праксис (шкала Маттиса)	2,55±0,67**	4,56±0,41
			Концептуализация (шкала Маттиса)	24,11±3,48***	32,00±1,15
			Звуковые ассоциации (БЛД)	0,92±0,18***	1,74±0,14
			Зрительно-пространственное восприятие (тест рисования часов)	5,64±0,33*	7,38±0,87

Примечание. Различия с группой сравнения достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ результатов исследования позволяет сделать вывод, что стенозические изменения в магистральных артериях головы различной локализации сопровождаются нарушениями различных когнитивных функций. При этом даже гемодинамически «незначимые» стенозы существенно влияют на состояние памяти, внимания, мышления и других когнитивных функций.

Более детальное изучение гемодинамики головного мозга в сочетании с комплексным исследованием интеллектуально-мнестических функций у пациентов с сосудистой деменцией может значительно улучшить диагностику, предопределить лечение, повысить точность прогноза течения заболевания. Все это, в свою очередь, открывает возможности для улучшения качества жизни лиц с этой инвалидизирующей патологией, а в отдаленной перспективе – установления локализации определенных зон головного мозга, связанных с теми или иными когнитивными функциями.

Литература

1. Верецагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2003. № 9. С. 8–10.
2. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. 337 с.
3. Гулевская Т. С., Моргунов В. А., Верецагин Н. В. и др. «Симптомные» и «асимптомные» атеросклеротические бляшки внутренних сонных артерий (исследование биоптатов, полученных при операции каротидной эндартерэктомии) // Неврол. журн. 1999. № 2. С. 12–17.
4. Дамулин И. В., Левин О. С., Яхно Н. Н. Болезнь Альцгеймера: клиничко-МРТ-исследование // Неврол. журн. 1999. № 2. С. 34–38.
5. Левин О. С., Дамулин И. В. Диффузные изменения белого вещества [лейкоареоз] и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогеронтологии / под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. М.: ММА, 1995. С. 189–231.
6. Левин О. С., Усольцева Н. И., Юнищенко Н. А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению // Трудный пациент. 2007. № 8. Т. 5. С. 29–36.
7. Лелюк С. Э., Лелюк В. Г. Основные принципы дуплексного сканирования магистральных артерий. Клинич. лекция // Ультразвук. диагн. 1995. № 3. С. 65–77.
8. Медведев А. В. Сосудистая деменция // Рус. мед. журн. 1998. Т. 1. № 4. С. 20–23.
9. Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // Вестн. РАМН. 2004. № 7. С. 3–10.
10. Одинак М. М., Гайкова О. Н., Вознюк И. А. и др. Церебральная дегенеративно-дилатационная артериопатия // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2005. Т. 14. № 2. С. 14–18.
11. Asil T., Uzuner N. Differentiation of vascular dementia and alzheimer disease. A functional transcranial doppler ultrasonographic study // J. Ultrasound Med. 2005. № 24. P. 1065–1070.
12. Bakker S., de Leeuw F.-E., de Groot J.C. et al. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly // Neurology. 1999. № 52. P. 578.37.
13. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy: the ILSA Study // J. Amer. Geriatr. Soc. 2002. Vol. 50. P. 41–48.
14. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB A frontal assessment battery at bedside // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1621–1626.
15. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. of Psychiatric Res. 1975. Vol. 12. P. 189–198.

16. *Geldmacher D. S.* Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 9. № 2. P. 114–121.
17. *Halliday A., Mansfield A., Marro J.* et al. (ACST collaborative group). Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1491–1502.
18. *Hebert R., Lindsay J., Verreault R.* et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the canadian study of health and aging // *Stroke*. 2000. Vol. 31. P. 1487–1493.
19. *Kaplan E. F., Goodglass H., Weintraub S.* Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
20. *Leclerc X., Gauvrit J., Meder J.* et al. A critical appraisal of diagnostic imaging techniques in asymptomatic carotid stenosis // *Ann. Cardiol. Angiol.* 2004. Vol. 53. P. 4–11.
21. *Maeda H., Matsumoto M., Handa N.* et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial doppler method // *Stroke*. 1993. № 24. P. 670–675.
22. *Marcos A., Egido J. A., Barquero M.* et al. Full range of vasodilatation tested by transcranial doppler in the differential diagnosis of vascular and Alzheimer types of dementia // *Cerebrovasc. dis.* 1997. № 7. P. 14–18.
23. *Mattis S.* Dementia Rating Scale (DRS). Odessa, Fla: Psychological assessment resources, 1988.
24. *Provinciali L., Minciotti P., Ceravolo G.* et al. Transcranial doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia // *Eur. Neurol.* 1990. № 30. P. 98–103.
25. *Ries F., Horn R., Hillekamp J.* et al. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters // *Stroke*. 1993. № 24. P. 228–235.
26. *Roman G. C., Sachdev P., Royall D. R.* et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // *J. of the Neurol. Sci.* 2004. № 226. P. 81–87.
27. *Ruitenbergh A., Ott A., van Swieten J. C.* et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? // *Neurobiol. Aging*. 2001. Vol. 22. P. 575–580.
28. *Smith A.* Symbol-digit modalities test (SDMT) manual. Los-Angeles, CA, Western Psychological Services, 1982.
29. *Sunderland T.* Clock drawing in Alzheimer's Disease: A novel measure of dementia severity // *J. of the Amer. Geriatric Soc.* 1989. Vol. 37. P. 725–729.
30. *Terborg C., Gora F., Weiller C.* et al. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy. A study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography // *Stroke*. 2000. № 31. P. 924.
31. *Wechsler D.* A standardized memory scale for clinical use // *J. of Psychology*. 1945. Vol. 19. P. 87–95.

