

---

ГОУ ВПО КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОСЗДРАВА



**ВЯТСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

**3-4.2006**

**КИРОВ**

**ГОУ ВПО КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОСЗДРАВА**

**ВЯТСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

**3-4.2006**

**КИРОВ**

---

ББК 5я5  
М42

ISSN-0368-4819

**ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**  
**Научно-практический журнал**

Главный редактор профессор И. В. Шешунов  
Заместитель главного редактора профессор Б. Ф. Немцов  
Ответственный секретарь доцент Н. К. Мазина

Редакционная коллегия:  
профессор С. А. Дворянский;  
чл.-корр. РАМН, профессор В. А. Журавлев;  
профессор Я. Ю. Иллек;  
доцент О. В. Лавров;  
профессор Б. А. Петров;  
профессор П. И. Цапок.

Редакционный совет:  
профессор Б. Н. Бейн, профессор Н. К. Вознесенский,  
профессор В. С. Заугольников, профессор А. Г. Кисличко,  
доцент Л. В. Колотилов, профессор А. А. Косых,  
профессор С. А. Куковякин, профессор В. И. Циркин.

Литературное редактирование:  
А. И. Краева

Электронная версия и верстка:  
А. К. Мартусевич, Е.Р. Клубукова

Учредитель Кировская государственная медицинская академия

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Адрес редакции: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112  
тел.: (8332) 37-57-16, 32-24-49  
факс: (8332) 69-07-34  
e-mail: [ivc@kirovgma.ru](mailto:ivc@kirovgma.ru), [espmaz@kirovgma.ru](mailto:espmaz@kirovgma.ru)  
<http://www.kirovgma.ru>

## Содержание

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Злоказова М. В., Маринчева Л. П.*

Соотношение социально-психологических факторов и клинических особенностей течения соматоформной вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у подростков - ВМЖ ... 4

*Попова И. В., Беляков В. А.*

Возможность достижения контроля бронхиальной астмы и изменения качества жизни детей при комбинированной терапии формотеролом ..... 8

*Токарев А. Н.*

Показатели иммунитета детей с бронхиальной астмой ..... 13

*Чичерина Е. Н., Серебrenикова О. В.*

Оценка качества жизни у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких ..... 16

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

*Вотинцев А. А., Новичков Е. В.*

Использование гистоспектрофотометрии при установлении прогноза серозного овариального рака у пациенток разного возраста ..... 22

*Зайцева О. О., Мешандин А. Г., Ашихмин С. П., Распутин П. Г.*

Новый метод фиксации анатомического материала ..... 27

*Куклина С. А., Мальцукова А. А., Мешандин А. Г.*

Оптимизация компонентов гидрозольных диагностикумов ..... 29

*Мартусевич А. К., Жданова О. Б., Зверева Т. А.*

О кристаллогенезе биосубстратов животных ..... 33

*Новичков Е. В., Вотинцев А. А.*

Обоснование благоприятного прогноза серозного овариального рака у женщин фертильного возраста ..... 38

*Хлыбова С. В., Циркин В. И.*

Свободный L-гистидин как один из регуляторов физиологических процессов (обзор литературы) ..... 43

### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

*Иллек Я. Ю., Битеев В. Х., Тимин М. В.*

Показатели полового развития подростков и юношей, проживающих в г. Кирове ..... 50

*Караченцев И. И.*

Некоторые результаты обследований фонового состояния здоровья персонала объекта "Марадыковский" и населения, проживающего в зоне защитных мероприятий объекта ..... 53

*Петров С.Б.*

Эколого-гигиеническая оценка заболеваемости населения района размещения медеплавильного производства ..... 56

*Старкова Е. В., Куковякин С. А.*

Из истории котельничского отделения душевнобольных ..... 60

### ОБЗОРЫ

*Циркин В. И., Хлыбова С. В.*

Роль гистамина в репродукции (обзор литературы) ..... 62

### ХРОНИКА

*Мартусевич А. К.*

Фундаментальные и клинические аспекты электрокардиографии (О работе Всероссийской научно-практической конференции "Электрокардиология: история, достижения и перспективы развития") ..... 68

### ЮБИЛЕИ

*Лавров О. В., Чиждова Е. А.*

Педиатр Федор Дмитриевич Агафонов ..... 70

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### Профессор М.В. Злоказова, Л.П. Маринчева СООТНОШЕНИЕ СОЦИАЛЬНО- ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ - ВМЖ

Кировская государственная медицинская академия  
Кировская детская городская клиническая больница

В настоящее время имеется достаточно большое количество исследований, посвященных клиническим проявлениям и предпосылкам возникновения психосоматических и соматоформных расстройств. Причины возникновения и клинические проявления соматоформной вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой (СВДСС) системы рассматривались в работах Ю.Ф. Антропова, Ю.С. Шевченко (1); А.Ю. Березанцева (2, 3); Д.Н. Исаева (6, 7). Среди значимых факторов, обуславливающих развитие данной группы расстройств, отмечались биологические (наследственная предрасположенность к соматическому заболеванию и психосоматическому пути реагирования), психологические (личностные особенности заболевших, особенности психотравмирующих факторов, состояние на момент действия психологической травмы) и социальные (дисгармония внутрисемейных отношений) факторы (4, 5).

Однако до настоящего времени специфика отдельных клинических проявлений СВДСС и их соотношение с предрасполагающими факторами развития заболевания освещалась в литературе недостаточно.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния социально-психологических факторов на формирование СВДСС у подростков и анализ соотношения полученных данных с клиническими особенностями заболевания.

## Материалы и методы исследования

В составе основной группы было обследовано 117 подростков в возрасте от 14 до 16 лет, находившихся на лечении в Детской городской клинической больнице г. Кирова с диагнозом СВДСС. Они были разделены на две подгруппы: в первую вошли подростки с васкулярным вариантом течения - 60 (51,3%) человек, во вторую - 57 (48,7%) подростков с кардиопатическим вариантом. Контрольная группа включала 105 подростков аналогичного возраста с первой группой здоровья, учащихся 8 -10 классов средних школ № 16, 57, 58 г. Кирова. Для проведения обследования использовался клиничко-психопатологический метод, включавший инструментальное нейрофизиологическое обследование (ЭКГ, Эхо-КГ, ЭЭГ, РЭГ), а также экспериментально-психологические методы: тест "Шкала самооценки" Е.Д. Спилбергера и Ю.Л.Ханина, методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга в адаптации Т.И. Балашовой, торонтская алекситимическая шкала, патохарактерологический диагностический опросник (ПДО) А.Е. Личко; методика "Анализ семейных взаимоотношений".

## Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании нами проанализированы социально-психологические и биологические факторы, способствовавшие формированию СВДСС у подростков.

В ходе исследования эмоционального состояния подростков (рис. 1) нами были отмечены достоверно более высокие ( $p < 0,01$ ) показатели тревожности, депрессии, алекситимии у подростков с СВДСС по сравнению с показателями здоровых детей, что соотносится с исследованиями других авторов (Березин Ф.Б. и соавт., 1981; Семке В.Я., 1988; Смулевич А.Б., 2000).

В группе подростков с СВДСС достоверно чаще ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной встречались неконструктивные типы воспитания (рис. 2). Данные типы воспитания способствовали формированию дезадаптив-

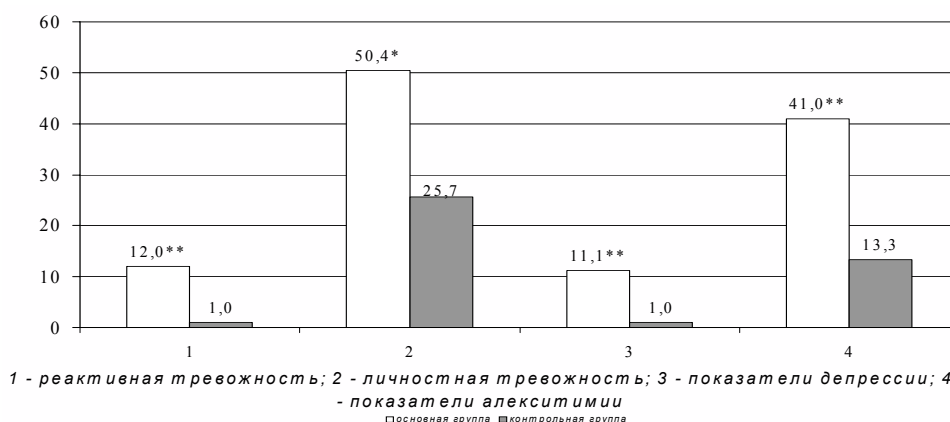


Рис. 1. Соотношение повышенных показателей психоэмоционального статуса в основной и контрольной группах в%.

Примечание: здесь и на других рисунках различия между группами достоверны при  $p < 0,05$  - \* , при  $p < 0,01$  - \*\*

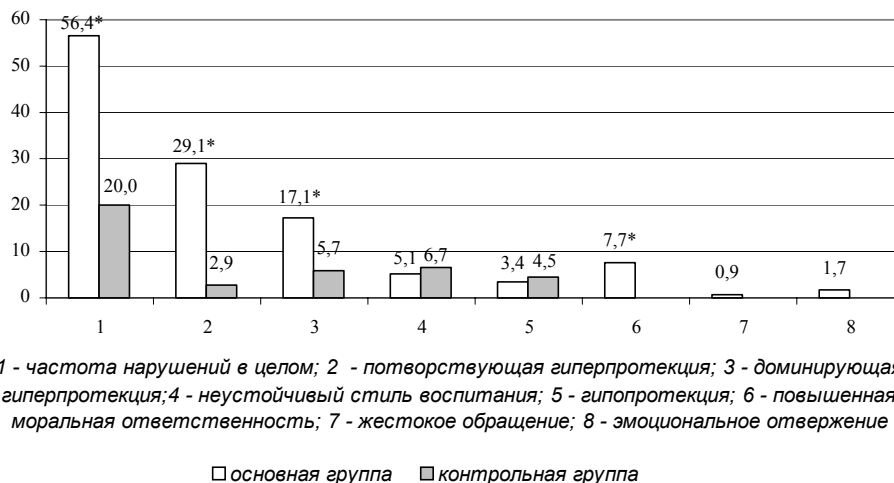


Рис. 2. Частота выявления неконструктивных стилей семейного воспитания в основной и контрольной группах в%

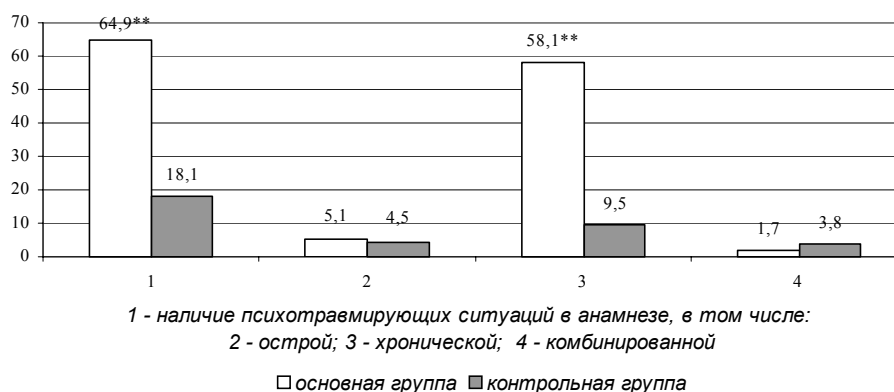


Рис. 3. Наличие психотравмирующих обстоятельств в анамнезе детей из основной и контрольной группы в%

ных стереотипов взаимодействия с социальной средой, что вело к снижению толерантности к психотравмирующим обстоятельствам и наряду с другими факторами риска способствовало развитию соматоформного расстройства.

При исследовании характерологических особенностей подростков нами были выявлены достоверные различия между основной и контрольной группами. В основной группе достоверно чаще выявлялись акцентуации по психастеническому типу - у 11,9%, при отсутствии таковых - в контрольной; по сенситивному типу - у 21,4% и у 2,9% - соответственно. Акцентуации не были выявлены в основной группе только в 7,7% случаев, тогда как в контрольной - в 24,8%. Акцентуации характера во многом определяли особенности реагирования на сложные для подростков ситуации, что проявлялось в подходе к оценке значимости ситуации, глубине и длительности эмоциональных переживаний, специфике поведения при неблагоприятных обстоятельствах.

Большое внимание уделялось выявлению психотравмирующих ситуаций в анамнезе жизни детей из

основной и контрольной групп в период, предшествовавший возникновению и развитию СВДСС. При этом наибольшее внимание уделялось психотравмирующим обстоятельствам, имевшим большое личное значение для ребенка, а также длительно воздействующим или чрезвычайно сильным. Отдельно рассматривались характеристики психотравмирующих факторов (рис. 3).

Аntenatalная патология в анамнезе достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) была отмечена у подростков с соматоформной вегетативной дисфункцией, чем в контрольной группе, в том числе наиболее часто ( $p < 0,01$ ) выявлялись токсикозы беременности: токсикозы первой половины беременности присутствовали у 26,5% матерей из основной группы и у 14,3% - в контрольной, второй половины - у 5,9% и у 1,9%, на протяжении всей беременности - у 13,7% и у 3,8%, соответственно. Также достоверно более часто ( $p < 0,01$ ) у матерей из основной группы возникала угроза прерывания беременности и выявлялись перинатальные факторы риска (рис.4).

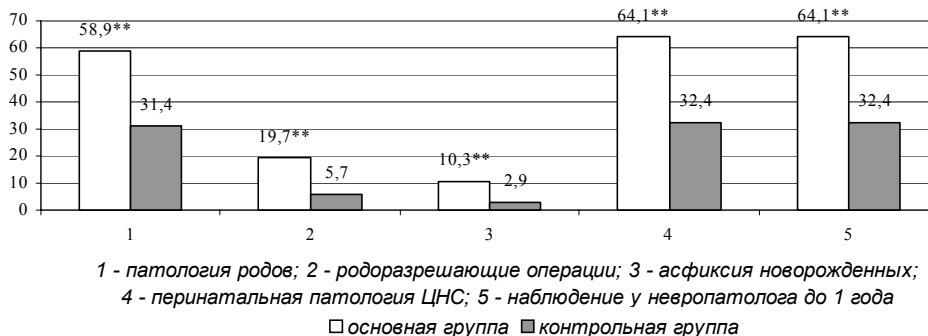


Рис. 4. Перинатальные факторы риска в анамнезе подростков из основной и контрольной групп в%.

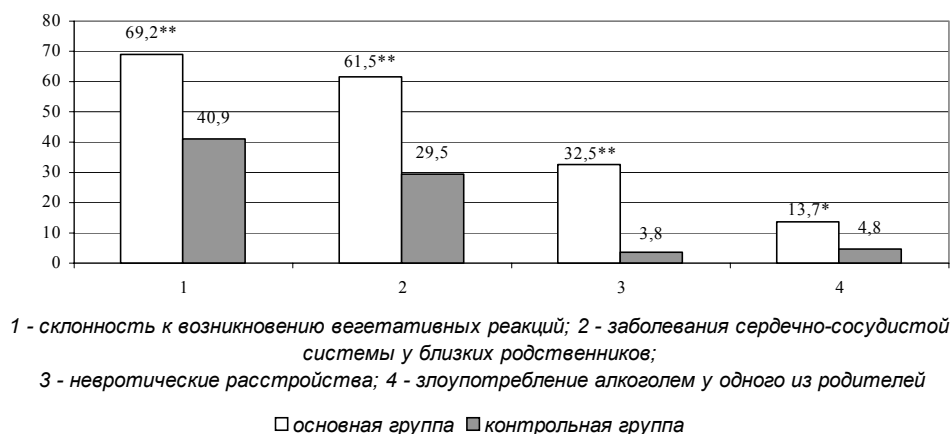


Рис. 5. Наличие наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы и невротической патологии у подростков из основной и контрольной групп в%

У подростков из основной группы по сравнению с контрольной отмечалось преобладание ( $p < 0,01$ ) наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, вегетативной и центральной нервной системы (рис. 5).

В ходе исследования нами была сделана попытка проследить зависимость особенностей клинических проявлений СВДСС от характеристик психоэмоционального состояния, особенностей личности, анамнеза жизни пациентов.

Для выявления возможных факторов, предрасполагающих к васкулярному или кардиопатическому варианту, нами был проведен анализ показателей психоэмоционального статуса, антенатальных, интранатальных, постнатальных и наследственных факторов риска, стиля семейного воспитания и нарушений в системе детско-родительских отношений, влияния характера и специфики психотравмирующих обстоятельств у подростков с различными проявлениями заболевания. Однако достоверных различий между подгруппами подростков с васкулярным и кардиопатическим вариантом СВДСС по указанным показателям не выявлено.

В научной литературе, посвященной проблеме психосоматических расстройств, выделяется два ос-

новных типа личности больных, страдающих психосоматическими расстройствами с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы. Во-первых, это тип, описанный F. Dunbar (1954), V. Friednan, R. Rosenmann (1959), Е.И. Соколовым, Е.В. Беловой (1983), для которого характерны беспокойство, торопливость, склонность к соревновательности, нетерпение, гиперответственность, стеничность. Наряду с этим выделяется и противоположный тип (Вертоградова О.П., 1992; Поляков С.Э., 1996; Иванов С.Г., 2000), для которого характерным является преобладание астенических черт, мнительности, внушаемости, тревожности. Проведенные нами исследования подтверждают данные ранее проводимых исследований. В случае кардиопатического варианта течения заболевания преобладающими оказались чувствительный - у 19,3%, эпилептоидный - у 15,79% и психастенический тип акцентуации - у 15,79% обследуемых. В данную подгруппу входили дети, у которых среди личностных характеристик преобладали чувствительность, ранимость, тревожность, ригидность установок. При преимущественно васкулярных проявлениях течения заболевания преобладали чувствительный - у 23,3% и гипертимный тип акцентуации характера - у 16,7%. В указанной подгруппе преобладали либо под-

Таблица 1

Показатели инструментального исследования в подгруппах с кардиопатическим и васкулярным проявлениями

Показатели инструментального исследования	Подгруппа с васкулярным вариантом СВД ССС	Подгруппа с кардиопатическим вариантом СВД ССС
Тахикардия (ЭКГ)	58,3%	59,6%
Брадикардия (ЭКГ)	35%	43,9%
Нарушение процесса реполяризации (ЭКГ)	46,7%	61,4%
Функциональные нарушения проводимости (ЭКГ)	33,3%	40,4%
Парасимпатикотония (КИГ)	8,3%**	28,1%
Гиперсимпатикотония (КИГ)	46,7%*	26,3%

*Примечание:* различия между группами достоверны при  $p < 0,05$  - \*, при  $p < 0,01$  - \*\*.

ростки с ранимыми, тревожными чертами личности, либо активные, подвижные, стремящиеся к лидерству, бескомпромиссные. Однако достоверность выявленных различий между подгруппами по частоте проявлений акцентуаций характера не подтвердилась.

По результатам ЭКГ-исследования достоверных различий между подгруппами с различными вариантами течения заболевания не обнаружено, однако они были выявлены по данным кардиоинтервалографии (КИГ) (табл. 1): у подростков с кардиопатическим вариантом СВДСС достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) преобладал тонус парасимпатического отдела ВНС, у детей с васкулярным вариантом достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладала гиперсимпатикотония.

Наличие проявлений заболевания по кардиопатическому типу напрямую коррелировало с преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС (0,257), тогда как преобладание васкулярных нарушений, наоборот, - с гиперсимпатикотонией (0,192).

Таким образом, преобладание того или иного отдела вегетативной нервной системы определяло характер клинических проявлений.

Для исследования причин, предрасполагающих к определенному варианту течения заболевания, нами был проведен тщательный анализ взаимоотношений между отдельными факторами риска внутри каждой подгруппы. В подгруппе детей с кардиопатическим вариантом СВДСС выявлены прямые корреляции между реактивной и личностной тревожностью (0,579), проявлениями депрессии (0,603) и алекситимии (0,390), тогда как в подгруппе с васкулярным течением реактивная тревожность коррелировала с личностной тревожностью (0,399), с проявлением депрессии (0,294), в то же время алекситимические проявления не оказывали существенного влияния на показатели тревожности. В подгруппе подростков с преобладанием кардиопатических проявлений расстройства были обнаружены прямые корреляционные связи между реактивной тревожностью и наличием неконструктивного стиля воспитания (0,264), проекцией на подростка собственных негативных черт (0,318). У детей с васкулярным типом - реактивная тревожность наиболее часто коррелировала с акцентуация-

ми характера по астеноневротическому (0,316) и сенситивному (0,281) типам, к тому же были выявлены корреляции реактивной тревожности и проявлений тахикардии на ЭКГ (0,328).

Показатели личностной тревожности в подгруппе с кардиопатическим вариантом течения коррелировали с психотравмирующими обстоятельствами в семьях подростков (0,272), а также с нарушениями проводимости функционального характера на ЭКГ (0,275). В подгруппе с васкулярным вариантом проявления личностной тревожности были связаны с астеноневротическим (0,298), психастеническим (0,300), сенситивным (0,259) и шизоидным (0,359) типами акцентуации; также обнаруживались корреляции между показателями личностной тревожности и тахикардией (0,289). Повышение показателей депрессии в данной подгруппе коррелировали с потакающей гиперпротекцией (0,265) и наличием хронической психотравмирующей ситуации в анамнезе (0,274).

Проявления депрессии коррелировали у детей с кардиопатическим вариантом СВДСС с такими показателями, как неконструктивный стиль воспитания (0,269), неполная семья (0,263), наличие психотравмирующей ситуации в анамнезе (0,266); прослеживались корреляции между показателями по шкале депрессии и выявлением тахикардии и нарушений проводимости функционального характера (0,323).

Алекситимические проявления у подростков с кардиопатическим вариантом коррелировали с показателями реактивной (0,390), личностной тревожности (0,522) и депрессии (0,599), а также с потакающей гиперпротекцией (0,325) и психотравмирующими ситуациями в семье (0,348). В подгруппе с васкулярным типом заболевания прямых связей с показателями эмоционального состояния не было отмечено, но значения по шкале алекситимии коррелировали с выраженностью психастенической акцентуации (0,300) и острыми психотравмирующими ситуациями (0,298).

Таким образом, анализируя соотношения между факторами внутри каждой подгруппы, можно отметить, что эмоциональные нарушения у детей с кардиопатическими нарушениями наиболее часто были



связаны с ситуациями хронической психотравмы, неблагоприятными семейными обстоятельствами. В подгруппе с васкулярным вариантом СВДСС эмоциональные нарушения чаще были обусловлены наличием акцентуации характера и особенностями личностного реагирования. Нарушения, выявленные при проведении ЭКГ и КИГ, в подгруппе детей с кардиопатическим вариантом зависели от проявлений эмоциональных нарушений (тревожность, депрессия, алекситимия). В подгруппе с васкулярными проявлениями расстройства эта зависимость была выражена в меньшей степени.

#### **Выводы**

Подводя итог проведенному исследованию социально-психологических и клинических особенностей СВДСС у подростков, можно прийти к заключению, что у данного контингента достоверно преобладали неконструктивные стили воспитания и детско-родительских взаимодействий. У них регистрировалось снижение адаптивных возможностей, несмотря на хорошую успеваемость. У всех пациентов были обнаружены проявления социальной дезадаптации. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, были выявлены психотравмирующие ситуации в анамнезе, семейное неблагополучие, предрасполагающие к заболеванию наследственные факторы. Дети, страдающие СВДСС, достоверно чаще, чем здоровые подростки, имели церебрально-органические факторы риска. Чаще всего выявлялись акцентуации по сенситивному и психастеническому типам, причем при кардиопатическом варианте течения заболевания преобладали сенситивный и психастенический, а при васкулярном варианте - сенситивный и гипертимный типы. Анализ основных медико-социальных и клинико-психологических факторов в подгруппах детей с кардиопатическим и васкулярным вариантом течения СВДСС показал, что между данными подгруппами достоверных различий не выявлено, за исключением показателей вегетативного статуса. Специфика симптомов во многом зависела от преобладания симпатической (при васкулярном варианте) или парасимпатической (при кардиопатических проявлениях) иннервации.

Полученные данные могут быть использованы при проведении психокоррекционной работы с подростками с СВДСС и семейной психотерапии с участием родителей.

#### **Список литературы**

1. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и паталогические привычные действия у детей и подростков - М., 1999.
2. Березанцев А.Ю. Некоторые актуальные вопросы психопатологии телесной сферы // Российский психиатрический журнал. - 2000 -№ 6 - С. 11-18.
3. Березанцев А.Ю. Психосоматика и соматоформные расстройства. М., Информ. технологии, 2001.

4. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Мед, 1991.
5. Захаров А.И. Неврозы у детей и психотерапия. СПб.: Союз, 1998.
6. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. СПб., Питер -2000.
7. Исаев Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста - СПб., 1996.

#### **Summary**

L.P. Marincheva, M.V. Zlokazova  
**THE CORRELATION OF SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL FACTORS AND CLINICAL SPECIALITIES OF SOMATOFORMIC VEGETATIVE DYSFUNCTIONS OF CARDEIOVASCULAR SISTEM COURSE IN TEENAGERS**

*Kirov State Medical Academy*

The investigation of 117 teenagers with somatoformic autonomic dysfunctions of cardio-vascular system revealed predisposing factors to that pathology. The symptomatic characteristics of cardiopathic and vascular forms of clinical course were determined by prevalence of sympathetic (vascular variants) or parasympathetic (cardiopathic variant) systems activity.

Доцент И.В. Попова, доцент В.А. Беляков  
**ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ФОРМОТЕРОЛОМ**

*Кировская государственная медицинская академия*

#### **Введение**

Бронхиальная астма (БА) - широко распространенное заболевание у детей с тенденцией роста во многих странах мира, в том числе и в России. За последние годы по данным статистики количество детей, страдающих БА, возросло в 2,5 раза. Заболевание оказывает негативное влияние на состояние ребенка, что проявляется выраженными клиническими симптомами в виде одышки, кашля, хрипов, нарушения сна, снижения физической активности и, как следствие, социальной дезадаптации [8, 10]. Существующие международные руководства и современные лекарственные препараты в настоящее время не позволили достичь сколько-нибудь высокого уровня контроля БА независимо от степени тяжести заболевания [8, 5]. Так, исследование AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) продемонстрировало, что только 5% пациентов имеют контролируемое течение заболевания. В исследовании GOAL, которое было инициировано комитетом экспертов GINA, представлена попытка унификации подходов к определению оптимального

контроля БА. Для оценки степени контроля заболевания в этом исследовании использовалась совокупность характеристик БА, включавшие как объективные, так и субъективные показатели. Такой подход позволяет более точно оценить течение БА, а также влияние терапии на течение заболевания и качество жизни пациента в целом. Согласно GOAL были выделены 3 уровня контроля БА: недостаточный, хороший и полный контроль. Исследование GOAL продемонстрировало, что постановка в качестве цели лечения достижения полного контроля БА позволяет достигнуть его у 40% пациентов, получавших длительно комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат. Введение более жестких критериев контроля БА приводит к необходимости и важности поиска новых лекарственных средств, режимов дозирования, способов доставки препаратов для базисной терапии и обеспечения высокого уровня безопасности при длительном лечении [6]. Из всех форм БА значительные трудности в плане своевременного и адекватного лечения представляет легкая персистирующая БА, на долю которой приходится большая часть случаев этого заболевания [4, 7]. При легкой персистирующей БА у детей препаратами выбора для противовоспалительной терапии являются кромоны, однако больные, как правило, нуждаются в дополнительном назначении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия для облегчения симптомов, особенно в ночное время. В связи с этим необходимо совершенствование терапии в этой группе больных и определение возможности использования пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов на регулярной основе. Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты играют фундаментальную роль в лечении БА в качестве бронходилататоров, а также синергистов ингаляционных стероидов. Они подразделяются на быстродействующие, разработанные для того, чтобы обеспечить быстрый, в течение нескольких минут, бронхолитический эффект и длительнодействующие препараты, оказывающие воздействие на гладкую мускулатуру бронхов в течение 10-12 часов, назначаемые для продолжительного контроля персистирующих симптомов. Формотерол -  $\beta_2$ -агонист, обладающий быстрым началом бронходилатации (сходной с сальбутамолом) и большой продолжительностью бронходилатационного действия (сходной с сальметеролом). Быстрота начала действия соответствует критериям препарата для облегчения симптомов, а продолжительность действия - критериям ежедневной превентивной терапии.

Активно обсуждается наличие у  $\beta_2$ -агонистов длительного действия противовоспалительных эффектов. В ряде исследований подтверждено, что при длительном применении формотерола происходит стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение тканевой и плазменной концентрации гистамина, снижение активности клеток, уменьшение проницаемости эндотелия сосудов, уменьшение адгезии эозинофилов и нейтрофилов к эпителию, ингибируется синтез лейкотриена C<sub>4</sub>, простагландина D, IgE-зависимый син-

тез фактора некроза опухолей  $\alpha$  [11, 13, 14]. Органы здравоохранения в нескольких европейских странах одобрили использование формотерола по обоим показаниям - по потребности и для длительной поддерживающей терапии. Несмотря на это, идет дискуссия о безопасности и эффективности длительного применения препарата для терапии БА у детей [3, 11, 12].

Целью проведенного исследования является определение роли формотерола в контроле легкой персистирующей БА у детей по критериям GOAL и характере изменений качества жизни по опроснику Childhood Asthma Questionnaires.

#### Материалы и методы исследования

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование у детей с легкой персистирующей БА. В работу включено 76 детей в возрасте от 5 до 11 лет. Включение пациентов в группы осуществлялось с информированного согласия их родителей. Программа исследования включала: скрининг, вводный период, рандомизацию и лечебный период (рис. 1). Наблюдение за больными в периоде лечения осуществлялось с интервалом в 1 месяц. При каждом посещении за предшествующие 4 недели анализировались дневники самонаблюдения, которые включали в себя регистрацию дневных и ночных симптомов, количество приступов, потребность в короткодействующих бронхолитиках, обращаемость за скорой помощью и показатели суточной лабильности тонуса бронхов (СЛБ), среднесуточной проходимости бронхов (СПБ) по данным ежедневной пикфлоуметрии. Оценку выраженности симптомов проводили в баллах по следующей шкале: 0 - отсутствие симптомов; 1 - незначительные; 2 - умеренные; 3 - выраженные симптомы. Дневные симптомы регистрировались перед сном, ночные - утром после пробуждения. Также при визитах детям проводилась спирометрия (спирометр MicroLoop, Великобритания) и электрокардиографическое исследование, оценивался уровень контроля БА согласно критериям GOLD (Gaining Optimal Asthma Control, табл. 1). У всех детей проводилась оценка качества жизни (КЖ), с использованием адаптированного к российским условиям астма-специфического опросника КЖ (Childhood Asthma Questionnaires) до начала проведения терапии и спустя 3 месяца после ее завершения.

Критериями включения для проведения исследования являлись: частота приступов 1-3 раза в месяц; ночные приступы отсутствовали или были не более 2 раз в месяц; исходный объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в отсутствии использования препаратов был более 70% от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола составлял более 15%; суточная лабильность тонуса бронхов менее 20%. Из исследования исключались дети с активной инфекцией дыхательных путей, обострения БА, требующие применения системных стероидов и теофиллинов. В течение всего периода исследования не применялись антигистаминные препараты, системные кортикостероиды, теофиллины.

Степени контроля над БА по критериям GOAL

Критерии	Уровень контроля	
	«Хороший»	«Полный»
Условие контроля	не менее 2 из первых 3 критериев	все перечисленные критерии
Дневные симптомы	>1, но ≤2 дней в неделю	нет
Использование в <sub>2</sub> -КД	≤2 дней в неделю, не более 8 вдохов в неделю	нет потребности в качестве средства скорой помощи
Величина ПСВ	в утренние часы каждый день ≥ 80% от должного показателя	в утренние часы каждый день ≥ 80% от должного показателя
Ночные симптомы	нет	нет
Обострения	нет	нет
Обращение за неотложной помощью	нет	нет
Нежелательные лекарственные реакции	нет+	нет

Из общего числа детей до проведения исследования 8 не получали противовоспалительной терапии, остальные окончили курс терапии не менее чем за 3 месяца до включения в группы. В ходе рандомизации больные были разделены на 2 группы: первая (36) получала сальбутамол по потребности, вторая (40) - формотерол ежедневно по 12 мкг 2 раза в сутки. В качестве противовоспалительной терапии дети обеих групп получали недокромил натрия по 2 ингаляции 2 раза в день в течение всего лечебного периода.

#### Результаты и их обсуждение

Уровни контроля над БА в течение 1-го, 2-го, 3-го и 4-го месяцев исследования у детей обеих групп были сопоставимы. В течение 1-го месяца исследования частота обращаемости за скорой помощью, выраженность дневных и ночных симптомов, частота обращаемости за скорой помощью, объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания у пациентов существенно не отличались. Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных.

#### Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии у детей обеих групп отмечалось достоверное уменьшение частоты, как дневных, так и ночных симптомов (табл. 2). Выраженность ночных симптомов уже ко 2-му месяцу была сопоставима с частотой ночных симптомов у детей, которым был назначен формотерол. Частота обращаемости за скорой помощью во всем периоде лечения симптомов уменьшалась более быстрыми темпами во 2-й группе.

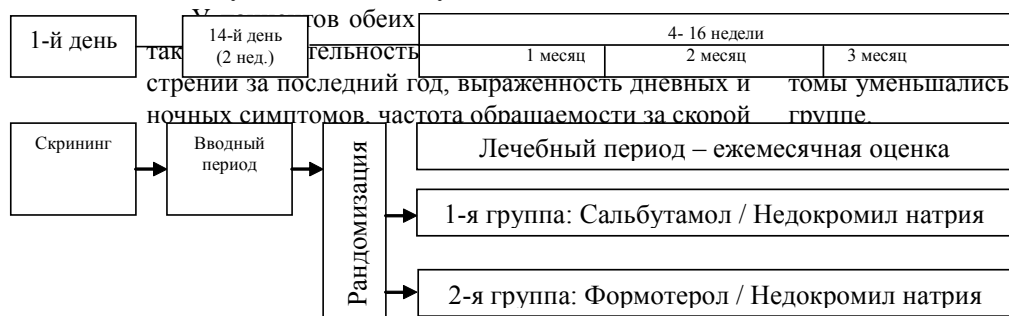


Рис. 1. Программа исследования эффективности регулярного приема формотерола и сальбутамола на фоне противовоспалительной терапии недокромилем натрия

Динамика симптомов бронхиальной астмы (в баллах)

Группы	Дневные симптомы				Ночные симптомы			
	Периоды лечения							
	До	1 мес.	2 мес.	3 мес.	До	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	1,74	1,14	0,81	0,66	1,63	0,96	0,62	0,30
2	1,80	0,93*	0,64*	0,33**	1,56	0,58*	0,28**	0,01**

Примечание: \* - p<0,01; \*\* - p<0,001 при сравнении групп

На фоне проводимой терапии у детей 1 и 2 группы по данным спирометрии происходило достоверное возрастание к 1-му месяцу лечения показателей функции внешнего дыхания. Наибольший прирост относительно исходных значений отмечался во 2-й группе по всем скоростным показателям. На втором и третьем месяцах лечения проходило дальнейшее нарастание всех скоростных показателей, хотя и более медленными темпами, чем за первый месяц. Пикфлоуметрический мониторинг показал, что через 4 недели после начала лечения и в последующие месяцы лечебного периода выявлено возрастание показателей среднесуточной проходимости бронхов. Причем во 2-й группе этот показатель был выше на протяжении всех 3 месяцев по сравнению с 1-й.

Большинство родителей на этапе вводного периода считали, что заболевание у их детей полностью контролируется. Однако при оценке уровня контроля с использованием критериев GOAL оказалось, что "полного контроля" заболевания не было ни у одного ребенка, а "хороший контроль" отмечен только у 25%

детей, у остальных детей уровень контроля был недостаточный. К концу 1-го месяца терапии "хороший контроль" был достигнут у 54% пациентов, получавших формотерол, и у 27%, которым применялся салбутамол по потребности. "Полный контроль" заболевания был получен у 17% и 5% больных соответственно. Через 3 месяца терапии "полный контроль" отмечался у 50% детей, получавших формотерол, и только у 9% в группе детей, использовавших салбутамол по потребности. Спустя 3 месяца после окончания лечения в группе детей, получавших формотерол, "полный контроль" заболевания сохранялся в 24% случаев, "хороший контроль" - в 42% случаев. В группе детей, получавших салбутамол, сохранялся только "хороший контроль" в 26% случаев. Таким образом, при использовании комбинированной терапии, включавшей применение формотерола, "хорошего" и "полного контроля" удалось достичь у большинства пациентов. Важно, что достигнутый уровень контроля сохранялся более чем у половины детей спустя 3 месяца после отмены терапии (рис. 2).

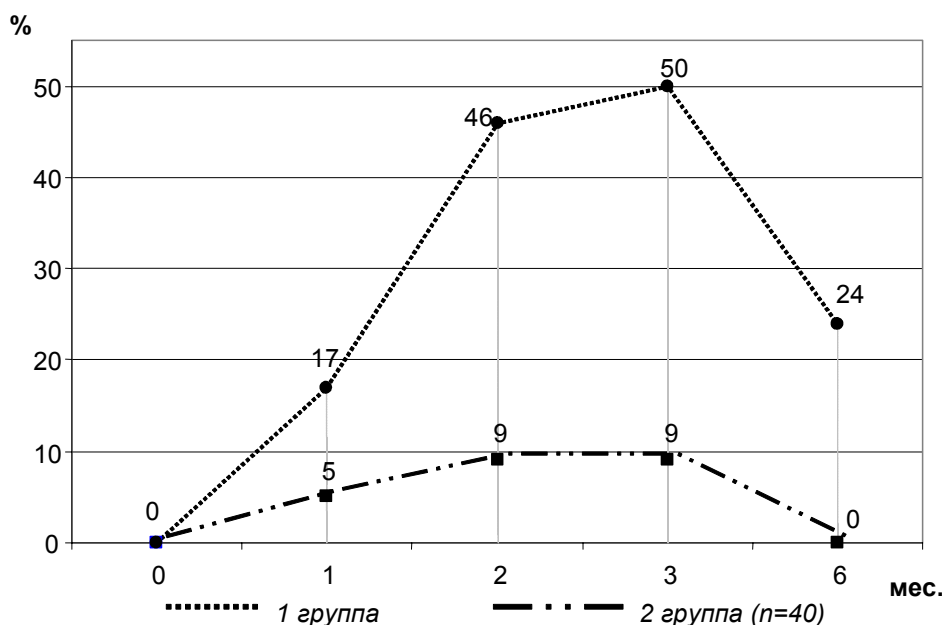


Рис. 2. Уровень "полного контроля" (%) легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей до лечения (0), в лечебный период (1-3) и при катamnестическом наблюдении (6)

Терапия, направленная на полный контроль БА, приводит и к улучшению качества жизни. Качество жизни - это интегральный показатель, характеризующий степень выраженности симптомов заболевания, влияние на эмоциональную сферу, ежедневную активность, отношение к воздействию окружающих факторов [1]. У всех детей проводилась оценка качества жизни до начала проведения терапии и через 3 месяца. Использовались 2 формы данного опросника: форма А предназначалась для детей 4-7 лет и форма В для детей 8-12 лет. Форма А определяет 2 шкалы КЖ:

1) "дистресс" определялся суммой ответов на самочувствие во время клинических проявлений БА и мнения ребенка о тяжести своей болезни; 2) "качество повседневной жизни" определялось суммой ответов на вопросы о самочувствии ребенка в период занятий обычной деятельностью. Форма опросника В содержит 4 шкалы: "качество активной жизни", "качество пассивной жизни", "тяжесть астмы" и "дистресс". "Качество активной жизни" характеризовали суммой ответов на вопросы о физической активности в свободное время, беге, играх, занятии физкульту-

турой, спортом, в то время как "качество пассивной жизни" определяли суммой ответов на вопросы о спокойном (пассивном) времяпровождении: чтении, рисовании, просмотре телевизора и спокойных играх дома. Вопросы, определяющие шкалу "тяжести астмы", касались субъективного ощущения тяжести заболевания. Авторы опросника указывают на то, что различия в 2-3 балла являются значимыми [2].

Результаты анкетирования детей 5-7 лет показали, что назначенная терапия оказывала благоприятный эффект на КЖ. О чем свидетельствовало увеличение значения "качества повседневной жизни" и уменьшение "дистресса". Однако достоверное изменение показателей отмечалось лишь в группе детей, получающих формотерол в сочетании с недокромилом натрия.

