

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
THE RUSSIAN ACADEMY OF NATURAL HISTORY
PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ
SCIENTIFIC REVIEW. MEDICAL SCIENCES

№ 6
2016

Учредитель:
Издательский дом
«Академия Естествознания»,
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3

Founding:
Publishing House
«Academy Of Natural History»
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.

Адрес редакции
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3
Тел. +7 (499) 704-1341
Факс +7 (8452) 477-677
e-mail: edition@rae.ru

Edition address
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.
Tel. +7 (499) 704-1341
Fax +7 (8452) 477-677
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 11.12.2015
Формат 60x90 1/8

Типография ИД
Издательский дом
«Академия Естествознания»,
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3

Signed in print 28.07.2016
Format 60x90 8.1

Typography
Publishing House
«Academy Of Natural History»
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.

Технический редактор Нестерова С.Г.
Корректор Андреев А.М.

Тираж 1000 экз.
Заказ НО 2016/6

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания
From 2014 edition of the journal resumed by
Academy of Natural History

Главный редактор: М.Ю. Ледванов
Editor in Chief: M.Yu. Ledvanov

Редакционная коллегия (Editorial Board)
А.Н. Курзанов (A.N. Kurzanov)
Н.Ю. Стукова (N.Yu. Stukova)
М.Н. Бизенкова (M.N. Bizenkova)
Н.Е. Старчикова (N.E. Starchikova)
Т.В. Шнуровозова (T.V. Shnurovozova)

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW. MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2016 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
литературные обзоры диссертаций,
статьи проблемного и научно-практического
характера по медицинским наукам***

The issue contains scientific reviews, literary dissertation reviews, problem and practical scientific articles, based on medical sciences

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ТРЕВОЖНОСТИ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ <i>Александров А.Г., Лукьянёнков П.И.</i>	5
МИНДАЛЕВИДНЫЙ КОМПЛЕКС КАК НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ПРИКЛАДНЫХ РАЗРАБОТОК И НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ <i>Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.</i>	15
МИГРИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ МЕДУЛЛЯРНОГО ЗАЧАТКА НАДПОЧЕЧНИКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПОВРЕЖДАЮЩИЙ АГЕНТ И ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ <i>Берников С.Ю., Захаров В.Б.</i>	32
ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА СЕТЧАТКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ VEGF <i>Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Комова О.Ю., Филиппова Э.В., Горемыкина Н.Б.</i>	36
ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ, ГРИБКОВОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ДЕТЕЙ <i>Иванова О.Н.</i>	48
ЭВОЛЮЦИЯ МОДЕЛИ ОТНОШЕНИЙ ВРАЧ-ПАЦИЕНТ <i>Капитанова А.И.</i>	50
ТОКСИЧНОСТЬ КРИОПРОТЕКТОРОВ И КРИОКОНСЕРВАНТОВ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) <i>Костяев А.А., Мартусевич А.К., Андреев А.А.</i>	54
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРИНУДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ У ПСИХИАТРА <i>Круглова А.И., Калинина А.Н., Барна И.В.</i>	75
АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭТАПЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОИМОСТНОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГРИБКОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И НОГТЕЙ <i>Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М., Магомедова Р.Г.</i>	78
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН <i>Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова Р.Г., Магомедова П.М.</i>	82
ХРОНИЧЕСКИЙ МЕДЛЕННО ТРАНЗИТОРНЫЙ КОЛОНОСТАЗ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ <i>Потемин С.Н.</i>	84
ОЦЕНКА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ СВЕДЕНИЙ ПО РАЗВИТИЮ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ <i>Софронова Е.Е., Муравьева Е.А., Цыганова А.А.</i>	104
АППЕНДИЦИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИЗНАКИ, СИМПТОМЫ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ <i>Стяжкина С.Н., Борисова И.Н., Ефремова Н.С.</i>	108
ИЗГОТОВЛЕНИЕ БЮГЕЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ СОВРЕМЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ <i>Ушакова В.А.</i>	110
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕДАЦИИ В СТОМАТОЛОГИИ <i>Цокарев Д.С.</i>	115
АДГЕЗИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕМЕНТОВ К СПЛАВАМ МЕТАЛЛОВ <i>Штерен А.Е.</i>	119
ТОКСОКАРОЗ, ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ) <i>Щевелёва Т.Н., Софьин В.С., Миронова Н.И., Каракотин А.А.</i>	124