ЯКОВЛЕВ

Герман Михайлович

к 75-летию со дня рождения



10 ноября 2008 г. исполняется 75 лет известному отечественному ученому, терапевту, кардиологу, доктору медицинских наук (1974), профессору (1975), члену-корреспонденту РАМН (1991), лауреату премии Совета Министров СССР (1991) и премии АН СССР (1991), генерал-лейтенанту медицинской службы в отставке Герману Михайловичу Яковлеву.

Г. М. Яковлев родился в 1933 г. в д. Черно Ленинградской области. Основные этапы жизни Германа Михайловича связаны с Военно-медицинской академией, где он прошел путь от курсанта до начальника академии и сформировался как врач, ученый, педагог, организатор военного здравоохранения. После блестящего окончания академии, с отличием и золотой медалью, Герман Михайлович с 1959 по 1965 г. проходил службу в авиационных и радиотехнических войсках в качестве врача-специалиста лазарета, старшего врача полка. В 1965 г. он поступил в клиническую ординатуру на кафедру военно-морской и госпитальной терапии, возглавляемую в те годы одним из замечательных клиницистов-кардиологов профессором З. М. Волинским, который и определил дальнейшую направленность научных исследований Германа Михайловича. В 1967–1974 гг. Г. М. Яковлев – преподаватель, а затем старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета при Томском медицинском институте. Затем Г. М. Яковлев вернулся в ВМА, где занимал следующие должности: преподаватель и заместитель начальника кафедры ТУВ-2 (1974–1978), начальник кафедры пропедевтики внутренних болезней (1978–1982), начальник кафедры ТУВ-1 (1982–1984), заместитель начальника академии по учебной и научной работе (1985–1988). В 1988 г. Г. М. Яковлев был назначен начальником ВМА и находился на этой должности до 1992 г. С 1993 г. – заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии



факультета психологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Характерной чертой деятельности Г. М. Яковлева является большая разносторонность научных интересов, его стремление подчинить свою научную деятельность решению наиболее актуальных про-

блем военно-медицинской службы и гражданского здравоохранения. Герман Михайлович – видный ученый-кардиолог, автор оригинальных научных исследований по изучению функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Его глубокие исследования гемодинамики большого и малого круга кровообращения, всестороннее, обстоятельное изучение проблем ишемической болезни сердца, гипертонической болезни внесли огромный вклад в клиническую кардиологию.

Г. М. Яковлев разработал и научно обосновал оригинальные методы реографического исследования артериального и венозного кровообращения, предложил новый метод количественной оценки сократительной способности миокарда. Эти исследования легли в основу его кандидатской (1968) и докторской (1974) диссертаций. Консультантом по докторской диссертации «Опыт разработки и использования количественной реографии для функциональной оценки системы кровообращения» был крупнейший специалист по функциональным методам исследования в кардиологии академик Н. Н. Савицкий, высоко ценивший талант молодого ученого. В дальнейшем, на основе принципа гистерезиса, Г. М. Яковлев предложил исследование сердечной деятельности и работоспособности человека на велоэргометре. Метод нашел широкое применение в спортивной медицине и определении профпригодности различных контингентов военнослужащих.

По инициативе и под руководством Г. М. Яковлева интенсивно развивались методы автоматической расшифровки ЭКГ с использованием ЭВМ. Особо

следует отметить разработанный метод прекардиального картирования электропотенциала поверхности грудной клетки, позволяющий оценить величину площади некроза при инфаркте миокарда. Эти подходы нашли реализацию в клинической практике. Уникальный опыт, который был накоплен в процессе изучения и разработки функциональных методов исследования, обобщен в систематизированных, обстоятельных учебных пособиях «Функциональные методы исследования в военных лечебных учреждениях» (1992) и атласе «Пороки сердца» (1991). Результатом признания оригинальных разработок и исследований в области функциональной диагностики явилось избрание Г. М. Яковлева действительным членом Академии медико-технических наук (1994).

Значительная часть работ Г. М. Яковлева посвящена артериальным гипертензиям и нейрогуморальной регуляции кровообращения. Исследованиями центральной гемодинамики и нейрогуморальной регуляции деятельности почек было доказано, что типы кровообращения – гиперкинетический и гипокинетический – имеют свою, присущую только им, систему гуморальной регуляции. Многолетние исследования по проблеме гипертонической болезни, большой клинический опыт позволили Г. М. Яковлеву написать прекрасное методическое пособие «Первичная и вторичная профилактика гипертонической болезни у личного состава СА и ВМФ», где автор подробно рассматривает патофизиологические механизмы гемодинамических нарушений, взаимосвязи различных систем, участвующих в регуляции АД, а также сложные вопросы патогенеза и диагностики гипертонической болезни.

Работы Г. М. Яковлева и сотрудников, посвященные ишемической болезни сердца, внесли огромный вклад в решение сложнейших задач диагностики, дифференциальной диагностики различных форм ишемической болезни сердца, а также прогнозирования исходов и осложнений острого инфаркта миокарда, проведения обоснованной их терапии. Показано, что прогнозирование осложнений и исходов инфаркта миокарда должно основываться на изучении прогностической значимости большого числа клинических, инструментальных и лабораторных показателей с использованием математических методов и ЭВМ.

Будучи военным врачом и занимая высокие военно-медицинские должности, Г. М. Яковлев уделял большое внимание развитию военной медицины. Проведены глубокие всесторонние исследования по изучению ответных реакций организма на воздействие экстремальных факторов (ожоговая и механическая травма, влияние условий высокогорья, высоких широт, гиподинамии). Большой научный

интерес представляли изучение реакций эндокринной системы на ряд экстремальных воздействий и разработка методов фармакологической коррекции нежелательных последствий этих воздействий.