При анкетировании детей 8-11 лет наибольшая динамика отмечалась по таким показателям, как "тяжесть астмы" и "дистресс" в 1-й и 2-й группе, что свидетельствовало об уменьшении частоты симптомов БА и положительной динамике в самочувствии ребенка. При этом через 3 месяца в 1-й группе "тяжесть астмы" и "дистресс" уменьшились на 1,8 и 2,9, а во 2-й группе на 3,3 и 3,6 балла соответственно. Наименьший прирост по "качеству активной жизни" и "пассивной жизни" наблюдался у детей 1-й группы. Во 2-й группе эти показатели увеличились в 1,5 - 2 раза. Непрерывное применение формотерола позволило добиться достоверно более высокого качества жизни у детей в процессе лечения.

За весь период исследования не было выявлено побочных эффектов бронхолитической терапии. После ингаляции недокромила натрия у 6,5% (3) детей отмечали сухость во рту. У 4,3% (2) детей нарушения со стороны ЖКТ в виде тошноты, что потребовало отмены недокромила натрия, однако эти дети продолжили получать бронхолитическую терапию.

#### **Выводы**

Рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности формотерола, применяемого на регулярной основе, и сальбутамола, используемого по потребности на фоне терапии недокромилом натрия у детей 5-11 лет с легкой персистирующей БА, показало, что комбинированная терапия формотеролом и недокромилом натрия является более эффективной, чем сочетание сальбутамола и недокромила натрия. Сочетанное применение формотерола и недокромила натрия обеспечивает клинико-функциональную ремиссию в течение 3 месяцев у 66% детей с сохранением "хорошего и полного контроля" заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало, что длительная комбинированная терапия формотеролом в сочетании с недокромилом натрия позволяет лучше контролировать БА и повысить качество жизни пациентов.

#### **Список литературы**

1. Мещерякова Н.Н. Качество жизни - важнейший интегральный показатель здоровья. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2005. - № 2. - С. 37-39.
2. Качество жизни у детей с бронхиальной астмой: методы оценки. Пособие для врачей / Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С. и др. М., 1998. - 34 с.
3. Коршунова Л.В., Кривцова Н.Б., Пчелинцев В.П., Фомина С.А. Опыт применения форадила у больных бронхиальной астмой. // Пульмонология. Сборник тезисов. - 2005. - С. 278.
4. Мокина Н.А. Оптимизация терапии детей-астматиков, получающих кромоны. // Пульмонология. - 2004. - № 5. - с. 67-75.
5. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и соавт. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы у детей. // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 42-46.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, Update 2005. 1-184.
7. Stelmach I., Gorski P., Jerzyska J. et al. A randomized, double blinded trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children // Ann. Allergy Immunol. - 2002. - V. 89. - P. 67-73.
8. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М., 2004 - 46 с.
9. Nightingale L.A., Rogers D.F., Barnes P. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. // Ibid. - 1999. - № 159. -P. 1786-1790.
10. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 47-52.
11. Cheung D., van Klink H.C.J., Aalbers R. Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma // Eur. Respir. J. - 2006. - №27. - P.504-510.
12. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. // Eur. Respir. J. - 2003. - №22. - P.787-794.
13. Friedman M., Cioppa G.D., Kottakis J. Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature // Pharmacotherapy. - 2002. - № 22(9). - P.1129-1139.
14. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированные препараты кортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов: какому из средств отдать предпочтение? // Cons.med. - 2003. - № 4.

## SUMMARY

I.V. Popova, V.A. Belyakov

**POSSIBILITY OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND CHANGES OF LIFE QUALITY IN CHILDREN USING COMBINED FORMOTEROL THERAPY***Kirov State Medical Academy*

Controlled randomized study was made to evaluate efficacy of combined formoterol therapy. The above medicine was used on a regular basis and in combination with salbutamol. The latter was used in cases of necessity at the background of sodium nedocromil. 76 children 5-11 years old were studied. They had mild persistent asthma. The study showed that the above mentioned combination therapy of formoterol and sodium nedocromil was more effective than salbutamol and sodium nedocromil combination. The long term therapy of formoterol and sodium nedocromil can control bronchial asthma better and improves patients' life quality.

А.Н. Токарев

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***Кировская государственная медицинская академия*

В настоящее время бронхиальная астма (БА) широко распространена во всех странах мира среди взрослых и детей разных возрастных групп. Это заболевание, начавшееся в детстве, часто приводит к ранней инвалидизации или развитию инвалидности в зрелом возрасте, является нередкой причиной летального исхода у детей и взрослых пациентов, что указывает на медико-социальную значимость этой патологии. В основе патогенеза БА лежат генетическая предрасположенность к атопии и гиперреактивности бронхов, сенсбилизация организма, иммунные и нейро-эндокринные нарушения, которые реализуются под влиянием разнообразных факторов внешней среды, приводя к развитию и прогрессированию аллергического воспаления дыхательных путей.

В связи с этим целью исследования являлось изучение состояния иммунной системы при БА и влияния комплексной терапии на показатели иммунологической реактивности у детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением этого заболевания.

**Материал и методы**

Были проведены клинические наблюдения и исследования с применением общеклинических, клинико-лабораторных, биохимических, аллергологических и инструментальных методов 95 детей (64 мальчика и 31 девочки) в возрасте 5-14 лет, больных БА, проживающих в Кировской области. У больных изучали данные анамнеза, общеклинические показатели, параметры клеточного и гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма. Для выявления показателей клеточного и гуморального

иммунитета, неспецифической резистентности организма у детей с БА в приступном и межприступном периодах исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов, CD4- и CD8-лимфоцитов в крови, индексы Т-л/В-л и CD4/CD8, концентрацию иммуноглобулинов (ИГ) G, A, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке, фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и НСТ-тест. Взятие крови для определения указанных показателей иммунологической реактивности у больных осуществляли в одинаковых условиях в одно и то же время суток (утром, натощак), что является важным в связи с наличием биоритмов в функционировании иммунной системы. Контрольную группу составили 532 ребёнка I - II групп здоровья того же возраста, проживающих в Кировской области.

Содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи реакций спонтанного (Е-РОК) и комплементарного (ЕАС-РОК) розеткообразования; результаты выражали в процентах и абсолютных числах. Индекс Т-/В-л представлял собой отношение процентного содержания этих клеток в крови. У больных определяли содержание в крови субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4- и CD8 -лимфоциты) методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (ИКО-86 и ИКО-31); результаты выражали в процентах и абсолютных числах. Индекс CD4/CD8 представлял собой отношение процентного содержания соответствующих клеток в крови.

Состояние общего гуморального иммунитета оценивали по изменениям сывороточных иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке. Содержание Ig G, A и M в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток; результаты выражали в г/л. Концентрацию Ig E в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа; результаты выражали в МЕ/мл. Содержание ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации. Количество ЦИК регистрировали по изменениям плотности раствора на спектрофотометре; результаты выражали в единицах оптической плотности.

Неспецифическую резистентность оценивали по фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарному индексу (ФИ) и тесту восстановления в цитоплазме нейтрофилов нитросинего тетразолия до диформаза (НСТ-тест). ФАН определяли, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса, размером 0,8 мк; результаты выражали в процентах. ФИ рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощённое одним фагоцитом. Активацию нейтрофилов при постановке НСТ-теста проводили латексом, подсчитывали количество клеток, образующих гранулы формаза; результаты выражали в процентах.

Материал, полученный при исследовании показателей иммунологической реактивности у больных БА, обрабатывали методом вариационной статистики.

#### Результаты и их обсуждение

Из 95 больных 67,4% составляли мальчики и 32,6% - девочки. Общая длительность болезни у детей колебалась от 2 до 12 лет. При этом дети с длительностью заболевания до 5 лет составляли 34,2%, от 5 до 10 лет - 52,7% и более 10 лет - 13,1%. В 53,3% случаев начало заболевания было отмечено в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, в 33,2% случаев - в возрастном периоде от 3 до 7 лет, в 13,5% случаев - в возрасте старше 7 лет. Таким образом, у большинства детей (86,5%) возникновение БА регистрировалось в раннем и дошкольном возрасте.

Сопоставление данных анамнеза, клинических наблюдений и исследований позволило диагностировать у 63 детей (66,3%) среднетяжелое течение, а у 32 детей (33,7%) - тяжелое течение БА. Длительность болезни у детей со среднетяжелым течением БА колебалась от 2 до 10 лет, а у больных с тяжелым течением БА - от 5 до 10 лет и больше. У детей со среднетяжелым течением БА приступы удушья возникали с промежутками от 2-3 недель до 1 месяца и продолжались от 30 минут до 2 часов, а у детей с тяжелым течением заболевания они развивались с частотой от 1 до 2 недель и чаще, продолжаясь от 3 до 6 часов и дольше. У всех детей с тяжелым течением болезни периодически возникал астматический статус.

Исследование параметров клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности проводилось у детей с БА в период поступления и после проведения курса комплексной терапии (в меж-

приступном периоде). Данные, полученные при изучении содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, Ig и ЦИК в сыворотке крови, ФАН, ФИ, НСТ-теста у больных БА, представлены в таблице 1.

Как следует из материала, приведенного в таблице 1, у больных БА в приступном периоде отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов в крови ( $P < 0,001$ ), что сохранялось у них и после проведенной терапии ( $P < 0,01$ ). Достоверных изменений абсолютного количества Т-клеток, относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов, CD4- и CD8- лимфоцитов в крови, индексов Т-л/В-л, CD4/CD8 у детей с БА не выявлялось в оба срока исследования.

В приступном периоде (таблица 1) констатировалось увеличение содержания в сыворотке крови Ig G ( $P < 0,01$ ), А ( $P < 0,01$ ), М ( $P < 0,001$ ) и резко выраженное повышение уровня сывороточного Ig E ( $P < 0,001$ ); после курса лечения у них регистрировалось повышение концентрации Ig М ( $P < 0,05$ ) и E ( $P < 0,001$ ) в сыворотке при отсутствии достоверных сдвигов уровней сывороточных Ig G и А. Существенных изменений содержания ЦИК в сыворотке крови у больных в оба срока исследования не обнаруживалось. Наряду с изменениями параметров клеточного и гуморального иммунитета у детей с БА были выявлены сдвиги показателей фагоцитоза (таблица 1). Так, в приступном периоде отмечалось значительное снижение ФАН ( $P < 0,001$ ), ФИ ( $P < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $P < 0,001$ ). Необходимо отметить, что понижение показателей ФАН ( $P < 0,02$ ), ФИ ( $P < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $P < 0,02$ ) сохранялось у больных БА и после лечения.

Таблица 1

Показатели иммунологической реактивности больных бронхиальной астмой (M+ m)

Показатели	Здоровые дети (n=532)	Больные, n=95	
		Приступный период (n=95)	Ремиссия (n=95)
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови			
Т-лимфоциты, %	53,20±0,68	46,29±1,64*	48,18±1,55*
Т-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,21±0,05	1,27±0,13	1,35±0,10
В-лимфоциты, %	28,20±0,43	28,09±1,07	28,35±1,05
В-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,67±0,02	0,77±0,09	0,76±0,06
Индекс Т-л/В-л	1,89±0,15	1,65±0,15	1,69±0,16
CD4 –лимфоциты, %	49,20±1,32	47,18±2,35	46,06±2,08
CD4 –лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,59±0,02	0,60±0,06	0,61±0,04
CD8 –лимфоциты, %	25,47±0,96	22,48±1,30	22,43±1,23
CD8 –лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,01	0,29±0,02	0,29±0,03
Индекс CD4/CD8	2,07±0,09	2,10±0,18	2,07±0,14
Иммуноглобулины в сыворотке			
Иммуноглобулин G, г/л	9,44±0,18	10,74±0,36*	9,93±0,43
Иммуноглобулин А, г/л	1,10±0,05	1,48±0,12*	1,36±0,14
Иммуноглобулин М, г/л	1,17±0,05	1,86±0,20*	1,55±0,16*
Иммуноглобулин Е, МЕ/мл	164±41	1424±182*	1046±202*
ЦИК в сыворотке, ед. опт. пл.	0,076±0,003	0,080±0,006	0,079±0,008
Показатели фагоцитоза			
ФАН, %	69,13±1,24	52,19±2,75*	64,07±1,76*
ФИ	10,67±0,18	8,44±0,47*	9,02±0,19*
НСТ-тест, %	19,17±0,75	13,42±0,81*	16,44±0,76*

Примечание: "\*" -  $P < 0,05-0,001$

Так как под наблюдением находились дети со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА, представляло интерес изучить особенности изменений показателей иммунологической реактивности у этих групп больных. Результаты исследований представлены в таблице 2.

У детей со среднетяжёлым течением БА в приступном периоде отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов в крови ( $P<0,001$ ), а в межприступном периоде регистрировалось уменьшение относительного числа Т-клеток ( $P<0,01$ ) и CD8-лимфоцитов ( $P<0,05$ ), увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов в крови ( $P<0,02$ ). У детей с тяжёлым течением заболевания в приступном периоде имело место уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $P<0,001$ ) и CD8-лимфоцитов ( $P<0,05$ ), а после курса терапии - уменьшение относительного числа Т-клеток в крови ( $P<0,01$ ).

В приступном периоде у детей со среднетяжёлым течением БА (таблица 2) констатировалось повышение концентрации Ig G ( $P<0,001$ ), A ( $P<0,01$ ), M ( $P<0,001$ ) и E ( $P<0,001$ ) в сыворотке крови; в период ремиссии у них также отмечалось повышение уровней Ig G ( $P<0,05$ ) и E ( $P<0,001$ ). У детей с тяжёлым течением БА в приступном периоде констатировалось повышение уровней сывороточных Ig G ( $P<0,01$ ), A ( $P<0,01$ ), M ( $P<0,001$ ) и E ( $P<0,001$ ), а в межприступном периоде у них сохранялись повышенные уровни

Ig A ( $P<0,05$ ), M ( $P<0,01$ ) и E ( $P<0,001$ ). Достоверных изменений концентрации ЦИК в сыворотке крови детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА в приступном и межприступном периодах заболевания не обнаружено.

Независимо от тяжести патологического процесса (таблица 2) в приступном периоде констатировалось выраженное снижение показателей ФАН ( $P<0,001, <0,001$ ), ФИ ( $P<0,001, <0,001$ ) и НСТ-теста ( $P<0,001, <0,001$ ). После лечения у детей со среднетяжёлым течением БА сохранялось понижение ФИ ( $P<0,001$ ) и НСТ-теста ( $P<0,001$ ) при отсутствии существенных изменений ФАН, а у детей с тяжёлым течением заболевания - понижение ФАН ( $P<0,01$ ) и ФИ ( $P<0,001$ ) при отсутствии достоверных изменений НСТ-теста.

Таким образом, у больных БА в приступном периоде регистрировались выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности, которые сохранялись у них и в межприступном периоде болезни. При этом у детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания в приступном и межприступном периоде обнаруживались некоторые отличия отдельных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и фагоцитоза, но в целом у обеих групп больных констатировался одинаковый характер изменений иммунологической реактивности.

Таблица 2

Показатели иммунологической реактивности больных с БА (M+m)

Показатели	Здоровые дети, n=532	Больные с БА(n=95); течение, период			
		среднетяжёлое, n=63		тяжёлое, n=32	
		приступный	ремиссия	приступный	ремиссия
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови					
Т-лимфоциты, %	53,20±0,68	46,49±1,25*	47,69±1,55*	46,10±2,04*	48,68±1,55*
Т-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,21±0,05	1,32±0,15	1,35±0,10	1,23±0,11	1,35±0,10
В-лимфоциты, %	28,20±0,43	28,51±1,05	29,21±0,79	27,68±1,09	27,50±1,31
В-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,67±0,02	0,80±0,09	0,82±0,06*	0,75±0,08	0,71±0,06
Индекс Т-л/В-л	1,89±0,15	1,64±0,12	1,62±0,21	1,67±0,18	1,76±0,12
CD4 – лимфоциты, %	49,20±1,32	47,59±1,95	46,85±1,77	46,78±2,75	45,28±2,40
CD4 – лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,59±0,02	0,63±0,07	0,62±0,04	0,57±0,05	0,61±0,04
CD8 – лимфоциты, %	25,47±0,96	23,25±1,31	22,17±1,37*	21,71±1,31*	22,69±1,09
CD8 – лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,01	0,31±0,03	0,29±0,02	0,27±0,02	0,30±0,03
Индекс CD4/CD8	2,07±0,09	2,05±0,15	2,13±0,10	2,15±0,21	2,02±0,18
Имуноглобулины в сыворотке					
Имуноглобулин G, г/л	9,44±0,18	10,94±0,39*	10,65±0,50*	10,54±0,34*	9,92±0,36
Имуноглобулин A, г/л	1,10±0,05	1,41±0,10*	1,28±0,12	1,55±0,14*	1,45±0,16*
Имуноглобулин M, г/л	1,17±0,05	1,78±0,17*	1,41±0,15	1,95±0,23*	1,69±0,18*
Имуноглобулин E, МЕ/мл	164±41	1287±146*	1000±187*	1562±218*	1093±218*
ЦИК сыворотки, ед. опт. пл.	0,076±0,003	0,081±0,005	0,079±0,006	0,079±0,008	0,080±0,010
Показатели фагоцитоза					
ФАН, %	69,13±1,24	52,84±2,45*	64,98±1,75*	51,54±3,06*	63,16±1,78*
ФИ	10,67±0,18	8,65±0,39*	9,21±0,27*	8,24±0,55*	8,83±0,12*
НСТ-тест, %	19,17±0,75	13,41±0,70*	15,71±0,74*	13,43±0,93*	17,17±0,78

Примечание: "\*" -  $P<0,05-0,001$



## Выводы

Изменения иммунологической реактивности у наблюдаемых детей с БА в приступном периоде болезни проявлялись в уменьшении относительного количества Т-лимфоцитов в крови, повышении уровней сывороточных Ig G, A, M и особенно Ig E, снижении показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста. В межприступном периоде у больных БА сохранялось уменьшение относительного количества Т-клеток в крови, повышение уровней Ig M и E в сыворотке, пониженные значения ФАН, ФИ и НСТ-теста.

Проведенные исследования позволили установить, что у детей со среднетяжелым течением БА после лечения отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов и CD4 - клеток, относительного и абсолютного числа CD8 - лимфоцитов в крови, повышение уровней сывороточных Ig G, M и E, значительное снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста.

У больных с тяжелым течением БА после лечения выявлялось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов и CD8 - лимфоцитов в крови, выраженное повышение концентрации Ig G, A, M и E в сыворотке крови, снижение ФАН, ФИ и значений НСТ-теста.

## Список литературы

1. Балаболкин И.И. // Педиатрия. - 1995.- №5.- с.73-76.
2. Международный консенсус по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Основные положения, рекомендуемые для врачей практического здравоохранения. / Под ред. Путова Н.В., Федосеева Г.Б. - СПб-Петербург, 1995.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002г. - М., 2002.
4. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Сенников С.В., Козлов В.А. // Пульмонология. - №5. - с.24-31.
5. Влагов С.Г., Цициков Э.Н., Сердюк О.А. Инструкция по применению набора реактивов для количественного иммуноферментного анализа иммуноглобулина E в сыворотке и плазме крови человека (ИГЕ - ИФА).- 1991.
6. Лабораторные методы исследования в клинике. / Под ред. Меньшикова В.В.- М., 1987.- с.277-310.
7. Петров Р.В. Иммунология. - М., 1982.
8. Мерков А.М., Поляков Л.С. Санитарная статистика. - Л., 1974.

## SUMMARY

A.N. Tokarev

## PARAMETERS OF IMMUNITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Kirov State Medical Academy*

95 children with bronchial asthma were investigated. In cases of asthma attacks they showed evident changes of immune reactivity which remained in remissions.

Children with moderate and severe courses of disease demonstrated changes of immune reactivity but in severe asthma more evident changes of parameters of cellular, humoral immunity and nonspecific resistance were revealed.

## Доцент Е.Н. Чичерина, О.В. Серебренникова ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Кировская государственная медицинская академия*

Артериальная гипертония (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются одними из основных причин смерти взрослого населения большинства стран. Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост числа сочетаний ХОБЛ с АГ, которые взаимодействуют в течение заболеваний и в результате приводят к более ранней инвалидизации и смерти больных. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ диагностируется, по данным российских исследователей, в 6,8 - 76,3% случаев, в среднем 34,3% [3, 4, 12].

У всех больных, особенно с сочетанной патологией, наблюдается не только нарушение функциональных способностей организма, но и ухудшение самого понятия качества жизни (КЖ).

Интерес к понятию "качество жизни" в мировой практике отмечается уже давно, однако реальные результаты исследований по изучению КЖ в нашей стране стали доступными лишь в последнее десятилетие XX века [7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 29]. Также интерес к КЖ больных, особенно в нашей стране, возрастает в связи с тем, что в пациенте все чаще начинают видеть личность (а не только организм, пораженный болезнью), а в последнее время и клиента, заказчика и потребителя медицинских услуг, что является немаловажным в условиях современной страховой политики.

Оценка КЖ зависит не только от физического, но и от психоэмоционального состояния человека, а также от уровня его независимости, общественного положения, личных представлений и состояния окружающей среды. Очень кратко и понятно раскрыто содержание понятия "качество жизни" в определении, данном НИИ пульмонологии МЗ РФ: это степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества, в котором он живет [10, 11].

Особенностью современного подхода к оценке КЖ является разработка объективных методик количественного измерения всех компонентов, входящих в это понятие, с целью дальнейшего научного анализа. При изучении КЖ как предмета научных исследований используют соответствующие методы определения и критерии оценки. Очевидно, что в настоящее время изучение КЖ становится неотъемлемой частью

комплексного анализа новых подходов к лечению и диагностике, в экономических исследованиях, позволяющим оптимизировать лечебные программы в плане их эффективности и стоимости [7, 9, 10, 11, 13, 17, 18].

КЖ больного зависит от клинических жалоб, функциональных возможностей и определяется, прежде всего, самооценкой больного степени удовлетворенности различными аспектами своей жизни в связи с теми изменениями, которые вызваны болезнью или ее последствиями, а также связаны с процессом более или менее постоянного врачебного наблюдения и лечения [1]. Однако именно оценка самим больным является решающим в определении КЖ, так как снижение функциональных возможностей может иметь самое разное значение для различных больных. Более того, именно сниженные возможности и жалобы часто используются больными для получения вторичных выгод от болезни, а это, как ни странно, может приводить, наоборот, к повышению КЖ вследствие развития заболевания [1, 11, 13].

Оценку КЖ осуществляют с помощью стандартизированных опросников, составленных на основе принципа тщательно выстроенных связей вопросов и ответов. Они должны отвечать определенным требованиям [11, 14, 15]: охватывать все параметры здоровья, т.е. быть универсальными; улавливать различия в состоянии здоровья различных пациентов, т.е. быть надежными; быть чувствительными к клинически значимым изменениям состояния здоровья каждого респондента; обладать достаточной воспроизводимостью (тест = ретест); быть краткими и простыми в использовании; предлагать единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех соответствующих групп респондентов; давать количественную оценку параметров здоровья; помочь пациенту быть предельно откровенным при заполнении; быть достоверными.

Каждый опросник имеет собственные критерии и шкалу оценки. Принципы построения многих опросников схожи: они основаны на группировке отдельных вопросов, затрагивающих определенные области жизни (активность, симптомы болезни, ее влияние на КЖ и т.д.), в своеобразные блоки - домены.

К сожалению, в настоящее время русскоязычным пациентам могут быть предложены лишь некоторые опросники зарубежных авторов, прошедшие полный цикл культурной адаптации (русифицированные версии SF-36, SIP, AQLQ, SGRQ), в то время как в мире их насчитывается более 50 [11].

Оценку каждого вопроса осуществляют по шкале ответов, причем каждый опросник имеет собственную шкалу. Зависимость абсолютных значений показателей КЖ от влияния болезни может быть прямой и обратной. Во многих опросниках предусмотрен подсчет общего показателя КЖ.

Методология использования опросников при оценке КЖ весьма разнообразна: это самозаполняе-

мые формы, в которые больной вносит сведения в присутствии врача (SF-36, AQLQ, SGRQ, LWAQ, AQLQ M и др.); самозаполняемые формы, пересылаемые по почте (AQLQ); интервьюирование при непосредственном общении (AQLQ); интервьюирование по телефону (AQLQ M), позволяющее установить такие же корреляции, как и при использовании самозаполняемых форм [11, 13, 25].

Все опросники подразделяют на общие и специальные.

Общие опросники предназначены для оценки статуса здоровья населения независимо от конкретной нозологии. Их можно использовать не только у больных, но и у здоровых лиц. Общие опросники имеют преимущества при оценке тактики здравоохранения в целом и проведении эпидемиологических исследований [6, 11, 13, 14, 15].

Также данные опросники имеют преимущественное значение при сравнительной оценке КЖ у здоровых и больных лиц с целью выявить возможное изменение некоторых параметров КЖ, связанных именно с заболеванием.

Наибольшее распространение получили следующие общие опросники: "The MOS 36 Item Short Form Health Survey" (SF-36), "Sickness Impact Profile" (SIP), "European Quality of Life" (EuroQol), "WHO Quality of Life" (WHOQOL 100), "Nottinham Health Profile" и т.д..

Несомненно, самым популярным из общих опросников является опросник "The MOS 36 Item Short Form Health Survey" (SF-36), разработанный J.Ware и соавт. в 1993г. Он содержит 36 вопросов, сгруппированных в 8 доменов: "физическая активность", "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности", "боль", "общее восприятие здоровья", "жизнеспособность", "социальная активность", "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности", "психическое здоровье".

SF-36 позволяет получить количественную характеристику КЖ по указанным критериям. Показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов (чем выше значение, тем лучше КЖ). Для самостоятельного заполнения опросника пациенту требуется около 15 мин. Следует отметить, что опросники для оценки КЖ, в том числе SF-36, позволяют оценивать различные варианты лечебной тактики, а также организационные подходы к ведению больных [11].

Наряду с умеренными различительными свойствами SF-36 проявляет должные прогностические свойства [11, 27]. Важным достоинством SF-36 является его сопоставимость со специальными опросниками [11].

Установлено большое значение SF-36 в исследовании КЖ пациентов с ХОБЛ. При оценке КЖ с использованием SGRQ и SF-36 удавалось более четко разграничить степень выраженности диспноэ, чем это можно было сделать с помощью критериев, разработанных Американским торакальным обществом [21].

Домен SF-36, связанный с физической активностью, умеренно коррелировал с выраженностью диспноэ и толерантностью к физической нагрузке, что оправдывает его использование в популяции больных с ХОБЛ [28].

"Sickness Impact Profile" (SIP), разработанный M. Bergner и соавт., также относится к группе общих опросников. В русскоязычных изданиях его называют "Профиль влияния болезни". SIP содержит 136 вопросов и 15 критериев [9].

SIP позволяет оценить КЖ респондентов с различными заболеваниями, в том числе с ХОБЛ, и сравнить этот показатель с таковым в популяции здоровых лиц. Его более низкая избирательность и чувствительность при изучении КЖ больных ХОБЛ вполне объяснимы, так как SIP не содержит специфических вопросов о проявлениях бронхиальной обструкции. Также отмечается слабая корреляция с параметрами системы внешнего дыхания при бронхолегочной патологии [11].

Большое количество вопросов и значительная длительность заполнения и обработки недостаточно соответствует таким требованиям, как простота и краткость. SIP может быть применен при проведении научных исследований и в меньшей степени в повседневной клинической практике.

Специальные опросники разработаны для использования в определенных областях медицины и при конкретной нозологии. Их целесообразно применять для оценки эффективности конкретного метода лечения того или иного заболевания.

В настоящее время опросники, разработанные именно для оценки качества жизни больных с АГ, единичны. В основном пользуются специальными опросниками для определения КЖ больных с ХСН, анкетами, определяющими психоэмоциональный статус пациентов. Наиболее распространенной методикой изучения качества жизни таких больных считается Миннесотский опросник качества жизни больных хронической недостаточностью кровообращения (Living with Heart Failure Questionnaire - дословное название опросника: "Жизнь с сердечной недостаточностью") [2, 6]. Он обладает достаточной валидностью и довольно высокой чувствительностью [26]. Миннесотский опросник включает 21 вопрос, отражающий различные проявления КЖ больного с ХСН. Для ответа на каждый вопрос используют шкалу Ликерта, состоящую из 6 пунктов. Опросник заполняется самим пациентом и отражает его КЖ в течение последнего месяца. Вычисляют общий показатель КЖ, а также его составляющие по 6 категориям: симптомы болезни, ограничение в повседневной жизни, качество сна, социальные последствия болезни, сексуальные нарушения и психологические последствия болезни.

Для популяции взрослых респондентов с заболеваниями легких разработаны множество специальных опросников: "Asthma Quality of Life Questionnaire"

(AQLQ), "Asthma Quality of Life Questionnaire Marks" (AQLQ M), "St. Georges Respiratory Questionnaire" (SGRQ), "Living with Asthma Questionnaire" (LWAQ), "Respiratory Illness Questionnaire" (RIQ), "Newcastle Asthma Symptoms Questionnaire" (NASQ), "Respiratory Quality of Life Questionnaire" (RQLQ) и др. [7, 10, 11, 13].

Среди опросников, используемых при ХОБЛ, более распространен "Респираторный опросник больницы Святого Георгия" ("Saint George Respiratory Questionnaire hospital" - SGRQ), разработанный P. Jones (1991) [22, 23].

Данный опросник позволяет сравнивать КЖ пациентов с разными нозологиями, входящими в группу ХОБЛ [5]. SGRQ представлен формой для самостоятельного заполнения, на которое требуется 10 - 15 мин. Опросник состоит из 76 вопросов, разделенных на две части. Составляющими критериями являются: "симптомы", "активность", "влияние болезни" и "общий показатель"; оценку проводят по 100-балльной шкале (чем выше значение показателя, тем сильнее влияние болезни) [14, 23].

SGRQ - валидный, надежный и чувствительный инструмент оценки КЖ больных ХОБЛ. Как оригинальная, так и переводная версии опросника обладают выраженными психометрическими свойствами.

Этот опросник адаптирован ко многим национальным условиям, в том числе российским, в связи с чем его широко внедряют в пульмонологическую практику.

Изучение коррелятивных взаимосвязей позволило установить наличие прямой зависимости между показателями тяжести и влияния болезни по ежедневнику контроля ХОБЛ и общим показателем SGRQ [16, 22]. В процессе валидации опросника были выявлены высокосignимые корреляции показателей КЖ по SGRQ с выраженностью симптомов, самооценкой состояния здоровья и степенью депрессии [24].

SGRQ зарекомендовал себя в популяции больных с ХОБЛ, более четко разграничивая их по степени тяжести заболевания в зависимости от выраженности одышки, чем это было возможно при использовании критериев Американского торакального общества и шкалы диспноэ [21].

SGRQ может помочь в оценке влияния на КЖ больных ХОБЛ не только лечебных программ, но также образовательных и реабилитационных мероприятий [19, 20, 23].

Оценка КЖ практически значима, так как она позволяет определить степень ограничения нормального существования человека под влиянием болезни и разработать оптимальный вариант лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. Немаловажным фактором изучения КЖ является то, что это позволяет оценить эффективность лечебно-диагностических мероприятий, в том числе здравоохранительных инициатив. И в целом оценка КЖ пациентов может способствовать улучшению качества медицинского обслуживания.

Таким образом, необходимо постоянное стремление к улучшению КЖ пациентов и достижения наибольшего взаимопонимания между врачом и больным. Особое внимание должно быть уделено спорным и не до конца изученным вопросам улучшения КЖ больных, должна проводиться работа по дальнейшей разработке методов и более широкому внедрению оценки КЖ в практическую деятельность врачей-клиницистов.

Цель настоящего исследования: изучить и дать сравнительную оценку показателей КЖ больных с артериальной гипертензией в сочетании с различными стадиями хронической обструктивной болезни легких в сравнении с относительно здоровыми лицами.

#### **Материалы и методы исследований**

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 50 больных с I-II степенью АГ в сочетании с различными стадиями ХОБЛ: 22 мужчины (44%) и 28 женщин (56%), средний возраст группы исследования составил  $55,58 \pm 11,55$  лет.

Для формулировки диагноза ХОБЛ использовалась классификация GOLD, 2003. Сочетанный диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза, данных клинических и инструментально-лабораторных методов исследования: определение функции внешнего дыхания (ФВД), офисное мониторирование артериального давления (ОМАД), общий анализ крови, липидный спектр крови.

В группу контроля вошли 20 относительно здоровых лиц, из них 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%). Средний возраст контрольной группы составил  $56,13 \pm 11,98$ . Группа исследования и группа контроля были сопоставимы по возрасту ( $p=0,859$ ) и полу ( $p=0,470$ ).

В зависимости от стадии ХОБЛ все пациенты были разделены на 3 группы: в первую вошли 9 пациентов с I стадией ХОБЛ, из них 4 мужчин и 5 женщин, средний стаж ХОБЛ -  $7,55 \pm 4,5$  лет; во вторую группу вошли 35 пациентов со II стадией ХОБЛ, из них 16 мужчин и 19 женщин, средний стаж болезни -  $8,77 \pm 3,3$  лет; и третью группу составили 6 человек с III стадией ХОБЛ, из них 2 мужчины и 4 женщины, средний стаж заболевания -  $11,3 \pm 2,7$  лет.

Для определения КЖ был использован опросник "The MOS 36 Item Short Form Health Survey" (SF-36), с расчетом общих показателей физического и психического здоровья.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Biostat с использованием критерия Стьюдента, межгрупповые различия оценивались методом дисперсионного анализа.

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Исходя из данных анамнеза 91% мужчин и 76% женщин оказались курящими, вместе с этим 55% мужчин и 79% женщин были работниками Кировских заводов "Шинный завод", "Искож", "ОЦМ", "Крин". С профессиональными заболеваниями на диспансерном учете пациенты не состояли.

Согласно результатам ОМАД систолическое артериальное давление (САД) в 1-й группе составило  $143,4 \pm 3,4$  мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) -  $98,2 \pm 2,4$  мм рт.ст.. САД во 2-й группе было  $144,4 \pm 3,6$  мм рт.ст., а ДАД -  $97,8 \pm 3,1$  мм рт.ст. В 3-й группе САД составило  $144,8 \pm 3,7$  мм рт.ст., ДАД -  $98,4 \pm 2,8$  мм рт.ст. Межгрупповых различий по уровню САД ( $p=0,703$ ) и ДАД ( $p=0,864$ ) не выявлено.

САД в группе контроля составило  $124,4 \pm 3,8$  мм рт.ст., ДАД -  $74,8 \pm 2,6$  мм рт.ст.. Между группой исследования и группой контроля выявлено достоверное различие как по уровню САД ( $p<0,001$ ), так и по уровню ДАД ( $p<0,001$ ).

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ во всех трех основных группах исходные показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 были значительно изменены - все данные свидетельствовали о низком КЖ пациентов (см. табл.1). При этом максимальное ухудшение КЖ было выявлено у больных АГ в сочетании с III стадией ХОБЛ. У всех пациентов основных групп клиническая симптоматика болезни соответствовала тяжести ХОБЛ и в зависимости от этого сопровождалась ограничением физической активности. Кроме того, болезнь оказывала влияние на все сферы жизни и деятельности больных - эмоциональную, социальную и трудовую.

#### *1. Межгрупповые сравнения в группе исследования.*

Низкие показатели по шкале физического функционирования у всех пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ, усугубляющиеся с утяжелением стадии бронхолегочного заболевания, свидетельствуют о том, что физическая активность больных ограничивается состоянием здоровья тем сильнее, чем выше стадия ХОБЛ ( $p<0,001$ ).

Снижение показателей по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, выявлено во всех клинических группах, но оно более выражено у пациентов с АГ в сочетании со II и III стадиями ХОБЛ. Это указывает на то, что повседневная деятельность у данной категории больных может быть ограничена физическим состоянием здоровья тем больше, чем выше стадия ХОБЛ ( $p<0,001$ ).

Низкие показатели по шкале интенсивности боли определяют ограничение активности пациента из-за боли. В нашем исследовании выявлено достоверное снижение этого показателя с нарастанием тяжести ХОБЛ ( $p<0,001$ ).

Снижение оценки общего восприятия здоровья у больных АГ в сочетании с ХОБЛ появляется уже при I стадии ХОБЛ и снижается по мере прогрессирования бронхиальной обструкции ( $p<0,001$ ).

Снижение показателей по шкале жизненной активности также более выражено у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ II - III стадии ( $p<0,001$ ). Это свидетельствует о более выраженном утомлении пациента с тяжелым течением бронхообструктивного синдрома.

При проведении межгруппового анализа показателей шкалы социального функционирования также выявлено их снижение, усугубляющееся при нарастании стадии ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с прогрессирующим ухудшением физического и эмоционального состояния больных.

Снижение показателей по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, наиболее выражено во второй и третьей группах ( $p < 0,001$ ), что интерпретируется как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния пациентов данных групп.

Таблица 1

Результаты анкетирования по опроснику SF-36

Шкала	Контрольная группа (n=22)	Пациенты с АГ + ХОБЛ (n=50)			P
		1 группа (n=9)	2 группа (n=35)	3 группа (n=6)	
Физическая активность (PF)	79,61±4,47	85,56±4,81**	53,71±5,39***	39,0±3,67***	< 0,001
Ролевые ограничения (физические) (RP)	79,71±4,81	73,78±6,02**	57,14±3,57***	30,17 ± 3,83***	< 0,001
Физические боли (BP)	70,41±3,41	66,0±4,22**	57,29±3,09***	45,5±5,0***	< 0,001
Общее восприятие здоровья (GH)	68,48±3,21	65,0±1,78**	55,23±3,65***	38,67±6,89***	< 0,001
Энергичность/жизнеспособность (VT)	66,87±3,42	63,89±3,04*	53,94±3,45***	42,5±5,0***	< 0,001
Социальная активность (SF)	68,92±3,58	60,17±5,33***	52,43±2,96***	36,67±6,89***	< 0,001
Ролевые эмоциональные ограничения (RE)	74,39±3,27	72,78±8,5	56,14±4,08***	29,17±3,83***	< 0,001
Психическое здоровье (MH)	70,68±2,6	65,33±3,33***	53,11±3,26***	37,67±6,89***	< 0,001
<b>Общая оценка физического здоровья</b>	<b>49,53±2,41</b>	<b>48,91±0,85</b>	<b>44,11±1,07***</b>	<b>42,69±1,51***</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Общая оценка психического здоровья</b>	<b>61,42±2,31</b>	<b>58,51±0,74***</b>	<b>54,86±1,78***</b>	<b>47,10±3,57***</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Примечание: "\*", "\*\*", "\*\*\*" - критерий Стьюдента - достоверность между показателями в группах исследования и контроля: "\*" -  $p < 0,05$ ; "\*\*" -  $p < 0,01$ ; "\*\*\*" -  $p < 0,001$ ; "p" - достоверность различия между основными группами, полученное с помощью дисперсионного анализа

Низкие показатели по шкале психического здоровья свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии у пациентов с сочетанной патологией, усугубляющиеся при нарастании стадии ХОБЛ в сочетании с АГ ( $p < 0,001$ ).

### 2. Сравнительная оценка групп исследования и контроля.

При сравнении КЖ в группе пациентов АГ в сочетании с I стадией ХОБЛ и здоровых лиц контрольной группы, выявлено достоверное снижение показателей физической активности, ролевых функциональных ограничений, физической боли, общего восприятия болезни и социальной активности ( $p < 0,001$ ). Показатель энергичности /жизнеспособности оказался также достоверно ниже по сравнению с группой контроля ( $p = 0,031$ ). Различия показателей ролевых эмоциональных ограничений в повседневной жизни между группой здоровых лиц и больных АГ в сочетании с I стадией ХОБЛ было недостоверно ( $p = 0,446$ ), т.е. эмоциональное состояние больных оставалось на нормальном уровне.

В группах больных АГ в сочетании со II и III стадиями ХОБЛ все показатели, определяемые при помощи шкал опросника SF-36, оказались достоверно

ниже по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

### 3. Сравнительная оценка общих показателей.

Межгрупповые различия в группах пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ в общих показателях физического и психического здоровья оказались достоверны ( $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе показателей общей оценки физического здоровья было выявлено достоверное снижение их только у пациентов второй и третьей групп ( $p < 0,001$ ), а в первой группе данный показатель сопоставим со значением контроля ( $p = 0,651$ ). Показатели общей оценки психического здоровья у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц (рис. 1).