CONTENT

CHANGE OF LEVELS OF ANXIETY OF STUDENTS IN LEARNING ACTIVITIES <i>Aleksandrov A.G., Lukyanenok P.I.</i>	5
THE AMYGDALA AS THE REPRODUCTIVE NEUROENDOCRINE CENTRE OF THE BRAIN: THE FUNDAMENTAL PATTERNS OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION AS THE BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF APPLIED RESEARCH AND NEW INNOVATIVE TECHNOLOGIES <i>Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B.</i>	15
MIGRATING CELLS OF MEDULLAR ADRENAL SPROUT AS A POSSIBLE DAMAGING AGENT AND STARTING MECHANISM IN DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSY AND ECLAMPSY <i>Bernikov S.Y., Zakharov V.B.</i>	32
CHANGES IN EXPERIMENTAL RETINA TRANSCRIPTOME WHEN THE INTRAVITREAL VEGF <i>Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Komova O.Y., Filippova E.V., Goremykina N.B.</i>	36
THE INFLUENCE OF BACTERIAL, FUNGAL AND VIRAL INFECTIONS ON THE COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS IN CHILDREN <i>Ivanova O.N.</i>	48
THE EVOLUTION OF THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP MODEL <i>Kashtanova A.I.</i>	50
TOXICITY OF CRYOPROTECTANTS AND CRYOCONSERVANTS ON THEIR BASIS FOR BLOOD COMPONENTS AND BONE MARROW (REVIEW ARTICLE) <i>Kostyaev A.A., Martusevich A.K., Andreev A.A.</i>	54
TOPICAL ISSUES OF PSYCHOLOGICAL CORRECTION OF PATIENTS, BEING ON COMPULSORY TREATMENT AT THE PSYCHIATRIST <i>Kruglova A.I., Kalinina A.N., Barna I.V.</i>	75
ANALYSIS OF THE USE OF ANTIFUNGAL MEDICATIONS AT THE STAGE OF A COURSE OF TREATMENT AND DEFINITION OF VALUATION THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FUNGAL LESIONS OF THE SKIN AND NAILS <i>Nasrulaeva K.N., Alkhazova R.T., Magomedova P.M., Magomedova R.G.</i>	78
THE INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE SPREAD OF DERMATOLOGICAL DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN <i>Alkhazova R.T., Nasrulaeva K.N., Magomedova R.G., Magomedova P.M.</i>	
CHRONIC SLOW TRANSIT CONSTIPATION: WAY OF DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES OF THE SURGICAL TREATMENT <i>Potemin S.N.</i>	84
ASSESSMENT OF ANAMNESTICHESKY DATA ON DEVELOPMENT MENTAL VIOLATIONS AT EPILEPSY <i>Sofronova E.E., Muravyeva E.A., Tsyganova A.A.</i>	104
APPENDIX IN PREGNANCY: SIGNS, SYMPTOMS, TREATMENT STRATEGY <i>Styazhkina S.N., Borisova I.N., Efremova N.S.</i>	108
MANUFACTURING PARTIAL DENTURE MADE OF MODERN MATERIALS <i>Ushakova V.A.</i>	110
MODERN TECHNOLOGY IN DENTISTRY SEDATION <i>Tsokarev D.S.</i>	115
ADHESION OF DENTAL CEMENTS TO METAL ALLOYS <i>Steren A.E.</i>	119
TOXOCARIASIS, ESPECIALLY EPIDEMIOLOGY (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH) <i>Scheveleva T.N., Sofin V.S., Mironova N.I., Karakotin A.A.</i>	124

УДК 612: 159.9.072.43

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ТРЕВОЖНОСТИ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

¹Александров А.Г., ²Лукьянёнков П.И.¹НОУ «Сибирский институт современной практической психологии», Новосибирск;²НИИ кардиологии, Томск