Новым подходом к проблеме регуляции нарушенных функций организма явилось создание лекарственных средств на основе эндогенных физиологически активных веществ, названных цитомединами. За разработку и клиническое применение этой группы препаратов авторы (Г. М. Яковлев, В. Х. Хавинсон и В. Г. Морозов) удостоены премии Совета Министров СССР (1990). Цитомедины используются в медицинской практике для регуляции различных функций организма при целом ряде патологических состояний, а также в качестве средств биологической защиты и реабилитации при экологических и технологических катастрофах. Многолетние наблюдения и исследования проблемы нарушений функций организма при различных воздействиях обобщены в монографии «Резистентность, стресс, регуляция» (1990). В книге изложены современные представления о механизмах, оценке и прогнозировании резистентности, закономерностях адаптации и коррекции вторичных иммунодефицитов.

Талант ученого у Германа Михайловича гармонично сочетается с талантом клинициста-практика, педагога и воспитателя. Широко эрудированный терапевт, тонкий диагност, он подчас находит правильное решение в самых трудных и запутанных диагностических и лечебных ситуациях. Оригинальность мышления, яркость изложения, эмоциональная насыщенность придают лекциям Г. М. Яковлева необыкновенную привлекательность. Проводимые им обходы и клинические разборы больных отличались глубоким проникновением в сущность патологического процесса, серьезным анализом клинкопатофизиологических закономерностей, безукоризненной логикой клинического мышления с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, использованием последних достижений современной диагностической техники и клинической фармакологии.

В период пребывания на посту начальника Военно-медицинской академии Г. М. Яковлев создает принципиально новую систему военно-медицинского образования – обучение на специализированных кафедрах, оснащенных современным оборудованием и укомплектованных профессорско-преподавательским составом, углубленно занимающимся специальными дисциплинами. Такая методика преподавания широко используется в зарубежных медицинских вузах, в России она впервые была внедрена в учебный и лечебно-диагностический процессы в Военно-медицинской академии. Новаторский подход сыграл

позитивную роль, особенно в последипломном образовании военных врачей.

Блестящим показателем научно-педагогической деятельности Германа Михайловича являются многочисленные труды его сотрудников и учеников. Под его руководством выполнено 13 докторских и 29 кандидатских диссертаций. Ему принадлежит свыше 160 научных работ, в том числе монографий, учебников, учебных пособий, патентов и авторских свидетельств на изобретения. Многие из его учеников стали профессорами, возглавляют терапевтическую службу в военных округах, центральных госпиталях, заведовали и заведуют кафедрами различных медицинских вузов нашей страны. Научная деятельность Г. М. Яковлева получила высокую оценку и признание. Он избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук, членом-корреспондентом академии творчества, действительным членом Академии медико-технических наук, действительным членом New York Academy. Герман Михайлович является почетным доктором Российской Военно-медицинской академии. Разносторонняя плодотворная

деятельность Г. М. Яковлева отмечена орденами «Знак Почета» и «За заслуги перед Отечеством» II степени, многочисленными медалями.

В настоящее время Г. М. Яковлев трудится в Санкт-Петербургском государственном университете, возглавляя кафедру медицинской психологии и психофизиологии, является председателем Диссертационного Совета по клинической психологии и психофизиологии, а также автором учебника для вузов по этой специальности.

Нельзя не сказать о человеческом обаянии Германа Михайловича, неизменно привлекающем к нему окружающих. Он приветлив и доброжелателен, готов всегда прийти на помощь, дать нужный совет, найти единственно правильное решение.

Поздравляем Германа Михайловича с юбилеем, искренне желаем ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой жизненной энергии и творческого долголетия.

*Президиум СЗО РАМН,
редакционная коллегия журнала,
ученики, сотрудники, коллеги и друзья*