### Выводы

1. У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено значительное ухудшение качества жизни, проявляющееся снижением повседневной жизненной активности, что обусловлено влиянием сочетанных заболеваний на физическую, психическую и эмоциональную сферы пациентов.

2. Утяжеление стадии ХОБЛ при сочетании этого заболевания с АГ ведет к еще более прогрессивному снижению качества жизни.

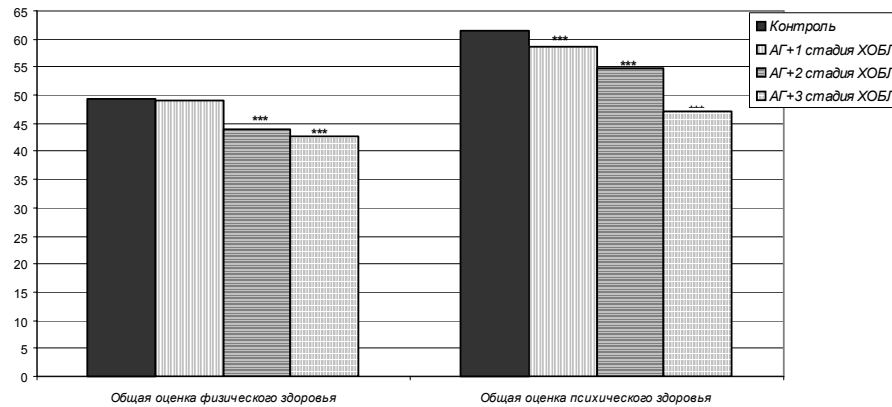


Рис. 1. Сравнительные показатели общей оценки физического и психического здоровья

### Список литературы

1. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями //Кардиология. - 2002. - № 5. - С.92-95.
2. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. и др. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения // Сердечн. недостаточн. - 2000. - № 4. - С. 1-12.
3. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ //Русский медицинский журнал. - 2003. - т.11. - № 28 (200). - С. 1576-1579.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // РМЖ. - 2003. - т.11. - № 9. - С.535-538.
5. Зайков С.В. Хронический обструктивный бронхит: современные подходы к диагностике и лечению. - Киев, 1998. - 40 с.
6. Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т. и др. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью //РМЖ. - 1999. - Том 7. - № 2
7. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и соавт. Оценка качества жизни больного в медицине // Клин. медицина. - 2000. - № 2. - С. 10-13.
8. Перцева Т.А., Ботвиникова Л.А., Конопкина Л.И. Роль индивидуальных реабилитационных программ в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // Український пульмонологічний журнал. 2004, № 2, 32-35.
9. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких //Хронические обструктивные болезни легких / Под ред.А.Г.Чучалина.- М.:Бином, 1998. - С.171 -192.
10. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни - предмет научных исследований в пульмонологии (По материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТМА 98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) // Тер.арх.-2000.-Т.72, №3. - С.36 -41.
11. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г. Оценка КЖ при хронической бронхолегочной пато-

логии. // Российские медицинские вести. - 2004. - №3. - С.13-19.

12. Цветкова О., Белов А. Лечение артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Врач. - 2004. - №7. - С.10-14.

13. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни при хронических обструктивных болезнях легких. - М., 2000.

14. Шмелев Е.И., Беда М.В., Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Пульмонология. - 1998. - № 2. - С. 79-80.

15. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких //Пульмонология.-1998.-№2.- С.79 -81.

16. Barley E.A., Jones P.W. A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma //Europ.Respir.J.-1999.-Vol.14,N 3.-P.591 -596.

17. Dormer C.F., Corona M., Bertolotto G. Methods of assessment of quality of life // Eur. Resp. Rev. - 1987. - Vol. 7. - № 42. - P. 43-45.

18. Dormer C.F., Decramer M. Pulmonary rehabilitation / Eur. Resp. Monograph. -2000. - Vol. 5, № 13/3 - 200 p.

19. Foglio K., Bianchi L., Bruletti G.et al. Long term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction //Europ.Respir.J.-1999.-Vol.13/-№ 1.-P.125 -132.

20. Gallefoss F., Bakke P.S., Rsgaard P.K. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease //Amer.J.Respir.Crit.Care Med.-1999.-Vol.159,N 3.-P.812 -817.

21. Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M.et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health related quality of life of patients with COPD //Chest.-1999.-Vol.116,N 6.-P.1632 -1637.

22. Jones P. W. Quality of life measurement: the value of standardization // Eur. Respir. Rev. - 1997. - Vol. 7, № 42. - P. 46-49.

23. Jones P. W., Quirk F. H., Bareystock C. M. et al. A self-complete measure for chronic airflow limitation -

the St. George's Respiratory Questionnaire // Am. Rev. Resp. Dis. - 1992. - Vol. 145. - P. 1321-1327.

24. Kuzniar T., Patkowski J., Liebhart J. et al. Validation of the Polish version of St. George's respiratory questionnaire in patients with bronchial asthma // Pneumonol. Allergol. Pol.-1999.-Vol.67,N 11 -12.-P.497-503.

25. McColl E. Patient specific assessments of quality of life - are they feasible in postal surveys // Ann. Meet. Int. Soc. Technol. Ass. Health. Care.-1999.-Vol.15.- P.74

26. Rector T., Cohn L. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire reliability and validity during randomized double blind, placebo-controlled trial pemetanet // Amer. Heart J. - 1992. - Vol. 124. - P. 1017-1025.

27. Ried L.D., Nau D.P., Grainger Rousseau T.J. Evaluation of patient's Health Related Quality of Life using a modified and shortened version of the Living With Asthma Questionnaire (ms LWAQ) and the medical out comes study, Short Form 36 (SF 36) // Qual. Life Res.-1999.-Vol.8,N 6.-P.491-499.

28. Sanjuas C., Alonso J., Ferrer M. et al. Adaptation of the Asthma Quality of Life Questionnaire to a second language preserves its critical properties: the Spanish version // J. Clin. Epidemiol.-2001.-Vol.54,N 2.-P.182-189.

29. Stavem K., Boe J., Erikssen J. Health status, dyspnea, lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.-1999.-Vol.3,N 1.-P.920-926.

#### Summary

E.N. Chicherina, O.V. Serebrenikova

### QUALITY OF LIFE ASSESSMENT AT PATIENTS WITH A COMBINATION OF ARTERIAL HYPERTENSION (AH) AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

*Kirov state medical academy*

The evaluation of life quality (LQ) at 50 patients with COPD in a combination with AH was executed. The relative assessment was carried out with group of healthy persons comparable on age with the basic group. Patients were divided into 3 groups according to stage of COPD (classification GOLD 2003). Research techniques included pulmonary function tests (PFT), office blood pressure monitoring, questionnaire FS-36.

Findings of investigation show that patients with AH in combination with COPD on all scales had considerable changes and testify low LQ. The peak deterioration of LQ has been revealed at patients with stage III COPD in a combination with AH. Clinical symptoms of diseases since stage I COPD in a combination with AH are accompanied by restriction of physical activity. Combination of AH and COPD influences all spheres of patient's life: emotional, social and labor activity.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Кандидат мед. наук А.А. Вотинцев,

доцент Е.В. Новичков

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИСТОСПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПРОГНОЗА СЕРОЗНОГО ОВАРИАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОК РАЗНОГО ВОЗРАСТА

*Кировская государственная медицинская академия*

Занимая по рангу заболеваемости 3-е место среди онкогинекологической патологии, рак яичников считается одной из самых фатальных локализаций гинекологического рака [11]. Ежегодно в мире регистрируется 166 тысяч злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них, в России - 11,7 тыс. и 7,3 тыс. соответственно [4].

M.F. Fathalla [10] полагает, что в течение жизни рак яичников разовьется у одной из 70 новорожденных девочек, причем каждая двадцатая погибнет в течение первого года с момента установления диагноза. По частоте выявления новых случаев карцином придатков матки доминируют Скандинавские страны - 2%, промежуточное место занимает США и самый низкий уровень заболеваемости в Японии. Главное в том, что заболеваемость и смертность от рака яичников в разных странах мира имеют тенденцию к увеличению. По сведениям Министерства здравоохранения РФ (2001), показатель заболеваемости злокачественными неоплазмами женских гонад за последнее десятилетие возрос в России на 8,5%. Рак яичников является очень коварным заболеванием. К сожалению, на современном уровне развития медицинской науки у нас далеко не всегда есть возможность диагностировать рак яичников на I и II стадии заболевания, когда лечебные мероприятия были бы наиболее эффективны. Это касается не только нашей страны, но и всех развитых в экономическом отношении стран, где только у четверти женщин подобное заболевание выявляется на I и II стадиях. В 70% вновь выявленных случаев диагностируется распространённая стадия онкологического заболевания [15]. По данным долгосрочного прогнозирования, в двухтысячные годы подобная карциноматозная тревожная обстановка будет сохраняться, причём одновременно будут возрастать и показатели смертности, поэтому указанная проблема приобретает также большое социальное значение [8].

По мнению большинства исследователей, к благоприятным факторам прогноза рака яичников следует относить следующие клинические и морфологические показатели: возраст до 45 лет; снижение генеративной функции (отсутствие беременностей или малое количество родов); отсутствие в анамнезе сопутствующих гинекологических заболеваний - таких как лейомиома матки и железистая дисгормональная

гиперплазия эндометрия; Ia или Ib стадия рака, серозный, муцинозный или эндометриоидный гистологический тип высокой степени дифференцировки; размер опухоли до 20 см с сохранением целостности капсулы (целостность капсулы играет большую прогностическую роль, чем размер опухоли); отсутствие асцита; низкая митотическая активность карциноматозных клеток; преобладание в опухолевом узле клеточного элемента над стромальным [6, 5, 2, 7].

По мнению зарубежных исследователей, морфологические особенности карциномы у женщин разного возраста не имеют большого значения при прогнозе овариального рака. Среди значимых критериев признаются только стадия заболевания, количество курсов проведенной химиотерапии и гистологический тип новообразования [14]. Исходя из этого очевиден высокий процент прогрессирования опухолевого роста в отдельных возрастных группах даже на фоне проводимой противораковой медикаментозной терапии. Так, N.F. Hacker и соавт. и T.J. Herzog объясняют этот факт резистентностью неоплазмы, обусловленной отсутствием детализированного патологического описания опухоли, в том числе наличия клеточных рецепторов, через которые осуществляется взаимодействие химиопрепарата с клеткой-мишенью. Ясно, что недостаток сведений о биологических особенностях опухоли, в свою очередь, не позволяет выбрать правильную схему лечения [12, 13].

Целью проведенного исследования явилось установление прогностического значения содержания нуклеиновых кислот в клетках серозного рака яичников у женщин с сохраненной и утраченной генеративной функцией.

#### Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 222 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic-IV клинических стадий (FIGO, 1976). Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Все женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям A.C. Broders (1926) [9].

Для анализа количества нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в ядрах и цитоплазме клеток первич-

ных серозных неоплазм яичника ставилась реакция Браше. Микрофотометрическое изучение гистологических срезов, окрашенных метиловым зеленым - пиронином G, проводилось с использованием системы фотометрического анализа MpvBio (Leica GmbH, 1998), совмещенной с микроскопом Leica Leitz DMRX со спектральным анализатором Leica MPV-SP. Строго учитывали требования к сравнительной гистоспектрофотометрии: стандартная толщина гистологических срезов (5 мкм), предметных и покровных стёкол; одновременная окраска всех сравниваемых срезов; одинаковые для всех измерений условия освещения и пороги яркости измеряемых объектов [4].

Фотометрирование ДНК и РНК осуществлялось в 1000 опухолевых клеток при увеличении гистологического препарата в 900 раз. Содержание нуклеиновых кислот высчитывалось в условных единицах оптической плотности (у.е.) и равнялось коэффициенту поглощения длины волны 500 нм для РНК и 650 нм для ДНК. Подразделение рибонуклеиновой кислоты на виды нами не учитывалось.

Плоидометрию опухолевых клеток рака женских гонад осуществляли при окраске микропрепаратов по методу Фельгена посредством компьютерного анализатора изображений Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998), совмещенного с микроскопом Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30 на монохроматическом светофильтре длиной волны 570 нм. При стандартизованной окраске по методу Фельгена содержание ДНК в ядрах клеток точно соответствует количеству энергии монохроматического луча (570 нм), поглощенной красителем, связавшимся с молекулами ДНК. Для получения "тканевого стандарта плоидности" [3] в тех же гистологических срезах определяли среднюю интегральную яркость ядер малых лимфоцитов, которая соответствует параплоидному набору хромосом (2c). Вычисляя плоидность ядер исследуемых эпителиальных клеток рака яичников в единицах "с", средние показатели интегральной яркости ядер делили на половину указанного тканевого стандарта [1].

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно проведенному исследованию серозную злокачественную неоплазму яичника достоверно отличают такие фотометрические параметры: уровень оптической плотности ядра -  $0,16 \pm 0,052$  у.е.; количество РНК -  $0,13 \pm 0,032$  у.е.; отношение инд. РНК/инд. ДНК -  $0,89 \pm 0,346$ .



Для уточнения диагностического и дифференциально-диагностического значения спектрофотометрических характеристик опухолевой клетки, ядра и их взаимоотношения указанные параметры определялись с учётом возрастной группы заболевших. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

Данные рисунка 1 свидетельствуют о том, что карциномы яичников, развивающиеся у женщин в климактерическом периоде или постменопаузе, отличаются достоверно большим содержанием ДНК в ядрах опухолевых клеток в сравнении с неоплазмами, поражающими фертильных женщин ( $0,17 \pm 0,012$  у.е. против  $0,14 \pm 0,029$  у.е.,  $p = 0,045$ ). Также констатиру-

ется более высокое содержание рибонуклеиновой кислоты при одновременном снижении индекса отношения РНК/ДНК, однако эти отличия не имеют статистической значимости. Следует отметить, что нарастание количества РНК при одновременно высокой оптической плотности ядра раковых клеток может свидетельствовать о более агрессивных свойствах такого опухолевого эпителия и обуславливать худший прогноз у старых женщин.

Для более детальной характеристики фотометрических особенностей овариального рака указанные параметры определялись с учётом степени гистологической дифференцировки серозной карциномы (табл. 1).

Группа пациенток	Наличие рецидива	Средний возраст, лет	Индекс ДНК, у.е. (M±m)	Индекс РНК, у.е. (M±m)	инд.РНК/инд.ДНК			
до 55 лет включительно	Рак яичников	45,5	$0,13 \pm 0,034$	$0,14 \pm 0,021$	$0,92 \pm 0,211$			
56 лет и старше	Без рецидива	64,3	$0,16 \pm 0,022$	$0,13 \pm 0,040$	$0,87 \pm 0,278$			
Средних новообразований яичника в зависимости от степени гистологической дифференцировки (M±m)								
Инд.ДНК, у.е.		высокая	$0,16 \pm 0,050$	умеренная	$0,14 \pm 0,035$	низкая	$0,13 \pm 0,042$	Достоверность, p=
количество ДНК			$0,16 \pm 0,050$	$0,17 \pm 0,042$	$0,15 \pm 0,056$	$0,130$		
РНК/ДНК			$0,77 \pm 0,200$	$0,83 \pm 0,267$	$0,97 \pm 0,411$	$0,047$		

Таблица 1

Таблица 2  
Содержание нуклеиновых кислот в клетках серозного рака яичников при прогнозе рецидивирования у женщин разных возрастных групп

Минимальное среднее значение оптической плотности ядер клеток опухолей исследуемой группы регистрировалось при низкой степени гистологической дифференцировки овариального рака, демонстрируя при этом максимальную вариабельность содержания ДНК (табл. 1), что обусловлено резко выраженным ядерным атипизмом. Наибольшее количество нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) установлено в клетках умереннодифференцированных серозных неоплазм женских гонад, тем самым указывая на преобладание в опухолевом узле эпителия в синтетическую (S) фазу клеточного цикла. Особого внимания заслуживает динамика изменений соотношения нуклеиновых кислот (РНК/ДНК). Отмечается статистически значимое ( $p = 0,047$ ) нарастание этого показателя по мере увеличения степени гистологической злокачественности, объясняя инвазивные свойства раковых клеток.

Оценивая значение гисто-спектрофотометрических параметров опухоли в прогнозе возможного рецидивирования серозной овариальной карциномы, получили сведения, приведённые в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что риск развития рецидива серозного рака яичников во всех возрастных группах повышается при нарастании содержания в раковом эпителии нуклеиновых кислот. В то же время у молодых женщин с сохранённой фертильностью прогностически достоверно значимым показателем в плане рецидивирования следует рассматривать пока-

затель содержания РНК, который значимо выше в группе рецидивирующих неоплазм ( $0,14 \pm 0,021$  у.е. против  $0,11 \pm 0,023$  у.е.,  $p = 0,040$ ). Напротив, у женщин в климактерическом периоде и постменопаузе статистическую достоверность в прогнозе возобновления опухолевого роста показывает оптическая плотность ядра, которая составила  $0,16 \pm 0,022$  у.е. в раке, не склонном к рецидивированию против  $0,19 \pm 0,033$  у.е. в рецидивирующих карциномах ( $p = 0,045$ ). Примечательно, что в старшей возрастной группе пик повторного роста приходится на возраст 64,3 г, в то время как у более старших женщин риск возобновления неопластического процесса снижается.

На рисунке 2 представлено содержание нуклеиновых кислот, отражающее взаимосвязь между их количеством и возрастом пациенток, поражённых серозным раком яичников. При изучении коэффициентов корреляции нами установлено, что у заболевших более старшего возраста в раковом эпителии констатируется большее количество как ДНК, так и РНК.

Нами выявлена прямая умеренная зависимость количества ДНК в опухолевой клетке от возраста больных (коэффициент корреляции  $r = 0,575$ ,  $p = 0,046$ ). Вместе с тем регистрировалась положительная слабая корреляция между индексом рибонуклеиновой кислоты и возрастной группой пациенток ( $r = 0,304$ ,  $p = 0,05$ ).

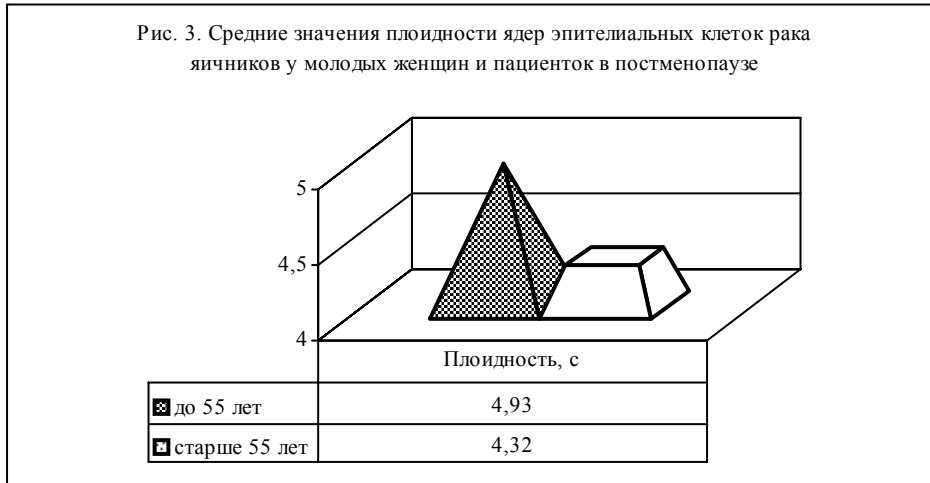
В последнее время одним из доступных и информативных способов оценки уровня клеточного атипизма и степени злокачественности неоплазмы считается морфометрический метод определения ploидности ядер эпителиальных опухолевых клеток. Он основан на гистоспектрофотометрическом анализе содержания ДНК в их ядрах с использованием гистологических препаратов, окрашенных по методу Фельгена. Интерфазное ядро клетки (в фазе покоя) содержит двойной набор хромосом (ploидность равна  $2c$ ). В синтетической фазе клеточного цикла количество ДНК удваивается (ploидность равна  $4c$ ), и лишь за-

тем клетка вступает в фазу митоза. Таким образом, превышение средних показателей ploидности опухолевых клеток выше значений  $2c$  отражает пролиферативную активность и степень клеточного атипизма в исследуемой ткани [1].

На основании проведённого исследования установлено, что серозная злокачественная неоплазма яичника характеризуется ploидностью ядер раковых клеток в пределах  $4,69 \pm 1,351 c$ .

Результаты компьютерной ploидометрии ядер клеток рака яичников в исследуемых группах представлены на рисунке 3.

Рис. 3. Средние значения плоидности ядер эпителиальных клеток рака яичников у молодых женщин и пациенток в постменопаузе



Выявлено, что средняя плоидность ядер клеток карциномы яичника у молодых пациенток достоверно ( $p = 0,042$ ) отличается от показателей, характеризующих рак женских гонад, возникающий у женщин, утративших репродуктивную функцию (рис. 3). Так, в первой группе показатель плоидности составил  $4,5 \pm 0,12$  с, что было значимо выше, чем в группе пожилых пациенток ( $4,1 \pm 0,09$  с). Полученные сведения убеждают, что для злокачественных эпителиальных неоплазм яичника специфичны значения плоидности, превышающие паратетраплоидный набор (более 4с).

от возраста пострадавших женщин. Результаты представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 явствует, что клетки неоплазм, диагностированных у пожилых больных, показывают меньшие значения плоидности в сравнении с новообразованиями у фертильных женщин. Этот факт позволяет сделать заключение о закономерном снижении уровня пролиферативной активности и анеуплоидии в более старших возрастных группах пострадавших. В то же время следует заметить, что показатель плоидности в возрастной группе 51-55 лет был наименьшим и составил 4,0 с. Нами установлена отрицательная корреляционная зависимость между возрастом пациенток и плоидностью ядер раковых клеток, при этом коэффициент корреляции составил  $-0,319$  ( $p=0,035$ ).

Для уточнения значения плоидности опухолевых

Рис. 4. Изменение значения показателя в зависимости плотности ядра в сравнении с плоидностью овариального рака у пациенток. Коэффициент корреляции

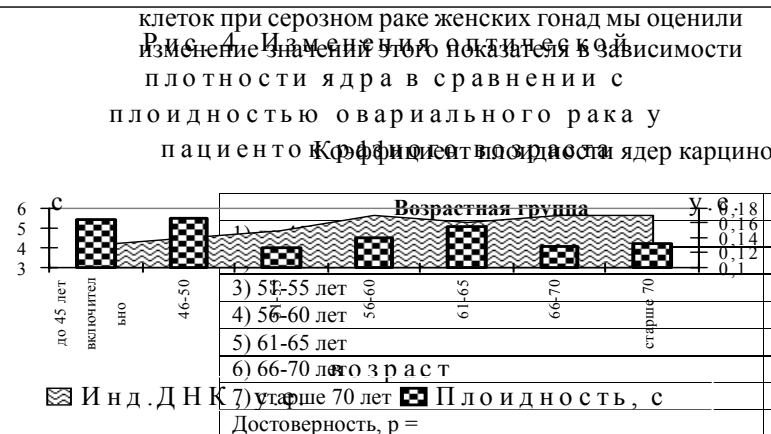


Таблица 3

Средняя плоидность ядер, с

5,4 ± 0,67
5,5 ± 0,34
4,0 ± 0,74
4,5 ± 0,26
5,1 ± 0,31
4,1 ± 0,16
4,2 ± 0,11
0,05

Анализ рисунка 4 показывает, что у более старых пациенток на фоне увеличения оптической плотности ядра происходит снижение ploидности неопластических клеток. Этот феномен можно объяснить накоплением в ядрах клеток ракового эпителия неактивной (балластной) ДНК, которая не играет роли в пролиферации опухоли.

#### **Заключение**

Таким образом, показатель оптической плотности ядра и цитоплазмы раковой клетки является ценным критерием при изучении биологического поведения злокачественной серозной неоплазмы и определении индивидуального прогноза для больных первичным раком женских гонад. Ploidность ядер опухолевых клеток следует рассматривать как важный прогностический параметр, который можно использовать как изолированно, так и в комплексе с другими морфологическими характеристиками новообразования.

#### **Список литературы**

1. Автандилов Г.Г. Методика ploидометрии в диагностике стадий новообразований. Методические рекомендации. - М.: РМАПО, 2005 - 12 с.
2. Бахидзе Е.В. Сохранение фертильности у больных начальным раком яичников // Материалы научно-практической конференции "Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников". - Великий Новгород - Санкт-Петербург. - 2001. - С. 79.
3. Гундорова Л.В., Автандилов Г.Г., Саниев К.Б., Зайратьянц О.В. Морфометрическая диагностика предрака и рака предстательной железы по данным исследования ploидности // Архив патологии. - 2003. - №4. - С.46-50.
4. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г./ Под. ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. - Медицинское информативное агентство, 2003. - С. 293.
5. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С. 14-18.
6. Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С. 42-44.
7. Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичника // Практическая онкология - 2002. - Том 3, №4. - С.295-304.
8. Awada A., Klustersky J. Ovarian cancer: state of the art and future directions // Eur. J. Gynaecol. Oncol. - 2004. - Vol. 25 (6). - P. 673-676.
9. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application // Arch. Pathol. - 1926. - Vol.2 (1). - P. 376-380.
10. Fathalla M.F. Contraception and women's health // Br. Med. Bull. - 1993. - Vol.49 (1). - P. 245-251.
11. Greenlu R.T., Murray T. et al. // Cancer statistics - 2000. - Vol. 4 (2). - P. 108.
12. Hacker N.F., Friedlander M. Treatment of recurrent ovarian cancer // Chang. Gung. Med. J. - 2004. - Vol. 27 (8). - P.570-577.
13. Herzog T.J. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression, // Clin. Cancer. Res. - 2004. - Vol. 10 (22), №15. - P. 7439-7448.
14. Hoskins P. Factors predictive of survival after first relapse or progression in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prediction tree analysis-derived model with test and validation groups / P. Hoskins, D. Tu, K. James et al. // Gynecol. Oncol. - 1998. - Vol. 70 (2). - P. 224-230.
15. Kurian A.W. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they differ risk factors? / A.W. Kurian, R.R. Balise, V. McGuire, A.S. Whittemore // Gynecol. Oncol. - 2005. - Vol. 96, №2. - P. 520-530.

#### **Summary**

A.A. Votintsev, E.V. Novichkov

### **THE USE OF HISTOSPECTROPHOTOMETRY METHOD IN DEFINITION OF PROGNOSIS FOR OVARIAN CANCER AT DIFFERENT AGE PATIENTS**

*Kirov state medical academy*

The aim of current study was to detect morphological parameters as nucleic acids and tumor ploidy had significance in prognosis of serous form ovarian cancer at patients with saved reproductive function and in old women. The operative biopsy materials from 222 patients with serous ovarian cancer Ic-IV clinical stage (FIGO) were examined. Histospectrophotometrical measurements were performed with systems of analysis MpvBio (Leica GmbH, 1998) and Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998). Serous ovarian carcinoma in young women as compared with patients in menopause and postmenopausal periods differs by smaller values of both DNA and RNA content but higher tumor ploidy. The optical density of cell nuclei correlates with patient age. The obtained data can be used in definition and substantiation of individual prognosis at women with serous ovarian cancer in different age.

О.О. Зайцева, профессор А.Г. Мешандин, доцент С.П. Ашихмин, доцент П.Г. Распутин

### **НОВЫЙ МЕТОД ФИКСАЦИИ АНАТОМИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА**

*Кировская государственная медицинская академия*

Известно, что после наступления биологической смерти начинаются естественные процессы разложения мягких тканей, которые протекают по типу ранних и поздних трупных изменений. Потребность сохранения тела человека после смерти диктуется многообразными потребностями: гигиеническими, эстетическими, социальными, психологическими и рели-

гиозными. Погребальные обряды известны с давних времен. В древнем Риме профессиональные бальзамировщики натирали тело умершего кедровым маслом, солью и медом, которые, по словам Плиния, "на века сохраняют тела умерших нетронутыми тлением". Древние персы, сирийцы и вавилоняне погружали мертвых в кувшины с медом или воском. Методы бальзамирования, использовавшиеся древними египтянами, всегда включали натриевую соду, смолу деревьев и битум. В арабском способе бальзамирования тело умершего натирали порошком, состоящим из ароматических веществ, квасцов и соли, после чего тело обергивали спарадрапом, пропитанным воском и терпентином.

В начале XVIII столетия в России был создан первый естественнонаучный музей, так называемая кунсткамера. Для консервации экспонируемых препаратов употребляли спирт, настоянный на черном перце и разбавленный до 75°.

На протяжении всего XIX века было предложено множество различных способов, основанных на бальзамировании сулемой, мышьяком, хлористым цинком, глицерином, карболовой кислотой и, наконец, формалином, который быстро завоевал известность и получил всеобщее признание.

В современном мире необходимо не только сохранение тел умерших, но и сохранение различных тканей, изъятых из трупа, для проведения дальнейших исследований. Применяемые в настоящее время растворы для фиксации в своем составе имеют формалин в различных концентрациях, который обладает сильной бактерицидной способностью, дубящим эффектом, относительной дешевизной, удобством хранения и транспортировки. Наряду с перечисленными преимуществами формалин имеет и ряд недостатков:

- угнетает обмен веществ, в первую очередь витамина С, и инактивирует ферменты в органах и тканях человека, работающего с данным раствором;

- летуч, имеет резкий запах, пары которого вызывают раздражение слизистых оболочек, сухость при непосредственном контакте с ним в практике;

- обладает мутагенным свойством;

- биологические объекты, зафиксированные формалином, теряют подвижность и эластичность, меняют прижизненную окраску из-за перехода гемоглобина крови в метгемоглобин;

- при длительном хранении в растворе, содержащем один формалин, органы покрываются плесенью;

- токсичен;

- формалин следует хранить в защищающих от света коричневых склянках и при температуре не ниже 9°, иначе постепенно образуется белый осадок.

Другим, часто используемым консервирующим средством, в настоящее время является 40-70% спирт, обладающий хорошим бактерицидным действием и сохраняющий естественный цвет органов и тканей. Однако спирт относится к дорогостоящим консерван-

там и нередко используется не по назначению.

В 1996 году, 128 лет спустя после открытия формалина, стали применять тромболитик COMPLUCAD, который обладает огромным восстанавливающим действием на трупы, находящиеся в сильной стадии гнилостного разложения. Он полностью исключает применение формалина, превосходит по своим действиям его 10%-ный раствор, повышает качество биологического материала, является экологически чистым продуктом, но авторы не раскрывают его состав, и поэтому COMPLUCAD не может быть использован нами на данном этапе.

В последнее время активно, особенно в Германии, используется метод пластинации для предохранения скоропортящихся биологических образцов, особенно мягких - таких, как сердце, печень, легкие, почки, мозг. Для пластинации применяется полимерная смола под общим названием БИОДАР, а сам метод выполняется в несколько этапов: фиксации, дегидратации, форсированного пропитывания и консервации. Пластинация не исключает применение формальдегида и требует специального технического оборудования.

С нашей точки зрения оптимальное сохранение трупного материала должен обеспечить консервант, обладающий способностью ингибировать ферментную активность протеаз не только клеток консервируемых объектов для предотвращения аутолиза, но ферментных систем микроорганизмов для предупреждения бактериальной инвазии. При рассмотрении данной задачи с такой точки зрения появляется неочевидный путь ее решения - ингибирование ферментных систем микроорганизмов и самих ферментов. Известно, что в биотехнологии подобное ингибирование активности ферментов осуществляется при помощи катионов тяжелых металлов - таких, как Hg, Cu и т.д., либо анионов, например, с использованием цианидов, азидов и т.д.

Исходя из этого нами проведено сравнительное исследование различных консервирующих растворов, включая фиксирующие жидкости с ингибиторами ферментных клеточных систем.

#### **Материалы и методы**

Исследовался трупный секционный материал некоторых человеческих органов (печень, почка, сердце, легкое), фиксация которых осуществлялась не позднее суток после смерти. При консервации использовали следующие растворы: 10% формалин, физиологический раствор с содержанием  $\text{Cu}^{+2}$ , физиологический раствор с содержанием  $\text{Cr}^{+3}$ , физиологический раствор с содержанием  $\text{Hg}^{+2}$ , физиологический раствор с содержанием азидных производных в следующем процентном содержании: 0,05%, 0,1%, 0,3%, 0,5% растворы.

При оценке качества консервации учитывались: изменения консистенции, прочности и цвета тканей, сохранность гистологических структур и рост микроорганизмов в консерванте.

Сроки консервации в данных растворах - 30, 60, 90 и 120 дней без замены растворов.

Органы в физиологическом растворе с азидными производными сохранили прижизненную окраску, форму и консистенцию, а ткань легкого не утрачивала своей воздушности на протяжении указанных сроков фиксации.

Органы из раствора, содержащего  $\text{Cu}^{+2}$ , имели плотную консистенцию, грязно-серый цвет с голубым оттенком, умеренную прочность при механическом воздействии уже на 7-й день фиксации. Через 120 дней других изменений с органами не произошло.

Органы из раствора, содержащего  $\text{Cr}^{+3}$ , имели плотную консистенцию, серо-фиолетовую окраску, непрочность при механическом воздействии. На поверхности раствора наблюдали рост плесени на 14-й день, которая сохранялась и на более поздних сроках фиксации. Органы незначительно уменьшились в размерах.

Органы из раствора, содержащего  $\text{Hg}^{+2}$ , имели обычную плотность, бледно-коричневую окраску с розовым оттенком, на поверхности раствора наблюдали рост плесени на 14-й день. К 40-му дню плесень практически отсутствовала, но раствор оставался мутным и через 3 месяца фиксации.

Органы из раствора 10% формалина имели очень плотную консистенцию, грязно-бурый цвет уже к концу первого дня фиксации и оставались таковыми и через 120 дней.

При микроскопическом исследовании тканей, окрашенных гематоксилином-эозином, консервируемых в растворе 10% формалина, целостность клеточных структур сохранялась на протяжении всего срока фиксации. Ткани из растворов азидных производных имели поврежденную клеточную стенку через 60 дней фиксации, вследствие отсутствия дубящего эффекта азидных производных.

При проведении микробиологических посевов стандартных культур кишечной палочки, протей и золотистого стафилококка на среды Эндо, Плоскирева, ЖСА, МПА подтвердилось наличие дезинфицирующих способностей растворов азидных производных даже при пятикратном их разведении в стерильном физиологическом растворе. Учет результатов проводили ежедневно, предварительно выдерживая чашки с посевами в термостате при температуре  $37^{\circ}$ .

#### **Заключение**

В результате проведенных исследований установлено, что азидные производные обладают достаточными антибактериальными свойствами, обусловленными воздействием анионов и катионов тяжелых металлов на кофакторы ферментов протеаз клеток фиксируемых органов с образованием устойчивых комплексов. Противомикробное же действие формалина объясняется тем, что он присоединяется к аминокетам белков и вызывает их денатурацию и уже через 6 часов у консервируемых органов возникает изменение окраски ткани [Уокер Д.Ф., 1957 (5)].

Кроме того, в отличие от формалина, растворы

азидных производных не летучи, при непосредственном контакте с кожей рук не оказывают дубящего эффекта.

Азидные производные экономически выгоднее несколько раз растворов 10% формалина и могут транспортироваться также в сухом виде, не имея температурных ограничений.

Результаты исследований также представляют определенный интерес в решении проблемы конверсии оборонной промышленности, в которой азидные производные достаточно интенсивно используются.

#### **Список литературы:**

1. Привес М.Г. Методы консервирования анатомических препаратов. - Л.: Медгиз. 1956.
2. Вишневский Б.Н., Жиров Е.В. Анатомические коллекции кунсткамеры. - Л., 1934.
3. Кузнецов Л.Е., Хохлов В.В., Фадеев С.П., Шигеев В.Б. Бальзамирование и реставрация трупов: Руководство. - Москва, 1999. - 496 с.
4. Неницеску К. Общая химия. Издательство "Мир". - Москва, 1968.
5. Уокер Д.Ф. Формальдегид. - М.: ГСНТИ, 1957, - с.608.
6. Бектемирова Р.М., Меркурьева Р.В.. Отдаленные эффекты формальдегида // Гигиена и Санитария. - 1990, - №4. - С. 36 - 39.

#### **Summary**

O.O. Zaitseva, A.G. Meshandin, S.P. Ashikhmin, P.G. Rasputin

#### **NEW METHOD OF FIXATION OF ANATOMICAL MATERIALS**

*Kirov State Medical Academy*

Methods of cadaveric tissues conservation were analysed in historical aspect. Separate cadaveric organs and whole dead bodies were studied. Causes of destruction of dead bodies tissues were analysed. Main attention was paid to activity of different enzymes including proteolytic enzymes and systems of destruction of microorganisms. The study was performed in order to substitute formaldehyde and conservation materials made on its basis. New conservation preparations of non-organic nature were developed. These preparations reliably inhibit enzyme systems of microorganisms. They are thought to be much more effective in the conditions of conservation of dead bodies tissues and some human organs.

С. А. Куклина, А. А. Мальщук, профессор А. Г. Мешандин

#### **ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ГИДРОЗОЛЬНЫХ ДИАГНОСТИКУМОВ**

*Кировская государственная медицинская академия*

Гидрозольные препараты известны как экспресс - диагностикумы для определения наличия антител и антигенов - маркеров различных нозологий [2].

Гидрозольные препараты представляют собой коллоидные растворы, на основе неорганических объектов - в частности, гексацианоферрата (II) железа (III), более известного под тривиальным названием "Берлинская лазурь". На поверхности микрочастиц данного препарата адсорбируются по определенной технологии различные биолиганды - антигены, либо - антитела против того или иного конкретного маркера. В результате появляется возможность проводить иммунохимические реакции и оценивать факт наличия того или иного маркера, связанного с тем или иным инфекционным либо соматическим заболеванием.

Гидрозольные диагностикумы имеют ряд важнейших преимуществ перед другими иммунохимическими препаратами: высокая специфичность (более 90%), длительные сроки хранения готовых препаратов, не требуют лиофилизации. Меньшая затрата времени на постановку анализа и простота считывания результатов дают возможность ставить реакции с малыми объемами биоматериала [6].

Гидрозольные препараты представляют собой коллоидные растворы частиц неорганической природы, на поверхности которых адсорбированы биоспецифические лиганды (антигены, антитела). Для того, чтобы повысить чувствительность реакции гидрозольной агглютинации, а также уменьшить время постановки анализа, необходимо определить оптимальное содержание компонентов гидрозольного препарата.

Поэтому целью настоящей работы является оптимизация компонентов гидрозольных препаратов для бесприборного экспресс-метода определения наличия антител и антигенов - маркеров различных нозологий.

#### **Материалы и методы**

При смешивании гидрозольных препаратов с биологической жидкостью, подлежащей тестированию (сыворотка крови, слюна, объекты смыва из окружающей среды и т.д.), в случае положительной реакции происходит агглютинация, видимая невооруженным глазом. Собственно постановка реакции гидрозольной агглютинации сводится к практическому выполнению закона коллоидной химии: при отрицательной реакции нет взаимодействия антигена с антителом, и раствор остается агрегативно устойчивым, сохраняя цвет раствора. В случае положительной реакции происходит взаимодействие антигена с антителом и как следствие - укрупнение коллоидных частиц и потеря ими агрегативной устойчивости (то есть выпадение в осадок видимых невооруженным глазом частиц агглютината) [1].

Саму постановку реакции гидрозольной агглютинации осуществляли следующим образом: производили сорбцию биолигандов на гидрозольном препарате, созданном на основе "Берлинской лазури" (коллоидный раствор гексацианоферрат (II) железа (III)), поверхность которого модифицирована катионом d-переходного металла [2]. В качестве биоспецифичес-

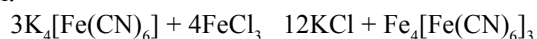
кого лиганда использовали комплексный туберкулезный диагностикум ППД, производства С.-Петербургского НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова. Реакцию гидрозольной агглютинации осуществляли в хроматографической колонке. Во вспомогательном планшете осуществляли разведение "положительной" и "отрицательной" сывороток в буферном растворе в титрах 1:10. Далее сыворотки помещали в хроматографические колонки, после чего вносили равные аликвоты гидрозольного препарата. Время реакции - 30 секунд. Далее осуществляется визуальная оценка при помощи пористого нетканого материала, либо фильтровальной бумаги, либо хроматографической колонки с носителем.

Работа проводилась в несколько этапов: выбор оптимального твердофазного носителя; выбор модификатора для твердой фазы и оптимальной концентрации для осуществления реакции агглютинации; выбор и оптимизация состава разводящего буферного раствора; сопоставление различных способов проведения иммунохимического анализа с использованием гидрозольных препаратов для определения оптимального способа постановки реакции агглютинации и визуализации результатов.