Изучение тревожности у студентов выходит за рамки педагогики, поскольку в этой области сопрягаются интересы различных специальностей – психологии, медицины, биологии, психофизиологии, психиатрии, занимающихся изучением вопросами эмоциональной устойчивости к стрессорным факторам. В настоящей статье прослеживается уровень динамики тревожности студентов разных профилей обучения, рассматриваются социально-психологические факторы, влияющие на уровень как ситуационной, так и личностной тревожности. С учетом краткого обзора вклада отечественных и зарубежных психоаналитиков, представлены собственные данные, где рассматриваются формы тревоги у студентов различных ВУЗов, принимавших участие в эксперименте (n=411) в возрасте от 18 до 25 лет. Использовались следующие методики «Самооценки»; Шкала оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера, (часть 2 – личностная тревожность) и оценка симптомов социальной фобии (шкала Любовица). Главной особенностью учебного процесса является очень тесное переплетение интеллектуальной деятельности с психоэмоциональным напряжением, возникающим в результате воздействия эмоциогенных факторов в учебном процессе, при этом уровень ситуативной (реактивной) тревожности находится в прямой зависимости от интенсивной личностной тревожности. Разработка проблемы психических состояний в ситуации экзамена позволяет поднять профилактические направления психогигиены учебной деятельности студентов на принципиально новый уровень и существенно повысить значение воспитательной работы по совершенствованию эмоциональной устойчивости студентов.

Ключевые слова: оценка уровней тревожности, тревожные расстройства, самооценка, гендерные показатели, социальная фобия

CHANGE OF LEVELS OF ANXIETY OF STUDENTS IN LEARNING ACTIVITIES

¹Aleksandrov A.G., ²Lukyanenok P.I.¹Siberian Institute of modern practical psychology, Novosibirsk;²FSBU of Cardiology, Tomsk

Study of the dynamics of the anxiety level of students goes beyond the pedagogy, because in this area touches the interests of different disciplines-psychology, medicine, biology, psychophysiology, psychiatry, dedicated to the study of anxiety and emotional resilience to stressor factors. This article traces the level of dynamics of anxiety of students of different profiles of learning, examines the social and psychological factors influencing the level of both situational and personal anxiety. Given a brief overview of the contribution of domestic and foreign psychoanalysts, presented its own data, which dealt with a form of anxiety among students of different Universities participating in the experiment (n = 411) aged from 18 to 25 years old. The following methods have been used «Self-evaluation»; Scale of assessment of the level of anxiety (Ch. D. Spielberg, part 2-trait anxiety) and symptoms of social phobia (Liebowitz Social Anxiety Scale – LSAS). The main feature of the training process is very close interweaving of intellectual activity of psycho-emotional tension arising from exposure to emotional factors in the educational process, the level of situational (reactive) anxiety is in direct dependence on intensive personal anxiety. Development problems of mental States in the situation of the exam allows you to lift the preventive direction of mental health educational activities of students to a new level and significantly increase the value of educational work to improve the emotional resilience of students.

Keywords: assessment of the levels of anxiety, anxiety disorders, self-assessment, gender indicators, social phobia

Актуальность изучения факторов *тревоги (тревожности)* и эмоциональной устойчивости (толерантности) определяется, прежде всего, экстремальным характером и динамикой современной жизнедеятельности субъекта, приводящей к стрессам, хронической психоэмоциональной напряженности и *опасению* за благополучие (личное или близких людей) во временном пространстве (настоящем, ближайшем и отдаленном будущем). Учеба в ВУЗе – это тот вид значимой деятельности, в котором на молодого человека падает огромная умственная

и нервно-эмоциональная нагрузка, связанная с постоянным увеличением объема учебной информации и дефицитом времени на полноценный сон и, как следствие, на ее качественную переработку, особенно во время экзаменационной сессии, выступающей стрессорным фактором.

В воспитательной и педагогической практике обычно различают два типа психических стрессоров: 1) ситуации перенапряжения в любых ее формах (соревнования, олимпиады, зачеты, коллоквиумы, опросы, экзамены, защиты дипломов и др.); 2) процесс

самого воспитания и обучения с повседневными формами сложного взаимодействия больших и мелких повседневных конфликтов, выступающих в роли стресса. Выделение последних представляется совершенно оправданным, так как механизмы макро – и микро – стрессоров едины. Ситуационная тревога составляет неотъемлемую часть нашей жизни. Обычно тревога возникает как временная реакция на стрессы повседневной жизни.

Следует отметить, что индивидуальная восприимчивость к стрессорам чрезвычайно широка. Внутри любой популяции имеются лица с различной степенью выраженности реакции на стресс, как незначительно, так и значительно подверженные его разрушительному действию. В широком понимании стресса, не подверженных людей к стрессу нет. Поэтому распространенность тревожных расстройств очень велика и достигает 30% популяции, а среди пациентов терапевтических и неврологических клиник, она значительно выше. Отмечается гиподиагностика тревожных расстройств, а главное их неадекватное лечение.