Перечень статей, опубликованных в Т. 8. № 1–4

Перечень статей, опубликованных в Т. 8. № 1

Материалы Научной сессии общего собрания Северо-Западного отделения РАМН.
ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Яицкий Н. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Гринева Е. Н., Бреговский В. Б., Бабенко А. Ю. Актуальные вопросы кардиоваскулярной эндокринологии № 1	Yaitskii N. A., Blagosklonnaja Y. V., Shlakhto E. V., Grineva E. N., Bregovskii V. B., Babenko A. Y. Actual issues in cardiovascular endocrinology № 1
Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., Масалова О. О. Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга..... № 1	Sapronov N. S., Fedotova Y. O., Masalova O. O. Interaction of neural and hormonal factors in realization of cognitive functions of the brain..... № 1
Айламазян Э. К., Потин В. В., Крихели И. О., Логинов А. Б., Мусаева Т. Т., Ткаченко Н. Н., Шелаева Е. В. Щитовидная железа и репродукция № 1	Ailamazyan E. K., Potin V. V., Krikheli I. O., Loginov A. B., Musayeva T. T., Tkachenko N. N., Shelayeva E. V. Thyroid gland and reproduction № 1
Мазуров В. И., Шустов С. Б. Гормональные механизмы регуляции процессов адаптации человека к экстремальным воздействиям внешней среды № 1	Masurov V. I., Shustov S. B. Hormonal mechanisms of the regulation human's processes adaptation to extreme influences of the environment № 1
Лобзин Ю. В., Халимов Ю. Ш. Роль инфекции в развитии эндокринных нарушений у человека № 1	Lobzin Yu. V., Khalimov Yu. Sh. The role of infection in formation of human endocrine disorders № 1
Кетлинский С. А. Взаимосвязь между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус-гипофизарной- адреналовой оси № 1	Ketlinskiy S. A. Interrelations between hormones and cytokines in regulation of hypothalamus-pituitary- adrenal axis № 1
Гранов А. М., Виноградов В. М., Шалек Р. А., Ялынич Н. Н., Карлин Д. Л., Пушкарева Т. В., Копанева М. В. Стереотактическое протонное облучение аденом гипофиза – опыт ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий № 1	Granov A. M., Vinogradov V. M., Shalek R. A., Yalynich N. N., Karlin D. L., Pushkareva T. V., Kopaneva M. V. Stereotactic proton beam irradiation of the pituitary gland adenomas – experience of the federal center for radiology and surgical technologies № 1
Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Курьгин Ал. А., Гуревич Л. Е. Хирургические аспекты нейроэндо- кринных опухолей поджелудочной железы № 1	Maystrenko N. A., Basos S. F., Kurygin Al. A., Gurevich L. E. The surgical aspects neuroendocrine tumors of pancreas № 1
Симбирцев С. А., Бубнов А. Н., Федотов Ю. Н. Проб- лемы клинической тиреологии и пути их решения . № 1	Simbirtsev S. A., Bubnov A. N., Fedotov Y. N. Problems of clinical thyroidology and ways to solve them № 1
Фрейдлин И. С., Тотолян Арег А., Акимова Т. А., Лапин С. В. Новые подходы к иммунологической диагностике полиэндокринопатий № 1	Freidlin I. S., Totolian Areg A., Akimova T. A., Lapin S. V. New approaches to immunological diagnostics of polyendocrinopathies № 1
Тотолян А. А., Гупалова Т. В., Палагнюк В. Г. Диагностика микроальбуминурии как критерия риска развития диабетической нефропатии № 1	Totolian A. A., Gupalova T. V., Palagnuk V. G. Microalbuminuria as a risk criterion for diabetic nephropathy development № 1
Трофимова Т. Н., Смоленцева Н. В. Оценка эффективности лучевых методов исследования в диагностике новообразований надпочечников № 1	Trofimova T. N., Smolentseva N. V. Diagnostical efficacy of radiological investigations of adrenal neoplasmas № 1
Беляков Н. А., Чубриева С. Ю. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома № 1	Belyakov N. A., Tchoubrieva S. Yu. Relationship of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus № 1
Зайчик А. М. Молекулярно-биологические основы нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете № 1	Zaichik A. M. Molecular and biological basis of humoral regulation disturbances in diabetes mellitus № 1
Семиглазов В. Ф., Берштейн Л. М., Семенова Н. В., Карпова И. А., Мерабишвили В. М. Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом № 1	Semiglazov V. F., Bershtein L. M., Semionova N. V., Karpova I. A., Merabishvili V. M. New evidence of connection between oncopathology and diabetes mellitus № 1
Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Влияние тетрапептида на течение экспериментального сахарного диабета № 1	Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Tetrapeptide effect on experimental diabetes mellitus № 1
Мазуров В. И., Ворохобина Н. В., Кузнецова А. В., Семенова Н. В. Инновационные технологии в лечении сахарного диабета № 1	Mazurov V. I., Vorokhobina N. V., Kuznetsova A. V., Semenova N. V. Innovates technology in treatment of diabetes mellitus № 1
Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Сахарный диабет и атеросклероз № 1	Nagornev V. A., Denisenko A. D. Diabetes mellitus and atherosclerosis № 1
Шабров А. В., Котова С. М. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система № 1	Shabrov A. V., Kotova S. M. Diabetes mellitus and cardiovascular system № 1

Одинак М. М., Живолупов С. А., Токарева Д. В. Современные представления об этиопатогенезе и лечении дисметаболических полиневропатий (спорные вопросы диагностики и терапии) № 1	Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Tokareva D. V. Contemporary notions about the aetiopathogenesis and treatment of dismetabolic polyneuropathies (vexed questions of diagnostics and treatment) № 1
Баранов В. С., Баранова Е. В. Нутригеномика и генетическое тестирование в профилактике и лечении сахарного диабета № 1	Baranov V. S., Baranova E. V. Nutrigenomics, gene testing in prevention and treatment of diabetes mellitus type 1 and 2 № 1
Балашевич Л. И. Диабетическая ретинопатия и макулопатия (патогенез, классификация и методы лечения) № 1	Balashевич L. I. Diabetic pethinopathy and maculopathy (pathogenesis, classification and treatment) № 1
Поташов Л. В., Семенов Д. Ю., Фигурина Т. Д., Борискова М. Е., Панкова П. А., Сечкарева В. Н., Фещенко Н. С. Современные проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы № 1	Potashov L. V., Semyonov D. Yu., Figurina T. D., Boriskova M. E., Pankova P. A., Sechkaryova V. N., Feshchenko N. S. Modern problems of diagnostics and surgical treatment of thyroid gland diseases № 1
Багненко С. Ф., Гольцов В. Р., Алексеенко О. В. Сахарный диабет у больных острым панкреатитом: клиническая картина и принципы лечения № 1	Bagenko S. F., Goltsov V. R., Aleksenko O. V. Diabetes mellitus in patients with acute pancreatitis. Clinical picture and principles of treatment № 1
Шнейдер Ю. А., Кузнецов К. В., Красиков А. В. Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом № 1	Shneyder Yu., Kuznetsov K., Krasikov A. Coronary artery bypass surgery in patients diabetes mellitus № 1
Левашев Ю. Н., Елькин А. В., Репин Ю. М. Хирургическое лечение туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом № 1	Levashev Yu., Elkin A., Repin Yu. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis combined with diabetes № 1
Ерьюхин И. А., Шляпников С. А. Сепсис и диабет: патогенетические параллели и перекрестки № 1	Eryukhin I. A., Shlyapnikov S. A. Sepsis and diabetes mellitus. Pathogenetic parallels and crossroads № 1
Вебер В. Р., Копина М. Н. Метаболический синдром в перименопаузальном периоде № 1	Veber V. R., Kopina M. N. Metabolic syndrome in perimenopausal period № 1
Селиванов Е. А., Глазанова Т. В., Бубнова Л. Н., Мазуров В. И. Иммунологические особенности органоспецифических аутоиммунных эндокринных заболеваний № 1	Selivanov E. A., Glazanova T. V., Bubnova L. N., Mazurov V. I. Immune characteristics of organospecific autoimmune endocrine diseases № 1
Козлов В. А. Особенности течения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом № 1	Kozlov V. A. Peculiarities of inflammatory diseases of odontogenic etiology in diabetes mellitus patients № 1