#### **Выбор оптимальных твердофазных носителей**

В данной работе использовали гидрозольный препарат на основе коллоидного раствора гексацианоферрата (II) железа (III), более известного под тривиальным названием "Берлинская лазурь", - в качестве твердой фазы.

Его синтезировали по стандартной методике [7]. Раствор  $K_4[Fe(CN)_6]$  при интенсивном перемешивании вводили в раствор  $FeCl_3$  аналогичной концентрации.



Указанный препарат интересен для использования прежде всего за счёт интенсивной и устойчивой окраски, высокой плотности и очень большой удельной поверхности. Высокая плотность препарата и приводит к быстрой агглютинации.

#### **Определение оптимального модификатора для твёрдой фазы**

Далее осуществляли взаимодействие исходной твёрдой фазы с модификатором, то есть смешивали раствор модификатора и соответствующее количество твердофазного носителя:  $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$ . В качестве модификаторов, осуществляющих хемосорбцию белка по  $NH_2$ -группе (преимущественно по лизину), и по SH-группе (по цистеину) с неорганической твёрдой фазой, использовали препараты, представленные в таблице.

Данные соединения d-переходных металлов способны адсорбироваться на поверхности твердой фазы и одновременно связывать белок в реакциях нуклеофильного замещения по  $NH_2$ - и SH-группам.

При попытках использования хлорида хрома (III) и азотнокислого серебра получали гидрозоли, нормально дифференцирующие "+" и "-" сыворотки.

Однако при хранении эти препараты теряли агрегативную устойчивость в течение суток. Следовательно, использование этих препаратов "extempore" приемлемо, но невозможно в задачах длительного хранения препаратов.

Наиболее оптимальным вариантом, проявляющим свойства гидрозольных препаратов, являются препараты, модифицированные катионом  $Hg^{2+}$ .

Далее определяли оптимальную концентрацию модификатора. Были взяты следующие концентрации модификатора - 1,0%; 1,25%; 1,33%; 1,5%; 2,0%. Оптимальным вариантом концентрации модификатора при проведении реакции гидрозольной агглютинации оказалась - 1,25%, обеспечивающая четкую дифференциацию "+" и "-" сывороток.

#### **Выбор и оптимизация состава разводящего буферного раствора**

На поверхности микрочастиц данного препарата адсорбируются по определенной технологии различные биологанды - антигены, либо - антитела против того или иного конкретного маркера. В качестве специфических биологандов использовали комплексный туберкулезный антиген - диагностикум ППД. В качестве биологического материала - сыворотки от лиц с верифицированным диагнозом "туберкулез" и сыворотки от доноров.

Для раститровки сывороток использовали разводящий буферный раствор. При постановке реакции агглютинации исключительно важно обеспечить высокое значение константы аффинитета и авидности реагирующих между собой антигена и антитела. В свою очередь аффинитет и авидность напрямую зависят от типа жидкой фазы, то есть разводящего буфера, в котором и осуществляется иммунохимическая реакция [4]. Следовательно, задача оптимизации буферного раствора: его природы, величины ионной силы - является необходимым элементом в создании иммунохимического препарата. Были опробованы буферные растворы в количестве 4 объектов: растворы  $KCl$ ,  $NaCl$  в чистом виде и с добавлением полиэтиленгликоля (ПЭГ), производства фирмы "Сигме"

(США). Для оценки эффективности была проведена реакция гидрозольной агглютинации, в результате оптимальным вариантом разводящего раствора выбран раствор  $KCl$ , обеспечивающий наилучшую дифференцировку "+" и "-" сывороток.

Величина ионной силы буферного раствора была рассмотрена в количестве 5 объектов: ионные силы растворов - 0,5%; 0,9%; 1,0%; 1,2%; 1,3%. Оптимальным вариантом при проведении иммунохимического анализа оказались концентрации 0,9% и 1,0% раствора.

#### **Выбор оптимального способа постановки реакции агглютинации**

Гидрозольные препараты - это системы с прямой меткой, поэтому могут визуализироваться различными способами. Традиционным может быть способ получения данных путём постановки реакции на стекле [2].

Постановка реакции гидрозольной агглютинации на стекле предусматривает внесение образцов раститрованной сыворотки и гидрозоля на стекло и размазывание препарата тонким слоем. За счёт естественного испарения происходит концентрирование раствора, что неизбежно приводит к потере коллоидным раствором агрегативной устойчивости. При этом в "положительных" и "отрицательных" реакциях характер этой потери будет различным. В случае грубодисперсных и мелкодисперсных суспензий наиболее показательные различия теоретически могут наблюдаться там, где частицы гидрозоля очень мелкие. Крупные частицы не способны перемещаться в тонком слое тестируемого раствора, размазанного по поверхности стекла, поэтому внешний вид реакций в "плюсе"- точка в центре капли, в "минусе"- "перевёрнутый зонтик", как показано на рисунке 1.

Недостатками данного способа постановки можно считать:

1. Длительное время учета результатов анализа.
2. Недостаточная чувствительность агглютинативного иммунологического анализа. На результат анализа могут повлиять внешние факторы (например необработанная пластина и др.)



Рис. 1. Постановка реакции на стекле ("+" положительная сыворотка, "-" отрицательная сыворотка)

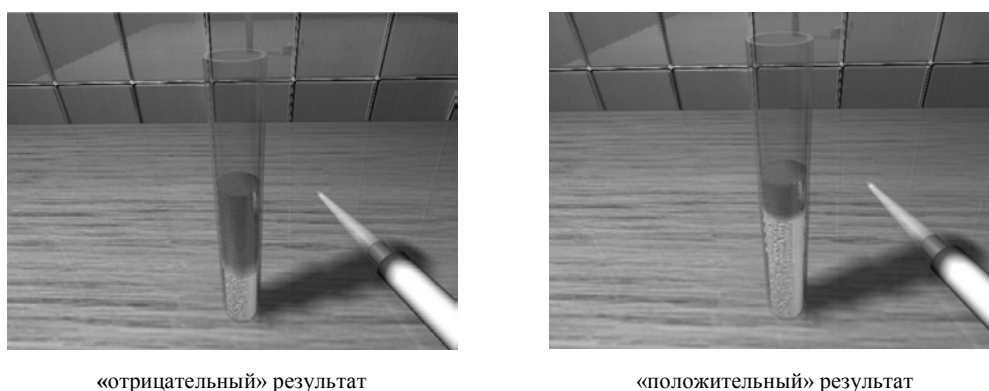


Рис. 2. Постановка реакции в хроматографической колонке

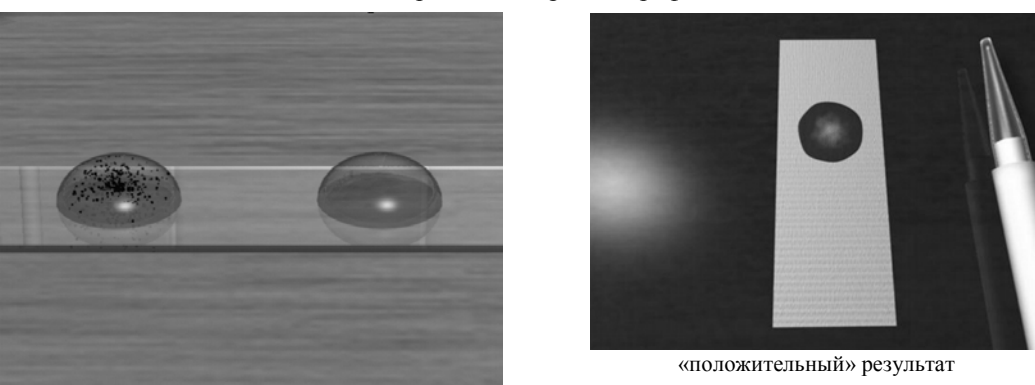


Рис. 3. Визуализация результатов на фильтровальной бумаге

Указанные недостатки преодолеваются, если для постановки реакции агглютинации использовать не стеклянную пластину, а хроматографические колонки. В данные емкости помещают гидрозоль и тестируемую биологическую жидкость, тем самым устраняются недостатки - длительность постановки, влияние внешних факторов на постановку реакции гидрозольной агглютинации.

Регистрацию результатов осуществляют на пористых носителях: хроматографические колонки, нетканый материал и фильтровальная бумага.

Оценка результатов и их интерпретация на пористых носителях: при наличии достаточно высокого

титра антител в сыворотке больного наблюдалась задержка в пропитывании гидрозолем порошка, заполняющего хроматографическую колонку, в виде короткого столбика синего цвета. При отсутствии антител - гидрозоль впитывается, что дает длинный синий столбик - отрицательный результат, как показано на рисунке 2. Время реакции - от 30 секунд до 2 минут.

Результаты на фильтровальной бумаге: при положительной реакции - плотный, компактный комплекс с четкой границей, диаметром 2 - 4 мм; отрицательная реакция - распределение частиц реагирующих веществ без четкой границы в виде пятна синего цвета, как показано на рисунке 3.

Представленные результаты указывают на возможность использования предложенного способа постановки анализа в диагностике различных соматических и инфекционных патологий.

Таким образом, в ходе проведенных исследований были выявлены: оптимальное содержание модификатора, тип буферного разводящего раствора, величина ионной силы буферного раствора, оптимальный способ постановки реакции гидрозольной агглютинации и визуализации результатов.

Благодаря оптимизации свойств компонентов гидрозольного препарата появляются такие необходимые качества, как высокая (более 90%) специфичность, длительность сроков хранения готовых гидрозольных препаратов, простота считывания результатов, возможность ставить реакции с малыми объемами биоматериала (сыворотка крови, слюна и т.д.), собственно препарата требуется для единичного анализа 25-50 мкл, биоматериала - еще меньше - 1-5 мкл.

В результате получены рекомендации по синтезу и оптимальному применению гидрозольей, которые могут представлять интерес для практического здравоохранения, ветеринарии, промышленной биотехнологии и, возможно, спецслужб.

#### Список литературы

1. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / под ред. проф. А.И. Карпищенко, С-Пб: Интермедика, 2002. - С. 217-227, 577-578.
2. Орлова О.Ю. Синтез гидрозольных препаратов на основе нерастворимых соединений d - элементов. Дисс. ... к. х. н. Киров, КГМА, 2005.
3. Петров Р.В., Хаитов Р.Н. и др. Оценка иммунологического статуса. Иммунологический мониторинг - современные проблемы иммунологии и аллергологии // Иммунология. - 1994. - №6. - С. 74-76.
4. Попечителей Е.П. Методы иммунологических исследований. М.: Медицина, 1999. - 74 с.
5. Мешандин А.Г., Мальщук А.А. Постановка реакции гидролизной агглютинации по тестированию вирусных нозологий на нетканом материале // Вятский медицинский вестник. - 2003. - №3. - С. 87-90.
6. Кукулина С.А., Мешандин А.Г., Мальщук А.А. Способ диагностики инфекционных заболеваний // Инф. лист ЦНТИ № 24-025-06, 2006.
7. Карякин Ю.В. Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия. - 1974.

#### Summary

S.A. Kuklina, A.A. Malchukova, A.G. Meshandin  
**OPTIMIZATION OF COMPONENT INGREDIENTS  
 OF HYDROSOL DIAGNOSTICUMS**  
*Kirov state medical academy*

The article presents possibilities of synthesis optimization of the diagnostic preparations - hydrosols. Optimal types of the modifiers, buffer solutions and ways of performance of immunochemical agglutination reactions and results visualizations were elaborated.

А. К. Мартусевич, доцент О. Б. Жданова\*,  
 Т. А. Зверева

#### О КРИСТАЛЛОГЕНЕЗЕ БИОСУБСТРАТОВ ЖИВОТНЫХ

*Кировская государственная медицинская академия  
 \*Вятская государственная сельскохозяйственная  
 академия*

Преобразования биологического субстрата в зависимости от условий среды ("поведение" биоматериала *in vitro*) являются отображением ее компонентного химического состава и физических свойств, в свою очередь обусловленных функциональным состоянием (метаболизмом) живого организма. Следовательно, следующим этапом изучения информационной значимости феномена биокристаллизации должно выступать исследование морфологии высушенных образцов биожидкостей животных. Распространение кристаллографических методов исследования в настоящее время относится преимущественно к области медицины, тогда как исследованию особенностей кристаллизации биологических жидкостей животных посвящены лишь единичные работы, причем их биосреды рассматриваются только в сравнительном с человеком аспекте (Рапис Е. Г., 1973, 1976, 1978, 2003; Громова И. П., 2005). Описание кристаллоскопических картин в данном случае касается исключительно выделения характеристик фазии, свойственной высушенным образцам жидких сред организма человека.

Целенаправленное изучение особенностей свободного (кристаллоскопия) и инициированного (тезиграфия) кристаллогенеза биосубстратов животных практически не проводилось. Это обуславливает актуальность и значимость исследований, направленных на выяснение диагностической роли тезиграфических и кристаллоскопических "паттернов" функциональных и патологических состояний у них.

К настоящему времени получены данные относительно морфологии биологических субстратов глаза человека и некоторых животных, но важно отметить, что эти сведения касаются исключительно собственного кристаллообразования хрусталика и стекловидного тела (Рапис Е. Г., 1976, 1978). Принципиальным моментом в рассматриваемых работах является качественная оценка образцов биосред. Исследования других авторов также практически не включают количественного анализа результатов дегидратации (Шабалин В. В., 2004; Чухман Т. П. с соавт., 2004). Единственным способом количественного описания микропрепаратов жидкостей глаза является компьютерная морфометрия (Чухман Т. П., 1999). В связи с этим целью исследования стало изучение особенностей свободного и инициированного кристаллообразования сред мышечной и кровяной.

#### Материал и методы исследования

Изучены многочисленные микропрепараты высушенных биологических жидкостей (сыворотка крови, смешанная слюна, моча) человека и животных

(мышь, крыса, хорь, собака, песец) в норме. Основной акцент ставился на исследовании биосубстратов крыс и мышей. Производилось изучение дегидратированных образцов мочи 30 крыс, экспериментально зараженных альвеококком, и фаций слюны и мочи 8 пациентов, страдающих данным заболеванием.

Приготовление образцов осуществлялось с помощью комплекса кристаллографических методов исследования: классическая кристаллоскопия, сравнительная и дифференциальная тезиграфия, хромокристаллоскопия (Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К., 2005; Жданова О. Б., Мартусевич А. К., 2006). В спектр примененных базисных веществ для тезиграфии вошли: 0,9% и 10% растворы хлорида натрия; 0,1% раствор адреналина; 2% раствор новокаина; 0,1% раствор нитрата натрия; 40% раствор этанола. Оценка полученных микропрепаратов производилась с использованием идентификационной таблицы кристаллических и аморфных структур, дополнительных параметров (свободный кристаллогенез); а также системы основных и дополнительных критериев (иницированное кристаллообразование).

Статистическая обработка полученных данных производилась в среде электронных таблиц Microsoft Excel 2003, программ Primer of Biostatistics 4.03 и SPSS 11.0. Достоверность выявлялась по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни.

#### Полученные результаты

Проведенный нами анализ микропрепаратов высушенных образцов мочи позволил установить четкие "паттерны" для рассматриваемых состояний.

В соответствии с данными, приведенными в таблицах 1 и 2, а также на рисунке 1, очевидно, что наблюдаются четкие вариации кристаллоскопической картины между видами животных.

По результатам оценки кристаллообразующей способности мочи мышей был сформирован "паттерн", характерный для здоровых грызунов (таблица 1). Так, кристаллоскопической картине мышей в норме

свойственен преимущественно кристаллогенез в форме одиночно-кристаллического компонента (фигуры типа "призма" и "пирамида", являющиеся по своему химическому составу ортофосфатами магния и кальция соответственно), в то время как дендритная составляющая представлена исключительно линейчатыми поликристаллическими структурами в незначительном количестве. Аморфная картина мочи здоровых мышей представлена мелкими образованиями (карбонат кальция), четко отграниченными от крупных кристаллов.

В качестве особых структур в кристаллограмме рассматриваемой биологической жидкости были обнаружены цепочки, также непостоянно регистрируемые при свободной кристаллизации мочи практически здоровых и больных людей (Каликштейн Д. Б., Мороз Л. А., Квитко Н. Н. с соавт., 1990; Шабалин В. Н., Шатохина С. Н., 2001).

В целом, "паттерн" классической кристаллоскопии мочи мышей сходен с характерным комплексом значений изучаемых критериев данной биосреды человека (Шабалин В. Н., Шатохина С. Н., 2001). Итак, кристаллограмма мочи здоровых мышей существенно отличается от морфологии образцов данной биологической жидкости человека по всем изучаемым параметрам.

Как очевидно из данных, представленных в таблице, собственная кристаллизация биосубстрата крыс значительно отличается от характерной для человека и мыши, что наиболее четко проявляется в отношении одиночных и дендритных кристаллов (таблица 1) (Шабалин В. Н., Шатохина С. Н., 2001, 2004). Так, основной составляющей фации мочи крыс являются одиночно-кристаллические, образованные холестерином и его производными "прямоугольники", которые суммарно покрывают около трети поля зрения. Кроме данных фигур, изучаемый компонент картины включает единичные "пирамиды".

Таблица 1

Кристаллоскопическая характеристика мочи здоровых мышей и крыс (среднее, округленное до целых чисел количество структур в поле зрения)

Структуры	Мышь * +	Крыса *
Одиночные кристаллы		
Прямоугольники	0	∞
Призмы	1	0
Пирамиды	1	1
Октаэдр	0	0
Дендритные структуры		
Линейчатые	2	2
Прямоугольники	0	3
«Мох», «лук», «комета»	0	0
«Кресты»	0	2
«Хвощ»	0	0
«Розетки»	0	0
Аморфные тела		
размер	мелкий	мелкий
количество	среднее	среднее

Примечание: тип взаимодействия крупных кристаллов и аморфных образований - "\*" - оттеснение; "+" - наличие цепочек

Дендритный состав микропрепаратов мочи крыс существенно более разнообразен, чем аналогичный у мышей, однако сходен с характерным для человека. В частности, для них свойственно наличие среди поликристаллических фигур образований типа "пластинчатые прямоугольники" и "линейчатые дендриты", несмотря на то, что количественные соотношения и их "концентрация" (среднее количество в поле зрения) являются дифференцирующим показателем. Это, в свою очередь, дополнительно подтверждает значимость математического описания результатов кристаллизации, но, с другой стороны, может свидетельствовать о большем сходстве состава мочи у крыс и у человека, чем у мышей. По нашему мнению, достаточно специфичной структурой для кристаллограмм рассматриваемой биологической жидкости является дендритная фигура типа "крест", химический состав которой в настоящее время не установлен.

Аморфный компонент в фациях мочи, полученных по методике классической кристаллоскопии, практически аналогичен характерному для мышей, тогда как значительно варьирует относительно микропрепаратов исследуемой биосреды практически здоровых людей.

В целом, сформированный "паттерн" высушенных образцов мочи здоровой крысы оказался достаточно своеобразным, качественно и количественно отличающимся как от морфологии дегидратированной биожидкости человека, так и от фаций, полученных от мышей.

На основании проведенного традиционного морфометрического анализа результатов свободного кристаллогенеза мочи мелких грызунов нами зарегистрированы четкие "паттерны", позволяющие говорить как об особой их кристаллоскопической структуре (индикаторные элементы, их сочетания и количественные соотношения в фации).

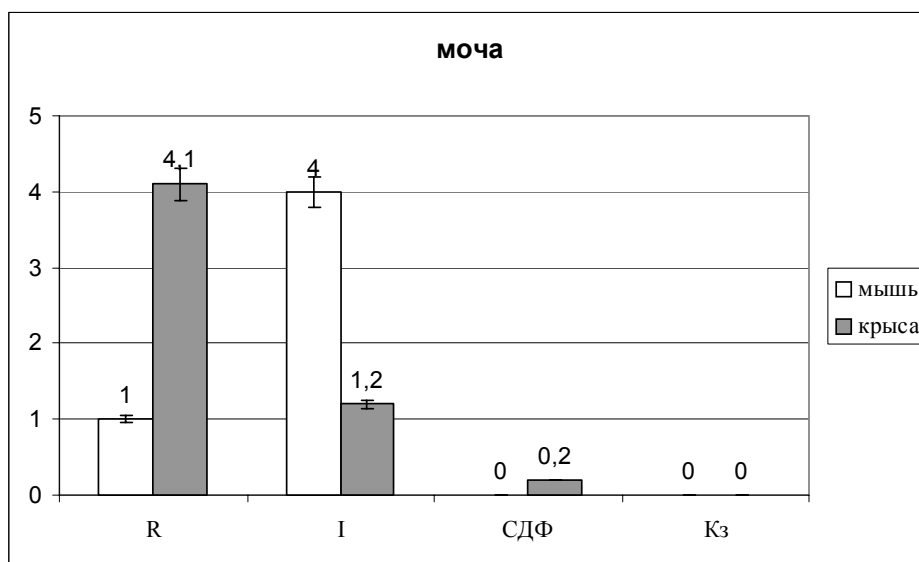


Рис. 1. Дополнительные критерии оценки результата свободного кристаллогенеза у здоровых крыс и мышей

Кроме использования морфологического подхода к интерпретации кристаллограмм рассматриваемой биосреды, нами применялась система дополнительных критериев оценки, позволившая уточнить полученные при визуальной морфометрии данные (рисунок 1).

В качестве изучаемых параметров были выбраны равномерность плотности распределения кристаллических и аморфных элементов фации (R), выраженность ячеистости (I) и четкость формирования краевой зоны (Кз), определяемые по шестибалльной шкале (от 0 до 5 баллов), а также степень деструкции фации (СДФ), вычисляемая в соответствии со шкалой по четырем степеням (от 0 до III). Все вышеперечисленные критерии служат для мультипараметрической оценки интегрального показателя качественной стороны свободного кристаллогенеза - его правильности.

При исследовании рассматриваемых параметров у здоровых мышей установлено, что для микропрепаратов высушенной мочи животных характерна низкая равномерность распределения структур, что свидетельствует о значительной хаотичности процесса кристаллообразования данной биосреды в норме.

Наиболее существенные по абсолютной величине и достоверные различия ( $p < 0,05$ ) обнаружены в отношении выраженности ячеистости картины и степени ее деструкции. Нами было выявлено снижение первого из указанных показателей в 2,35 раза ( $p < 0,05$ ), что косвенно демонстрирует уменьшение количества очагов (участков) стяжения кристаллогидратов и, возможно, изменение концентрации в исходной моче кристаллоскопически не визуализируемых соединений. Однако предположение о трансформациях белкового состава биологической жидкости, формирующееся первично, опровергается отсутствием как в

Таблица 2

Кристаллоскопическая характеристика разведенного копрофильтрата здоровых мышей и крыс (среднее, округленное до целых чисел количество структур в поле зрения)

Структуры	Мышь <sup>+</sup>	Крыса*
Одиночные кристаллы		
Прямоугольники	1	1
Призмы	0	0
Пирамиды	0	2
Октаэдры	0	0
Дендритные структуры		
Линейчатые	0	0
Прямоугольники	5	2
«Мох», «лук», «комета»	0	0
«Кресты»	12	0
«Хвощ»	0	0
«Розетки»	0	0
Аморфные тела		
размер	мелкий	мелкий
количество	много	среднее

*Примечание:* тип взаимодействия крупных кристаллов и аморфных образований - "\*" - оттеснение; "+" - налипание

контрольных, так и в опытных образцах краевой зоны (по ее четкости - критерий Кз).

Возникающее в связи с этим мнимое противоречие между данными изучения параметров R и I о хаотизации (повышении энтропии системы) и ее стабилизации (снижении энтропии) не является обоснованным, т. к. полученные данные могут быть трактованы как генерализация локализованных в норме деструктивных тенденций ("стремление биосистемы к повышению собственной энтропии"), что полностью находит свое подтверждение при анализе показателя СДФ (от полного отсутствия признаков разрушения кристаллических и аморфных образований до начальных проявлений данного процесса).

Выявленные в отношении фаций мочи мышей в норме тенденции аналогично проявляются и при исследовании дегидратированных образцов изучаемой биожиждкости крыс.

В частности, к общим чертам, по нашему мнению, относятся достоверное снижение равномерности распределения структурных элементов по текстуре фации у крыс ( $p < 0,05$ ), сопровождаемое выраженным ростом степени деструкции фации ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1), что указывает на четкую тенденцию к хаотизации кристаллограммы мочи крыс.

Однако важным представляется заметить потенциальное различие механизмов реализации этого эффекта. Если у мышей можно предположить деструкцию собственно минерального генеза, то у крыс, напротив, возможно участие белкового компонента биологической среды в изучаемой особенности кристаллообразования. Это подтверждается некоторым повы-

шением выраженности краевой зоны в фациях мочи последних, косвенно свидетельствующей о наличии протеинового компонента в биосубстрате (Шатохина С. Н., 1995), при недостоверно более высоком уровне параметра I ( $p > 0,05$ ), отождествляемого с количеством центров инициации кристаллообразования в дегидратирующемся образце.

Кроме исследования кристаллообразующей способности мочи лабораторных животных, нами была рассмотрена кристаллоскопическая картина высушенных образцов разведенного копрофильтрата здоровых мышей и крыс (таблица 2). Обнаружено, что относительно данного биоматериала фации биосубстратов животных сравнительно мало различаются. Так, кристаллограмма кала мыши представлена преимущественно поликристаллическими структурами, прежде всего фигурами типа "пластинчатый прямоугольник" и "крест" и единичными одиночными "прямоугольниками". В то же время в кристаллоскопической картине копрофильтрата крысы преобладают одиночно-кристаллические образования типа "прямоугольник" и "пирамида". Дендритный компонент значительно более беден и образован исключительно структурами типа "пластинчатый прямоугольник". Аморфная составляющая в обоих случаях включает мелкие элементы, встречающиеся в фациях кала мыши в большем количестве, чем у крысы.

#### **Заключение**

В целом установлено, что метод классической кристаллоскопии является чутким индикатором состава и физико-химических свойств жидкой биологической среды (мочи и потенциально других жидких и при-

водимых в жидкую фазу биосубстратов), способным отображать метаболический статус организма животного и обладающим большим объемом информации о его функциональном состоянии.

#### Список литературы

1. Белоглазов В. Г., Атьков Е. Л., Федоров А. А. с соавт. Возможности применения метода кристаллографии слезы при патологии слезоотводящей системы // Вестник офтальмологии. - 2003. - Т. 119, №4. - С. 49-52.
2. Волчецкий А. Л., Рувинова Л. Г., Спасенников Б. А. с соавт. Кристаллизация и кристаллография: медико-биологические аспекты. Архангельск, 1999. - 374с.
3. Громова И. П. Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом "открытая капля" // Гигиена и санитария. - 2005. - №2. - С. 66-69.
4. Жданова О. Б., Мартусевич А. К. Кристаллографические методы исследования биожидкостей в подборе гомеопатических препаратов при лечении гельминтозов мелких животных: Методические указания. Киров: Вятская ГСХА, 2006. - 43 с.
5. Залеский М. Г. Распределение минеральных и белковых компонентов в фации капли смеси мочи и диагностикума "ЛИТОС-система" // Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - Т. XII, №2. - С. 93-94.
6. Залеский М. Г., Гетлинг А. В. Конвентивные потоки в каплях воды и биологической жидкости ("ЛИТОС-система") на твердой подложке // Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - Т. XII, №3-4. - С. 43-45.
7. Залеский М. Г., Эммануэль В. Л., Краснова М. В. Физико-химические закономерности структуризации капли биологической жидкости на примере диагностикума "Литос-система" // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - №8. - С. 20-24.
8. Каликштейн Д. Б., Мороз Л. А., Квитко Н. Н. с соавт. Кристаллографическое исследование биологических субстратов // Клиническая медицина. - 1990. - №4. - С. 28-31.
9. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. Современные подходы к кристаллоскопической идентификации состава биологических жидкостей // Экология человека. - 2003. - №5. - С. 23-25.
10. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. Тезиокристаллоскопическое исследование биологических субстратов: Методические рекомендации. Киров: Типография КГМА, 2005. - 34 с.
11. Каркищенко Н. Н. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2004. - 608 с.
12. Коледицев М. Н., Нечаев Д. Ф., Майчук Н. В. Физические основы кристаллографического анализа в офтальмологии // Сб. тез. докл. межрегион. научно-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием "Санкт-Петербургские научные чтения-2002". - СПб. - 2002. - С. 42-43.
13. Мартусевич А. К. Информационная физико-биохимическая теория кристаллизации как отражение морфологии биологических жидкостей // Бюллетень сибирской медицины. - 2005. - Т. 4. - Приложение 1. - С. 185.
14. Обухов А. А. Использование новых методов диагностики и прогнозирования в ветеринарной медицине // Сб. научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции "Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения". - Москва. - 2001. - С. 79-80.
15. Орлов Б. Н., Белова Л. М., Обухов А. А. с соавт. Особенности дегидратационной самоорганизации водных растворов биологически активных продуктов пчелиной семьи // Сб. научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции "Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения". - Москва. - 2001. - С. 107-109.
16. Рапис Е. Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: МИЛТА - ПКП ГИТ, 2003. - 368с.
17. Рапис Е. Г. Микрорекристаллооптический способ использования стекловидного тела человека и животных в норме и при гемофтальме // Вестник офтальмологии. - 1976. - №4. - С. 62-67.
18. Рапис Е. Г. Использование метода поляризации микроскопии для исследования хрусталика // Офтальмологический журнал. - 1976. - Т. 31, №2. - С. 128-130.
19. Рапис Е. Г. Микрорекристаллооптический способ исследования стекловидного тела человека и животных // Здоровоохранение Туркменистана. - 1978. - №9. - С. 17-20.
20. Чухман Т. П. Кристаллографическое исследование слезной жидкости при воспалительных заболеваниях глаз: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. - Самара, 2000. - 18с.
21. Чухман Т. П., Свердлин С. М., Ильясова Н. Ю. с соавт. Компьютерный анализ и классификация изображений кристаллограмм слезной жидкости // Мат. III Всеросс. научно-практ. конф. "Функциональная морфология биологических жидкостей". - М. - 2004. - С. 43-44.
22. Шабалин В. В. Принципы обработки изображений структур биологических жидкостей // Мат. III Всеросс. конф. "Функциональная морфология биологических жидкостей". - М. - 2004. - С. 45-46.
23. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001. - 304 с.
24. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н., Девяткин А. А. с соавт. Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза). М.: Медицина, 2004. - 244с.
25. Щербатюк Т. Г., Потехина Ю. П., Иванова Н. Л. с соавт. Исследование действия биологически ак-

тивных добавок на печень крыс-опухоленосителей методами светооптической микроскопии гистологических препаратов и клиновидной дегидратации фаций гомогенатов // Мат. III Всероссийской научно-практической конференции "Функциональная морфология биологических жидкостей". - Москва. - 2004. - С. 92-93.

26. Юшкин Н. П., Гаврилюк М. В., Голубев Е. А. Сингенез, взаимодействие и коэволюция живого и минерального миров: абиогенные и углеводородные кристаллы как модели протобиологических систем. Концепция кристаллизации жизни // Информационный бюллетень РФФИ. - 1996. - Т. 4. - С. 393.

27. Azoury R., Garside J., Robertson W. G. Calcium oxalate precipitation in a flow system: An attempt to stimulate in the early stages of stone formation in the renal tubules // J. Urol. - 1986. - Vol. 136, N 1. - P. 150-153.

28. Blundel T. L., Jonson L. N. Protein crystallography. New York, 1976. - 341p.

29. Chernov A. A. Crystal growth and crystallography // Acta Crystallography. - 1998. - Vol. 54, N 1. - P. 859-872.

30. Gennes P. G., Prost J. The physics of liquid crystals. Oxford: Oxford University Press, 1995. - 360 p.

31. Jones W. T., Resnick M. The characterization of soluble matrix proteins in selected human renal calculi using two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis // J. Urology. - 1990. - Vol. 144, N 4. - P. 1010-1014.

32. Scurr D. S., Robertson W. G. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine studies on the role of Tamm-Horsfall mucoprotein and ionic strength // J. Urol. - 1986. - Vol. 136. - N 2. - P. 505-507.

33. Shabalin V. N., Shatokhina S. N., Yakovlev S. A. Character of blood crystallization as an integral index of organism homeostasis // Phys. Chem. Biol. Med. - 1995. - Vol. 2, № 1. - P. 6-9.

#### Summary

A.K. Martusevich, O.B. Zhdanova, T.A. Zvereva

#### ABOUT ANIMALS BIOSUBSTRATES CRYSTALLOGENESIS

*Kirov state medical academy  
Vyatka state agricultural academy*

The aim of this investigation was clarification of peculiarities of the animals' biofluids specimens during dehydration.

The objects of our research were some biological substrates of the mice and rats, such as blood serum, urine, diluted excrements and others. Free and induced crystallogeneses of these biomaterials were studied with classical crystallography and differential teziography correspondingly. Evaluation of results of crystallization was carried out by original algorithm, which included the use of the identification table and complex of semiquantitative criteria.

We studied crystallographic patterns of biofluids in

healthy and sick animals and came to conclusion that these methods are highly informative in diagnostic aspect and study of pathogenesis, prognosis and therapy.

So, animals' biological substrates have their own characteristic properties of the free and induced crystallization in comparison with people, that allowed to get information about functional condition of the animal organism.

#### Доцент Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев ОБОСНОВАНИЕ БЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА СЕРОЗНОГО ОВАРИАЛЬНОГО РАКА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*Кировская государственная медицинская академия*

Анализ публикаций о возрасте пациентов при раке разных органов показывает, что у молодых больных в возрасте до 45 лет прогноз более благоприятный, чем у пожилых. Это положение подтверждается при раке печени, у больных раком шейки матки и при раке молочной железы [7].

В литературе не систематизирована информация о карциномах половых желез у молодых пациенток, хотя этот контингент отличается от больных, находящихся в пре- и постменопаузе, по гормональному профилю, методам медицинского пособия и прогнозу.

Что касается сведений о выживаемости больных раком яичников старших возрастов и молодых, то они весьма противоречивы. Так, И.Д. Нечаева [3] в своей монографии "Опухоли яичников" сообщает, что наилучшие отдаленные результаты лечения рака яичников у старших женщин. Другие авторы отстаивают противоположное мнение [1]. Они считают, что лучшие результаты лечения у лиц молодого возраста. По данным авторов, больные в возрасте до 29 лет живут 5 лет и более в 46,9% случаев. С увеличением возраста выживаемость больных злокачественными опухолями яичников снижается.

При планировании лечения больных эпителиальными опухолями яичников в репродуктивном периоде и при желании сохранить детородную функцию, с учетом комплекса положительных прогностических факторов, чаще склоняются к производству сберегательных хирургических операций с односторонним удалением придатков. А у женщин в пре- и постменопаузе преимущественно выполняется экстирпация матки с придатками с обеих сторон и оментэктомия. Эта проблема постоянно обсуждается гинекологами и онкогинекологами. Гинекологи, обследующие молодых женщин, подвергшихся органосохраняющему лечению, у которых позднее выявляется прогрессия рака яичников, всегда выражают сожаление, что своевременно не был удален пораженный орган [9, 10].

Имеются основания полагать, что разные отдаленные результаты лечения рака яичников у молодых и старых женщин обусловлены их гормональным ба-

лансом. У молодых женщин обильный эндокринный профиль, он обеспечивается взаимоотношениями между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми гормонами, которые вырабатываются фолликулами (эстроген), желтыми телами (прогестерон) и текашкой яичника (эстроген). Активизация функции яичника осуществляется в основном гонадотропными гормонами передней доли гипофиза. Причем содержание гонадотропина в гипофизе достигает максимума в 30 лет.

Исследования, проводимые до настоящего времени, показывают достоверную взаимосвязь экспрессии различных опухолевых маркеров с гормональным профилем у женщины и сохранностью детородной функции [5]. Вместе с тем сравнительный клинкоморфологический анализ серозного рака яичников у женщин разного возраста в литературе не представлен.

Все изложенное подчеркивает актуальность и целесообразность изучения особенностей морфологии рака яичников в зависимости от возраста больных с применением современных морфологических методов исследования, что будет способствовать адекватному лечению и повышению выживаемости больных.

Целью настоящей научной работы явилось выявление клинических и патогистологических прогностически значимых параметров овариального рака у женщин в с сохраненной фертильностью и в климактерическом периоде, менопаузе.

#### Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 222 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic-IV клинических стадий (FIGO, 1976). Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Все женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926) [6].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2

с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещенного с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерно-клеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции ( $r$ ), его ошибке ( $m$ ) и уровню значимости ( $p$ ), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Серозную злокачественную неоплазму яичника достоверно отличают такие цито- и кариометрические параметры: площадь клетки -  $63,2 \pm 15,51$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); периметр клетки -  $32,2 \pm 4,50$  мкм ( $p < 0,001$ ); коэффициент формы раковой клетки (отношение наименьшего размера клетки к наибольшему) -  $0,79 \pm 0,719$  ( $p < 0,001$ ); площадь ядра -  $32,4 \pm 9,49$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); периметр ядра -  $22,9 \pm 4,20$  мкм ( $p < 0,001$ ); ядерно-клеточное отношение -  $0,53 \pm 0,114$  ( $p < 0,001$ ). В то же время выявлены недостоверные отличия по коэффициенту овальности ядра неопластической клетки (отношение наибольшего размера ядра к наименьшему) -  $1,72 \pm 0,127$  ( $p = 0,305$ ). Количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы составило  $24,6 \pm 5,74$  клеток ( $p = 0,005$ ) в поле зрения на план-объективе  $\times 40$ . Таким образом, серозную овариальную карциному можно дифференцировать от неоплазм других гистологических типов по меньшим значениям площади и периметра как ядра, так и опухолевой клетки, кубичностью ракового эпителия.

С целью определения параметров, характеризующих размеры и форму клеток и ядер карцином придатков матки у женщин разного возраста, нами проведен квантиметрический анализ 222 гистологических препаратов опухолей. Учитывались площадь, периметр и коэффициент формы раковой клетки, площадь и периметр ядра, ядерно-клеточное соотношение. Также определялось количество эпителиальных клеток в поле зрения микроскопа (клеточность) (табл. 1).

Оценив морфометрические параметры (табл. 1) неопластической клетки карцином яичников различных групп, статистически достоверно большие размеры установлены в новообразованиях у женщин старше 55 лет в сравнении с раковыми клетками в группе молодых пациенток ( $66,1 \pm 8,17$  мкм<sup>2</sup> против  $59,0 \pm 7,49$  мкм<sup>2</sup>,  $p = 0,045$ ). Подобная закономерность зафиксирована при сопоставлении периметров кле-



ток неоплазм исследуемых групп (32,8±4,18 мкм и 31,3±4,24 мкм соответственно, p=0,175), однако различия были статистически недостоверными. Одновременно с этим нами выявлено значимое увеличение коэффициента формы клеток опухоли у женщин в климактерическом периоде и менопаузе (0,71±0,027, p = 0,05), что указывает на уплощение ракового эпителия в исследуемых неоплазмах.

О злокачественном течении новообразования при больших размерах ядер указывается в работах [4, 8]. Ученые утверждают, что при увеличении площади ядра значительно снижается продолжительность жизни больных. Они также отмечают связь между увеличением размеров ядер опухолевых клеток и степенью

дифференцировки овариальной карциномы, то есть с возрастанием площади ядра повышается и злокачественность рака яичников. В дальнейшем, детализируя собственные квантиметрические параметры, мы констатировали вышеописанные закономерности в овариальных карциномах любой степени гистологической дифференцировки. На основании этого можно утверждать, что цито-кариометрические параметры опухоли у женщин разных возрастных групп, болеющих серозным раком яичников, являются крайне ценными и должны учитываться при определении индивидуального прогноза.