Таким образом, диапазон стрессоров и стрессов, как мы видим, практически безграничен. Известно, что ситуация зачета, экзамена представляет собой довольно сильный эмоциогенный внешний источник раздражителей, которые могут существенно повлиять на качество ответа даже хорошо подготовленного студента. Каждый педагог на основании своего опыта может привести многочисленные примеры, свидетельствующие о снижении качества ответа учащихся в результате волнения на экзаменах. Это самым убедительным образом доказывает, что чрезмерное волнение может неблагоприятно отражаться на трудоспособности студентов и в первую очередь на его интеллектуальной деятельности. В отечественной и зарубежной литературе уделено достаточное внимание изучению влияния эмоционального стресса в ситуации экзаменов на организм студента.

В данной статье мы рассматриваем изменение уровней личностной, ситуативной и социальной тревожности, возникающих у студентов в период экзаменационной сессии, а также зависимость тревожности от регулятивной подструктуры – мотивации достижения успеха и избегания ситуаций неуспеха, адекватности самооценки и уровня притязаний.

Прежде перейти к рассматриваемому вопросу, целесообразно определиться в «рабочих» понятиях тревоги и тревожности. Сама дефиниция тревоги, как отмечает Нуллер Ю.Н., «...остается крайне неопределен-

ной: она рассматривается и как эмоциональная реакция, и как черта личности, и как определяющий компонент ряда расстройств личности, и как симптом в структуре психотических синдромов. Часто тревогу определяют как «отрицательную эмоцию, направленную в будущее», как «ощущение страха без конкретной угрозы и т.д. Эти определения характеризуют лишь психический компонент тревоги, но реакции тревоги включают и ряд нервных, гуморальных и соматических проявлений» [13].

Тревога, возникающая как ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию (своему здоровью, социальному статусу или близких людей), реальную или воображаемую, а также на дефицит информации или избыток «вредной» информации, является нормальной приспособительной реакцией, мобилизующей организм на случай возникновения реальной угрозы или трудной ситуации. Если интенсивность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или она вообще не обусловлена внешними факторами, ее рассматривают как патологическую. Как указывает Ф.Б. Березин [4], тревога – сигнал возможной опасности, прогноз которой носит вероятностный характер, тем самым он зависит не только от ситуационных, но и от личностных факторов. В случаях, когда влияние личностных факторов преобладает, интенсивность тревоги преимущественно отражает индивидуальные особенности субъекта. В отличие от эмоции страха тревога не имеет определенного источника и несет в себе две особенности: ожидание надвигающейся опасности; чувство неизвестности (за успешность результата, оценки) – откуда может грозить опасность. Тревога может выражаться в чувстве беспокойства, неуверенности в правильности своего поведения, в раздражительности, агрессивности, разочаровании и т.п. Причиной возникновения тревоги является внутренний конфликт человека, его несогласие с самим собой, противоречивость его стремлений, когда одно его сильное желание противоречит другому, одна потребность мешает другой.

В психологической литературе при анализе понятия *тревожность* можно выделить следующие теоретические взгляды (подходы) в ее понимании. Так, З. Фрейд рассматривает тревожность как симптома- тическое проявление внутреннего эмоционального конфликта, вызываемого бессознательным подавлением в себе ощущений, чувств или импульсов, которые являются для него угрожающими или раздражающими [14]. Н.Д. Левитов рассматривал тревожность как внутреннее переживание и на-

рушение покоя, вызываемое ожидаемыми неприятностями или задержкой получения желаемого [9]. С возникновением тревожности у человека происходит усиление поведенческой активности, изменение характера поведения, включаются дополнительные, как физиологические, так и поведенческие механизмы адаптации к сложившимся условиям. По выражению К. Хорни [16], «тревожность является тем мотором, который запускает невротический процесс и поддерживает его течение».