Перечень статей, опубликованных в Т. 8. № 2, 3, 4

ПЕРЕДОВАЯ	FORWARD
Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные болезни – недооцененная угроза здоровью населения № 2	Mandelstam M. Yu., Vasilyev V.B. Monogenic diseases – underestimated threat to public health № 2
Селиванов Е. А., Дуткевич И. Г. Трансфузиология на современном этапе № 3	Selivanov E. A., Dutkevich I. G. Modern transfusion Medicine № 3
Шабанов П. Д. Фармакология пептидных препаратов № 4	Shabanov P. D. Pharmacology of peptide drugs № 4
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Киселева И. В., Ларионова Н. В., Григорьева Е. П., Руденко Л. Г. Генетические основы аттенуации холодоадаптированных вирусов гриппа № 3	Kiseleva I. V., Larionova N. V., Grigorieva E. P. and Rudenko L. G. Genetic basis of the attenuation of cold- adapted influenza viruses № 3
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	BASIS MEDICINE
Ткаченко Б. И., Евлахов В. И., Поясов И. З. Динамика изменений величин давления и кровотока легочной артерии при применении прессорных вазоактивных веществ № 2	Tkachenko B. I., Evlakhov V. I., Poyassov I. Z. Dynamic changes of pulmonary pressure and flow following pressor vasoactive drugs intravenous injection № 2
Рождественская А. С., Дмитриев А. В., Грабовская К. Б., Тотолян А. А. Инактивация гена регулятора транскрипции Rgg изменяет экспрессию секретируемых факторов патогенности и вирулентность <i>Streptococcus pyogenes</i> № 2	Rozhdestvenskaja A. S., Dmitriyev A. V., Grabov- skaja K. B., Totolyan A. A. Inactivation of the transcription regulator gene Rgg leads to changes in the expression of secreted pathogenicity factors and the virulence of <i>Streptococcus pyogenes</i> № 2
Сапронов Н. С., Нежинская Г. И., Владыкин А. Л. Взаимодействие белков плазмы крови с холинергической системой при воспалении № 2	Sapronov N. S., Nezhinskaya G. I., Vladykin A. L. Interaction of plasma proteins with cholinergic system during inflammation № 2

Прошин С. Н., Каминская Е. В., Лебедев А. А., Байрамов А. А., Яковлев А. Ф., Шабанов П. Д. Сиалидазная активность клеток опухолевых клонов рабдомиосаркомы РА-23 с высоким и низким метастатическим потенциалом№ 2	Proshin S. N., Kaminskaya E. V., Lebedev A. A., Bairamov A. A., Yakovlev A. F., Shabanov P. D. Sialidase activity of tumor cells of rhabdomyocarcoma RA-23 clones with high and low metastatic potential№ 2
Суханов И. М., Драволина О. А., Звартау Э. Э., Беспалов А. Ю. Механизмы никотиновой зависимости№ 2	Sukhanov I. M., Dravolina O. A., Zvartau E. E., Bepalov A. Yu. Mechanisms of nicotine dependence№ 2
Смородинцева Е. А., Столяров К. А., Маринич И. Г., Киселев О. И. Влияние современных эпидемий гриппа на смертность населения от пневмонии№ 3	Smorodinceva E. A., Stolyarov K. A., Marinich I. G., Kiselev O. I. The effect of modern influenza epidemics on population pneumonia mortality№ 3
Данилова И. А., Мерабишвили В. М., Аничков Н. М., Чепик О. Ф. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне№ 3	Danilova I. A., Merabishvili V. M., Anichkov N. M., Chepick O. F. Analysis of contemporary stomach cancer pathomorphosis on population level№ 3
Кузнецов О. К., Корнеева Э. П., Степанова Л. А., Исполотова А. В., Коротков А. В., Гашинская О. В., Репко И. А., Банников А. И., Зайцев Ф. Н. Доклиническое изучение специфической активности мукозальных инактивированных гриппозных и аденовирусных вакцин с адьювантом№ 3	Kuznetsov O. K., Korneeva E. P., Stepanova L. A., Ispolatova A. V., Korotkov A. V., Gashinskay O. V., Repko I. A., Bannikov A. I., Zaytsev F. N. Pre-clinical study of the specific activity mucosal inactivated influenza and adenovirus vaccines with adjuvant№ 3
Игнатов Ю. Д., Вислобоков А. И., Мельников К. Н., Борисова В. А. Мембранотропное действие сердечных гликозидов№ 4	Vislobokov A. I., Ignatov Yu. D., Mel'nikov K. N., Borisova V. A. The membrane tropic effects of cardiac glycosides№ 4
Гавровская Л. К., Рыжова О. В., Сапронов Н. С. Современные подходы к терапии сахарного диабета№ 4	Gavrovskaya L. K., Ryzhova O. V., Saprionov N. S. Modern approaches to choice of the drugs for the therapy of diabetes mellitus№ 4
Воробцова И. Е., Семёнов А. В. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека как показатель риска заболеваемости№ 4	Vorobtsova I. E., Semenov A. V. The yield of chromosome aberrations in lymphocytes as a marker of sick rate in human№ 4
Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Агонисты периферических рецепторов при внутримышечном введении потенцируют анальгезирующее действие фентанила и анальгина в результате стимуляции вагусных афферентов желудка№ 4	Serdyuk S. E., Gmiro V. E. Peripheric receptor agonists after intramuscular administration potentiate analgesic effects of fentanyl and dipyrone as result of stimulation of vagal afferents in gastric mucosa№ 4
Карпенко М. Н., Абдурасулова И. Н., Житнухин Ю. Л., Клименко В. М. Экспрессия мРНК кальпаинов в иммунocyтaх и клетках ЦНС в индуктивную фазу экспериментального аллергического энцефаломиелита№ 4	Karpenko M. N., Abdurasulova I. N., Zjituichin Ur. L., Klivenko V. M. Calpain expression associated with experimental allergic encephalomyelitis is increased in inflammatory cells and cells of CNS№ 4
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
Скоромец А. А., Шварцман Г. И., Фишман Б. Б., Хайбуллин Т. Н. Патогенетические факторы риска различных типов мозгового инсульта и их влияние на прогноз заболевания№ 2	Skoromets A. A., Shvartsman G. I., Fisman B. B., Haibulin T. N. Pathogenetic risk factors of various types of the stroke and their influence on the disease prognosis№ 2
Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А., Гербут К. А., Герасимова М. Л., Крылова И. Б., Зарубина И. В. Использование препарата «Конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте№ 2	Selivanov E. A., Slepneva L. V., Alekseeva N. N., Khmylova G. A., Gerbut K. A., Gerasimova M. L., Krylova I. B., Zarubina I. V. Use of the preparation «Konfumim» intended for treatment of ischemic myocardium in experiment№ 2
Оконенко Т. И., Вебер В. Р. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой подростков в Великом Новгороде№ 2	Okonenko T. I., Veber V. R. Immune status in teenagers with bronchial asthma in Velikii Novgorod№ 2
Семиглазов В. Ф., Дашян Г. А., Семиглазов В. В., Палтуев Р. М., Криворотко П. В., Сауран Э. Т., Коларькова В. В., Донских Р. В., Шамина Е. А., Кочетова И. А. Применение антиангиогенных препаратов в адьювантном лечении рака молочной железы№ 2	Semiglazov V. F., Dashyan G. A., Semiglazov V. V., Paltuev R. M., Krivorotko P. V., Sauran E. T., Kolarkova V. V., Donskih R. V., Shamina E. A., Kochetova I. A. Anti-angiogenic drugs used in adjuvant treatment of breast cancer№ 2
Капутин М. Ю., Овчаренко Д. В., Бреговский В. Б., Сорока В. В., Боровский И. Э., Дуданов И. П., Сидоров В. Н., Платонов С. А. Транслуминальная баллонная ангиопластика у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей№ 2	Kaputin M. Yu., Ovcharenko D. V., Bregovskii V. B., Soroka V. V., Borovskii I. E., Dudanov I. P., Sidorov V. N., Platonov S. A. Transluminal ballon angioplastics in diabetes mellitus patients with critical ischemia of the lower extremities№ 2