Для полной характеристики кариометрических

Таблица 1

Цитоморфометрические характеристики серозной овариальной карциномы у женщин разных возрастных групп (M±m)

Исследуемый параметр	Возраст пациенток, лет		Достоверность, p
	до 55	старше 55	
Площадь клетки, мкм <sup>2</sup>	59,0±7,49	66,1±8,17	0,045
Периметр клетки, мкм	31,3±4,24	32,8±4,18	0,175
Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	30,8±8,92	33,5±9,65	0,149
Периметр ядра, мкм	22,5±3,50	23,5±3,95	0,263
ЯКО <sup>1</sup>	0,55±0,126	0,52±0,109	0,313
КФ <sup>2</sup>	0,69±0,034	0,71±0,027	0,05
Клеточность <sup>3</sup>	25,3±6,48	23,9±3,23	0,861

<sup>1</sup>ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

<sup>2</sup>КФ - коэффициент формы, отношение наименьшего размера клетки к наибольшему;

Степень диффер.	Возраст пациенток, лет	Клеточность - количество паренхиматозных раковых клеток в поле зрения на план-объективе x40.	Площадь клетки, мкм <sup>2</sup>	Периметр клетки, мкм	Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	Периметр ядра, мкм	ЯКО	КФ	Клеточность
Высокая	до 55 включительно	49,5±11,29	28,7±4,14	25,5±7,29	20,1±2,56	0,56±0,148	0,65±0,084	24,0±9,04	
	56 и старше	59,4±10,24	31,3±2,55	31,8±8,83	22,1±2,21	0,53±0,123	0,69±0,039	24,0±1,73	
Достоверность, p=		0,105	0,181	0,057	0,057	0,573	0,324	0,317	
Умеренная	до 55 включительно	61,1±13,54	31,7±3,61	29,8±8,65	21,9±3,10	0,51±0,171	0,65±0,050	25,2±1,65	
	56 и старше	65,3±13,72	33,2±3,65	30,9±8,06	22,6±2,99	0,48±0,079	0,69±0,072	22,1±6,06	
Достоверность, p=		0,61	0,37	0,91	0,734	0,776	0,079	0,643	
Низкая	до 55 включительно	59,2±14,41	31,2±4,16	33,5±9,43	23,6±3,80	0,59±0,129	0,72±0,039	26,8±5,31	
	56 и старше	70,1±16,17	33,8±4,65	35,4±10,06	24,5±4,42	0,52±0,106	0,73±0,048	23,6±3,63	
Достоверность, p=		0,039	0,090	0,590	0,505	0,060	0,127	0,169	

Таблица 2

<sup>1</sup>ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

<sup>2</sup>КФ - отношение наименьшего размера клетки к наибольшему;

<sup>3</sup> Клеточность - количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы.

особенностей овариального рака мы дополнительно определили вышеуказанные клеточные, ядерные показатели в опухолевом узле и их взаимоотношения у пациенток различных возрастных групп с учетом степени гистологической дифференцировки опухоли (табл. 2).

При сопоставлении полученных результатов (табл.2) замечено, что площади клеток и ядер, их периметры, а также коэффициент формы раковой клетки у пациенток в возрасте до 55 лет включительно незначимо меньше, чем у больных старше 55 лет. Такая закономерность отмечалась при неоплазмах яичников как высокой, так умеренной и низкой степени гистологической дифференцировки. Необходимо заметить и факт, указывающий на резкое увеличение размеров раковой клетки при высокозлокачественных овариальных карциномах в группе пожилых женщин, при этом  $p = 0,039$ . Наряду с этим показатели ядерно-клеточного отношения и клеточности опухолевого узла наоборот превалировали у пострадавших фертильного возраста, но статистически достоверной разницы установлено не было.

Учитывая многолетние исследования профессора В.Л. Винокурова [2], очевидно то, что развитие у женщины, страдающей раком яичников, рецидива заболевания должно однозначно расцениваться как признак плохого прогноза. В связи с этим мы изучили цито-кариометрические параметры ракового узла у женщин разного возраста в зависимости от возобновления опухолевого роста (табл. 3).

Оценив сведения таблицы 3, установили, что неопластические клетки различных групп карцином яичников пациенток моложе 56 лет статистически достоверно больше в новообразованиях без возобновления опухолевого роста в сравнении с рецидивирующим раком ( $61,5 \pm 11,55$  мкм<sup>2</sup> против  $59,0 \pm 16,57$  мкм<sup>2</sup>,  $p = 0,930$ ). Подобная закономерность зафиксирована и во второй группе больных (старше 55 лет) ( $67,3 \pm 15,49$  и  $59,1 \pm 12,87$  мкм<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,215$ ). В то же время нами не выявлено различий в форме клеток опухоли. Ядерно-клеточное отношение также резко возрастало с увеличением риска разви-

тия рецидива как у женщин фертильного возраста, так и в климактерическом периоде и менопаузе. На наш взгляд, необходимо акцентировать внимание на более резком увеличении ЯКО в группе молодых пациенток, в связи с чем этот фактор может рассматриваться как критерий неблагоприятного прогноза, особенно у респонденток моложе 56 лет. Неоднозначные результаты были получены нами при анализе размера ядер и клеточности неопластического узла, что еще раз подтверждает неоднородность злокачественных эпителиальных новообразований женских гонад и убеждает в отличии критериев оценки прогноза у онкогинекологических больных.

При анализе динамики изменений квантиметрических характеристик неопластических клеток серозного рака яичников установлено, что площадь опухолевой клетки закономерно нарастает с увеличением возраста заболевших женщин (коэффициент корреляции  $r = 0,304$ ,  $p = 0,003$ ), что, по нашему мнению, соответствует снижению степени гистологической дифференцировки в старшей возрастной группе и обуславливает худший прогноз.

Для более детального изучения данной зависимости мы оценили морфометрические параметры ракового эпителия у женщин молодого возраста (рис. 1).

На рисунке 1 представлены сведения, характеризующие взаимосвязь между площадью раковой клетки, площадью её ядра и возрастной группой заболевших женщин с сохранённой генеративной функцией. В ходе изучения коэффициента корреляции нами установлено, что в группе овариальных карцином, поражающих фертильных пациенток, прослеживается прямая умеренная зависимость размера опухолевой клетки от возраста пострадавших (коэффициент корреляции  $r = 0,432$ ,  $p = 0,002$ ). Вместе с тем выявлялась положительная корреляция умеренной силы между площадью ядра раковой клетки и возрастом пациенток ( $r = 0,486$ ,  $p < 0,001$ ).

Изменение площади ядра неопластической клетки находилось в умеренной прямой связи с возрастной группой обследуемых (коэффициент корреляции  $r = 0,555$ ,  $p = 0,021$ ).

Таблица 3

Показатели цито- и кариоморфометрии в прогнозе рецидива у женщин с серозным раком яичника разного возраста

Возраст пациенток, лет	Наличие рецидива	Площадь клетки, мкм <sup>2</sup>	Периметр клетки, мкм	Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	Периметр ядра, мкм	ЯКО <sup>1</sup>	КФ <sup>2</sup>	Клеточность <sup>3</sup>
до 55 включительно	Рецидив	59,0±16,57	31,0±4,33	32,0±9,14	23,2±3,46	0,58±0,146	0,71±0,050	23,4±5,36
	Без рецидива	61,5±11,55	32,3±3,47	31,1±8,87	22,6±3,44	0,51±0,099	0,69±0,075	24,6±5,81
Достоверность, p=		0,930	0,790	0,526	0,269	0,175	0,341	0,325
56 и старше	Рецидив	59,1±12,87	31,4±4,05	31,7±11,42	23,3±4,85	0,54±0,109	0,71±0,086	25,3±3,09
	Без рецидива	67,3±15,49	33,1±4,24	34,1±9,50	23,6±3,88	0,52±0,110	0,71±0,052	23,5±3,31
Достоверность, p=		0,215	0,370	0,473	0,602	0,590	0,948	0,498

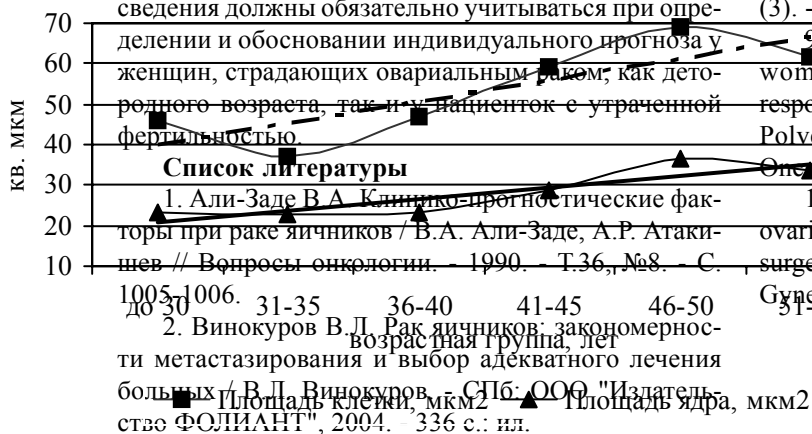
<sup>1</sup>ЯКО - ядерно-клеточное отношение;

<sup>2</sup>КФ - отношение наименьшего размера клетки к наибольшему;

<sup>3</sup>Клеточность - количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы.

### Заключение

На основании изучения морфометрических характеристик серозного рака яичников женских гонад можно констатировать, что серозные карциномы яичника, поражающие женщин репродуктивного возраста, в сопоставлении с неоплазмами этого органа у пациенток в климактерическом периоде и менопаузе отличаются меньшими размерами ракового эпителия (по цифровой квантиметрии 59,0 против 66,1 мкм<sup>2</sup> соответственно) при вытянутой форме клетки (коэффициент формы 0,69 и 0,71 соответственно), а площадь неопластической клетки и площадь ее ядра находятся в прямой зависимости от возраста фертильных (коэффициент корреляции равен  $r = 0,432$ ,  $p = 0,002$  и  $r = 0,555$ ,  $p = 0,021$  соответственно). Данные сведения должны обязательно учитываться при определении и обосновании индивидуального прогноза у женщин, страдающих овариальным раком, как детородного возраста, так и пациенток с утраченной фертильностью.



### Список литературы

1. Али-Заде В.А. Клинико-прогностические факторы при раке яичников / В.А. Али-Заде, А.Р. Атакишев // Вопросы онкологии. - 1990. - Т.36, №8. - С. 1005-1006.
2. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. - СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2004. - 336 с.: ил.
3. Нечаева И.Д. 10-летний опыт деятельности Международного Кооперативного Центра ВОЗ по клиническому изучению опухолей яичников / И.Д. Нечаева, М.М. Буслаева, В.Л. Винокуров и др. // Вопросы онкологии. - 1981. - №2. - С. 70-73.
4. Baak J.P. The prognostic value of morphometrical features and cellular DNA content in cis-platin treated late ovarian cancer patients / J.P. Baak, N.W. Schipper, E.C. Wisse-Brekelmans et al. // Br. J. Cancer. - 1988. - Vol.57 (5). - P.503-508.
5. Baekelandt M. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer / M. Baekelandt, R.Holm, J.M. Nesland et al. // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18 (22). - P.3775-3781.
6. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. - 1926. - Vol.2 (1). - P. 376-380.
7. Lukanova A. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses / A. Lukanova, R. Kaaks // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2005. - Vol.14 (1). - P. 98-107.
8. Mogensen O. Nuclear volume and prognosis in ovarian cancer / O.Mogensen, F.B. Sorensen, P. Bichel, A. Jakobsen // Int. J. Gynecol. Cancer. - 1992. - Vol.2 (3). - P. 141-146.
9. Polverino G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy / G. Polverino, F. Parazzini, G. Stellano et al. // Gynecol. Oncol. - 2005. - Vol.99 (2). - P.343-347.
10. Sardi J.E. Forable clinical behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery / J.E. Sardi, P. Anchezar, A. Bermudez // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2005. - Vol.15 (5). - P.762-769.

### Summary

E.V. Novichkov, A.A. Votintsev

### THE SUBSTANTIATION OF FAVORABLE PROGNOSIS AT THE YOUNG WOMEN WITH SEROUS OVARIAN CARCINOMA

Kirov state medical academy

The aim of current study was to detect clinical and morphological parameters having significance in prognosis of ovarian cancer in patients with saved reproductive function and in old women. The operative biopsy materials from 222 patients with serous ovarian

cancer Ic-IV clinical stage (FIGO) were examined. Morphometrical measurements were performed with systems of analysis Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) and AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Serous ovarian carcinoma in young women as compared with patients in menopause and postmenopausal periods is remarkable for smaller size of tumor epithelial cells and elongated cell form. The nuclear and cell sizes correlate with patient age. The obtained data can be used in definition and substantiation of prognosis at different age women with serous ovarian cancer.

Доцент С.В. Хлыбова, профессор В.И. Циркин

### **СВОБОДНЫЙ L-ГИСТИДИН КАК ОДИН ИЗ РЕГУЛЯТОРОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

(обзор литературы)

*Кировская государственная медицинская академия*

Сокращения: АК- аминокислота (ы); АР -адренорецепторы; ПН- плацентарная недостаточность; СА -сократительная активность, СДМ- сократительная деятельность матки; СЗРП - синдром задержки развития плода; СРД - слабость родовой деятельности; УПР - угроза преждевременных родов; ЭСБАР - эндогенный сенсibilизатор b-АР

Гистидин представляет собой гетероциклическую аминокислоту, входящую в состав многих растительных и животных белков. Наиболее богаты гистидином говядина, свинина, домашняя птица, тунец, макрель, сыр, злаки, бананы [4,10]. К разряду белков, богатых гистидином (до 10%), относится гемоглобин [17,26].

Гистидин относится к положительно заряженным аминокислотам и обладает основными свойствами, а его изоэлектрическая точка равна 7,6. В этих условиях он проявляет свойства цвиттер-иона, т. е. обладает свойствами как аниона, так и катиона [4,17,26]. Гистидин играет уникальную роль в ферментативном катализе, так как при pH = 7,0 может попеременно выступать в роли основного или кислотного катализатора. Гистидин за счет имидазольной группы обладает способностью в больших количествах связывать ионы цинка [4,17,95], поэтому повышенная экскреция гистидина, например, при талассемии [95], сопровождается потерей цинка [4,95].

Гистидин синтезируется (в основном в печени) из АТФ и рибозы по схеме: АТФ + рибоза @ 5-фосфорибозил-1-дифосфат @ 5-фосфорибозил-1-амин @ гистидин (или пурин) при участии фосфорибозилдифосфатазы и амидофосфорибозилтрансферазы [17,26]. В организме часть гистидина разрушается до конечных продуктов, а часть - идет на синтез гистамина, карнозина и других производных [17,26]. Катаболизм гистидина совершается в печени и коже с участием гистидазы (гистидинамиаклиазы), за счет которой про-

исходит дезаминирование гистидина с образованием уроганиновой кислоты, которая в дальнейшем превращается в глутамат и одноуглеродные фрагменты (формимино-Н<sub>4</sub>-фолат и формил-Н<sub>4</sub>-фолат), которые, в частности, необходимы для синтеза пуриновых оснований.

Гистидин считается незаменимой АК для ребенка и заменимой - для взрослого [4,17,26], хотя полагают, что и у взрослых потребность в гистидине, которая составляет 1,5-2,0 г в сутки, лишь частично удовлетворяется за счет поступления с пищей [17]. Гистидин быстро всасывается в кишечнике и поступает в кровь через воротную систему печени и по лимфатическим сосудам; при этом его максимальная концентрация в крови достигается через 30-50 минут после приема белковой пищи [26].

Всасывание L-гистидина - активный процесс, в котором участвуют переносчики, работающие по механизму вторично активного транспорта. [26]. При этом выделяют натрий-независимый [26,54] и натрий-зависимый транспорт [26,54], в котором ведущую роль играет система SNAT3 [54]. Оба вида транспорта специфичны для гистидина. Транспорт гистидина тормозится глутамином, L-цистином, L-аргинином, L-аланином [54], метионином [4], но повышается под влиянием инсулина [54]. Отметим, что многие переносчики, обеспечивающие натрий-зависимый транспорт АК, в том числе система А (SNAT2) и система N (SNAT5), содержат остатки гистидина, за счет которых при снижении pH среды скорость переноса АК уменьшается [38].

В настоящее время гистидин определяется с помощью различных модификаций хроматографического метода, среди которых хроматография на бумаге, тонкослойная хроматография, автоматическая ионообменная хроматография [3,17,26], обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография в режиме изократического элюирования [14]. К новым способам определения гистидина относится метод, основанный на использовании капиллярного электрофоретического разделения и позволяющий определять малые количества гистидина, например, в околоплодных водах [90].

У взрослого человека концентрация гистидина в крови составляет 11 - 30 мг/л [10,11,15], причем, как показано для жителей Тайваня, ее акрофаза приходится на 21 час, а батифаза - на 12 часов дня. [91]. От рождения до 18 лет содержание гистидина постепенно повышается [65]. За сутки с мочой выводится 113-320 мг гистидина [4]. Во влагалищной жидкости содержание гистидина у небеременных женщин такое же, как в плазме крови [13].

При исследовании физиологических эффектов гистидина установлены следующие закономерности. Гистидин, как показали опыты на грызунах, проявляет свойства тормозного медиатора, оказывая противосудорожный эффект [61,67]. Он усиливает эффективность антиконвульсантов - карбамазепина [61,67],

являющегося, как известно [8], блокатором рецепторов возбуждающих аминокислот, и фенитоина [61], который тормозит выделение этих аминокислот [8]. Это дает основание отнести гистидин к отрицательным модуляторам глутаматергических рецепторов. Кроме того, гистидин улучшает пространственную память [61]. Все это позволило предложить применять его в качестве адьювантного средства при эпилепсии, особенно при снижении пространственной памяти [67].

Гистидин повышает устойчивость нейронов к гипоксии, что показано в опытах на мозжечке крысят [7]. Он также препятствует повреждающему действию ишемии на нейроны гиппокампа и повышает их выживаемость в постишемическом периоде [36], что, по мнению автора, обусловлено его переходом в гистамин.

Гистидин способствует условно-рефлекторной деятельности [4,72]. В частности, в опытах на мышах выявлено [72], что гистидин препятствует негативному влиянию М-холиноблокатора скополамина в реализации условного рефлекса, и это объясняется трансформацией гистидина в гистамин.

Дефицит гистидина в организме приводит к задержке психического развития и интеллекта, что отмечено у мальчиков с болезнью Менкеса, при которой наблюдается избыточная экскреция меди и гистидина; заместительная терапия гистидином и препаратами меди, проводимая с грудного возраста у этих больных, препятствует нарушению интеллектуального развития [46]. Избыток гистидина, наблюдаемый при дефекте гистидиназы, также может приводить к умственной отсталости, дефектам речи [17] и психическим нарушениям [4].

Установлено, что гистидин не влиял на микроциркуляцию в *m. cremaster* взрослых золотистых хомячков, но снижал релаксирующее влияние аргинина [51]. Такой эффект, по нашему мнению, может быть связан с повышением эффективности адренергических влияний на сосуды под влиянием гистидина как сенсibilизатора  $\alpha$ -АР. Это предположение подтверждается данными [73], согласно которым гистидин ( $25 \text{ мМ}$ ) в опытах на брыжеечной артерии кролика усиливал вазоконстрикторный эффект норадреналина ( $10^{-8}$ - $10^{-4} \text{ М}$ ), предварительно ослабленный синглетным молекулярным кислородом. Иначе говоря, гистидин, оказывая антиоксидантный эффект, одновременно проявлял и свойства сенсibilизатора  $\alpha$ -АР.

Сведения о влиянии гистидина на спонтанную СА миометрия человека и животных немногочисленны и противоречивы. По нашим данным [20,27, 33], гистидин ( $3 \times 10^{-6} \text{ г/мл}$ ) снижает частоту СА продольных полосок рога матки небеременных крыс. Но в опытах с миометрием небеременных женщин гистидин ( $10^{-8}$ - $10^{-4} \text{ М}$ ,  $\text{EC}_{50} - 2,9 \times 10^{-5} \text{ М}$ ) дозозависимо повышал спонтанную СА [81], что, по нашему мнению, может быть связано со способностью гистидина повышать эффективность взаимодействия катехолами-

нов медиаторного происхождения с  $\alpha$ -АР миометрия женщин.

Гистидин в комплексе с серебром проявляет антимикробную активность в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella glostrup*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* [12] и усиливает антимикробное действие йодметроксида при лечении раневой инфекции [19]. Гистидин (в микромолярных концентрациях) усиливает цитотоксический эффект перекиси водорода [45]. Гистидин оказывает противовоспалительный эффект, ингибируя выделение цитокина ИЛ-8 и фактора некроза опухоли -альфа в кишечном эпителии [85].

Гистидин проявляет свойства антиоксиданта и ингибитора ПОЛ [2,10,50,73,76,78,83,94], так как является ловушкой синглетного кислорода [73] и других свободных радикалов [2]. В частности, гистидин снижает образование фототоксических метаболитов тетрациклина, повреждающих гемоглобин [78], тормозит ПОЛ в микросомах печени [50], уменьшает повреждение митохондрий миокарда [68], снижает уровень окисления липидов в почке и печени и повышает глутатионовую активность пероксидазы [64], препятствует повреждающему действию гамма-радиации на дисахариды и полисахариды [83]. У здоровых людей и пациентов нефропатией гистидин подавляет ПОЛ [94] и (подобно 0,5% сыворотке крови человека) ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности, т.е. оказывает антиатеросклеротический эффект [76].

Гистидин как компонент гистидин-триптофан-кетоглутаратного раствора способствует жизнеспособности различных органов, используемых для трансплантации [41,44,56,68]. Этот раствор способствует сохранению функциональных свойств донорской печени [41,44], поджелудочной железы и почки [44], а также изолированного перфузируемого сердца свиньи [56]. Кардиопротективное действие гистидина легло в основу создания препарата АТФ-лонг, содержащего гистидин, АТФ, ионы магния и калия и используемого при острых и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы [16].

Показано [35], что в физиологических условиях гистидин (за счет имидазольной группы) является компонентом буферной системы в миокарде и других тканях, обеспечивая постоянство рН, в том числе при физической нагрузке анаэробной направленности. Не случайно для животных, выполняющих в процессе своей жизнедеятельности анаэробные функции (бег, ныряние, плавание, полет), характерно повышенное содержание свободного L-гистидина и/или гистидин-содержащих дипептидов (карнозина, анзерина и баленина).

Гистидин активно связывает ртуть [74], кадмий, медь, никель и цинк [84], в связи с чем его можно использовать как антидот. Действительно, гистидин ингибировал коагуляцию оксигемоглобина лошади, вызываемую ртутью [74].

Гистидин способствует росту и восстановлению тканей [4,37], в связи с чем он может использоваться для лечения травм, а также язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Он также усиливает стимулирующее влияние L-цистеина на рост эпидермальных кератиноцитов [75].

Гистидин необходим для образования гемоглобина, так как в состав его входит до 10% этой аминокислоты, а дефицит гистидина, особенно в сочетании с дефицитом фолиевой кислоты, способствует развитию анемии [49,94], в связи с чем гистидин используется для лечения фолиеводефицитной анемии [49]. У здоровых людей гистидин повышает уровень эритроцитов в крови и величину гематокрита [94]. Находясь в молекуле глобина в положении E7 и F8, гистидин регулирует сродство гемоглобина к кислороду [17,26]. В эритроцитах имеется и свободный гистидин [48], благодаря которому повышается активный транспорт цинка, меди, кадмия и других микроэлементов в эритроциты [59].

Гистидин ингибирует агрегацию тромбоцитов у крыс [68], что, по нашему мнению, обусловлено его сенсibiliзирующим действием в отношении  $b_2$ -АР, при активации которых, как показано нами [34], агрегационная способность тромбоцитов снижается. Так как плазминоген относится к белкам, богатым гистидином, то дефицит гистидина в организме может приводить к повышенному тромбообразованию, что, в частности, характерно для наследственной тромбофилии [69]. Таким образом, гистидин можно рассматривать в качестве стабилизатора агрегатного состояния крови.

Гистидин ( $3 \times 10^{-5}$  г/мл) не влияет на силу сокращений изолированного сердца лягушки, но повышает положительный инотропный эффект адреналина [30]. Данные о влиянии гистидина на сократимость изолированного миокарда крысы противоречивы - по нашим данным, гистидин ( $10^{-5}$ - $10^{-4}$  г/мл) повышает ее [22], а по данным других авторов - гистидин не изменяет ее [92] и не восстанавливает после экспериментальной ишемии [1]. Гистидин в опытах на кроликах проявляет антиаритмическую активность [9] и в опытах на крысах - кардиоплегическую активность [82], что указывает на перспективность его применения в терапии аритмий.

У здоровых людей и у пациентов с нефропатией L-гистидин повышает гломерулярную фильтрацию и диурез, а также снижает протеинурию [94].

Гистидин (вероятно за счет перехода в гистамин) повышает секреторную активность желудка [4,10], усиливает моторику кишечника и улучшает функцию печени [4]. Гистидин, как установлено в опытах на крысах, способствует усвоению пищи и ускоряет наступление чувства насыщения [62].

Гистидин увеличивает секрецию соматотропного гормона, проявляя тем самым анаболический эффект [4], повышает уровень инсулина в крови и снижает уровень глюкозы при диабете [64], активирует

гликогенолиз в печени [10], снижает уровень в крови интерлейкина IL-6, фактора некроза опухоли-альфа и фибронектина [64], повышает уровень липопротеидов высокой плотности, уменьшает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [94], снижает содержание холестерина в сердце и в печени [64], повышает уровень в крови креатинина, мочевины и альбумина и снижает уровень фосфатов [94].

Гистидин входит в состав активных центров многих ферментов, например, рибонуклеазы и транскетотлазы [4,17,26], и регуляторных сайтов ряда рецепторов, например, сайта пуринорецепторов типа  $P2X_2$ , связывающего ионы  $H^+$  и ионы  $Zn^{2+}$  [47]. Свободный L-гистидин может менять активность ферментов [4,17], в частности, снижать активность АТФ-пирофосфорилазы [17] и повышать активность каталазы [64]. Наиболее вероятно, что в основе такого влияния лежит аллостерический механизм [4,17] - взаимодействие гистидина с аллостерическим центром фермента вызывает конформационные перестройки в его каталитическом центре и тем самым меняет активность фермента.

Гистидин входит в состав переносчиков аминокислот, в том числе системы SNAT3 [93]. В то же время свободный L-гистидин ингибирует рН-зависимый и рН-независимый транспорт глутамина [70,93],  $Na^+$ -независимый транспорта L-лизина [89], триптофана [63] и нейтральных аминокислот [40].

В нашей лаборатории показано, что гистидин, подобно тирозину и триптофану, а также сыворотке крови человека, повышает эффективность взаимодействия адреналина, норадреналина, партусистена и гинипрала с  $b$ -АР гладких мышц матки человека и крысы, трахеи коровы, коронарной артерии свиньи [5,20,27,33]. Например, в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс гистидин в концентрациях  $2 \times 10^{-6}$ - $2 \times 10^{-8}$  г/мл обратимо повышал способность адреналина ( $10^{-8}$  г/мл) угнетать их сократительную активность, в том числе спонтанную и вызванную гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса или окситоцином ( $5 \times 10^{-3}$  МЕ/мл). Гистидин повышал положительный инотропный эффект адреналина в опытах с изолированным сердцем лягушки [21,27,30]. Однако подобная закономерность не наблюдалась в опытах с изолированным миокардом крысы [22], что указывает на селективность действия гистидина в отношении  $b_2$ -АР. Все эти данные позволяют утверждать, что гистидин является сенсibiliзатором  $b_2$ -АР прямого действия и его наряду с триптофаном и тирозином можно рассматривать в качестве компонента эндогенного сенсibiliзатора  $b$ -АР (ЭС-БАР). Наше предположение подтвердили [96], показав, что введение гистидина (0,35 ммоль/кг) в белую жировую ткань придатка яичка крысы усиливало эффект возбуждения симпатических нервов. Это проявлялось в повышении содержания глицерина в диализате и свободных жирных кислот в сыворотке крови, т.е. в усилении липолиза.

Предполагается [27], что в основе б-адреносенсibiliзирующей активности гистидина лежит аллостерический эффект, широко представленный в живых системах [17,64]. Примером аллостерического механизма является снижение сродства гемоглобина к кислороду под влиянием 2,3-бифосфглицерата (2,3-БФГ) - присоединяясь к аллостерическому участку дезоксигемоглобина, 2,3-БФГ меняет жесткость молекулы и тем самым - размеры центра, связывающего кислород [26]. В отношении гистидина полагаем, что его присоединение к гистидинчувствительному сайту повышает сродство б-АР к катехоламинам.

В литературе имеются данные о содержании гистидина в крови при различных заболеваниях у человека. В частности, при наследственном дефекте гистидиназы (1:17000 новорожденных) развивается гипергистидинемия; при этом у 50% больных отмечается умственная отсталость и дефекты речи, а при полном отсутствии гистидиназы возможен смертельный исход в первые три-четыре месяца жизни [4,10,71]. В лечении этого заболевания эффективны диеты с ограничением продуктов, содержащих гистидин, хотя более перспективной является замена дефектных генов гистидиназы, что пока показано в опытах на мышах [71].

При другом наследственном заболевании - болезни Менкеса, наоборот, наблюдается низкое содержание гистидина в крови, вызванное, чаще всего, избыточной экскрецией его с мочой [46,57]. Однако и в этом случае происходит задержка интеллектуального развития ребенка [46,57] и даже его ранняя гибель [57]. Кроме того, низкое содержание гистидина встречается при талассемии [95] и дефиците фолата [49], что сопровождается, в частности, снижением синтеза гемоглобина [4].

Снижение содержания гистидина в крови имеет место при эхинококкозе [25], хроническом гепатите [25], язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [10], экземе [4], туберкулезе [10], сахарном диабете [10,28], ревматоидном артрите [4,10], атеросклерозе [8,10] и поражении слухового нерва [4]. Введение гистидина, в том числе с пищей, дает положительный эффект при указанных заболеваниях. Запатентовано применение гистидина и для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых [88]. Отмечен положительный эффект приема гистидина при лечении аллергии [4], хотя по данным [87] избыточное поступление гистидина с пищей, наоборот, вызывает аллергию вследствие образования гистамина.

Повышение содержания гистидина в крови отмечено при маниакально-депрессивных состояниях [4], энцефалопатии [18] и острой почечной недостаточности [55]. Однако вопрос о необходимости ограничения поступления гистидина в организм при указанных заболеваниях не решен. Более того, показано, что дополнительное введение свободного гистидина дает положительный эффект при лечении гломерулонефрита [94].

Малочисленны сведения о содержании гистидина при сердечно-сосудистой патологии. Согласно дан-

ым [29], при стенокардии его содержание в плазме крови не изменено, а в эритроцитах - повышено. Депонирование гистидина в эритроцитах рассматривается авторами как механизм ограничения образования гистамина. В то же время при остром инфаркте миокарда, по их данным, содержание гистидина в плазме крови и в эритроцитах умеренно повышено, что связано с нарушением депонирующей функции эритроцитов.

При гипертонической болезни (ГБ), осложненной нарушениями мозгового кровообращения, содержание гистидина в крови повышено [24]. Однако по данным других исследователей, оно снижено [23] или претерпевает двухфазные изменения - снижение на начальных этапах ГБ и повышение при длительном течении [10].

Физиологические эффекты гистидина послужили основой для его использования в комплексном лечении гепатита и атеросклероза в виде 4% раствора гистидина гидрохлорида для внутримышечного введения [4,8,10].

В последние годы возрос интерес к вопросу о роли гистидина в репродукции. Показано, что гистидин (как предшественник гистамина) способствует возникновению и усилению полового возбуждения и положительно влияет на эректильную функцию [4].

Сведения литературы в отношении изменения содержания гистидина в крови у женщин при беременности и в родах малочисленны и неоднозначны. Согласно данным [6], содержание гистидина в сыворотке крови во II триместре такое же, как в I триместре, а в III триместре выше, чем во II-м. Показано [79], что у женщин на 34-36-й неделе беременности содержание гистидина в крови выше, чем у небеременных. В то же время [11] установлено, что у женщин в конце беременности (39-40 недель) содержание гистидина снижается (на 50%) по сравнению с небеременными, но уже на 2-15-й день после родов восстанавливается. Согласно нашим данным [32], содержание гистидина в крови в I триместре беременности снижается (на 15% от уровня, характерного для небеременных женщин), а во II и III триместрах - восстанавливается и сохраняется таким в родах. При беременности увеличивается и экскреция гистидина с мочой [17], что объясняется ростом клубочковой фильтрации и рассматривается в качестве признака нормального течения беременности. Нами установлено [32], что содержание гистидина в сыворотке пуповинной крови новорожденных и в околоплодных водах было ниже, чем в крови матери (соответственно на 34% и на 50%). При этом содержание гистидина в крови плода (у, мг/л) находилось в прямой зависимости от его содержания в крови матери (х, мг/л), т.е.  $y = 0,54x + 5,53$  ( $n=11$ ;  $r=0,82$ ;  $p=0,002$ ). В то же время содержание гистидина в околоплодных водах не зависело от его содержания в сыворотке пуповинной крови. Это согласуется с данными [60] об отсутствии корреляции между содержанием гистидина в плазме крови матери и в околоплодных водах при неосложненной беременности.

Таким образом, вероятнее всего, что содержание гистидина снижается в I триместре беременности (в связи с его утилизацией эмбрионом, либо с повышением клубочковой фильтрации), восстанавливается во II половине беременности и сохраняется на этом уровне до завершения родового процесса. Наличие свободного гистидина в крови матери и его присутствие в околоплодных водах, возможно, способствует ингибированию СДМ за счет проявления гистидином  $\beta$ -адреносенсибилизирующей активности [27,33]. Не исключено, что накануне родов и в родах содержание гистидина в крови может снижаться [11] в связи с его повышенным потреблением для синтеза гистамина, являющегося, как известно [33,43,52,77,86], активатором СДМ. Это снижение может способствовать уменьшению ингибирующего влияния катехоламинов на миоэпителий.

Анализ данных литературы [17,39,42,53,80] и результатов наших исследований [32], касающихся содержания гистидина при акушерской патологии свидетельствует, что гистидин может быть причастен к формированию некоторых из них.

Нами показано [32], что при беременности, протекающей на фоне гипертонической болезни 1-2 стадии или на фоне ВСД по гипертоническому типу, а также при гестационной гипертензии содержание гистидина в сыворотке крови было таким же, как у здоровых беременных. Оно не изменялось при гестозе (легкая и средняя степени тяжести; чистая и сочетанная формы), что согласуется и с данными [53] об отсутствии изменений в содержании гистидина при преэклампсии. Следовательно, гистидин не имеет прямого отношения к патогенезу гипертонических нарушений при беременности, хотя в литературе высказано предположение о причастности к развитию преэклампсии его производного - гистамина [86].

У беременных с водянкой [32] содержание гистидина в крови снижено (на 26%), что мы объясняем повышением его трансформации в гистамин, который, как известно, увеличивает проницаемость капилляров и способствует формированию отеков. Наши результаты подтверждают целесообразность применения блокаторов гистаминовых рецепторов в комплексном лечении водянки.

По нашим данным [32], содержание гистидина в сыворотке крови матери при плацентарной недостаточности (ПН) с нарушением созревания плаценты и при ПН с синдромом задержки развития плода (СЗРП) такое же, как у здоровых беременных, хотя ранее было обнаружено повышение содержания гистидина в крови матери при СЗРП [80]. Данные литературы в отношении гистидина в крови плода при СЗРП противоречивы - одни авторы отмечают его снижение [39,42], а другие - не находят изменений [80]. Вместе с тем, можно согласиться с мнением этих авторов о том, что СЗРП является следствием нарушения транспорта гистидина через плаценту [39,42,80].

Нами установлено [32], что при ПН с гипоксией плода и ПН на фоне гестоза содержание гистидина

повышено (соответственно на 11,0% и 20,5%). Это можно расценить как компенсацию, направленную на повышение синтеза у матери и плода гемоглобина, который относится к классу белков, богатых гистидином [17,26], либо как следствие недостаточного трансплацентарного перехода гистидина к плоду, в связи с чем гистидин в меньшей степени проявляет свою антигипоксическую и антиоксидантную активность.

Нами также показано [32], что при ПН на фоне ХУГИ содержание гистидина в крови матери снижено (на 24%), что может быть связано с утилизацией гистидина микроорганизмами - возбудителями ХУГИ.

По нашим данным [32], при угрозе преждевременных родов (УПР), развившейся в конце II триместра беременности, содержание гистидина не меняется. Исходя из представлений о гистидине как компоненте эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -АР (ЭСБАР), можно утверждать, что уменьшение содержания в крови ЭСБАР, скорее всего, не является причиной УПР. Этот вывод согласуется и с нашими данными [33] о том, что при УПР  $\beta$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови не изменена. Вероятно снижение силы  $\beta$ -адренергического миоэпителий-ингибирующего механизма, вследствие чего, по нашему мнению, развивается УПР, обусловлено другими причинами, например, уменьшение содержания в миоэпителии числа  $\beta_2$ -АР.

Нами установлено [32], что при слабости родовой деятельности (СРД) содержание гистидина в сыворотке крови было выше (на 24%), чем при неосложненном течении родов. В рамках представлений о гистидине как компоненте ЭСБАР эти данные согласуются с нашими наблюдениями [33] о том, что  $\beta$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови при СРД выше, чем при физиологических родах. Не исключено, что причиной повышенного содержания гистидина в крови при СРД является существенное снижение скорости его перехода в гистамин. Таким образом, при СРД, с одной стороны, повышено содержание гистидина как компонента ЭСБАР, что усиливает ингибирующее влияние агонистов  $\beta$ -АР на миоэпителий, а с другой стороны, вероятно, снижено содержание гистамина как одного из сильнейших активаторов СДМ.

В целом представленные данные литературы и результаты наших исследований позволяют заключить, что при физиологическом течении беременности и родов наблюдается относительное постоянство концентрации свободного L-гистидина в крови матери, а при ряде акушерских осложнений оно может нарушаться.

В литературе также отмечено, что наследственная гипергистидинемия у беременных не сопровождается врожденными аномалиями, нарушением интеллекта и физического развития ребенка [66]. При гастрошизисе имеет место повышенное содержание гистидина (как и других аминокислот) в околоплодных водах, что расценивается как следствие малабсорбции аминокислот [60].



В целом обзор литературы указывает на важную роль гистидина в физиологических процессах и о перспективе его использования в медицине, в том числе в акушерской практике.

#### Список литературы

1. Алабовский В.В., Болдырев А.А., Винокуров А.А. и др. Биохимия. 1997; 1: 91-102.
2. Белизи С., Назарова И.А., Климова И.А. и др. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999; 5: 523-525.
3. Бенсон Дж., Патерсон Дж. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков М.: Мир, 1974; 9-84.
4. Болдырев А. А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине . М.: МГУ, 1998; 320 с.
5. Братухина С.В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности // Автореф. дис. ...к.м.н - М., 1997; 22 с.
6. Васильева О.В., Иванов В.П. 53-я Итоговая научная конференция, Ростов-на-Дону. 1999; 22-23.
7. Власова И.Г., Циркин В.И. Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции. М., РУДН, 2000; 49-51.
8. Вышковский Г.Л. ( ред). Энциклопедия лекарств. М.: 2004; 1503 с.
9. Елаева Е. Е. Исследование противоаритмической активности композиций, созданных на основе аминокислот: Дис... канд. мед. наук. МордГУ. 1999.
10. Западнюк В.И., Купраш Л.Н., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине. Киев: Здоровье, 1982; 139- 151.
11. Исаам Альдали. Особенности течения послеродового мастита и состояние аминокислотного спектра сыворотки крови // Автореф. дисс. канд. мед. наук. 1987; 16 с.
12. Казаченко А.С., Леглер Е.В., Перьянова О.В. и др. Хим.-фармац. ж. 2000; 5: 34-35.
13. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО "Нева-Люкс", 2001; 364 с.
14. Краснова И.Н., Карцова Л.А., Черкас Ю.В. Ж.анал. химии. 2000; 1: 66-74 .
15. Куцарев И.П. Показатели жидкостных систем человека в норме: Справочник для врачей и клинических лаборантов. Ростов-на- Дону: "Феникс", 2003; 110 с.
16. Липкан Г.М., Мхитарян Л.С., Кутняк В.Н. Ж. практич. лікаря. 1999; 4: 56-59.
17. Марри Р., Греннер Д., Мейес Р., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. в 2-т томах; Т.1: 381 с; Т.2: 414 с.
18. Нажмидинова М.Н. Матер. 8 Междунар. симп. "Экол.-физиол. пробл. адапт.", М., 1998; 268-269.
19. Намоконов Е.В., Сизоненко В.А., Ермаков В.С. Забайк. мед. вестн. 1999; 1-4: 24-25.
20. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А. и др. Докл. РАН. 1998; 363 (1): 133-136.
21. Пенкина Ю.А., Проказова Н.В. Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: Тез. докл. V молодежной научной конф. Сыктывкар, 2006; 87-89.
22. Пенкина Ю.А., Циркин В.И. Успехи современного естествознания, 2006.
23. Рыбачук И.А., Денисюк В.И. Врачебное дело. 1976; 7: 73-76.
24. Савенко С.Н., Владковский И.К., Майданин Ф.Э. Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1971; 71 (9): 1331 - 1336.
25. Садыков В.М., Стреляева А.В., Чебышев Н.В. и др. Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 2000; 3: 40-43.
26. Северин Е.С. (ред.) Биохимия. М.: ГОЭТАР-МЕД, 2003; 784 с.
27. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов b-адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006; 183 с.
28. Терентьева Е.А., Баканов М.И., Кукса В.П. Медицинский научный и учебно - методический журнал. 2002; 11: 92-94.
29. Тондий Л.Д., Штерн М.Р. Врачебное дело. 1975; 3: 34-38.
30. Трухин А.Н., Циркин В.И., Сизова Е.Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138 (8): 144-131.
31. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; 2: 20-24.
32. Хлыбова С.В., Циркин В.И. Успехи современного естествознания. 2006.
33. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997; 270 с.
34. Яговкина Н.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Успехи современного естествознания. 2006; 8: 68-69.
35. Abe H. Докл. междунар. раб. совещ. по конформации биомикромолекул. Нейрохимия. 1996; 4: 279-287.
36. Adachi N. Brain Res. Brain. Res. Rev. 2005; 50(2): 275-286.
37. Alibardi L., Maurizii M., Toni M. et al. J. Exp. Zoolog. A Comp. Exp. Biol. 2003; 296 (1): 1-17.
38. Baird F., Pinilla-Tenas J., Ogilvie W. et al. Biochem J. 2006; 397(2): 369-375.
39. Bajoria R., Hancock M., Ward S. et al. Pediatr Res. 2000; 48 (6): 821-828.
40. Barker G., Wilins R., Golding S. et al. J. Physiol. 1999; 3: 795-808.
41. Bessems M., Doorschodt B., Albers P. et al. Liver Int. 2006; 26 (7): 880-888.
42. Bloomfield F., van Zijl P., Bauer M. et al. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002; 35 (3): 287-297.
43. Bytautiene E., Vedernikov Y., Saade G. et al, Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 191 (5): 1705-1710.
44. Canelo R., Hakim N., Ringe B. Int. Surg. 2003; 88 (3): 145-151.
45. Cantoni O., Giacomoni P. Gen. Pharmacol. 1997; 4: 513-516.
46. Christodoulou J., Danks D., Sarkar B. et al. Amer. J. Med. Genet. 1998; 12: 154-164.