Тревожность закономерным образом возникает, как в тех случаях, когда индивид сталкивается с критическим, неодобрительным отношением окружающих, в частности воспринимаемым как угроза своему <Я>, так и тогда, когда индивид ощущает свою неадекватность и неэффективность в повседневной жизни [16]. В то же самое время тревога представляет собой существенный элемент процесса психической адаптации [4]. Тревожность занимает ключевые позиции в формировании синдрома психоэмоционального напряжения [5], являясь индикатором эмоционального напряжения [11,12]. Тревожность облигатно сопутствует психической напряженности – например, связанной с действиями в экстремальных условиях (азартные игры, страстные увлечения, спорт и боевые действия) [8,17]. В условиях хронического стресса тревожность развивается у людей с любым типом нервной системы – как слабым, так и сильным, однако у последних для этого требуется большая сила и продолжительность действия фрустрирующих факторов [6].

Наличие тревожного расстройства мы можем предполагать в тех случаях, когда тревога становится столь сильной и частой, что лишает человека способности к нормальной жизни и адекватной деятельности. Тревожное расстройство является отдельным заболеванием со своеобразной симптоматикой (F40 – F49 по МКБ-10) и могут проявляться разной клинической картиной. Они могут быть постоянными или иметь пароксизмальное «кризоподобное» течение и даже сочетаться с депрессивными расстройствами. Тревожные расстройства могут проявляться как конкретными страхами, так и генерализованной, диффузной, «свободно плавающей тревогой». Вегетативные расстройства так же по-разному представлены в разных формах тревожных расстройств. Это могут быть полисистемные вегетативные кризовые расстройства, как это характерно, например, для панического расстройства, или вегетативные симптомы могут преимущественно проявляться в одной из систем организма. Наи-

более значимы для клинической практики следующие тревожные состояния: генерализованное тревожное расстройство; посттравматическое тревожное расстройство; паническое расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; простые фобии; социальные фобии; тревожно-депрессивное расстройство. Двумя наиболее распространенными тревожными расстройствами являются адаптационное расстройство с тревожным настроением и генерализованное тревожное расстройство. При адаптационном расстройстве чрезмерная тревога или иные эмоциональные реакции развиваются в сочетании с трудностями приспособления к конкретной стрессовой ситуации. При генерализованном тревожном расстройстве чрезмерная тревога сохраняется постоянно и направлена на множество жизненных обстоятельств. Чрезмерное беспокойство, напряженность и страх ощущаемые людьми с тревожными расстройствами, могут сопровождаться и недомоганиями, такими как одышка, чаще чувство нехватки воздуха и учащенное сердцебиение. У многих людей, наряду с тревожными расстройствами, имеются депрессивные нарушения. Тревога – это сигнал об угрожающих изменениях в организме или внешнем мире, и в связи с этим она играет приспособительную роль; однако если она выражена чрезмерно, то, напротив, мешает нормальной жизнедеятельности. Легкое чувство тревоги может возникать не только при появлении опасности, но и вообще при любых изменениях и неожиданных событиях.

Концептуально тревога представляет собой чувство напряжения, ожидания, дискомфорта, сопровождающееся некоторыми типичными объективными чаще вегетативными признаками, такими как учащенное дыхание, мышечное напряжение, дрожь, озноб. Наиболее знакомое всем состояние, возникающее при появлении опасности и проявляющееся потливостью ладоней, нервной дрожью, сердцебиением. Другой типичный пример – постоянно озабоченные люди, напряженные, бледные, с вечно наморщенным лбом. К распространенным проявлениям тревожных состояний относятся также навязчивые образы, мысли и воспоминания, кошмары, постоянная настороженность, нарушенное осознание себя или окружения (деперсонализация, дереализация).

Типичные реакции на опасность – это реакции типа борьбы и бегства. Последние довольно разнообразны и включают не только реакции избегания (стремление не попасть в угрожающую ситуацию) и убегающие (стремление выйти из угрожающей ситуации без борьбы с самой опасностью), но

и другие, менее распространенные и хуже изученные. К ним относятся оцепенение и самообман. Поэтому, некоторые авторы стали различать тревогу как реакцию или временное состояние (ситуативная, реактивная тревожность) и постоянную тревожность, как особенность личности – личностную тревожность, но уже как проявление психического расстройства [15]. Признаки, по которым выделяются отдельные формы тревоги, могут показаться спорными, однако они были получены на основании клинических наблюдений. Необходимо также отметить, что тревога редко бывает изолированной: обычно ей сопутствуют депрессия, дисфория, соматические жалобы. Приведенные здесь формы тревоги, в отличие от рассматриваемых тревожных расстройств, не являются нозологическими единицами. Указанное перечисление необходимо для дифференциальной диагностики между обычными или часто встречающимися формами тревоги и клиническими тревожными расстройствами. Основное отличие заключается в том, что эти формы являются кратковременными и ограниченными по степени выраженности и не нарушают жизнедеятельности. Классификационно представляют следующие формы тревоги:

1. Ситуационная тревога возникает в ответ на стрессовые воздействия – например, экзамен или хирургическую операцию. Такая тревога обычно кратковременна и заканчивается с началом ожидаемого события или при его завершении. Ситуационная тревога может отражать страх перед неизвестным. Часто она возникает у лиц с заниженной самооценкой и бывает обусловлена страхом показаться смешным, получить отказ, потерпеть неудачу.