Потин В. В., Тиселько А. В., Боровик Н. В., Абашова Е. И. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности№ 2	Potin V. V., Tiselko A. V., Borovik N. V., Abashova E. I. Insulin pump therapy of diabetes during pregnancy№ 2
Калиновский В. П., Шумаков А. Р., Ткаченко Е. И. Изменения в системе «пепсиноген–пепсин» при развитии опухолевых и неопухолевых заболеваний желудка№ 2	Kalinovsky V. P., Shumakov A. R., Tkachenko E. I. Changes in «pepsinogen-pepsin» system during development of tumor and nontumor gastric diseases№ 2
Иванов А. Ю., Панунцев В. С., Кондратьев А. Н., Иванова Н. Е., Петров А. Е., Комков Д. Ю., Панунцев Г. К., Черепанова Е. В., Вершинина Е. А. Компенсаторные возможности яремных вен при изменении оттока крови от головного мозга№ 2	Ivanov A. Yu., Panuntsev V. S., Kondratyev A. N., Ivanova N. E., Petrov A. E., Komkov D. Yu., Panuntsev G. K., Cherepanova E. V., Vershinina E. A. Compensatory abilities of the jugular veins under conditions of altered cerebral blood drainage№ 2
Гранов А. М., Якубович Е. И., Лавникевич Д. М., Евтушенко В. И. Гендерные различия в метилировании 5'-фланкирующей области гена <i>DUSP9</i> у больных со светлоклеточной карциномой почки№ 3	Granov A. M., Yakubovich E. I., Lavnikovich D. M., Evtushenko V. I. Gender difference in methylation of 5' region of <i>DUSP9</i> in clear- cell carcinoma of kidney.....№ 3
Скоромец А. А., Амелин А. В., Тарасова С. В., Игнатов Ю. Д. Эффективность и безопасность антидепрессантов и антиконвульсантов при лечении хронической ежедневной головной боли№ 3	Skorometz A. A., Amelin A. V., Tarasova S. V., Ignatov Yu. D. The efficacy and safety of different antidepressants and anticonvulsants in chronic daily headache№ 3
Лаврова О. В., Петрова М. А., Федосеев Г. Б., Иващенко Т. Э., Шаповалова Е. А., Келембет Н. А., Черменский А. Г., Захарова М. Н., Вахарловская М. В. Факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей младшего возраста№ 3	Lavrova O. V., Petrova M. A., Fedoseev G. B., Ivaschenko T. E., Shapovalova E. A., Kelembet N. A., Chermensky A. G., Zaxarova M. N., Vaxarlovskaja M. V. About the risk of BA formation in early kids, born by BA females№ 3
Мануковский В. А., Кандыба Д. В., Федоренков А. В., Бойков И. В. Пункционная вертебропластика у пациен- тов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков на фоне системного остеопороза№ 3	Manukovsky V. A., Kandyba D. V., Fedorenkov A. V., Boikov I. V. Puncture vertebroplasty of patients with noncomplicated compression fractures of vertebral bodies against the background of systemic osteoporosis№ 3
Климович В. Б., Самойлович М. П., Грязева И. В., Крутецкая И. Ю. Моноклональные антитела против иммуноглобулинов в диагностике заболеваний человека№ 3	Klimovich V. B., Samoilovich M. P., Griazeva I. V., Krutetskaja I. Y. Monoclonal antibodies against immunoglobulins in diagnostics of human diseases№ 3
Танянский Д. А., Фирова Э. М., Шатилина Л. В., Денисенко А. Д. Связь содержания адипонектина в крови мужчин с обменом углеводов и липидов№ 3	Tanjansky D. A., Firova E. M., Shatilina L. V., Denisenko A. D. Relationship of adiponectin content in plasma with the lipid and carbohydrate metabolism in males№ 3
Борисова Е. В., Елисева Н. Г., Войтенков В. Б., Свиридова С. А., Тазитдинова Л. К., Елизарова Д. В., Ларина И. В., Киссин М. Я. Значение оценки когнитивных функций у больных эпилепсией№ 4	Borisova E. V., Eliseeva N. G., Voitnikov V. B., Sviridova S. A., Tazitdinova L. K., Elisarova D. V., Larina I. V., Kissin M. J. Cognitive State Of Epileptic Patients№ 4
Клочкова Т. Г., Андабеков Т. Т., Самсонов Р. Б., Карелин М. И., Школьник М. И., Семенов А. В., Виноградская Г. Р., Евтушенко В. И. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты№ 4	Klochkova T. G., Andabekov T. T., Samsonov R. B., Karelin M. I., Shkolnik M. I., Semenov A. V., Vinogradskaja G. R., Evtushenko V. I. Analysis of the cytomegalovirus infection in prostate of patients with prostate cancer and benign hyperplasia of prostate№ 4
Богданец А. И., Шишкин О. И., Зильбер А. П. Влияние различных видов анестезии на послеоперационную функцию дыхания№ 4	Bogdanets A. I., Shishkin O. I., Zilber A. P. Influence of different methods of anesthesia on postoperative respiratory function№ 4
Сулима Д. Л. Показатели гепатоцеллюлярной и полиорганной дисфункции у больных с циррозами печени вирусной этиологии№ 4	Sulima D. L. The factors of hepatocellular and multiple organ dysfunction in patients with hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis№ 4
Калиновский В. П., Шумаков А. Р., Ткаченко Е. И. Рак желудка: факторы риска, меры профилактики№ 4	Kalinovsky V. P., Shumakov A. R., Tkachenko E. I. Gastric cancer: risk factors and prophylactic measures.....№ 4
Евтихова Е. Ю., Гагуа А. К., Евтихов Р. М., Сорокин С. Ю., Цуканова Р. С., Андреев Ю. В., Дуданов И. П. Лечение постнекротических псевдокист поджелудочной железы с помощью внутреннего эндоскопического дренирования№ 4	Evtikhova E. Yu., Gagua A. K., Evtikhov R. M., Sorokin S. Yu., Cukanova R. S., Andreev Yu. V., Dudanov I. P. Treatment of postnecrotic pancreatic pseudocysts with the help of internal endoscopic drainage.....№ 4
Мануковский В. А., Кравцов М. Н., Жаринов Г. М., Рудь С. Д., Федоренков А. В., Кац А. В., Кустов В. В., Бурлаченко Е. Б. Изучение эффективности пунк- ционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвонков№ 4	Manukovski V. A., Kravtsov M. N., Zharinov G. M., Rud S. D., Fedorenkov A. V., Kats A. V., Kustov V. V., Burlachenko E. B. Vertebroplasty method and radiation therapy for treatment of aggressive hemangiomas№ 4

Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю.,
 Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений
 церебральной гемодинамики у больных
 сосудистой деменцией № 4

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Гончар Н. Т., Мазуров В. И., Столов С. В.,
 Хурцилава О. Г., Щербо А. П. Методологические
 аспекты последипломного образования
 врачей-терапевтов в СПбМАПО № 3

ДИСКУССИИ

Климов А. Н., Денисенко А. Д. Может ли иммунная
 система защищать нас от атеросклероза? № 2

РЕЦЕНЗИЯ

Ноздрачев А. Д. Рецензия на монографию
 «Фармакология в Санкт-Петербурге
 (исторические очерки)» № 2

ЮБИЛЕИ

Отеллин Владимир Александрович
 к 70-летию со дня рождения № 1

Яицкий Николай Антонович
 к 70-летию со дня рождения № 2

Гранов А. М., Тутин Л. А., Станжевская Т. И.,
 Бессонов Н. Н. Российский научный центр радиологии
 и хирургических технологий Министерства
 здравоохранения и социального развития РФ:
 история, основные направления исследований,
 перспективы (к 90-летию со дня основания) № 3

Артамонова Воля Георгиевна
 к 80-летию со дня рождения № 3

Яковлев Герман Михайлович
 к 75-летию со дня рождения № 4

НЕКРОЛОГ

Федермессер Виталий Александрович № 3

Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю.,
 Лупина Н. А. Ультразвуковая диагностика нарушений
 церебральной гемодинамики у больных
 сосудистой деменцией № 4

PREVENTIVE MEDICINE

Gonchar N. T., Mazurov V. I., Stolov S. V.,
 Khurtsilava O. G., Shcherbo A. P. Methodological aspects
 postgraduate education therapist in St. Petersburg
 Medical Academy of Postgraduate Education № 3

DISCUSSIONS

Klimov A. N., Denisenko A. D. Can the immune
 system protect us against atherosclerosis? № 2

REVIEW

Nozdrachev A. D. Recension
 of the monograph «Pharmacology
 in St. Petersburg» № 2

JUBILEES

Otellin Vladimir Aleksandrovich
 on the 70th anniversary 248

Yaitsky Nikolay Antonovich
 on the 70th anniversary № 2

Granov A. M., Tutin L. A., Stanzhevskaja T. I.,
 Bessonov N. N. Russian Research Center for Radiology
 and Surgical Technologies of the Ministry of Health
 and Social Development: History, main
 directions of research, perspectives
 (on the 90th anniversary) № 3