47. Clyne J., LaPointe L., Hume R. J. *Physiol. Proc.* 2002; 539 (2): 347-359.
48. Cooper S., Connor S., Holmes E. et al. *Abstr. Jt Meet. Brit. Toxicol. Soc. and UK Environ. Mutagen. Soc. Hum. and Exp. Toxicol.* 1998; 1: 52.
49. Cooperman J., Lopez R. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2002; 227(11): 998-1000.
50. Doi H., Masubuchi Y., Narimatsu S. et al, *Res. Commun. Mol. Pathol. and Pharmacol.* 1998; 3: 265-271.
51. Frame M. *Amer. J. Physiol.* 1999; 3: H1012-H1021.
52. Garfield R., Irani A., Schwartz L. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194 (1): 261-267.
53. Glew R., Melah G., El-Nafaty A. et al. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 342 (1-2): 179-185.
54. Gu S., Villegas C., Jiang J. J. *Biol. Chem.* 2005; 280 (28): P.26055-26062.
55. Guth H.-J.; Wiersbitzky M., Ziesche M. et al. *Int. J. Artif. Organs.* 1997; 6: 309-315.
56. Hachiro Y., Muraki S., Abe T. *Sapporo igaku zasshi.* 1997; 6: 305-315.
57. Hoppe-T., Nguyen T., Hentze B. et al. *Pharmazie.* 2005; 60 (3): 205-207.
58. Horn N., Thomas A. J. *Physiol.* 1996; 3: 711-718.
59. Horn N., Oakley F., Thomas A. *Abstr. Jr Sci. Meet. Physiol. Soc. with Brit. Pharmacol. Soc. J. Physiol. Proc.* 1998: 50-51.
60. Kale A., Kale E., Akdeniz N. et al. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39 (8): 1021-1025.
61. Kaminski R., Zolkowska D., Kozicka M. et al. *Amino Acids.* 2004; 26 (1): 85-89.
62. Kasaoka S., Kawahara Y., Inoue S. et al. *Nutrition.* 2005; 21 (7-8): 855-858.
63. Kudo Y., Boyd C. J. *Physiol.* 2001; 531 (2): 405-416.
64. Lee Y., Hsu C., Lin M. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 513 (1-2): 145-150.
65. Lepage N., McDonald N., Dallaire L. et al. *Clin. Chem.* 1997; 12: 2397-2402.
66. Levy H., Yu J., Waisbren S. J. *Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27 (2): 197-204.
67. Li Q., Jin C., Xu L. et al. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005; 26 (11): 1297-1302.
68. Li Shu-Qing., Zhao G., LI J. et al. *Zhongguo yaoli xuebao.* 1998; 5: 493-496.
69. Manucci P. *Vox Sang.* 2000; 78 (Suppl. 2): P. 39-45.
70. McGivan J. *Biochem. J.* 1998; 1: 255-260.
71. Mellor N., Themis M., Selden C. et al. *Liver Int.* 2004; 24(4): 354-360.
72. Miyazaki S., Imaizumi M., Onodera K. [Pap.] 2nd Sendai Histamine Symp. *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* 1995: 57-63.
73. Mizukawa H., Okabe E. *Brit. J. Pharmacol.* 1997; 1: 63-70.
74. Myshkin A., Khromova V. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2000; 3: 816-819.
75. Obrigkeit D., Oepen T., Jugert F. et al. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006; 25(1): 13-22.
76. Patterson R., Leake D. *FEBS Lett.* 1998; 3: 317-321.
77. Pennefather J., Patak E., Ziccone S. et al. *Biol. Reprod.* 2006; 75(3): 334-341.
78. Petrenko Iu., Titov V., Vladimirov I. *Antibiot. Khimioter.* 1995; 7: 8-14.
79. Ribarova F., Pentieva K., Shishkov S. *Докл. Българ. АН.* 1996; 49 (2): 125-128.
80. Ronzoni S., Marconi A., Paolini C. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187 (3): 741-746.
81. Rubio E., Tomas F., Espejo M. et al. *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* 1999: 48.
82. Schmiedl A., Bach F., Fehrenbach H. et al. *Anat. Rec.* 1995; 4: 496-508.
83. Shadyro O., Kisel R., Vysotskii V. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16 (18): 4763 - 4766.
84. Sharma S., Dietz K. J. *Exp. Bot.* 2006; 57 (4): 711-726.
85. Son D., Satsu H., Shimizu M. *FEBS Lett.* 2005; 579 (21): 4671-4677.
86. Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. *Ginekol. Pol.* 2002; 73 (7): 636-644.
87. Thadhani V., Jansz E., Peiris H. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2002; 53 (1): 29-34.
88. Thomas P. Патент 5352691 США, МКИ5 А 61 К 31/415. Опубликован 4.10.94. Цит. РЖ Химия. 1996; 1.
89. Thwaites D., Markovich D., Murer H. et al. *J. Membrane Biol.* 1996; 3: 215-224.
90. Tima P., Samcova E., Anelova K. J. *Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2006; 839 (1-2): 12-18.
91. Tsai P., Wu W., Huang P. J. *Formos Med. Assoc.* 2000; 99 (2): 151-157.
92. Watts J., Ford M., Leonova E. J. *Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 1: 19-28.
93. Wu Q., Sidoryk M., Mutkus L. et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1053: 435-43.
94. Yatzidis H. *Int. Urol. Nephrol.* 2004; 36 (4): 591-598.
95. Yildirmak Y., Kemahli S., Dincer N. et al. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 2000; 2: 199-204.
96. Yoshimatsu H., Tsuda K., Nijima A. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32 (4): 236-241.

## Summary

S.V. Hlybova, V.I. Tsirkin

**FREE L-HISTIDINE AS ONE OF REGULATORS OF PHYSIOLOGICAL PROCESSES (review)***Kirov state medical academy*

Review of the literature presents data indicating the important role of histidine as antioxidant, antihypoxant, antimicrobial agent, modulator of chemoreactivity, regulator of smooth muscle contractive activity and also on participation in the pathogenesis of various diseases. There are data about the histidine content in blood serum of women with the physiological and complicated pregnancy and labour. So the conclusion about histidine participation in the development of uterine weakness and placental insufficiency can be drawn.

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ  
И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,  
ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА**

Профессор Я.Ю. Иллек, доцент В.Х. Битеев,  
М.В.Тимин

**ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ  
ПОДРОСТКОВ И ЮНОШЕЙ,  
ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. КИРОВЕ**

*Кировская государственная медицинская академия*

**Введение**

Известно, что для объективной оценки уровня полового развития подрастающего поколения необходимо пользоваться региональными нормативами, разработанными на основе результатов массового обследования, так как воздействие местных климато-географических, эндемических, экологических и социально-бытовых факторов существенно влияет на параметры полового развития, делая их отличными от указанных показателей у лиц из других регионов. Отсутствие данных, характеризующих уровни полового развития подростков и юношей, проживающих в г.Кирове, послужило основанием для проведения комплексных исследований, направленных на изучение этих показателей.

**Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 450 подростков и юношей в возрасте от 15 до 18 лет ( в возрасте 15 лет - 100, в возрасте 16 лет - 100 подростков, в возрасте 17 лет - 100, в возрасте 18 лет - 150 юношей). Для определения точного возраста обследуемых и формирования соответствующих возрастных групп были использованы годовые интервалы.

Обследуемые подростки и юноши являлись учащимися 9, 10 и 11-х классов средних школ № 28 и 37, физико-математического лицея, студентами первых курсов Вятского государственного гуманитарного университета, Кировского филиала Московской финансово-юридической академии, Профессионального училища № 25 и лесопромышленного колледжа г.Кирова. Наблюдаемые подростки и юноши родились в г. Кирове (95%), либо проживали в нём 10-15 лет. В группы обследуемых включались подростки и юноши без признаков врождённых пороков развития, хронических соматических и инфекционных заболеваний, патологии нервной и эндокринной систем. Все наблюдаемые подростки и юноши относились к I-II группам здоровья, во время обследования у них не отмечалось признаков каких-либо острых заболеваний.

При сборе материала соблюдались необходимые условия для составления выборок - однородность состава в группах обследуемых подростков и юношей, использование одних и тех же инструментов, методик и реагентов при выполнении исследований, проведение обследования подростков и юношей одной группой специалистов. Все исследования выполня-

лись в одно и то же время суток - с 8 до 10 часов.

У наблюдаемых подростков и юношей определяли размеры полового члена и яичек [1], путём анонимного опроса выясняли возраст, в котором регистрировалось пробуждение либидо и появление первых ночных поллюций, определяли частоту выявления (в процентах) и степень выраженности (в баллах) вторичных половых признаков по методике Максимовой М.В. с соавт. (1976), учитывая рост волос на лобке (Р), оволосение подмышечных впадин (Ах), рост волос на лице (F), рост щитовидного хряща (L) и изменения тембра голоса (V). Вместе с тем, у них исследовали методом иммуноферментного анализа уровни пролактина с применением наборов реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г.Новосибирск), уровни лютеотропного гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с применением наборов реагентов фирмы "Chema-Medica Co Ltd" (Германия), уровни тестостерона с применением наборов реагентов ЗАО "Алкор Био" в сыворотке крови. Определение содержания андрогенов в сыворотке крови выполняли в лаборатории Кировской областной детской клинической больницы (главный врач Кошелев В.И.).

**Результаты и их обсуждение**

Исследования показали, что достоверной разницы между длиной и диаметром пениса у наблюдаемых нами подростков в возрасте 15 и 16 лет и юношей в возрасте 17 и 18 лет не отмечалось (таблица 1).

Но длина и диаметр пениса у 18-летних юношей превышала эти показатели у подростков в возрасте 15 лет ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). Существенной разницы между длиной, диаметром и объёмом обоих яичек у наблюдаемых подростков в возрасте 15 и 16 лет не отмечалось (таблица 1), однако длина и объём левого яичка у 18-летних юношей были больше этих показателей у 15-летних подростков ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), а длина и диаметр левого яичка у юношей в возрасте 17 лет были больше этих показателей у подростков в возрасте 15 лет ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ). Достоверной разницы между длиной, диаметром и объёмом правого яичка у подростков в возрасте 15 и 16 лет и юношей в возрасте 17 и 18 лет тоже не регистрировалось (таблица 1), однако длина, диаметр и объём правого яичка у юношей в возрасте 17 и 18 лет оказались больше этих показателей ( $p<0,05-0,001$ ) у подростков в возрасте 15 лет.

Следует отметить, что диаметр полового члена и размеры обоих яичек у наблюдаемых нами подростков и юношей, проживающих в г.Кирове, существенно не отличались от этих показателей у ровесников из г.Москвы и г.Санкт-Петербурга. Однако длина пениса у подростков и юношей из г.Кирова оказалась меньше в среднем на 0,5-1 см, чем у подростков и юношей из указанных городов [2].

Проведенные исследования позволили установить, что пробуждение полового влечения (либидо) у отдельных наблюдаемых нами подростков и юношей (2,4%) регистрировалось уже в 10-летнем возрасте и

Таблица 1

## Размеры наружных половых органов у подростков и юношей (M±m)

Показатели	У подростков, n = 200		У юношей, n = 250	
	в возрасте 15 лет, n = 100	в возрасте 16 лет, n = 100	в возрасте 17 лет, n = 100	в возрасте 18 лет, n = 150
<i>Размеры пениса</i>				
длина, см	7,4±0,2	7,6±0,3	8,0±0,3	8,4±0,4
диаметр, см	2,4±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1	2,7±0,1
<i>Размеры левого яичка</i>				
длина, см	3,7±0,1	3,8±0,2	4,0±0,1	4,2±0,1
диаметр, см	2,2±0,1	2,4±0,1	2,6±0,1	2,6±0,2
объём, мл	7,6±0,2	7,8±0,3	8,3±0,3	8,7±0,3
<i>Размеры правого яичка</i>				
длина, см	3,7±0,1	3,8±0,2	4,1±0,1	4,3±0,1
диаметр, см	2,2±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1	2,6±0,1
объём, мл	7,6±0,1	7,8±0,3	8,4±0,2	8,9±0,3

несколько чаще (8,1%) - в возрасте 11 лет. У большинства наблюдаемых подростков и юношей (56,2%) пробуждение полового влечения констатировалось в возрасте 12 лет, более чем у пятой части обследованных (22,8%) - в возрасте 13 лет и сравнительно у небольшой части обследованных (10,5%) - в возрасте 14 лет. Средний возраст, в котором отмечалось пробуждение либидо у наблюдаемых подростков и юношей, составлял 12,30±0,15 лет.

Появление первых ночных поллюций у отдельных наблюдаемых нами подростков и юношей регистрировалось в возрасте 11 лет (4,3%) и 12 лет (6,1%), у большинства обследованных (60,9%) - в возрасте 13 лет, более чем у четвертой части обследованных (28,7%) - в возрасте 14 лет. Средний возраст, в котором у них отмечалось появление первых ночных поллюций, составлял 13,19±0,14 лет. Таким образом, у наблюдаемых нами подростков и юношей появление первых ночных поллюций констатировалось в среднем на один год позже пробуждения либидо ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что средний возраст пробуждения либидо и появления первых ночных поллюций у наблюдаемых подростков и юношей из г.Кирова в целом соответствует данным [1], полученным в г.Москве.

Исследования показали (таблица 2), что в группе наблюдаемых подростков в возрасте 15 лет в 5,5% случаев регистрировалось отсутствие вторичного полового признака P, в 9,3% случаев - признака Ax, в 41,7% случаев - признака F, в 4,9% случаев - признака L и в 4,4% случаев - отсутствие вторичного полового признака V.

В группе наблюдаемых подростков в возрасте 16 лет (таблица 2) отсутствие вторичных половых признаков P, Ax, F, L и V констатировалось соответственно в 2,3, 6,0, 30,2, 3,8 и 3,3% случаев. При этом достоверной разницы между степенью выраженности вторичных половых признаков P, Ax и L у подростков в возрасте 15 и 16 лет не обнаруживалось, тогда как степень выраженности признаков F и V у 16-летних подростков оказалась выше ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ), нежели у подростков в возрасте 15 лет.

В группе наблюдаемых юношей в возрасте 17 лет (таблица 2) констатировалось отсутствие вторичных половых признаков P, Ax, F, L и V соответственно в 1,7, 5,7, 16,9, 3,3 и 1,7% случаев. У всех наблюдаемых юношей в возрасте 18 лет регистрировалось наличие вторичных половых признаков P и Ax, но у отдельных юношей этой возрастной группы отсутствовали вторичные половые признаки F, L и V (соответственно в 0,9, 0,9 и 0,9% случаев). При этом достоверной разницы между степенью выраженности признака F у наблюдаемых юношей в возрасте 17 и 18 лет не отмечалось, тогда как степень выраженности вторичных половых признаков P, Ax, L и V у юношей в возрасте 18 лет оказалась выше ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), чем у 17-летних юношей.

Следует отметить, что у всех подростков в возрасте 16 лет, проживающих в г. Москве, констатируется наличие выраженных вторичных половых признаков [6,5]. Однако, как свидетельствуют результаты собственных исследований, у ряда наблюдаемых нами подростков в возрасте 16 лет и юношей в возрасте 17 лет, а также у отдельных 18-летних юношей, проживающих в г.Кирове, регистрировалось отсутствие некоторых вторичных половых признаков.

Из материала, приведенного в таблице 3, следует, что достоверной разницы между уровнями фолликулостимулирующего гормона, пролактина и тестостерона в сыворотке крови у наблюдаемых подростков в возрасте 15 и 16 лет не обнаруживалось, однако у 16-летних подростков отмечалось более высокое содержание лютеинизирующего гормона в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ), чем у 15-летних подростков.

У наблюдаемых 18-летних юношей, по сравнению с юношами в возрасте 17 лет (таблица 3), констатировались более высокие уровни фолликулостимулирующего гормона ( $p < 0,001$ ), лютеинизирующего гормона ( $p < 0,01$ ), пролактина ( $p < 0,001$ ) и тестостерона ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови.

Следует отметить, что существенной разницы между содержанием лютеинизирующего гормона и пролактина в сыворотке крови у наблюдаемых нами

Таблица 2

Частота выявления и степень выраженности вторичных половых признаков у подростков и юношей (M±m)

Показатели	У подростков, n = 200		У юношей, n = 250	
	в возрасте 15 лет, n = 100	в возрасте 16 лет, n = 100	в возрасте 17 лет, n = 100	в возрасте 18 лет, n = 150
<b>P</b>				
частота выявления, процент	94,5	97,6	98,8	100
степень выраженности, балл	1,69±0,12	1,87±0,11	2,06±0,12	3,50±0,14*
<b>Ax</b>				
частота выявления, процент	90,7	94,0	94,3	100
степень выраженности, балл	1,68±0,13	1,85±0,18	2,58±0,17	3,42±0,16*
<b>F</b>				
частота выявления, процент	58,3	69,8	83,1	99,1
степень выраженности, балл	1,23±0,10	1,50±0,09*	2,56±0,25	3,10±0,20
<b>L</b>				
частота выявления, процент	95,1	96,2	96,7	99,1
степень выраженности, балл	1,22±0,07	1,39±0,06	1,56±0,05	2,12±0,09*
<b>V</b>				
частота выявления, процент	95,6	96,7	98,3	99,1
степень выраженности, балл	1,22±0,06	1,55±0,11*	1,55±0,05	2,27±0,09*

Примечание: "\*" - p&lt;0,05-0,001

Таблица 3

Уровни половых гормонов в сыворотке крови у подростков и юношей (M±m)

Показатели	У подростков, n = 200:		У юношей, n = 250:	
	в возрасте 15 лет, n = 100	в возрасте 16 лет, n = 100	в возрасте 17 лет, n = 100	в возрасте 18 лет, n = 150
ФСГ, МЕД/л	2,60±0,04	2,72±0,08	3,19±0,09	6,85±1,05*
ЛГ, МЕД/л	2,67±0,06	2,97±0,08*	2,95±0,08	4,65±0,51*
Пролактин, МЕД/л	154,74±2,54	160,17±7,20	176,20±4,95	203,91±2,68*
Тестостерон, нг/мл	3,88±0,10	4,00±0,09	4,48±0,11	6,52±0,91*

Примечание: "\*" - p&lt;0,05-0,001.

подростков и юношей из г. Кирова и их ровесников из других регионов не обнаруживалось, тогда как уровни фолликулостимулирующего гормона и тестостерона у наблюдаемых нами подростков и юношей оказались ниже уровней этих гормонов у подростков и юношей того же возраста, проживающих в г. Москве и г. Санкт-Петербурге, на Украине [3,2,4].

#### Заключение

Таким образом, у практически здоровых подростков в возрасте 15 и 16 лет и юношей в возрасте 17 и 18 лет, проживающих в г. Кирове, была прослежена возрастная динамика показателей полового развития. У подростков и юношей из г. Кирова, по сравнению с ровесниками из других регионов, отмечались признаки запаздывания биологического созревания организма и пониженные уровни некоторых андрогенов в сыворотке крови, что может быть обусловлено региональными особенностями полового развития. Полученные данные могут использоваться в качестве региональных нормативов врачами стационаров и поликлиник, учебных заведений и промышленных предприятий, медицинских комиссий военкоматов, применяться для раннего выявления отклонений полового развития подростков и юношей.

#### Список литературы

1. Ананьева Н.А., Ямпольская Ю.А. Физическое развитие и адапционные возможности школьников// Вестник РАМН.-1993.-№5.-с.19-24.

2. Ерохин А.П., Воложин С.И. Крипторхизм.-Москва,1995.-344 с.

3. Жуковский М.А. Нарушения полового развития.-Москва,1989.-272 с.

4. Плехова Е.И. Задержка полового развития мальчиков.-Москва,2000.-112 с.

5. Ямпольская Ю.А. Научные основы стандартизации исследований и оценка физического развития детей и подростков в России // Российский педиатрический журнал. - 1999. - №5. - С. 10-13.

6. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников // Российский педиатрический журнал. - 1998. - №1. - С. 9-11.

#### Summary

Ya.Yu. Illek, V.Kh. Biteev, M.V. Timin

#### SEXUAL DEVELOPMENT MEASUREMENT DATA OF TEENAGERS LIVING IN KIROV CITY Kirov State Medical Academy

Complex investigation of parameters of sexual development was carried out in large contingent of teenagers from 15 to 16 and youths of 17 and 18 years old. Regional age measurement data of these indices were developed.

И.И. Караченцев  
**НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ  
ФОНОВОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ  
ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТА  
"МАРАДЫКОВСКИЙ" И НАСЕЛЕНИЯ,  
ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНЕ ЗАЩИТНЫХ  
МЕРОПРИЯТИЙ ОБЪЕКТА**

**Введение**

В связи с завершением строительства и подготовкой к пуско-наладочным работам на объекте по уничтожению химического оружия "Марадыковский" большое значение имеют вопросы, связанные с безопасным функционированием указанного объекта.

Основными элементами комплекса защитных мероприятий, проводимых в этой связи, являются:

- мониторинг окружающей среды на объекте, в санитарно-защитной зоне объекта и в пределах его зоны защитных мероприятий (ЗЗМ) по контролю за соблюдением расчетных или нормируемых безопасных уровней загрязнения окружающей среды;
- мониторинг состояния здоровья персонала объекта и населения, проживающего в ЗЗМ объекта;
- проведение подготовительных работ и отработка мероприятий на случай возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) на объекте.

Государственным НИИ промышленной экологии, с участием специалистов других НИИ г. Кирова, ведутся работы по созданию системы государственного экологического контроля и мониторинга (СГЭКМ) окружающей среды в зоне защитных мероприятий. Система предусматривает создание лаборатории биомониторинга, центральной химико-аналитической лаборатории и проведение фонового мониторинга окружающей среды в зоне защитных мероприятий.

В Кировской области комплексный план защитных мероприятий на случай возникновения чрезвычайных ситуаций подготавливает департамент гражданской защиты и пожарной безопасности. Систему локального оповещения населения, проживающего в зоне защитных мероприятий, разрабатывает ЗАО "Аистел".

Для предотвращения негативных последствий в случае возникновения чрезвычайных ситуаций на объекте предусмотрена выдача гражданам, проживающим и работающим в ЗЗМ, средств индивидуальной защиты (СИЗ). Кроме того, обязательна отработка четкого порядка эвакуации граждан из районов чрезвычайных ситуаций в случае их возникновения.

Проводится обеспечение медицинских бригад по оказанию медицинской помощи населению, проживающему в ЗЗМ объекта "Марадыковский", антидотами и другими медицинскими препаратами. Правительство области нашло возможность выделить из областного бюджета средства для медицинских бригад с целью обеспечения организации их действий в зоне защитных мероприятий при ЧС. В настоящий момент в Кировскую область завезено 43216 противогазов,

из них 6132 школьных, 3341 - детских, 580 детских камер.

В ЗЗМ будет работать 88 пунктов выдачи средств индивидуальной защиты, из них 27 - в поселке Оричи, 44 пункта будут работать в сельских пунктах Оричевского и Котельничского районов. Подготовлены и распространяются среди населения памятные листовки о правилах поведения при ЧС.

Медицинское наблюдение за населением должно осуществляться постоянно территориальной сетью здравоохранения. Для повышения качества этого наблюдения планируется соответствующее обучение медицинского персонала. В начале 2006 года в пгт Оричи введено в строй новое здание поликлинического консультативно-диагностического центра ЦРБ, в котором могут пройти углубленное обследование все граждане, проживающие и работающие в зоне защитных мероприятий объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО). Его целью должно стать выявление заболеваний на ранних стадиях и установление связи заболевания с возможным влиянием ОХУХО.

В программу проведения углубленного обследования населения, проживающего в зоне ОХУХО, целесообразно включить элементы ежегодного диспансерного наблюдения и обследования по показателям, включенным в программу мониторинга здоровья. Мониторинг состояния здоровья населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, включает в себя контроль основных типов болезней: психические и неврогические расстройства, болезни нервной системы и органов чувств, болезни органов дыхания, бронхит, бронхиальная астма, осложнение беременности, родов и послеродового периода и другие заболевания. Иными словами, он включает в себя контроль динамики медико-демографических процессов (рождаемости, смертности); динамики заболеваемости взрослого и детского населения; углубленное клинико-инструментальное и лабораторное обследование людей.

В рамках федеральной целевой программы (ФЦП) "Уничтожения запасов химического оружия в РФ" на территории области в 2004 - 2005 годах НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека Федерально-го медико-биологического агентства (Санкт-Петербург) проводил комплексное медицинское обследование состояния здоровья граждан, проживающих и работающих в ЗЗМ. Эти работы проводились с целью регистрации фоновых показателей здоровья населения до начала работ по уничтожению химического оружия на объекте "Марадыковский", создания и ведения регистра здоровья населения.

**Материалы и методы**

За 2004 - 2005 годы было обследовано состояние здоровья более 6 тысяч граждан, в том числе в поселке Оричи - около 3 тысяч человек, в городе Котельнич - более 2,5 тысяч человек, на объекте хранения уничтожения химического оружия - более 500 человек (гражданское население и военнослужащие).

В процессе работы проводились осмотры врачами-специалистами, осуществлялись лабораторные исследования состава крови, использовались специфические методы обследования (анализ активности холинэстераз крови, пуриллометрия, лазерная корреляционная спектроскопия). В осмотрах принимали участие специалисты местных органов здравоохранения. Одна из целей участия местных специалистов в проделанной работе - это обучение проведению осмотров, введение мониторинга и реестра здоровья населения, проживающего в ЗЗМ.

Работы проводились тремя бригадами специалистов. В состав бригады входили врачи-специалисты: врач-психиатр, врач-дерматолог, врач-окулист, врач-гинеколог, врач-отоларинголог, врач-офтальмолог. Всем осмотренным проведено исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза и билирубин), ЭКГ, УЗИ (выборочно). Проведены антропометрические измерения, анкетирование социально-бытовых условий жизни и обследование населения психологическими методиками. Каждым врачом-специалистом в амбулаторные карты обследованных лиц внесены данные об основных и заключительных диагнозах и рекомендации по лечению и реабилитации. Данные о результатах осмотра заносились на унифицированные носители информации. По результатам проведенного специализированного медицинского осмотра составлен список лиц для госпитализации в Центр профпатологии НИИГПЭЧ, с целью установления связи состояния здоровья данной группы населения с возможным влиянием объекта по хранению ХО.

### **Результаты**

#### **Состояние здоровья населения по результатам обследования врачами - специалистами**

При опросе о перенесенных заболеваниях в течение жизни установлено, что 1,7% населения перенесли туберкулез различных локализаций. Наиболее часто опрошенные предъявляли жалобы на то, что они переболели болезнями органов дыхания (пневмонии, бронхиты, гриппы и ОРВИ). Около половины населения перенесли хронический гастрит. У трети населения из анамнеза выявлены заболевания гепато-билиарной системы (хронический холецистит, желчекаменная болезнь, желтуха), в 12% случаев в анамнезе регистрировалась язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. В течение последнего года у большинства обследованных наиболее частыми были жалобы на слабость, подавленность настроения, снижение аппетита, раздражительность, плохой сон, потливость по ночам, головные боли. С большей частотой такие жалобы регистрировались у женщин, чем у мужчин. Жалобы на боли в позвоночнике и со стороны органов дыхания предъявлялись реже. Во время осмотра наиболее частыми были жалобы со стороны нервной системы, преимущественно головные боли и слабость, эти жалобы женщины предъявляли

в 2,2 раза чаще, чем мужчины. Затем по значимости следовали жалобы со стороны костно-мышечной системы, преимущественно на боли в поясном отделе позвоночника и суставах ног. Практически каждый пятый из осмотренных жаловался на боли в сердце и перебои в работе сердца, 23% лиц из числа осмотренного населения жалоб не предъявило.

При объективном обследовании у 55,4% лиц зарегистрированы повышенные цифры артериального давления, более часто встречающегося у мужчин, чем у женщин. Частота встречаемости гипертонии напрямую зависела от возраста обследованных. У половины обследованных при пальпации органов в брюшной полости определялась болезненность в эпигастриальной области, правом и левом подреберьях, внизу живота. Часто у осмотренных регистрировались хрипы в легких, шумы и акцент тонов или их приглушенность в сердце. Только 3,7% населения на момент осмотра было признано практически здоровыми. При анализе диагнозов, установленных у населения при проведении осмотра, определено, что наиболее встречаемой патологией являются болезни органов кровообращения. Среди болезней органов кровообращения, практически у половины обследованных регистрировались гипертоническая болезнь, которая встречалась практически с одинаковой частотой у женщин и мужчин, и уровень ее имел выраженную тенденцию к росту в зависимости от возраста. Часто среди болезней органов кровообращения встречаются склероз сосудов головного мозга и ишемическая болезнь сердца. На втором месте выявленной патологии находятся болезни органов пищеварения, среди которых наиболее часто диагностируются острый и хронический гастрит и гастродуоденит, достаточно часто устанавливался диагноз, указывающий на поражение гепато-билиарной системы в виде хронического холецистита, желчекаменной болезни и дискинезии желчевыводящих путей, которые регистрировались у женщин чаще, чем у мужчин.

На третьем месте находятся болезни эндокринной системы и обмена веществ, которые в 2 раза чаще диагностируются у женщин, чем у мужчин. Среди болезней органов дыхания в основном диагностировались хронические неспецифические заболевания легких, которые у женщин встречались чаще, чем у мужчин.

При осмотре врачом-невропатологом 13,3% населения пос. Мирный признаны практически здоровыми. Среди заболеваний, диагностированных врачом-невропатологом, наиболее частой патологией были болезни костно-мышечной системы: остеохондроз различных отделов позвоночника, хронический радикулит. На втором месте среди установленных диагнозов находятся болезни системы кровообращения: гипертоническая болезнь, склероз сосудов головного мозга. Далее по частоте встречаемости находятся поражения периферической нервной системы: полиневропатии, невриты отдельных нервов. Экстрапирамид-

ные расстройства, несмотря на пожилой возраст обследуемых, встречались у обследованного населения достаточно редко.

При психологическом обследовании заполнялись опросники, характеризующие актуальное состояние больного, а также субъективную оценку ситуации в основных системах отношений личности. Выявлялись невропатические симптомы, ведущие компоненты которых могли иметь либо астено-невротическую, либо ипохондрическую, фобическую, тревожно-депрессивную направленность.

Кроме того, появлялась возможность понять источник невропатического конфликта в различных сферах жизнедеятельности больного или имеющего свои истоки в особенностях личностного развития в раннем детстве.

Полученная информация позволяет, оценив своеобразие личности и его социальной адаптации, формировать "группу риска", требующую углубленного клинического обследования врачом-психотерапевтом или психиатром.

Анализ заполненных анкет дает возможность провести сопоставление анкетных данных с результатами объективной комплексной оценки состояния здоровья, при которой субъективные жалобы и объективные клинические показатели рассматриваются в тесной связи с фактором, вызывающим состояние дезадаптации. Полученные результаты позволили установить, что у обследованных наиболее выражена низкая удовлетворенность окружающей экологической обстановкой - 70,1% - и достаточно высоко выражен необоснованный страх за себя, за других людей, боязнь возникновения экстремальных ситуаций - 22,4%.

По результатам углубленной диагностики состояние психологического здоровья обследованного населения, проживающего в пос. Мирный, достоверно установлено, что наиболее выражен астено-невротический синдром (его оценка составляет  $5,3 \pm 0,3$  балла по 20-балльной шкале).

По субъективной и объективной оценке психического состояния осмотренных первое место заняли нарушения памяти (число нарушений составило 77,8% у мужчин, 84,3% у женщин, всего 83,4%). Нарушения эмоциональной сферы наблюдались у 59,6% в целом по группе, у мужчин - 51-3%, у женщин далее следовали расстройства настроения (у женщин 36,8%, у мужчин 25,9%, всего 35,2%) и сна (у мужчин 29,6%, у женщин 36,1%, всего 35,2%).

Патология мышления заняла последнее место и у мужчин составила 14,8%, у женщин - 10,8%, а всего в группе - 11,4%.

В возрастной группе лиц старше 60 лет доминировали цереброваскулярные болезни - 44,6% - и органические, включая симптоматические психические расстройства - 18,6%. Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства чаще встречались у женщин в возрастных группах до 60 лет (доминировали у лиц молодого возраста). Расстройства

сна неорганической этиологии в целом в группе 5,7%. Расстройства настроения были отмечены только у женщин старше 30 лет и среди общего числа обследованных составили 5,2%.

Среди заболеваний, выявленных врачом-окулистом, наибольший удельный вес занимает нарушение рефракции и аккомодации, старческая дальнозоркость и близорукость. На втором месте среди патологий, выявленной окулистом, находятся изменение хрусталика различной степени выраженности (катаракта). На третьем месте среди заболеваний, диагностируемых при обследовании органа зрения, находятся заболевания сосудистой оболочки глаза.

Патология сетчатки чаще всего обусловлена гипертонической болезнью, сахарным диабетом и нефропатией. В данном случае следует обратить внимание на повышенное артериальное давление как причину изменения сосудистой оболочки глаза, что подтверждается результатом осмотра врача-терапевта и результатами функционального обследования.

При осмотре ЛОР-врача установлено, что наиболее встречающейся патологией ЛОР-органов у обследованного населения пос. Мирный является нейросенсорная тугоухость, что объясняется возрастной структурой обследованных лиц. Следующим по значимости среди болезней, диагностированных врачом-отоларингологом, является хронический фарингит и на третьем месте - вазомоторный и аллергический риниты. Основные заболевания ЛОР-органов диагностировались в единичных случаях.

По результатам осмотра врачом-дерматологом наиболее часто встречающейся кожной патологией являются микозы, число больных этим заболеванием в целом по группе было 37,9 на 100 обследованных, чаще микозы диагностировались в возрастной группе старше 60 лет, как у мужчин (40,0 на 100 обследованных), так и у женщин (53,1 на 100 обследованных). Дерматиты и экземы встречались реже, они выявлены у 12,1 на 100 обследованных.

Вирусные инфекции кожи (герпес, бородавки, папилломы, контагиозный моллюск) выявлены у 4,0 на 100 обследованных. Данной патологией чаще страдали женщины в возрасте 30-39 лет и мужчины старше 60 лет. Предраковые заболевания кожи (злокачественные новообразования кожи (меланомы)) выявлены как у мужчин, так и у женщин в возрастной группе старше 60 лет и составили 1,8 на 100 человек обследованных. По результатам осмотра врачом-дерматологом 48,5% лиц были признаны практически здоровыми.

При осмотре врачом-гинекологом 78,0 из 100 человек осмотренных женщин были признаны здоровыми. Наиболее часто встречающейся патологией были нарушения менструального цикла в виде климактерических проявлений различной степени выраженности, гипер- и альгоменореи.

Воспалительные болезни женских тазовых органов встречались у женщин старше 20 лет, их число



составило 2,5 на 100 обследованных (в целом по группе). Заболевания яичников, маточных труб и широкой связки матки (кисты яичника неуточненные) встречались в возрастных группах от 20 до 40 лет, в среднем у 1,4 на 100 обследованных женщин. Эрозии и эктопии матки встречались у женщин в возрасте от 20 до 50 лет и составили 3,3 на 100 обследованных женщин в целом по группе. Доброкачественные новообразования встречались у женщин старше 30 лет, их число в среднем составило 5,2 на 100 обследованных женщин. Дисплазии были отмечены у женщин в возрастной группе 50 - 59 лет и составили 1,2 на 100 обследованных женщин.

### **Результаты исследования показателей здоровья людей лабораторными и инструментальными методами**

При электрокардиографическом исследовании населения в 42,8% случаев изменений на ЭКГ не выявлено. С увеличением возраста частота измененных ЭКГ нарастает. У обследованного населения наиболее просто выявлялись гипертрофии отделов сердца. На втором месте регистрировались нарушения в виде хронической коронарной недостаточности, электролитных и диффузных мышечных изменений миокарда. Реже выявлялись нарушения проводимости желудочков, блокады ножек и пучка Гиса. Достаточно редко (всего 3,3%) регистрировались нарушения ритма в виде предсердных и желудочковых экстрасистол, миграции ритма по предсердиям и мерцательная аритмия. В целом изменение на ЭКГ соответствовали диагнозам, установленным врачами-специалистами.

Ультразвуковое исследование органов и систем проводилось выборочно по направлению основных специалистов для подтверждения основных и сопутствующих диагнозов. Результаты исследования внесены в медицинские книжки каждого осмотренного. Отклонения, выявленные при проведении лабораторных исследований крови и мочи, соответствовали диагнозам, установленным врачами-специалистами.

Результаты обследований специфическими методами показали следующее:

- уровень холинэстераз взрослого населения поселка Мирный в основном находился в пределах нормы;
- индивидуальные показатели пупилометрии и сдвиги, определяемые методом лазерной корреляционной спектрометрии соответствовали основным диагнозам, установленным врачами-специалистами и имели существенную зависимость от возраста.

### **Обсуждение результатов**

В результате проведенного комплексного медицинского обследования состояния здоровья граждан, проживающих и работающих в ЗЗМ, зарегистрированы фоновые показатели здоровья. Они будут использованы при создании регистра здоровья населения в качестве базовых получаемых при последующих плановых обследованиях состояния здоровья населения, проживающего в зоне защитных мероп-

приятий объекта "Марадыковский". На данном этапе было проведено сравнение заболеваемости различных возрастных групп населения опытной (Оричевский район) и контрольной (Куменский район) территории. Проведенное сравнение показало, что расстройства здоровья населения поселка Мирный Оричевского района Кировской области, зарегистрированные при диспансеризации населения, соответствует по структуре, уровням и частоте отклонений аналогичным показателям на контрольной территории. Выявленные изменения в состоянии здоровья населения могут быть связаны с возрастом, полом обследованных и неблагоприятными социально-бытовыми условиями жизни обследуемых.

### **Выводы**

1. Комплексные медицинские обследования состояния здоровья граждан, проживающих и работающих в ЗЗМ, являются эффективной составной частью мониторинга состояния здоровья персонала объекта и населения, проживающего в ЗЗМ объекта.

2. Проведенные в 2004 - 2005 комплексные медицинские обследования состояния здоровья граждан, проживающих и работающих в ЗЗМ объекта "Марадыковский", позволили зафиксировать фоновые показатели здоровья указанного контингента до начала работ по уничтожению химического оружия на объекте "Марадыковский".