2. Фобическая тревога – это одна из форм ситуационной тревоги. Для навязчивых страхов, или фобий, характерна реакция избегания. Выраженность навязчивых страхов и их влияние на жизнедеятельность широко варьируют. Еще сложнее навязчивые страхи, при которых раздражитель имеет личное или символическое значение или не осознается. Чаще всего такие страхи развиваются в связи с межличностными конфликтами, и при них включаются механизмы психологической защиты – проекция, смещение и регрессия. Задача клинициста в таких случаях помочь разобраться в происхождении и развитии навязчивого страха и в его связи с жизненными ситуациями.

3. Тревога ожидания часто сочетается с фобической тревогой, ситуационной тревогой, а иногда со страхом тревожных или панических приступов. Она проявляется

тем, что человек боится попасть в устрашающую ситуацию.

4. При спонтанной тревоге, или «свободном страхе» по Фрейдю, не удастся установить связи тревоги с какой-либо конкретной ситуацией или раздражителем. Она может проявляться беспричинным беспокойством, неясными дурными предчувствиями, и именно эта тревога наиболее характерна для невроза тревоги. В то же время при опросе иногда можно выявить провоцирующие события. Так, у некоторых могут возникать запретные чувства или болезненные воспоминания; они быстро подавляются механизмами психологической защиты, но вызванная ими тревога остается.

5. Постстрессовая тревога развивается после экстремальных, обычно неожиданных ситуаций – пожаров, наводнений, участия в боевых действиях, изнасилования, похищения ребенка. Обычно наблюдаются беспокойство, повышенные реакции на внезапные раздражители. Характерны расстройства сна и кошмары, включающие картины пережитой ситуации, чувство одиночества и недоверия, ощущение собственной неполноценности, избегание общения и любых видов деятельности, которые могут напомнить происшедшие события. Если весь этот комплекс развивается спустя определенный латентный период после экстремальной ситуации и приводит к существенным нарушениям жизнедеятельности, то ставится диагноз посттравматического стрессового расстройства. Постстрессовая тревога реже развивается, если человек во время экстремальной ситуации активно действует.

6. Психотический страх (тревога) может быть выражен чрезвычайно ярко. Возможны бред и галлюцинации. Зрительные галлюцинации у таких больных могут указывать на интоксикационный психоз (при приеме амфетаминов, кокаина или М-холиноблокаторов). Иногда в начале приступа шизофрении возникает выраженная витальная тревога. Такие случаи предусматривают активную тактику со стороны врачей психиатров с подключением лекарственной терапии антипсихотическими средствами. По возможности ограничивают внешние раздражители, создают спокойную обстановку с присутствием близкого человека.

7. Тревожная депрессия – это группа состояний, при которых тревога, напряжение или двигательное возбуждение сочетаются с депрессией.

8. Вторичная тревога – когда соматические, неврологические и эндокринные заболевания выступают в качестве индукторов

тревоги, сопровождаются явными её симптомами.

9. Стресс – это состояние напряжения адаптационных механизмов. Стресс может возникать при действии как положительных (например, творческий подъем), так и отрицательных (например, угрожающих) факторов. Стрессовые ситуации постоянно сопровождают нас в течение нашей жизни и различаются по интенсивности (от чрезвычайных, катастрофических происшествий до обычных повседневных неприятностей) и длительности (от одиночных событий до ежедневных стрессов). Реакция организма на стресс является адаптивным механизмом, направленным на поддержание стабильности его физического и психического функционирования в ответ на воздействие стрессора. Чрезмерный стресс (дистресс) рассматривается как патологическое состояние, являющееся фактором риска развития сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда), психических (депрессия, тревога, нарушения сна, зависимости от алкоголя и лекарств), эндокринных (сахарный диабет, ожирение и др.). Тревожные расстройства обычно представлены тремя блоками симптомов: психоэмоциональные, физические и вегетативные симптомы мышечного напряжения.