Artamonova Volay Georgievna
 on the 80th anniversary № 3

Yakovlev German Michailovich
 on the 75th anniversary № 4

OBITUARY

Federmesser Vitali Alexandrovich № 3

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

Профиль журнала. Журнал представляет междисциплинарное издание научно-теоретической и практической ориентации, направленное на публикацию оригинальных исследований, обзоров, лекций, рецензий по актуальным вопросам фундаментальной, клинической и профилактической медицины. Имеет следующие рубрики: редакционная статья, обзоры, фундаментальная медицина, клиническая медицина, профилактическая медицина и экология, лекции для врачей и специалистов, письма в редакцию, дискуссии, рецензии, коммерческая информация, текущая информация. Ориентирован на широкий круг научной общественности, практических врачей, биологов, экологов. В журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю журнала. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследований.

Представление в журнал. Статья должна иметь представление действительного члена или члена-корреспондента Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук. Не требуют представления статьи, где соавторами являются действительные члены или члены-корреспонденты СЗО РАМН.

Структура статей. Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещаются резюме (до 1500 знаков) и ключевые слова (до 10). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, коммерческой информации. В статье целесообразно соблюдать следующий порядок изложения: заглавие, авторы, учреждение, резюме, ключевые слова, введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме на английском языке с ключевыми словами и переводом фамилий авторов и названия статьи. На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объем рукописи. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке). Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) – 7 страниц; отчетов о конференциях – 3 страниц; рецензий на книги – 3 страниц; лекций для врачей – 15 страниц.

Иллюстрации. Число рисунков не должно превышать пяти. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцево-бумаге, присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и названия статьи. Графики должны быть изготовлены тушью или с помощью лазерного принтера, к графикам должны прилагаться исходные табличные данные. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращение слов в таблицах не допускается. Повторять один и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.1-84. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется: и др. Фамилии и инициалы авторов в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита, полное название статьи, знак //, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Вся информация о выходных данных издания отделяется точками. Сокращения для обозначения тома – Т., для номера – №, для страниц – С. В англоязычном варианте: том – Vol., номер – №, страницы – Р. Например: Шабанов П. Д. Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. 2001. Т. I. № I. С. 27–35. Монография, руководство: авторы, название книги, место издания, издательство, год. Например: Ткаченко Б. И. Физиология человека. СПб.: Наука, 2000. Глава в книге: авторы, полное название, знак //, название книги, знак /, фамилии редакторов, место издания, издательство, год, первая и последняя страницы. Например: Лебедев А. А. Поведенческие эффекты алангида у крыс-изолятов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. СПб.: Питер, 2000. С. 56–78. Цитирование в тексте дается в прямых скобках на номер работы в списке литературы. Не следует включать в список литературы диссертации. Необходимо, чтобы цитируемые источники соответствовали списку литературы.

Оформление. Рукописи предоставляются в редакцию в двух экземплярах, распечатанных на одной стороне листа стандартной белой бумаги 210x297 мм, с электронной копией на диске 3,5" в редакторах, совместимых с Word for Windows версии 6.0 или 7.0. При наборе используйте шрифт Times New Roman, стандартный 12 кегль, для таблиц 8 кегль, для подписей к рисункам 10 кегль. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде в точечных форматах tif (300–600 dpi) или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdg). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля журнала (равного 8,5 или 17,8 см). Масштаб 1:1. Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полностью имя, отчество, фамилию авторов, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail. Следует указать фамилию автора, с которым будет вестись переписка.

Рецензирование. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Оттиски. Редакция высылает авторам 2 копии журнала, в котором опубликована статья.

Гонорар. Редакция не выплачивает гонорара за статьи.

Авторское право. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление и издание журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.

Реклама. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей на 2, 3 и 4-й страницах обложки (полноцветная печать), статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием "Публикуется на правах рекламы". Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.

Адрес редакции: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 69/71, СЗО РАМН, Редакция журнала «Медицинский академический журнал». Ответственный секретарь – проф. Петр Дмитриевич Шабанов. Тел.: (812) 542-4397; факс: (812) 234-9487; E-mail: shabanov@mail.rcom.ru.

Медицинский академический журнал
Том 8. № 4. 2008

Редактор *Л. В. Каретина*
Художественно-технический редактор *С. П. Иванова*

Подписано в печать 27.11.08
Формат 60×90 1/8. Бумага мелованная. Уч.-изд.-л. 17,5
Усл.кр.-отт. 67. Тираж 500 экз. Изд. № 263

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Отпечатано в типографии Издательства ПетрГУ
185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

**Уважаемые читатели журнала
«Медицинский академический журнал»!**

Сообщаем, что продолжается подписка на журнал на 1-е полугодие 2009 года.

Наш подписной индекс – 14552.

Периодичность – 4 номера в год.

Стоимость

одного номера для индивидуальных подписчиков и организаций – 100 руб.,

подписки на 1-е полугодие – 200 руб.

Для подписки можно воспользоваться предлагаемым здесь бланком абонемента.

Министерство связи Российской Федерации											
АБОНЕМЕНТ на газету журнал										14552	
(индекс издания)											
Медицинский										Количество комплектов:	
(наименование издания)											
академический журнал											
на 2009 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)						(адрес)					
Кому											
(фамилия, инициалы)											

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА													
										на газету журнал		14552	
(индекс издания)													
ПВ			место			ли-тер			Количество комплектов:				
Медицинский академический журнал													
(наименование издания)													
Стоимость		подписки		руб.		коп.		Количество комплектов:					
		пере-адресовки		руб.		коп.							
на 2009 год по месяцам:													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Куда													
(почтовый индекс)						(адрес)							
Кому													
(фамилия, инициалы)													