3. Фоновые показатели здоровья населения, проживающего и работающего в ЗЗМ объекта "Марадыковский", зарегистрированные до начала работ по уничтожению химического оружия на объекте "Марадыковский", соответствуют по структуре, уровням и частоте отклонений аналогичным показателям на контрольной территории (Куменский район).

С.Б. Петров

### **ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РАЙОНА РАЗМЕЩЕНИЯ МЕДЕПЛАВИЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА**

*Кировская государственная медицинская академия*

Среди отраслей промышленности, определяющих темпы экономического развития государства, важное место занимает производство цветных металлов и, в частности, металлургия меди. Несмотря на проведенные за последние годы мероприятия по технической модернизации металлургии меди, предприятия отрасли продолжают являться источниками интенсивного загрязнения окружающей среды [3].

Важное значение для решения задач по обеспечению экологической безопасности, сохранению и укреплению здоровья населения имеют мероприятия по совершенствованию и развитию систем социально-гигиенического мониторинга (СГМ) [1]. В связи с техническим перевооружением медеплавильного производства, изменением вещественного состава рудного сырья, социально-экономических условий жизни

населения, система СГМ в районах размещения медеплавильных предприятий требует дальнейшего совершенствования. В частности, необходимо уточнить перечень приоритетных, мониторируемых показателей здоровья населения [4].

#### Материал и методы исследования

Исследование проведено в районе расположения г. Медногорска, на территории которого размещается медеплавильный комбинат (МПК). В состав атмосферных выбросов МПК входят оксиды серы, мышьяка, азота и углерода, пыль сложного химического состава, аэрозоли конденсации тяжелых металлов.

Общая заболеваемость взрослого и детского населения, проживающего в районе размещения медеплавильного комбината, изучалась путем анализа данных учета всех случаев заболеваний, с которыми население обращалось за медицинской помощью в городские учреждения здравоохранения в течение пятилетнего периода (2001 - 2005 г.г.). В качестве контроля служили показатели заболеваемости населения, проживающего в экологически благополучном районе (г.Бузулук). Климатические, географические, социально-бытовые условия жизни, этнический, возрастной и половой состав населения, уровень медицинского обслуживания сравниваемых районов были примерно одинаковыми.

Оценка достоверности различия между показателями уровней распространенности заболеваний среди населения района размещения МПК и контрольного района проведена по критерию Стьюдента.

Кроме того, при анализе распространенности заболеваний были рассчитаны коэффициенты риска по формуле [2]:

$$КР = (B_{\text{п}}/П)/(B_{\text{нп}}/НП), \text{ где}$$

КР - коэффициент риска;

$B_{\text{п}}$  - число случаев заболевания среди лиц, подвергающихся воздействию фактора;

П - общее число лиц, подвергающихся воздействию;

$B_{\text{нп}}$  - число случаев заболевания среди лиц, не подвергающихся воздействию фактора;

НП - общее число лиц, не подвергающихся воздействию.

Для установления зависимости уровней распространенности заболеваний от воздействия комплекса аэротехногенных загрязнителей окружающей среды был применен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ информационных массивов на РС с использованием прикладных и оригинальных программ.

Достоверность и адекватность полученных данных оценивалась по коэффициенту множественной корреляции (R) и множественному коэффициенту детерминации (R<sup>2</sup>), критерию Фишера - (F), уровню достоверности - (P).

#### Результаты и обсуждение

По данным медико-статистического анализа общий уровень распространенности заболеваний среди

взрослого населения, проживающего в районе размещения МПК, был статистически значимо в 1,24 раза выше контрольного уровня.

Повышение общего уровня распространенности заболеваний обусловлено статистически значимым увеличением, по сравнению с показателями контрольного района, частоты распространенности новообразований и психических расстройств, болезней органов дыхания и пищеварения, костно-мышечной и мочеполовой систем, кожи и подкожной клетчатки, крови и кроветворных органов, органов чувств.

Наиболее высокие значения коэффициента риска возникновения заболеваний среди взрослого населения района размещения МПК приходятся на болезни уха и сосцевидного отростка (8,407), новообразования (2,477), болезни органов пищеварения (2,230), психические расстройства (1,766), болезни костно-мышечной системы (1,755), кожи и подкожной клетчатки (1,612), крови и кроветворных органов (1,573), мочеполовой системы (1,394). По другим классам болезней величина относительного риска составляла от 1,025 до 1,240.

Анализ структуры распространенности заболеваний среди взрослого населения района размещения МПК показал, что наиболее высокий удельный вес приходится на болезни системы кровообращения - 17,22%, второе место занимают болезни органов пищеварения - 15,10%, третье - болезни органов дыхания (14,11%), четвертое - болезни костно-мышечной системы (9,80%), пятое - болезни мочеполовой системы (8,90%). Далее следуют психические расстройства - 6,58%, болезни глаза и его придаточного аппарата - 6,16%, уха и сосцевидного отростка - 4,06%, кожи и подкожной клетчатки - 3,83%, эндокринной системы - 3,50%, новообразования - 3,03%, болезни крови и кроветворных органов - 0,69%, нервной системы - 0,59%, прочие болезни - 6,43%

При более детальном рассмотрении в структуре онкологических заболеваний 33,6% составляли злокачественные новообразования органов пищеварения, 21,6% - органов дыхания. Среди болезней эндокринной системы наибольший удельный вес (61,2%) приходился на сахарный диабет, болезней крови и органов кроветворения на анемию (50,4%), болезней органов дыхания на острые респираторные заболевания (41,8%) и хронические бронхиты (33,3%), болезней кожи и подкожной клетчатки на дерматиты (24,6%), болезней костно-мышечной системы на артрозы (34,8%), болезней мочеполовой системы на гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек (22,8%). В классе болезней системы кровообращения наибольший удельный вес составляли ишемическая болезнь сердца (38,3%) и гипертоническая болезнь (24,3%). Класс болезней органов пищеварения в основном был представлен гастритами и дуоденитом (15,3%), желчно-каменной болезнью, холециститом, холангитом (12,8%).

Общий уровень распространенности заболеваний

среди детского населения, проживающего в районе размещения МПК, был статистически значимо в 1,21 раза выше контрольного уровня.

Повышение общего уровня распространенности заболеваний среди детского населения района размещения МПК обусловлено статистически значимым увеличением, по сравнению с показателями контрольного района, частоты распространенности болезней органов дыхания и пищеварения, глаза и его придаточного аппарата, кожи и подкожной клетчатки, уха и сосцевидного отростка, эндокринной системы, крови и кроветворных органов, мочеполовой системы, органов кровообращения, новообразований и психических расстройств, врожденных аномалий. Различия по показателям частоты распространенности болезней костно-мышечной и нервной системы были статистически недостоверны.

Наиболее высокие значения коэффициента риска возникновения заболеваний среди детского населения района размещения МПК приходятся на болезни органов пищеварения (7,037), уха и сосцевидного отростка (4,871), мочеполовой системы (1,745), органов кровообращения (1,584), новообразования (1,565), врожденные аномалии (1,452). По другим классам болезней величина относительного риска составляла от 0,815 до 1,298.

Анализ структуры распространенности заболеваний среди детского населения района размещения МПК показал, что наиболее высокий удельный вес приходится на болезни органов дыхания - 41,11%, второе место занимают болезни органов пищеварения - 23,58%, третье - болезни глаза и его придаточного аппарата (5,88%), четвертое - болезни кожи и подкожной клетчатки (5,15%), пятое - болезни уха и сосцевидного отростка (3,36%). Далее следуют болезни костно-мышечной системы - 2,39%, психические расстройства - 1,89%, болезни нервной системы - 1,51%, эндокринной системы - 0,90%, врожденные аномалии - 0,85%, болезни мочеполовой системы - 0,75%, органов кровообращения - 0,75%, крови и кроветворных органов - 0,30%, новообразования - 0,26%, прочие болезни - 11,32%.

При более детальном рассмотрении в структуре болезней эндокринной системы наибольший удельный вес (29,2%) приходился на нарушения с вовлечением иммунных механизмов, 31,3% - на ожирение. Среди болезней крови и органов кроветворения 63,2% составляли анемии. В классе болезней органов дыхания наибольший удельный вес составляли острые респираторные заболевания (46,8%), бронхиты (18,4%) и пневмонии (8,6%), хронические болезни миндалин и аденоиды (13,4%). Удельный вес бронхиальной астмы составлял 2,5%.

Среди болезней органов пищеварения 14,8% составляли гастриты и дуодениты, 12,4% - функциональные расстройства желудка, 4,7% - заболевания гепатобилиарной системы. Болезни кожи и подкожной клетчатки в основном были представлены дерматитами

(27,4%), болезни нервной системы эпилепсией (11,24%), детским церебральным параличом (10,21%) и болезнями периферической нервной системы (5,91%). В классе болезней мочеполовой системы 19,67% составляли гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек.

Влияние аэротехногенных загрязнителей на общий уровень распространенности заболеваний среди взрослого и детского населения района размещения МПК подтверждается данными корреляционно-регрессионного анализа.

Как видно из представленных на рисунках 1, 2 данных, корреляционно-регрессионный анализ позволил выявить четкую зависимость (совпадение модели с фактическими данными) общего уровня распространенности заболеваний от степени загрязненности атмосферного воздуха вредными веществами, входящими в состав промышленных выбросов (на рисунках ось абсцисс - величины индекса загрязненности атмосферного воздуха - ИЗА, ось ординат - общий уровень распространенности заболеваний, %).

Выявленная зависимость является прямой, сильной и высоко достоверной (взрослые:  $R = 0,881$ ;  $R_2 = 0,776$ ;  $F = 27,743$ ;  $P = 0,000758$ ; дети:  $R = 0,887$ ;  $R_2 = 0,787$ ;  $F = 29,728$ ;  $P = 0,000607$ ).

В таблице 1 представлены математические модели связей уровней загрязненности атмосферного воздуха вредными химическими веществами с показателями частоты распространенности заболеваний по отдельным классам болезней.

У взрослого населения статистически достоверная, высокая степень зависимости была установлена с болезнями уха и сосцевидного отростка (92,4%), органов дыхания (87,0%), новообразованиями (82,9%), психическими расстройствами (80,5%), болезнями кожи и подкожной клетчатки (79,9%), органов пищеварения (77,9%), костно-мышечной системы (76,3%).

Статистически достоверная, средняя степень зависимости установлена с болезнями системы кровообращения (69,1%), мочеполовой системы (68,6%), нервной системы (63,2%), врожденными аномалиями (42,6%).

Связь частоты распространенности болезней эндокринной системы, глаза и его придаточного аппарата с уровнями загрязненности атмосферного воздуха являлась статистически недостоверной ( $P = 0,177$ ;  $P = 0,956$ ).

У детского населения статистически достоверная, высокая степень зависимости была установлена с болезнями органов пищеварения (94,8%), мочеполовой системы (94,1%), органов дыхания (82,9%), эндокринной системы (82,8%), новообразованиями (82,7%), болезнями крови и кроветворных органов (81,1%), уха и сосцевидного отростка (68,4%), врожденными аномалиями (58,5%), психическими расстройствами (56,2%).

Статистически достоверная, средняя степень зависимости установлена с болезнями системы кровообращения (39,3%), глаза и его придаточного аппарата (39,0%), кожи и подкожной клетчатки (36,7%).

5

Предсказанное

Рис. 1. Регрессионная зависимость общего уровня распространенности заболеваний среди взрослого населения от степени загрязненности атмосферного воздуха промышленными выбросами

Таблица 1  
Зависимость уровней распространенности заболеваний по отдельным классам болезней от качества атмосферного воздуха

Класс болезней	R	R <sup>2</sup>	F	P
Новообразования	0,910 <i>0,909</i>	0,829 <i>0,827</i>	38,931 <i>38,423</i>	0,000249 <i>0,000267</i>
Болезни крови, кроветворных органов	0,964 <i>0,901</i>	0,929 <i>0,811</i>	105,323 <i>34,527</i>	0,000006 <i>0,000372</i>
Болезни эндокринной системы	0,463 <i>0,909</i>	0,214 <i>0,828</i>	2,187 <i>38,520</i>	0,177 <i>0,000258</i>
Психические расстройства	0,897 <i>0,749</i>	0,805 <i>0,562</i>	33,104 <i>10,279</i>	0,000427 <i>0,0124</i>
Болезни нервной системы	0,795 <i>0,117</i>	0,632 <i>0,0137</i>	13,777 <i>0,111</i>	0,0059 <i>0,7471</i>
Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,019 <i>0,624</i>	0,00038 <i>0,390</i>	0,0031 <i>5,120</i>	0,956 <i>0,0424</i>
Болезни уха и сосцевидного отростка	0,961 <i>0,827</i>	0,924 <i>0,684</i>	98,158 <i>17,378</i>	0,000009 <i>0,003127</i>
Болезни системы кровообращения	0,831 <i>0,627</i>	0,691 <i>0,393</i>	17,944 <i>5,192</i>	0,0028 <i>0,0431</i>
Болезни органов дыхания	0,932 <i>0,910</i>	0,870 <i>0,829</i>	53,623 <i>39,012</i>	0,000008 <i>0,000247</i>
Болезни органов пищеварения	0,882 <i>0,973</i>	0,779 <i>0,948</i>	28,224 <i>147,680</i>	0,00071 <i>0,0000019</i>
Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,894 <i>0,606</i>	0,799 <i>0,367</i>	31,928 <i>4,654</i>	0,00048 <i>0,0496</i>
Болезни костно-мышечной системы	0,874 <i>0,192</i>	0,763 <i>0,0371</i>	25,889 <i>0,308</i>	0,00094 <i>0,593</i>
Болезни мочеполовой системы	0,828 <i>0,970</i>	0,686 <i>0,941</i>	17,506 <i>128,384</i>	0,00306 <i>0,0000033</i>
Врожденные аномалии	0,652 <i>0,765</i>	0,426 <i>0,585</i>	5,942 <i>11,320</i>	0,0407 <i>0,009864</i>

Примечание: цифры курсивом - детское население

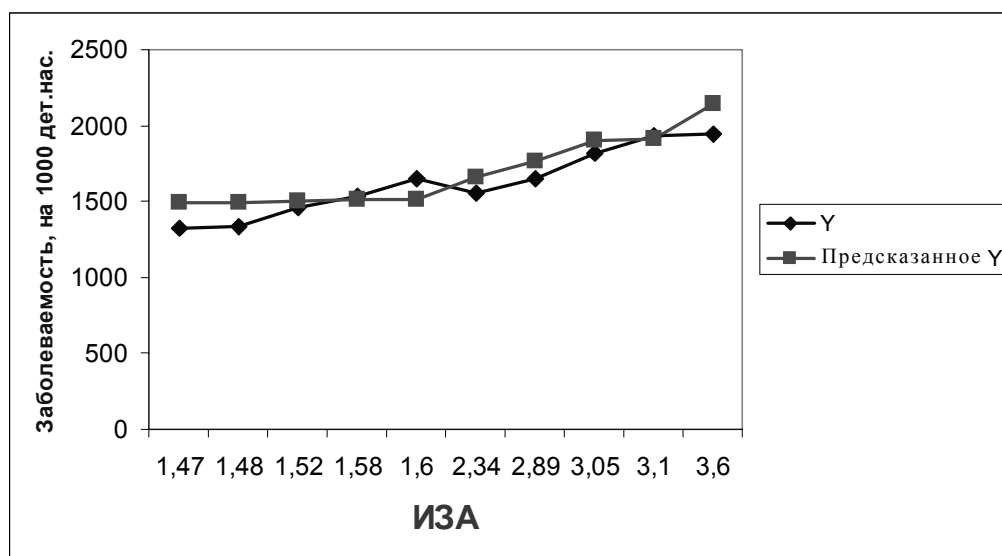


Рис. 2. Регрессионная зависимость общего уровня распространенности заболеваний среди детского населения от степени загрязненности атмосферного воздуха промышленными выбросами

Связь частоты распространенности болезней нервной системы, болезней костно-мышечной системы с уровнями загрязненности атмосферного воздуха являлась статистически недостоверной ( $P = 0,177$ ;  $P = 0,192$ ).

Таким образом, результаты исследования позволили установить этиопатогенетическую зависимость распространенности заболеваний по ряду классов болезней от воздействия аэротехногенных загрязнителей и выделить наиболее информативные показатели, которые могут быть использованы в системе социально-гигиенического мониторинга и для разработки целевых программ по охране здоровья населения в районах размещения медеплавильных предприятий.

#### Список литературы

1. Беляев Е.Н. Опыт ведения социально-гигиенического мониторинга в России / Е.Н. Беляев, С.Г. Домнин, Н.Ю. Цельковская // Вестник РГМУ. - 2004. - № 7 (38). - С. 36 - 41.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко // СПб. - 2002. - 119 с.
3. Петров Б.А. Вопросы гигиены окружающей среды при комплексной переработке медносульфидных руд / Б.А. Петров // Вестник РАМН. - 2004. - № 3. - С. 37 - 41.
4. Петров Б.А. Медико-гигиенические аспекты экологической безопасности в металлургии меди / Б.А. Петров, Б.Т. Величковский // Киров. - 2001. - 121 с.

#### Summary

S.B. Petrov

### ECOLOGICAL AND HYGIENIC EVALUATION OF POPULATION MORBIDITY IN RESIDENTIAL ZONE CLOSE TO COPPER - SMELTING INDUSTRY

*Kirov State Medical Academy*

The investigation revealed etiological and pathogenic dependence of population morbidity resulting from aerial pollution exposure. Moreover, the most significant indices may be used in the system of social-hygienic monitoring of population in residential zone close to the copper - smelting industry and for elaboration of special health care programs.

#### Е.В. Старкова, профессор С.А. Куковякин ИЗ ИСТОРИИ КОТЕЛЬНИЧКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДУШЕВНОБОЛЬНЫХ

*Кировская государственная медицинская академия*

С целью разгрузки вятского психиатрического отделения губернское земское собрание 37-й очередной сессии (5 декабря 1903 г.) постановило строить или покупать в уездах губернии дома для отделений душевнобольных, переводя в них спокойных хроников. В связи с этим 1 июля 1904 г. член губернской управы В.К. Ключарев осмотрел с техником губернского земства А.П. Булыгиным здания бывшего пивоваренного завода наследников Кардакова в г. Котельниче. Приехав в Вятку, он отметил возможность и желательность приобретения зданий завода для устройства отделения душевнобольных [1,2].

Усадьба имения была размером 2190 кв. саж. и

располагалась на ровном возвышенном месте, на краю города вблизи Котельничской уездной земской больницы и больницы железнодорожного ведомства. Дорога и 1/2 квартала отделяли усадьбу от реки Вятки. При зданиях завода имелся колодец глубиной в 32 сажени. Хотя здания завода и прилегающая усадьба были заброшены и пустовали около 15 лет, они были признаны подходящими для психиатрических целей [3].

Несмотря на большие затраты по приспособлению зданий, приобретение данного помещения было признано губернской управой желательным, так как его расположение было вполне подходящим: рядом железная дорога и судоходная река, а сам город являлся центром нескольких уездов, удаленных от г. Вятки [3].

Имея в своем распоряжении 20000 руб. на устройство или покупку домов для отделений душевнобольных, в 1904 г. управа приобрела в собственность губернского земства в г. Котельнич здания бывшего пивоваренного завода наследников Кардакова с усадьбой и смежные свободные участки земли (1740 кв. саж.) за общую сумму в 8500 руб [4,7].

В дальнейшем губернским собранием ежегодно отпускался кредит на переустройство и приспособление зданий бывшего пивоваренного завода под помещения для душевнобольных, а также и на возведение новых хозяйственных построек, необходимых для лечебницы [ 7 ].

Изначально переустройство здания велось с расчетом на помещение в нем 50 больных. В последующее время ввиду крайней тесноты и переполнения психиатрического отделения Вятской губернской больницы и необходимости эвакуации из него возможно большего числа душевнобольных, первоначальный проект устройства здания больницы был значительно расширен до помещения в нем 170 душевнобольных, принимая на 1 больного по 1 кв. саж. площади пола и по 3 кв. саж. площади воздуха [7].

Вследствие такого значительного увеличения главного здания больницы (почти в 3,5 раза) некоторые уже возведенные хозяйственные постройки оказались мало удовлетворяющими своему назначению и требовали переустройства [7]. Вятское губернское земское собрание 40-ой очередной сессии в заседании 29 января 1908 г. ассигновало на окончательное приспособление зданий бывшего пивоваренного завода 23000 руб [ 5 ].

В начале 1910 г. для осмотра построенных зданий губернская управа командировала особую комиссию в составе двух членов управы - П.А. Шуравина и И.И. Игошина и земского архитектора Д.А. Охотникова. Комиссия, осмотрев здания больницы, составила акт, в котором указала, что до перевода в больницы пациентов необходимо произвести ряд работ. По мнению губернской управы, к наиболее неотложным работам были отнесены: перестилка полов в главном корпусе, приспособление бани, переустройство дровяника и приспособление его для конюшен и сенова-

ла и некоторые другие работы. Большая часть этих работ была сделана к июню 1910 г. с затратой в 1501 руб. 50 коп. На работы другой категории: постройка помещения для хранения овощей и корнеплодов, постройка свинарника, постройка для больных деревянной бани на каменном фундаменте, устройство двориков для прогулки пациентов с беседками для отдыха - была необходима сумма в 11960 руб. Губернское собрание чрезвычайной сессии 2 июня 1910 г. разрешило губернской управе произвести эти работы, ассигновав просимую сумму [ 6, 7, 8, 9].

На губернском собрании 43-й очередной сессии в заседании 3 февраля 1911 г. штат коек в Котельничской психиатрической лечебнице был определен равным 160. Штат прислуги насчитывал 36 человек, из них 26 человек - на 130 спокойных душевнобольных с жалованием по 7 руб. в месяц, 10 человек - для 30 беспокойных душевнобольных с жалованием по 10 руб. в месяц. В смету также было внесено 50 руб. на жалование временной прислуги в случае болезни основной. Суточное довольствие больного было определено по 18 коп. в сутки [ 10].

Заведующим Котельничской психиатрической лечебницы был назначен местный врач Н.Н. Волобуев. Смотрителем лечебницы был определен фельдшер Зубарев [13, 16, 17, 18].

В связи с открытием в 1911 г. Котельничской психиатрической лечебницы штатное число коек вятского психиатрического отделения уменьшилось с 976 до 811 [ 11,14 ].

В 1917 г. Котельничская психиатрическая лечебница временно закрылась. Штат служащих лечебницы был распущен. Помещение лечебницы было занято I-м Уральским Стрелковым полком [12,13,15].

#### Список литературы

1. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 169. л. 216.
2. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 182. л. 486.
3. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 182. л. 487.
4. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 182. л. 487, 488.
5. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 196. л. 244.
6. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 209. л. 273.
7. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 209. л. 283.
8. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 209. л. 284.
9. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 210. л. 80.
10. ГАКО. фонд. 616. оп. 1. д. 213. л. 573.
11. ГАКО. фонд. 875. оп. 1. д. 1934 ОЦ л.4.
12. ГАКО. фонд. 875. оп. 1. д. 1934 ОЦ л. 6.
13. ГАКО. фонд. 1089. оп. 1. д. 128. л. 3.
14. ГАКО. фонд. 1089. оп. 1. д. 1044. л. 54.
15. ГАКО. фонд. 1089. оп. 1. д. 1044. л. 55.
16. Котельничский календарь-альманах на 1912 г. - Котельнич, 1912 г. С. 127.
17. Котельничский календарь-альманах на 1913 г. - Котельнич, 1913 г. С. 164.
18. Котельничский календарь-альманах на 1914 г. - Котельнич, 1914 г. С. 160.

## ОБЗОРЫ

Профессор В.И. Циркин, доцент С.В. Хлыбова  
**РОЛЬ ГИСТАМИНА В РЕПРОДУКЦИИ**  
(обзор литературы)

Кировская государственная медицинская академия

**Сокращения:** AP - адренорецепторы, ВНС - вегетативная нервная система, ГР - гистаминовые рецепторы, МЦ - менструальный цикл, ПН - плацентарная недостаточность, СА - сократительная активность, СДМ - сократительная деятельность матки, УПР - угрожающие преждевременные роды, ЭСГР - эндогенный сенситизатор гистаминовых рецепторов.

### 1. Общие вопросы

**Синтез гистамина.** Гистамин образуется из гистидина под влиянием фермента гистидин-декарбоксилазы. Преимущественно это происходит в тучных клетках [1,10, 23,32,51,71], а также в эпителии кишечника, откуда он поступает в кровь и дополнительно аккумулируется базофилами и тучными клетками [1,23,32,51,71]. Синтез гистамина также может осуществляться молочнокислыми бактериями [53].

Освобождение гистамина из тучных клеток происходит при ряде физиологических (беременность, роды) и патологических (повреждение ткани, воспаление, аллергические реакции) процессах в результате дегрануляции тучных клеток под влиянием многочисленных (более сотни) эндогенных факторов, в том числе IgE и цитокинов [1,10,23,31,32,41,51], эстрогенов [43] катехоламинов при взаимодействии с  $\alpha$ -AP [2]. Синтезируются экзогенные индукторы дегрануляции, например, вещество 48/80 [31,41]. В то же время имеются эндогенные и экзогенные стабилизаторы тучных клеток; среди эндогенных - катехоламины, действующие через  $\beta_2$ -AP [79] и глюкокортикоиды [2], а среди экзогенных - кромолин [30,31,50], который нашел клиническое применение при лечении аллергического ринита у беременных [50].

Известно [1,7], что гистамин инактивируется путем метилирования (с участием N-метилтрансферазы), ацетилирования и окислительного дезаминирования (с участием диаминооксидазы, или гистаминазы). Кроме того, в организме человека он может метаболизироваться микроорганизмами [80].

**Рецепторы гистамина.** Эффекты гистамина реализуются за счет активации гистаминовых рецепторов, которые принято подразделять на рецепторы типа  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  и  $H_4$  [1,18, 22, 27,31, 32,33,40, 41,45,50,52,55, 63, 71]. Агонистом для  $H_1$ -ГР,  $H_2$ -ГР и  $H_3$ -ГР кроме гистамина является N- $\alpha$ -метилгистамин [18]. Рецепторы типа  $H_1$  блокируют димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид), супрастин (хлорпирамин), диазолин, фенкарол (квифенадин), дипразин, мепирамин, тавегил (клемастин), дименгидранат [1,18,32,63], а также цетиризин [45,50], хлорфенирамин, трипеленамин, лоратадин [50], фексофенамид [45], кетотифен, S<sup>+</sup>-хлорфенирамин малеат [30]. Селективным агонистом

$H_2$ -ГР является димаприл [72]. Эти рецепторы блокируют буриамид (метиамид), циметидин, ранитидин [1,18,31,32,33,40], тагамет, фамотидин, низатидин, роксатидин [40]. Рецепторы типа  $H_3$  блокируют клобенпропит [52] и тиоперамид [22,52]. Рецепторы  $H_4$  находятся в стадии изучения. Их селективным агонистом является клобенпропит [52], который одновременно является блокатором  $H_3$ -рецепторов [52, 55]. Наличие в клетках того или иного вида рецептора зависит от экспрессии соответствующего гена, кодирующего рецептор. Все типы гистаминовых рецепторов могут присутствовать в клетках-мишенях одновременно [22,31,71,72].

### 2. Физиологические эффекты гистамина

Гистамин выполняет многие функции в организме в условиях нормы, а при избыточном его накоплении приводит к развитию патологических процессов. Рассмотрим кратко функции гистамина.

**Сосуды.** Гистамин расслабляет (при активации  $H_1$ -ГР и  $H_2$ -ГР) миоциты артериол [1,2], а также (за счет усиления синтеза NO при активации  $H_1$ -ГР эндотелия) миоциты брыжеечных артерий беременных женщин [70] и одновременно (через  $H_1$ -ГР и  $H_2$ -ГР) повышает проницаемость капилляров [1,2]. В то же время гистамин может повышать СА миоцитов сосудов. Это установлено в отношении коронарных артерий свиньи [75], а также (через  $H_1$ -ГР) миоцитов артерий и вены пуповины человека [9,19,64].

**Бронхи и трахея.** Гистамин вызывает сокращение гладких мышц бронхов при активации  $H_1$ -ГР [1,13,68,76], повышает образование слизи в дыхательных путях за счет активации  $H_2$ -ГР [2] и усиливает секреторную активность желез слизистой носа при активации  $H_1$ -ГР [2,43,50]. При избытке гистамина это приводит к риниту, как например, у женщин в овуляторную фазу менструального цикла [43] и нередко во время беременности [50].

**Пищеварительный тракт.** Гистамин повышает сокращение мышц пищевода (через  $H_2$ -ГР) [2], а также желудка и кишечника (через  $H_1$ -ГР) [1,2, 39,46,81], что при анафилактических реакциях и системном мастоцитозе приводит к диарее [2]. Избыточная продукция гистамина может приводить к тошноте и рвоте, что наблюдается у беременных женщин и купируется блокаторами  $H_1$ -ГР [39,46]. Гистамин усиливает секрецию желудочного сока, повышает его кислотность за счет активации  $H_2$ -ГР [1,2,33,65,81], что может вызвать изжогу [33,65].

**Гистамин как медиатор воспаления, иммуномодулятор и регулятор клеточного роста.** Общеизвестна роль гистамина в формировании аллергических и воспалительных реакций [2]. В этом аспекте представляют большой интерес данные [53] о том, что наличие в вине молочнокислых бактерий, способных продуцировать гистамин, может повышать риск развития аллергии при его употреблении. Гистамин (через  $H_2$ -ГР) повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов [2]. Он усиливает активность макро-

фагов, эффекты фактора роста макрофагов, ангиогенез и тем самым способствует заживлению ран [59]. За счет антиоксидантных свойств гистамин препятствует опухолевому росту, что может быть использовано в защитных и терапевтических стратегиях в онкологии [35]. Гистамин повышает активность остеокластов и способствует резорбции кости, поэтому ингибирование дергануляции тучных клеток и/или их продуктов рассматривается как новый метод лечения остеопороза [34].

**ЦНС и ВНД.** Гистамин является нейромедиатором нейронов заднего гипоталамуса [48,73,74], аксоны которых проецируются почти ко всем областям мозга [73]. Считается [73], что эти нейроны регулируют цикл сон - бодрствование, снижают аппетит, повышают эффективность научения, активируют процессы памяти и влияют на эмоциональную сферу. Избыток гистамина (через  $H_1$ -ГР) нарушает сон и ведет к депрессии [74]. Гистаминергическая система участвует в защите мозга от действия вредных и неблагоприятных факторов (конвульсии, сенсibilизация лекарственными средствами, денервация, ишемические поражения, различные стрессоры), т.е. проявляет протекторное действие в отношении нейронов ЦНС [21,22,26,73]. В частности, эта система компенсирует вестибулярные нарушения у человека, что может быть использовано в клинической практике [26], препятствует, как показано на животных [21], повреждающему действию ишемии на нейроны мозга (через  $H_2$ -ГР) и уменьшает воспаление в очаге ишемии. В ряде адренергических синапсов ВНС гистамин выполняет роль комедиатора [55] и за счет активации  $H_3$ -ГР - функцию ингибитора выброса норадреналина и гистамина [52,55]. Все это позволяет рассматривать гистамин в качестве нового симпатического нейромедиатора [55]. Наряду с простагландинами гистамин повышает чувствительность болевых рецепторов и усиливает эффекты ноцицептивной системы, что проявляется в снижении болевых порогов и порога кожного зуда [2,57]. Кожный зуд возникает при активации  $H_1$ -ГР и  $H_2$ -ГР [2,57], нередко наблюдается у беременных в связи с повышением продукции гистамина и эффективно снимается селективными блокаторами H-ГР [57].

### **3. Роль гистамина в процессах репродукции человека**

**Мужская фертильность.** Гистамин необходим для реализации сексуального поведения и сперматогенеза. Действительно, в опытах на мышах показано, что при недостаточном уровне гистамина, например, вызванном низкой активностью гистидиндекарбоксилазы, снижается половая активность и либидо [62]. При блокаде  $H_2$ -ГР у крыс уменьшается продукция тестостерона, снижается чувствительность к нему клеток Сертоли, а также число и подвижность сперматозоидов с появлением патологических форм [69]. У мужчин, больных полинозами, лечение блокаторами  $H_1$ -ГР (фексофенамидом, цетиризином) приво-

дит к астеноспермии и мужскому бесплодию, а отмена препаратов полностью восстанавливает сперматогенез [45].

**Менструальный цикл (МЦ).** У женщин на протяжении МЦ, т.е. при изменении гормонального фона, меняется количество и активность тучных клеток в матке, расположенных в непосредственной близости к миоцитам [71]. При этом меняется и чувствительность слизистых оболочек к гистамину, которая достигает максимума в период овуляции и по этой причине нередко сопровождается ринитом [43]. Считается, что гистамин необходим для овуляции [36,71], хотя чрезмерное его содержание (наряду с накоплением цитокинов и других БАВ, включая ангиотензин, эндотелин, брадикинин, селектины, фактор фон Виллебранда) может приводить к синдрому гиперстимуляции яичников, который нередко наблюдается при искусственной стимуляции овуляции в технологии экстракорпорального оплодотворения [36]. Показано, что в терапии синдрома гиперстимуляции яичников эффективны блокаторы  $H_1$ -ГР [5].

**Оплодотворение, имплантация и плацентация.** Гистамин необходим для оплодотворения яйцеклетки [54,71]. Этот эффект гистамина реализуется за счет активации  $H_1$ -ГР, в результате чего повышается синтез NO в яйцеклетках [54], что, согласно [58], способствует пенетрации яйцеклетки и вхождению в нее сперматозоида. Гистамин также необходим для имплантации [27,71], что подтверждается наличием в децидуальной оболочке матки человека мРНК для  $H_1$ -ГР,  $H_2$ -ГР,  $H_3$ -ГР и для гистаминазы [27]. Гистамин необходим для развития и нормального функционирования плаценты [27,61,71,72]. Полагают, что необходимость в гистамине обусловлена его участием в регуляции плацентарного кровотока [72].

**Гистамин и внутриутробное развитие плода.** Еще в конце 20 века отдельные авторы предполагали, что гистамин необходим для регуляции роста и развития плода [8,67]. Результаты исследований последних лет, свидетельствующие о способности гистамина повышать тонус миоцитов артерий и вены пуповины [9,19,64], о широком представительстве гистаминпродуцирующих клеток во многих органах эмбрионов и плодов животных [47] и об участии гистамина в регуляции плацентарного кровотока [71], подтверждают такую точку зрения.

**Иммунитет.** Гистамин, скорее всего, способствует созданию оптимального для вынашивания беременности иммунологического статуса матери [60,61]. Так, по данным [60], у крыс во время беременности повышается (под влиянием эндорфина) накопление гистамина в иммунокомпетентных клетках - лимфоцитах крови, перитонеальных лимфоцитах, моноцитах, тучных клетках и тимусных лимфоцитах. Известно, что у мышей гистамин способен ингибировать часть цитокинового каскада в плаценте, т.е. подавлять иммунный ответ типа  $Th_1$  и  $Th_3$  (за счет торможения экспрессии рецепторов цитокинов типа  $Th_1$  и  $Th_3$ ) и од-



новременно усиливать иммунный ответ типа Th<sub>2</sub> (за счет сохранения экспрессии рецепторов типа Th<sub>2</sub>) [61].

**Молочная железа.** Гистамин способствует развитию молочной железы при беременности [71,77,78] и этот эффект реализуется с участием H<sub>1</sub>-ГР и H<sub>3</sub>-ГР, но не H<sub>2</sub>-ГР [78]. У мышей выявлено два источника гистамина в молочной железе - тучные клетки и эпителиальные, в которых активность гистидин-декарбоксилазы возрастает при беременности и снижается в первые дни лактации [77].

Гистамин, вероятно, участвует в регуляции лактации [24,29,71,77,78]. В частности, предполагается [29], что подобно окситоцину, серотонину, опиоидам, веществу P и лейцин-аргинину гистамин посредством аутокринного/паракринного механизма повышает продукцию пролактина у кормящих женщин. Не исключается, что гистамин (за счет активации H<sub>1</sub>-ГР и H<sub>2</sub>-ГР) способствует секреции окситоцина нейронами паравентрикулярных ядер гипоталамуса при кормлении грудью, что показано для крыс [24]. Однако другие [56] не выявили влияние гистамина на процесс лактации у крыс, так как блокада гистаминовых рецепторов не изменяла секрецию окситоцина, в то время как адреналин (за счет активации α-АР) повышал ее. Таким образом, вопрос об участии гистамина в регуляции лактации остается открытым.

**Сократительная деятельность матки. Индукция родов.** Согласно данным одних авторов, гистамин, как правило, не влияет на спонтанную СА изолированного миометрия небеременных женщин [16,17,37], хотя по данным других авторов, гистамин повышает ее [38,49,63] и этот эффект реализуется через H<sub>1</sub>-ГР, так как он блокируется мепирамином [63]. Выявлено, что гистамин дозозависимо усиливает СА изолированного миометрия беременных и рожаящих женщин [16,17,31,42,63,66,71,72] и этот эффект реализуется при активации H<sub>1</sub>-ГР [31,42,63,72], так как он подавляется блокаторами H<sub>1</sub>-ГР, например, S<sup>+</sup>-хлорфенирамином [31] и мепирамином [63], но не блокаторами H<sub>2</sub>-ГР типа циметидина [30]. Согласно нашим данным [16,17], пороговая концентрация гистамина, вызывающая стимуляцию СА изолированного миометрия женщин, составляет (нг/мл) на 9-27 нед беременности - 398, на 36-37 нед - 100, на 38-42 нед - 126, на 38-42 нед - 114, в I периоде родов - 112, во II периоде - 316, а спустя сутки после родов - 100. Следовательно, при беременности чувствительность миометрия к гистамину (как и к окситоцину и серотонину) возрастает, сохраняясь высокой на протяжении I периода родов. Клинические наблюдения выявили наличие корреляции между уровнем плацентарного гистамина и СДМ у беременных женщин [72].

Показано, что миометрий беременных женщин богат тучными клетками, которые расположены в непосредственной близости к миоцитам [31,42,71]. При беременности возрастает число тучных клеток в миометрии и меняется их тип - если у небеременных доминируют триптаза-химаза-позитивные клетки, то у беременных (перед родами) - преобладают трипта-

за-позитивные клетки [42]. Полагают [31,42], что тучные клетки при дегрануляции высвобождают гистамин и тем самым повышают СА миометрия беременных женщин. Действительно, показано [31], что вещество 48/80, вызывающее дегрануляцию тучных клеток, повышает СА изолированного миометрия беременных женщин; этот эффект существенно снижался в присутствии блокатора H<sub>1</sub>-ГР S<sup>+</sup>-хлорфенирамина, но лишь слегка уменьшался при блокаде H<sub>2</sub>-ГР циметидином, а стабилизатор тучной клетки кромолин ингибировал СА миометрия. Все это указывает на то, что при дегрануляции тучных клеток выделяется гистамин, который повышает СА миометрия (за счет активации H<sub>1</sub>-ГР).

Вместе с тем в литературе сообщается, что агонист H<sub>2</sub>-ГР димаприл может вызывать расслабление СА миометрия беременных женщин на фоне блокады H<sub>1</sub>-ГР [72]. Отмечено также, что гистамин может оказывать ингибирующее действие на СА миометрия беременных женщин, если предварительно СА повышалась индолактамом V (активатором протеинкиназы C); при этом эффект гистамина подавлялся блокатором H<sub>1</sub>-ГР S<sup>+</sup>-хлорфенирамином, но не блокатором H<sub>2</sub>-ГР циметидином [31]. Таким образом, не исключено, что при определенных условиях стимулирующий эффект гистамина в отношении миометрия беременных женщин может изменять свою направленность.

Вопрос о наличии H<sub>3</sub>-ГР в миометрии беременных женщин и их роли в регуляции СА миометрия остается открытым [72].

Имеются единичные сообщения о способности гистамина повышать СА миоцитов шейки матки беременных женщин, прооперированных на 10-й неделе беременности [44]. Показано, что гистамин повышает синтез ПГЕ<sub>2</sub> в хорионе и амнионе [20].