Психоэмоциональные симптомы тревожного расстройства, в дополнение к основному симптомам (иррациональный, чрезмерный страх и тревога), включают в себя и другие эмоциональные симптомы тревожного расстройства: чувство опасности, проблемы с концентрацией внимания, эмоциональную напряженность, предположение худшего, раздражительность, опустошенность. Поэтому тревога больше, чем просто ощущение. Как продукт готовности тела к борьбе или бегству, тревога содержит и широкий спектр физических симптомов. Из-за многочисленных физических симптомов, страдающие тревогой часто принимают свое состояние за болезнь тела. Они могут побывать у многих врачей и во многих больницах, прежде чем их тревожное расстройство будет диагностировано.

Наиболее частые физические и вегетативные симптомы тревожного расстройства включают в себя: учащенное сердцебиение, усиленное потоотделение, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, учащенное мочеиспускание, слабость, утомляемость, одышку, дрожь, озноб, головные боли и нарушение сна.

Таким образом, тревожность определяется как индивидуальная психологическая особенность, проявляющаяся повышенной склонностью человека испытывать беспок-

ойство и частые интенсивные переживания состояния тревоги с низким порогом его возникновения. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой тревожность, имея природную основу (свойства нервной и эндокринной систем), складывается прижизненно, в результате действия социальных и личностных факторов. Но тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активности личности. При этом существует индивидуальный оптимальный уровень “полезной тревожности”. Психологическая роль тревожности – охранительная направлена на защиту организма и с этой точки зрения сопоставима с реакцией на болевой раздражитель.

В структуре тревожности как феномена выделяют личностную и ситуационную составляющие:

1. Личностную тревожность (*trait anxiety*) определяют как черту характера, обуславливающую предрасположенность и готовность к эмоциональным отрицательным реакциям на различные жизненные ситуации, несущие в себе угрозу для его Я (самооценки, самоуважения, уровня притязаний и т.п.) и связанную с невротизмом и внушаемостью [14]. Тревожность как индивидуальная черта личности может сформироваться из-за частого неправильного способа преодоления состояния тревоги, из-за частых ошибок и неадекватных реакций на них со стороны окружающих. Личностная тревожность характеризует стабильную и устойчивую склонность человека воспринимать большой круг социальных ситуаций как угрожающих, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Понятие личностной тревожности, как социально-психологического фактора регулятивной подструктуры – это состояние опасения и беспокорства индивида в условиях социального ожидания неприятностей, неудач. Тревожность как черта характера чаще связана с низкой самооценкой. Обычно тревожность ведет к возникновению защитных реакций. Высокая личностная тревожность напрямую связана с наличием эмоциональных срывов и психосоматическими заболеваниями. Лица с более высоким уровнем личностной тревожности чаще и интенсивнее реагируют на стрессогенную ситуацию.

2. Ситуационную тревожность (*state anxiety*), или реактивную, актуальную тревогу, входящую в структуру возникшего психического состояния в данный момент на конкретную личностно значимую ситуацию [15]. Ситуационная тревожность опре-

деляется как временное, устойчивое только в определенных жизненных ситуациях состояние тревожности, порождаемое такими или схожими ситуациями и, как правило, не возникающее в иных ситуациях. Эта реактивная тревожность возникает как привычная эмоциональная и поведенческая реакция на подобного рода ситуации и характеризуется напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью с вегетативными компонентами и может быть разной по интенсивности и динамичности во временном диапазоне. Высокая реактивная тревожность вызывает нарушения внимания, иногда нарушение тонкой координации. Указываемая дихотомия описывается также как хроническая и острая тревожность [2]. В условиях хронического стресса тревожность развивается у людей с любым типом нервной системы – как слабой, так и сильной, однако у последних для этого требуется большая сила и продолжительность действия фрустрирующих факторов [6].