В целом, представленные данные литературы указывают на то, что гистамин можно рассматривать в качестве реального участника системы активации СДМ и индукции родов. Такая точка зрения была высказана в литературе достаточно давно [3,11,16,17]. Результаты исследований последних лет убедительно подтверждают такое представление [31,42,63,71,72]. В частности, это данные о способности гистамина повышать СА миометрия беременных и рожениц [16,17,31,42,63,66,71,72] и усиливать синтез ПГ в хорионе и амнионе [20], о высоком содержании тучных клеток в миометрии [31,42,71], особенно у беременных женщин [42], о повышении содержания гистамина в крови при иммунологическом конфликте между матерью и плодом [1,51] и при физиологических срочных родах [4,12]. Полагаем, что подобно эффектам окситоцина и серотонина, стимулирующее влияние гистамина на миометрий женщин в условиях *in vivo* может проявляться только в том случае, если будет снят b-адренергический ингибирующий механизм, т.е. в условиях снижения b-адренореактивности миометрия и уменьшения эффективности воздействия катехоламинов на b-АР.

При изучении вопроса о роли гистамина в регуляции СДМ человека, в качестве экспериментальной модели могут использоваться кролики [16,17] и морские свинки [30], но не крысы [16,17,41,71].

**Содержание гистамина в крови у женщин.** У небеременных женщин содержание гистамина в крови достигает 20-80 нг/мл [11,23]. Данные литературы о динамике его содержания при беременности и в родах малочисленные и неоднозначны. По одним данным [11,12], при беременности содержание гистамина в крови возрастает в 2 раза. Однако в обзорной работе [28] сообщается, что гипергистаминемия имеет место лишь при самопроизвольном аборте, преждевременных родах, неукротимой рвоте беременных и преэклампсии, а при нормальной беременности содержание гистамина снижено. В родах, по одним данным [4,12], содержание гистамина возрастает в десятки раз, достигая 700 нг/мл. Однако по другим данным [11], уровень гистамина в крови рожениц не возрастает, что обусловлено, по мнению автора, его интенсивным потреблением миометрием. В послеродовом периоде уровень гистамина в крови снижен [3,11].

Активность гистаминазы при беременности возрастает [11,12,25], а в родах - либо не меняется [11,25], либо возрастает [12]. Гистаминопексический эффект сыворотки крови (т.е. способность связывать гистамин) снижается во время родов [11].

**Гистамин и акушерские осложнения.** Высказано предположение, что избыточное накопление гистамина может приводить к формированию таких осложнений беременности, как самопроизвольный аборт [28], угроза преждевременных родов, или УПР [28,71], неукротимая рвота беременных [28,39, 46], изжога беременных [33,65], ринит у беременных [43,50] и дерматозы беременных [58]. В литературе имеются данные об эффективном применении у беременных блокаторов ГР, являющихся безопасными для плода, в том числе в лечении изжоги [33,65], неукротимой рвоты [28,39,46], аллергического ринита [50], дерматозов [57]. Показана эффективность применения стабилизатора тучных клеток (кромоллина) при лечении аллергического ринита беременных [50]. Рассмотрим эти данные более подробно.

Изжога беременных, по мнению ряда авторов [33,65], является следствием повышенной секреции соляной кислоты и нарушения работы эзофагального сфинктера; при этом состоянии наряду с применением антацидов и блокаторов протонной помпы эффективно применение блокаторов  $H_2$ -ГР (ранитидина), которые безопасны для новорожденных.

Считается, что к формированию неукротимой рвоты беременных, которая встречается в 0,1-2% [39], наряду с серотонином, дофамином и ацетилхолином причастен гистамин [28,39,46]. Его содержание при данном осложнении повышено [28]. Отмечен положительный эффект применения антигистаминных препаратов при комплексной терапии неукротимой рвоты и тошноты [28,39,46].

Аллергический ринит у беременных отмечается

у 20-30% женщин [50]. По мнению ряда авторов [43], его формирование связано с повышением чувствительности слизистой оболочки носа к гистамину под влиянием эстрогенов (по этой же причине ринит нередко возникает у небеременных женщин в период овуляции). При комплексной терапии ринита беременных рекомендуется [50] использовать кромолин, ингибирующий дегрануляцию тучных клеток, и блокаторы  $H_1$ -ГР (хлорфенирамин, трипеленнамин, цетиризин, лоратадин).

Избыточное высвобождение гистамина при беременности повышает риск развития дерматозов, которые чаще возникают у первобеременных в III триместре и сопровождаются появлением воспалительного инфильтрата с эозинофилией, а в их лечении эффективны блокаторы  $H_1$ -ГР [57].

Данные о повышенном содержании гистамина при самопроизвольном аборте и УПР [28], о наличии корреляции между уровнем плацентарного гистамина и СДМ [71], а также о способности гистамина повышать СА изолированного миометрия беременных женщин и рожениц [16,17,31,42,63 66,71,72] позволяют согласиться с мнением ряда авторов [28,71] о причастности гистамина к формированию УПР. Полагаем, что повышение уровня гистамина при УПР может быть следствием усиления дегрануляции тучных клеток под влиянием вагинальных бактерий, что характерно для *Micoplama hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides capillosus* [80]. Не исключено, что применение блокаторов  $H_1$ -ГР, например, хлорфенирамина, мепирамина, а также кромоллина как стабилизатора тучных клеток может быть эффективным в комплексной терапии УПР.

В литературе высказано предположение, что гистамин имеет отношение к патогенезу преэклампсии [28,70,71,75]. Хотя отмечено повышение содержания в крови гистамина при преэклампсии [28], сказать, является ли гипергистаминемия одной из причин формирования преэклампсии или она отражает компенсаторные процессы при данном осложнении, пока не представляется возможным. С другой стороны, отмечено, что при преэклампсии выделение гистамина из плацентарных тучных клеток нарушено [72]. Согласно данным [75], экстракт плаценты беременных женщин с преэклампсией усиливал вазоконстрикторный эффект гистамина в опытах с сегментами коронарных артерий свиньи, в то время как экстракт плаценты нормотензивных женщин не оказывал такого эффекта. Эти данные согласуются с нашим представлением [9,19] о наличии в организме беременных женщин эндогенного сенсibilизатора гистаминовых рецепторов (ЭСГР) и позволяют предположить, что при преэклампсии гипергистаминемия, особенно на фоне наличия в крови ЭСГР, может приводить к спазму сосудов матери и плода.

По нашему мнению, основанному на данных литературы о необходимости гистамина для формирования сосудов плаценты и регуляции плацентарного кровотока [72], недостаточная продукция гистамина

тучными клетками плаценты и низкое содержание этих клеток в плаценте не позволяет сформировать необходимую для нормального развития плода плацентарную сосудистую сеть. Это и может быть одной из причин развития гестоза. Поэтому гипергистаминемия при гестозе можно рассматривать как процесс компенсации. Однако продолжительная гипергистаминемия в сочетании с высоким уровнем ЭСГР в крови может привести к утяжелению преэклампсии. Поэтому вопрос о применении антигистаминных препаратов в комплексном лечении гестоза следует решать с учетом уровня гистамина и ЭСГР.

В литературе мы не нашли прямых указаний на участие гистамина в патогенезе плацентарной недостаточности (ПН). Вместе с тем, учитывая данные о способности гистамина (с участием  $H_1$ -ГР) повышать тонус гладких мышц артерий и вены пуповины человека [9,19,64], можно предположить, что гистамин наряду с другими БАВ участвует в формировании ПН. В частности, мы не исключаем, что, проявляя вазоконстрикторный эффект, гистамин снижает интенсивность кровотока в сосудах пуповины, особенно при недостаточной продукции NO эндотелием сосудов пуповины. Кроме того, вазоконстрикторный эффект гистамина у женщин с ПН может быть усилен за счет наличия хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ), так как вагинальные бактерии, как отмечалось выше [80], способствуют дегрануляции тучных клеток. Нами было показано [14], что при ПН, особенно у женщин с ХУГИ, в сыворотке крови матери снижено содержание аргинина, являющегося предшественником синтеза NO.

#### **Заключение**

В последние годы существенно расширилось представление о важной роли гистамина в реализации репродуктивной функции и мужчин и женщин. Показано, что гистамин необходим для сперматогенеза и поддержания либидо. У женщин гистамин участвует в регуляции процесса оплодотворения, имплантации, развития эмбриона, плода, плаценты и плацентарного кровотока, к росту молочной железы, индукции родов и лактации. Избыточное накопление гистамина в организме беременной может приводить к развитию тошноты, неукротимой рвоты, ринита, дерматита, угрозы преждевременных родов и, вероятно, преэклампсии и плацентарной недостаточности. В связи с этим перспективно применение гистаминергических средств, включая блокаторы гистаминовых рецепторов и стабилизаторы тучных клеток. Однако многие аспекты практического применения этих препаратов в акушерской практике требуют дальнейшего изучения.

#### **Список литературы**

1. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии.- М.: Наука; 1981; 277с.
2. Воронцов И.М. (ред.) Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике.- СПб:ГПМА; 2004; 76 с.
3. Гарбуз И.И. Акуш. и гинекол. 1972; 11: 57- 60.

4. Жабин ЮМ, Кузнецова Ф.М. Акуш. и гинек. 1976; 1: 23-26.

5. Корнеева И.Е., Иванова А.В., Баркалина Н.В. Проблемы репродукции. 2004; 1: 43-51.

6. Малиновский М.С. О влиянии питуитрина на сокращения матки при родах. Токодинамические исследования.- Казань, 1913; 339 с.

7. Марри Р., Греннер Д., Мейес Р., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. В 2-т томах; Т.1- 381 с.; Т.2 - 414 с.

8. Персианинов Л.С., Железнов Б.И., Богоявленская Н.В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М.: Медицина; 1975; 300 с.

9. Сазанова М. Л. Влияние сыворотки пуповинной крови человека на гладкие мышцы матки и сосудов пуповины // Автореф дис.к.б.н. - Киров, 2002; 17 с.

10. Северин Е.С. (ред.) Биохимия: Учебник.- М.: ГОЭТАР-МЕД; 2003; 784 с.

11. Семенюченко И.И. Акуш. и гинек. 1975; 1: 44-48.

12. Сотникова Л.Г., Сидоров Н.М., Кондратьева Л.Т. и др. Акуш. и гинек. 1975; 1: 23-28.

13. Федин А.Н. Успехи физиол. наук. 2001; 32(1): 96-109.

14. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; 2: 20-24.

15. Хохлов В.Ю., Аристов И.В., Хохлова О.Н. и др. Ж. физ. химии. 1999; 1: 143-144.

16. Циркин В.И., Регуляция сократительной деятельности матки человека и животных. - Автореф. дисс. д.м.н. - Казань, 1987; 35 с.

17. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции) - Киров, 1997; 270 с.

18. Циркин В.И., Трухина С.И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека. М.: Медицинская книга; Н.Новгород: изд-во НГМА, 2001; 524 с.

19. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Доклады РАН. -2003; 388(3): 426-429.

20. Acker G., Pesty A., Dianchi A. et al. Exp. Pharmacol and Ther. 1984; 7 (1): 67-71.

21. Adachi N. Brain Res. Brain. Res. Rev. 2005; 50 (2): 275-286.

22. Adachi N., Liu K., Motoki A. et al. Eur. J. Pharmacol. 2006; 546 (1-3): 69-73.

23. Almeida A., Flye W., Deveraux D. et al. Comp. Biochem. And Physiol. 1980; 67 (2): 187-190.

24. Bealer S., Crowley W. Exp. Neurol. 2001; 171(2): 317-322.

25. Beaven M., Marshall J., Bayhin S. et al. Am. J. Obstet. Gynec. 1975; 123 (6): 605-609.

26. Bergquist F., Dutia M. Sheng Li Xue Bao. 2006; 58(4): 293-304.

27. Brew O., Sullivan M. Inflamm Res. 2001; 50(9): 449-452.

28. Brew O., Sullivan M. // J. Reprod. Immunol. - 2006; 21.

29. Buhimschi C. Endocrinology of lactation //Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2004; 31(4): 963-979.

30. Bytautiene E., Romero R., Vedernikov Y. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191 (4): 1356-1361.
31. Bytautiene E., Vedernikov Y., Saade G. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(5): 1705-1710.
32. Cacabelos R. *Histaminologia // Med. Clin.* 1985; 84 (13): 524-527.
33. Calthorpe N., Lewis M. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2005; 14 (4): 300-304.
34. Chiappetta N., Gruber B. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2006; 36(1): 32-36.
35. Della Rovere F., Granata A., Familiari D. et al. *Anticancer Res.* 2006; 26 (4B): 2937-2942.
36. Delvigne A., Rozenberg S. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002; 47(5): 211-226.
37. Dey S. *Biol.Reprod.* 1981; 24: 867-869.
38. Farmer J., Lehrer D. 1966; 18: 649-656.
39. Flake Z., Scalley R., Bailey A. *Am. Fam. Physician.* 2004; 69 (5): 1169-1174.
40. Garbis H., Elefant E., Diav-Citrin O. et al. *Reprod. Toxicol.* 2005; 19(4): 453-458.
41. Garfield R., Bytautiene E., Vedernikov Y. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1): 118-125.
42. Garfield R., Irani A., Schwartz L. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194 (1): 261-267.
43. Haeggstrom A., Ostberg B., Stjerna P. et al. *ORL J. Otorhinolaryngol. Spec.* 2000; 62 (1): 39-42.
44. Hawkins D. *Proc. Roal. Soc. Med.* 1961; 54 (8): 719-720.
45. Hayashi T., Yoshida S., Ohno R. et al. *Int. J. Urol.* 2006; 13(7): 1028-1030.
46. Jewell D., Young G. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: CD000145.
47. Karlstedt K., Nissinen M., Michelsen K. et al. *Dev. Dyn.* 2001; 221(1): 81-91.
48. Kasaoka S., Kawahara Y., Inoue S. et al. *Nutrition.* 2005; 21(7-8): 855-858.
49. Kehrer E. *Arch. Gynec.* 1907; Bd.81: 160-210.
50. Keles N. *Am. J. Rhinol.* 2004; 18 (1): 23-28.
51. Kofman J., Biot N., Rerrin-Fayolle M. *Roumon et Coeur.* 1980; 36 (4): 239-247.
52. Kulkarni K., Opere C., Leday A. et al., *Neurochem Res.* 2006; 31(7): 891-897.
53. Landete J., Pardo I., Ferrer S. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006; 260 (1): 84-90.
54. Leguia M., Wessel G. *Mol. Reprod. Dev.* 2006; 731 (12): 1550-1563.
55. Li M., Hu J., Chen Z. et al. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291(1): H45- H51.
56. Lipschitz D., Crowley W., Bealer S. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287 (3): 523-528.
57. Lis-Swiety A., Brzezinska-Wcislo L. *Wiad Lek.* 2006; 59 (1-2): 89-91.
58. Maul H., Longo M., Saade G. et al. *Curr Pharm Des.* 2003; 9(5): 359-380.
59. Numata Y., Terui T., Okuyama R. et al. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(6): 1403-1409.
60. Pallinger E., Tothfalusi L., Csaba G. *Cell Biochem. Funct.* 2006; 24 (4): 287-290.
61. Pap E., Falus A., Mihalyi D. et al. *Placenta.* 2006; (0):
62. Par G., Szekeres-Bartho J., Buzas E. et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003; 50 (2): 152-158.
63. Pennefather J., Patak E., Ziccone S. et al. *Biol. Reprod.* 2006; 75(3): 334-341.
64. Quan A., Leung S., Lao T. et al. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10(8): 490-495.
65. Richter J. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22(9): 749-757.
66. Robson J. *J. Physiol.* 1933; 79 (1): 83-93.
67. Rosengren E., Henningsson A., Henningsson S. et al. *Med. Biol.* 1981; 59 (5-6): 320-326.
68. Sandeva R., Shahbazian A., Vassileva N. et al. *Докл. Българ. АН.* 1999; 52 (5-6): 123-126.
69. Sinha R., Banerjee P., Ganguly A. *Nepal. Med. Coll. J.* 2006; 8(1): 36-39.
70. Suzuki Y., Yamamoto T., Suzumori K. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 410 (1): 7-13.
71. Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. *Ginekol. Pol.* 2002; 73(7): 627-635.
72. Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. *Ginekol. Pol.* 2002; 73(7): 636-644.
73. Tashiro M., Mochizuki H., Sakurada Y. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 61 (1): 16-26.
74. Thase M. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(2): 217-226.
75. Thomson N., Thornton S., Clark J. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183(1): 206-210.
76. Valcheva-Kuzmanova S., Belcheva A., Schunack H. *Докл. Българ. АН.* 2002; 55(7): 95-98.
77. Wagner W., Fogel W. *Amino Acids.* 2004; 26(4): 311-316.
78. Wagner W., Ichikawa A., Tanaka S. et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (2): 11-223.
79. Wang X., Lau H. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33(8): 746-750.
80. Wasieła M., Brzezinska-Blaszczyk E. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 2000; 52(4): 389-396.
81. Yakabi K., Ro S., Onouhi T. et al. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51(8): 1313-1321.

#### Summary

V.I. Tsirkin, S.V. Hlybova

#### THE ROLE OF HISTAMINE IN REPRODUCTION (REVIEW)

*Kirov State Medical Academy*

The understanding of the role of histamine in realization of reproductive function significantly increased in last years. The literature review data show that histamine participates in regulation of spermatogenesis, fertilization, implantation, embryogenesis, fetus development, placenta growth and placental blood circulation, growth of axillary mammary gland, induction of labor and lactation. The rise of histamine blood content was found in such complications of pregnancy as nausea, vomiting, rhinitis, dermatitis, premature labor. The presented data demonstrates the efficiency of histamine receptors blockers in the specified complications.

## ХРОНИКА

А.К. Мартусевич

### ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

(О работе Всероссийской научно-практической конференции "Электрокардиология: история, достижения и перспективы развития")

*Кировская государственная медицинская академия*

5-6 октября 2006 г. в стенах двух старейших высших учебных заведений г. Казани и одних из первых университетов в России - Казанского государственного (императорского) университета (КГУ), ведущего свою историю от 1804 г., и отделившегося от него в качестве самостоятельного образовательного центра в 1814 г. Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) проводилась юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция "Электрокардиология: история, достижения и перспективы развития". Она была посвящена 100-летию первой в России регистрации электрокардиограммы профессором Александром Филипповичем Самойловым. Являясь учеником и соратником изобретателя электрокардиографа, голландского физиолога и физика Вильгельма Эйнтховена, он впервые выкупил у создателя и привез в Россию струнный гальванометр, с помощью которого осуществил первую запись электрической активности сердца человека и лягушки. В настоящее время, по наблюдениям академика М.П. Рощевского, сохранилось около 6 струнных гальванометров, большинство из которых находится в Казани, в частности, на кафедре нормальной физиологии КГМУ (зав. - чл.-корр. РАМН А.Л. Зефирова) и в музее истории КГУ.

Малоизвестен факт, что столь широко распространенное в нашей стране сокращение - ЭКГ - ввел в употребление именно профессор А.Ф. Самойлов. Работы и активная просветительская деятельность этого ученого послужили основой для современной электрокардиографии, нашедшей большое фундаментальное и клиническое значение и ставшей самостоятельным направлением медицинской науки и базисом для рождения новой медицинской специальности - функциональной диагностики.

Данный тезис был полностью подтвержден и раскрыт докладами, которые прозвучали в рамках конференции. Так, значительное внимание выступающих было привлечено к истории ЭКГ. В частности, в докладе открытия академиком М.П. Рощевским были охарактеризованы предпосылки последующего бурного развития электрокардиографии. В этом сообщении было подчеркнуто, что впервые возникновение электрической активности сердца у хладнокровных животных описано в 1855 г., а у теплокровных, что представляет интерес и малоизвестно, - в 1862 г. И. М. Сеченовым. У человека электрокардиограмма была

впервые записана в 1887 г.

Историческая секция была продолжена серией докладов, касающихся жизнедеятельности и творчества самого Александра Филипповича. Так, профессором И.Н. Плещинским подробно рассмотрены этапы научной деятельности А.Ф. Самойлова, причем указано, что в область его научных интересов, кроме электрофизиологии, входили также микроэлементный обмен в организме, за что Александру Филипповичу была присуждена степень доктора медицины (тема диссертационной работы - "О судьбе железа в животном организме", 1891), хирургическая физиология, физиология пищеварения. Кроме того, ученым были опубликованы исследования по физиологии зрения и акустике, изучена природа тетануса поперечно-полосатых мышц при ритмическом раздражении.

Большой материал о жизнедеятельности А.Ф. Самойлова и систематизация его научных трудов были представлены в сообщении д. м. н., гл. н. с. института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН Н.А. Григорьян. Так, докладчиком были подчеркнуты основные достижения Александра Филипповича по электрокардиографии:

- 1) доказано, что сердце лягушки является прекрасным объектом для моделирования электрокардиограммы человека;
- 2) описано наличие модуляции ЭКГ по дыхательному ритму;
- 3) установлено соответствие зубцов ЭКГ прохождению волны возбуждения по предсердиям и желудочкам;
- 4) показано существование явления Гаскелла;
- 5) уточнена роль различных факторов (динамика возбуждения проводящей системы, ваго- и симпатикотония и т. д.) в формировании ЭКГ человека;
- 6) продемонстрировано получение монофазной кривой при механическом повреждении верхушки сердца (модель инфаркта миокарда);
- 7) рассмотрена роль ЭКГ в изучении аритмий сердца.

В кратком сообщении А.Ф. Масловой прозвучали некоторые аспекты семейной жизни Александра Филипповича.

В докладе профессора И.П. Арлеевского была показана роль А.Ф. Самойлова во внедрении сведений о новом методе исследования деятельности сердца человека *in vivo* в учебный процесс и подготовку медицинских кадров. Показана значимость практической направленности предлагаемого врачам курса, что впоследствии заложило основы функциональной диагностики.

Второе заседание научной сессии было посвящено работам теоретического плана. Так, академиком Л.В. Розенштраухом рассматривалась проблема локальной невозбудимости миокарда в аспекте ее обнаружения в предсердной ткани и синоаурикулярном узле, а также ее значение в формировании аритмий.

В сообщении Р.М. Баевского и Г.А. Никулиной были описаны достижения и перспективы применения электрокардиографии в космической медицине, в частности, указано, что первая ЭКГ из космоса была получена 3 ноября 1957 г. во время полета собаки Лайки - первого живого существа, побывавшего в условиях невесомости. Были приведены особенности и возможности математического анализа сердечного ритма на основании изучения электрокардиограмм (вариабельность сердечного ритма). В качестве перспективных подходов в космической электрокардиографии были названы: ЭКГ высокого разрешения (выявление очагов электрической нестабильности миокарда как источников жизнеугрожающих аритмий), дисперсионное картирование ЭКГ (анализ низкоамплитудных колебаний сигнала на всем протяжении комплекса PQRSST с построением "метаболического портрета сердца"), синхрокардиография, спектральный анализ ЭКГ и т. д.

Профессором И.М. Рощевской была раскрыта концепция электрического поля сердца как отражения реальных электрофизиологических процессов в миокарде. Исследователем показано, что путем использования метода кардиоэлектротопографии представляется возможным с высокой чувствительностью описать кардиоэлектрическое поле как с диагностической целью, так и для скрининга физиологически активных препаратов.

Остальные доклады были посвящены современным аспектам практической кардиологии и электрокардиографии. Так, в сообщении профессора И.Г. Салихова с соавт. рассматривалась дифференцированная тактика ведения больных с различными формами и электрофизиологическими особенностями трепетаний предсердий. Была приведена электрофизиологическая классификация трепетания предсердий, которая позволяет определить план ведения пациентов с данной патологией.

Профессором А.С. Галявичем был представлен целый ряд клинически значимых электрокардиографических феноменов, влияющих на тактику ведения и прогноз больных. В частности, в число значимых изменений сегмента ST и/или зубца T докладчиком была включены синдром Бругада (элевация сегмента ST в правых грудных отведениях), связанный с генетическими нарушениями натриевых каналов миокарда; феномен Шаттерье (самопроизвольное исчезновение признаков блокады левой ножки пучка Гиса после прекращения работы кардиостимулятора), синдром ранней реполяризации (элевация точки J и сегмента ST), волна Осборна (кратковременное отклонение в точке J с амплитудой 0,5-2 мм).

Эффективность различных антиаритмических препаратов в зависимости от функционального состояния мембраны клетки была приведена в докладе профессора В.Н. Ослопова с соавт. Авторы, в частности, связывают антиаритмическую активность препаратов

с характером их влияния на  $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$ -противоток, что объясняется ими с позиций мембранной концепции гипертонической болезни, предложенной Ю.В. Постновым.

Профессором Ф.Г. Ситдиковым в своем сообщении показана значимость электрокардиографических исследований в возрастной физиологии. Докладчиком показаны возрастные особенности электрокардиографии в подростковом периоде онтогенеза, а также возможные варианты нарушений и приведена их трактовка.

Интересные и значимые результаты в большинстве случаев отмечаются при интеграции ЭКГ с другими методическими подходами. На стыке нескольких дисциплин в 70-х годах XX столетия зародились радиоэлектрокардиографические исследования. Профессором Р.А. Абзаловым были описаны этапы становления нового метода, его перспективы и некоторые результаты, полученные с помощью данного подхода. В частности, установлено, что изменение интервала PQ, указывающего на предсердную проводимость, зависит от функциональной активности отделов вегетативной нервной системы, а особенности зубца S связаны с состоянием сократительной функции миокарда.

Профессором Р.Р. Нигматуллиной с соавт. рассмотрена роль 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>4</sub> серотониновых рецепторов в регуляции сократимости миокарда в постнатальном онтогенезе. Серотонин (5-HT) - биологически активное вещество, играющее двоякую роль: обеспечение центральных (нейротрансмиттер) и периферических (нейрогормон) эффектов. Авторами показано, что серотонин обладает положительным инотропным действием на миокард человека и крысы, которое реализуется через 5-HT<sub>2</sub>- и 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы, причем существует взаимосвязь между серотониновой и адренергической регуляцией. Кроме того, имеет место видовая специфичность, проявляющаяся в большей роли серотонина у человека, чем у крысы. С возрастом участие данного вещества в регуляции снижается.

Доклад профессора Т.Л. Зефирова был посвящен становлению регуляторных механизмов сердечной деятельности крыс в раннем постнатальном онтогенезе. В сообщении была представлена схема поэтапного формирования нейронной внутрисердечной цепи, содержащей как активационные, так и ингибирующие влияния, причем подчеркнута, что на данный процесс оказывают воздействие три основных группы факторов: нейрональные, гуморально-фармакологические и возраст крыс. Докладчиком уделено внимание тому факту, что внутрисердечные механизмы представляют собой лишь один из четырех известных уровней рефлекторной регуляции, включающих также нейроны двоякого и дорсального ядер вагуса, ядра одиночного тракта, парамедиальное и ретикулярное ядра вазомоторного центра, комплекс "ядра продолговатого

мозга - мозжечок - гипоталамус - лимбическая система" и нейроны коры больших полушарий.

Вопросы экспериментального и компьютерного (трехмерного) моделирования приступа аритмии (тахисистолии) были обсуждены в сообщении профессора Н.И. Кукушкина. На основании исследования тонких (1 мм) препаратов свободной стенки правого желудочка сердца суслика был выполнен анализ динамических изменений структуры электрической вихревой волны с U-образным филаментом. Практический смысл этой работы связан с более подробным учетом характера изменений ЭКГ при аритмиях.

Тема компьютерной обработки результатов электрокардиографии путем привлечения физических подходов к регистрации и последующему анализу ЭКГ была развита в докладе профессоров И.А. Латфуллина и Г.М. Тептина. Исследователями описан авторский количественный метод анализа низкоамплитудных кардиосигналов на базе оригинального электрокардиографа сверхвысокого разрешения. Использование вейлвет-преобразования сигнала продемонстрировало высокую эффективность рекомендуемого способа для более точной дифференциации патологии миокарда, в том числе для оценки кратковременной и долговременной динамики низкоамплитудных кардиосигналов.

В регламенте конференции была предусмотрена обширная стендовая сессия, на которой были представлены многочисленные исследования молодых ученых, занимающихся проблемами фундаментальной и клинической кардиологии и электрокардиографии.

В работе юбилейной конференции также были предусмотрены открытие специализированной выставки в музее истории КГУ "А.Ф. Самойлов - организатор первой в России электрофизиологической лаборатории" и мемориальной доски, посвященной памяти этого выдающегося профессора-физиолога.

По материалам конференции был издан сборник докладов, включающий сообщения наиболее известных специалистов в области электрокардиологии, принимавших участие в форуме.

## ЮБИЛЕИ

Доцент О.В. Лавров, Е.А. Чижова  
**ПЕДИАТР ФЕДОР ДМИТРИЕВИЧ АГАФОНОВ**  
(к 120-летию со дня рождения)

*Кировская государственная медицинская академия;  
Нижегородская государственная медицинская академия*

Вятская губерния - Кировская область, безусловно, представляет собой уникальное соединение ума и таланта тысяч подвижников земли русской, чей вклад в копилку Отечества не оценим. Их многогранная и высоко полезная деятельность во многом содействовала развитию науки и культуры в нашей стране. Среди людей, которые талантом и упорным трудом завоевали широкую известность, немало ученых-медиков и врачей.

Осенью 2006 года исполнилось 120 лет со дня рождения профессора Федора Дмитриевича Агафонова (1886-1967). Это был талантливый ученый-педиатр, блестящий лектор, педагог от бога, человек интересной судьбы.

Федор Дмитриевич Агафонов родился 22 сентября (5 октября) 1886 года в селе Лазаревка Уржумского уезда Вятской губернии в семье конторского служащего. Его родители принадлежали к податному сословию (мещане). Кроме Федора в семье было еще девять детей.

Первоначальное образование будущий ученый-педиатр получил в сельской школе, где учительницей была его сестра, а затем поступил в 3-ю Казанскую гимназию. В 1906 году он окончил гимназию с золотой медалью, после чего поступил на медицинский факультет Казанского университета, который славился блестящим составом профессоров и исключительно высоким уровнем постановки научной и педагогической работы.

Участь на факультете, Федор Агафонов проявлял глубокий интерес к изучаемым предметам, относился к учебе со всей серьезностью, свойственной его натуре, и был преуспевающим студентом.

Весьма примечательно, что студент Агафонов с первых лет занятий на медицинском факультете непрестанно стремился как можно теснее соприкоснуться с повседневной, обыденной медицинской практикой. Так, например, в летние каникулы он добровольно работал оспопрививателем в Балахнинском уезде Нижегородской губернии, в приюте подкидышей в Нижнем Новгороде, а также принимал активное участие в борьбе с эпидемией холеры в Нижнем Новгороде. В зимнее время (1911-1912гг.) он работал интэрном в детской клинике Казанского университета.

В 1911 году он окончил Казанский университет, получив диплом лекаря с отличием. Блестящие способности Ф.Д. Агафонова и склонность к научным занятиям привлекли внимание его учителей, и 3 мая

1912 года Советом факультета он был избран на должность сверхштатного ординатора детской клиники. Летом этого же года Федор Дмитриевич принимал участие в ликвидации эпидемии дизентерии в Васильсурском уезде и по итогам этой работы он написал первую научную статью "Санитарное состояние с. Семьян, в связи с эпидемией дизентерии", которая была опубликована в "Нижегородских санитарных известиях" за 1912 год.

В 1913 году он был переведен в штатные ординаторы той же клиники. Летом работал железнодорожным участковым врачом на Ромодановской железной дороге.

Летом 1914 года, воспользовавшись двухмесячным отпуском, Ф.Д. Агафонов в составе экскурсионной группы учителей посетил с общеобразовательной целью Берлин, Лондон, Париж.

В годы первой мировой и гражданских войн молодой врач Ф.Д. Агафонов находился на различных военно-медицинских должностях.

Только в 1923 году, освободившись от воинской службы, он вернулся в детскую клинику Казанского университета. Богатый практический опыт, настойчивое стремление к научно-исследовательской работе, умелое руководство со стороны крупного ученого-педиатра, профессора В.К. Меншикова, помогли Ф.Д. Агафонову успешно завершить клиническое образование и защитить докторскую диссертацию на тему "К физиологии *gl. Thymus*".

В 1925 году он был выбран на должность старшего ассистента Казанской инфекционной клиники.

Начиная с 30-х годов, жизнь и деятельность Федора Дмитриевича Агафонова связана с Нижним Новгородом (Горьким). Сначала он работал заведующим клиническим отделом Горьковского краевого института охраны материнства и младенчества, а с 1931 года по 1964 год - в медицинском институте.

В 1930 году медицинский факультет Нижегородского государственного университета был преобразован в медицинский институт с открытием в нем трех отделений: хирургического, терапевтического и охраны материнства, младенчества и детства. Последнее отделение было открыто в январе 1931 года, а первым деканом был назначен профессор Федор Дмитриевич Агафонов. На этом посту он проработал с 1931 по 1957 год. За этот период он проделал большую организационную работу, сплотил вокруг себя преподавателей, привлек новых из числа врачей-практиков и добился того, что педиатрический факультет стал одним из популярных факультетов медицинского института среди абитуриентов.

Федор Дмитриевич благодаря своей деятельности на посту декана факультета, он был уважаемым человеком и пользовался авторитетом в студенческой среде и среди преподавателей.

Помимо большой административной работы в деканате профессор Ф.Д. Агафонов не прекращал на-

учно-педагогическую и лечебную деятельность на кафедре и в клинике.

С 1931 по 1943 год он заведовал кафедрой пропедевтики детских болезней, с 1943 года - кафедрой госпитальной педиатрии, одновременно с кафедрой детских болезней. С 1953 по 1963 год - кафедрой детских болезней лечебного факультета.

Ф.Д. Агафонов зарекомендовал себя опытным педагогом, уделяющим особое внимание методическим вопросам преподавания. Его лекции были глубоки по содержанию и блестящи по форме. Он в совершенстве владел литературным языком, точно формулировал свои мысли. Федор Дмитриевич, читая лекции, дополнял изложение материала примерами из своего большого научного и практического опыта. Его аудитория всегда была переполнена.

Он много уделял внимания практической работе со студентами. Придавал большое значение работе студенческого педиатрического кружка.

Профессор Агафонов осуществлял амбулаторный прием больных детей в клинике. Это давало возможность студентам знакомиться с самыми разнообразными формами заболеваний детского возраста.

Клинические обходы Ф.Д. Агафонова были доступны для всех желающих. После тщательного осмотра он подробно разбирал историю заболевания ребенка. Легко и просто он излагал свои мысли по поводу диагноза и методов лечения. Высказывания Федора Дмитриевича были оригинальны, не шаблонны и научно обоснованы.

Научная деятельность профессора Агафонова была активна и плодотворна. Основными вопросами, которые разрабатывал ученый Ф.Д. Агафонов, касались острых и хронических расстройств питания у детей и заболеваемости новорожденных. Освещение им некоторых вопросов этиологии, клиники и лечения отдельных форм заболевания детей, дали возможность по-новому разрешить вопросы ухода, питания и лечения детей с тяжелыми гипотрофиями. Эти работы получили высокую оценку специалистов. Перу Ф.Д. Агафонова принадлежит 40 научных работ.

Ф.Д. Агафонов вел за собой большой коллектив педиатров, объединяющий в себе людей различных возрастов. Этот коллектив работал чрезвычайно слаженно и дружно. Здесь не было атмосферы тягостного давления авторитета или мелкой опеки руководителя. Под его руководством были защищены 1 докторская и 11 кандидатских диссертаций.

Всюду, где работал профессор Агафонов, всегда группировались молодые врачи. Федор Дмитриевич заботился о будущем педиатрической науки, поэтому много времени и энергии отдавал делу подготовки и воспитания молодых научных кадров и оказывал им постоянную помощь.

Те, кому довелось знать Федора Дмитриевича Агафонова, учиться или работать с ним, всегда ощущали не только проницательность его ума, оригинальность



и ясность клинического мышления, но и глубокую внутреннюю тонкость, чистоту и благородство характера.

Профессор Ф.Д. Агафонов был очень доброжелательным, мягким и сердечным человеком. Он никогда не отзывался плохо о людях. О недостатках человека говорил добродушно, очень метко и в то же время необходимо. Он умел быть особенно внимателен к людям, когда у них бывали трудности и неудачи.

Федор Дмитриевич очень любил детей и относился к ним бережно, с уважением. Дети, чувствуя это, отвечали профессору полным доверием.

Профессор Агафонов занимался и общественной деятельностью. Целый ряд прогрессивных начинаний в области педиатрии в Нижнем Новгороде (Горьком) был тесно связан с его именем. Так, по инициативе Ф.Д. Агафонова и под его руководством было создано Горьковское общество детских врачей, в деятельности которого принимали участие многие ученые ГМИ и практические врачи. Общество развернуло плодотворную научную и общественную деятельность. Профессор Ф.Д. Агафонов был бессменным председателем этого общества.

Федор Дмитриевич активно принимал участие в работе съездов и совещаний педиатров. Являлся членом правления Всероссийского общества детских врачей, членом редакционной коллегии журнала "Педиатрия".

Профессор Ф.Д. Агафонов был великим тружеником. Научные заслуги ученого были отмечены высокими наградами. Он был награжден орденами Ленина (1951) и Красной Звезды (1967), медалью "За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945гг." (1946).

Память об этом замечательном и талантливом человеке, так много сделавшем для становления и развития педиатрии в Нижнем Новгороде (Горьком), не только в экспозиции и фондах музея Нижегородской государственной медицинской академии, но и в стипендии имени Ф.Д. Агафонова, которая дается лучшим студентам за успехи в учебе и научной работе.

С 1998 года в главном здании НижГМА открыта портретная галерея известных нижегородских ученых-медиков и врачей, где есть и портрет профессора Федора Дмитриевича Агафонова.

В музее Кировской государственной медицинской академии будет также представлен материал о профессоре Ф.Д. Агафонове как уроженце Вятской губернии.

«Культура нации - в уважении к предкам», - говорил великий русский поэт А.С.Пушкин. Поэтому наш моральный долг - помнить об ушедших и не забывать, передавать память о них из поколения в поколение.

---

Публикуемые фотографии из семейного архива Агафоновых-Липовецких и фондов музея НГМА



**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА "ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК"**

Кировская государственная академия является учредителем научно-практического журнала "Вятский медицинский вестник", который издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002г. "Вятский медицинский вестник" распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность журнала 4 раза в год, объем 70 стр.

Журнал предназначен как для научной медицинской общественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. "Вятский медицинский вестник" адресован не только профессионалам, но будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других вузов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения.

1. Редакция журнала ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в "Вятский медицинский вестник", должны соответствовать "Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы"\*. Статьи, не отвечающие "Единым требованиям ...", по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь визу и печать учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение о возможности опубликования. В случае, если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой. С первого номера 2005 года публикации в журнале платные (1000 знаков - 25 рублей). Всем авторам надлежит подписать статью, расшифровав Ф.И.О., одному из них следует указать контактные телефоны и электронный адрес для переписки.

3. Журнал "Вятский медицинский вестник" является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

4. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете с распечаткой на бумажном носителе, оформленной согласно п. 2 и 4-6.

5. Авторам просим придерживаться следующих правил:

- а) на дискете запишите только конечную версию рукописи, согласно требованиям п. 5 и 6;
- б) приложите распечатанную версию, записанной на дискете с печатью и визой учреждения, подписанную всеми авторами, руководителями, как сказано в п. 2;
- в) все разделы статьи тщательно выверите;
- г) дайте файлу понятное название (по фамилии автора), укажите на наклейке дискеты название файла;
- д) рукопись печатайте через 1 интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор WinWord, шрифт Times New Roman, размером 14;
- е) заголовок статьи оформляйте следующим образом:
  - укажите фамилию, инициалы каждого автора;
  - название статьи;
  - название учреждения, где выполнялась работа.

6. Текст должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций 15 страниц, оригинальных - 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы. После списка литературы обязательно резюме на русском и английском языке размером 150-200 знаков.

\* - см. International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 126. - P. 36-47 или Международный журнал медицинской практики. - 1997. - №5. - С. 53-64. За уточнением можно обращаться в научную часть КГМА.

---

**Рукописи направляйте по адресу: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская государственная медицинская академия, редакция журнала "Вятский медицинский вестник", к. 722, ответственному секретарю Мазиной Н.К.**

На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.
<b>1/1 210*280 мм (А4)</b>	<b>2500</b>
<b>1/2</b>	<b>2000</b>
<b>1/4</b>	<b>1000</b>
<b>1/8</b>	<b>500</b>
<b>1/16</b>	<b>250</b>
<b>Текстовая реклама</b>	<b>50 руб. за 1 кв.см</b>

**Мнение редакции и авторов может не совпадать**



Сдано в набор 19.02.2007 г. Подписано к печати 21.03.2007 г. Формат 60x84 1/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Тираж 300. Заказ 321  
Типография КОГУЗ Медицинский информационно-аналитический центр.  
610000, г. Киров, Энгельса, 82.  
Т/ф: (8332) 62-10-19