Тревога развивается по определенным закономерностям, описываемым по Ф.Б. Березину [4] динамическим рядом состояний (тревожный ряд) в порядке нарастания тяжести: ощущение внутренней напряженности => гиперестезические реакции => собственно тревога => страх => ощущение неотвратимости надвигающейся катастрофы => тревожно-боязливое возбуждение. Нейрофизиологическая основа тревожных эмоциональных состояний состоит в избыточной активации неспецифической ретикулярной формации и парагиппокампальной системы [9]. Связанные с тревогой ипохондрические проявления (гиперестезические реакции) рассматриваются как расстройство восприятия и когнитивных процессов, приводящее к усилению и неадекватной интерпретации соматических ощущений [13], связанные с прогнозом высокого риска возможной угрозы. Рядом авторов определяемая психологическими тестами тревожность, рассматривается как сложный синдром, включающий наряду с традиционным определением тревоги и страха, еще и невротизм [16], то есть снижение адаптивных возможностей и готовность к развитию невротических заболеваний расстройств [4].

На протяжении обучения в ВУЗе, когда происходит освоение профессиональных знаний и навыков, в результате включения и применения в обучение студентов механизмов регулирующих подструктуры личности, личностная структура так же претерпевает корректировку и приобретает адаптационную гибкость, фрустрационную толерантность. В частности, говоря

о регулятивной подструктуре в процессе профессиональной подготовки, в первую очередь мы выделяем категорию самооценки студентов (уровень притязаний, мотивации достижения успеха и избегания ситуаций неуспеха), уровень их субъективного контроля (интернальность – экстернальность), личностную тревожность, социальную фобию и фрустрационную толерантность.

Самооценка – основной структурный компонент самосознания личности, позволяющий студентам провести оценку себя, своих качеств и своего места среди других студентов, своих возможностей стать специалистом. Относясь к ядру личности будущего профессионала, самооценка студента является важным регулятором его поведения в процессе профессионального обучения. Она играет важную роль в саморегуляции и самовоспитании [10].

Можно сказать, что самооценка, входя в ядро механизма регулятивных подструктур личности, обладает некоторыми средствами защиты. Например: отрицательная самооценка, рассчитанная на возникновение положительной реакции сочувствия. Субъект в этом случае выступает в страдательной позиции «объекта», с помощью которой снимает с себя ответственность за проступки. Иногда склонность объяснять собственные неудачи ссылками на обстоятельства играет адаптивную защитную роль, понижая уровень тревоги и облегчая дальнейшую деятельность [3].

В нашем исследовании представлены в констатирующем эксперименте две составляющие регулятивной подсистемы личности (категория самооценки, личностная тревожность) и показатели их динамического измерения в процессе профессионального обучения. Участники эксперимента – 220 студентов-психологов I-V курсов Новосибирского государственного педагогического университета (НГПУ), 112 студентов 2-го курса Сибирского государственного университета путей сообщения (СГУПС) и 79 студентов 4-го курса Сибирской Академии финансов и банковского дела (СИФИБД). Возрастной ценз 18–25 лет. Общая выборка составила 411 человек. Использовались следующие методики: 1. Методика «Самооценка»; 2. Шкала оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера, часть 2 – личностная тревожность (ЛТ); 3. Оценка симптомов социальной фобии (шкала Любовица).

В результате констатирующего эксперимента по методике «Самооценка» получили следующие показатели представленные в табл. 1

Таблица 1

Показатели уровней самооценки личности

Уровни самооценки	Курсы					Хср
	I	II	III	IV	V	
Низкий 0 – 0,2	5%	6%	–	–	–	2,2
Ниже среднего 0,21 – 0,3	12%	–	–	–	–	2,4
Средний 0,31 – 0,5	10%	22%	13%	20%	29%	18,8
Выше среднего 0,51 – 0,65	28%	32%	28%	30%	39%	31,4
Высокий 0,66 – 0,8	32%	30%	47%	41%	32%	36,4
Неадекватно высокий > 0,8	13%	10%	12%	9%	–	8,8
Суммарный показатель самооценки «средний+ выше среднего»	38%	54%	41%	50%	68%	50,2
Суммарный показатель самооценки «высокий» и «неадекватно высокий»	45%	40%	59%	50%	32%	45,2
Соотношение показателей «высокий / средний»	1,18	0,74	1,44	1,0	0,47	0,9

Результаты тестирования по методике «Самооценка личности» показывают, что на 3 – 4 курсах Вузовского обучения у студентов с приобретением профессиональной квалификации происходит переоценка личностных качеств в сторону повышения, особенно по уровням самооценки «выше среднего» и «высокий» и, к V курсу, самооценка приобретает тенденцию к возрастанию по уровню «выше среднего». Это означает, что студенты, получающие высшее образование: уважают и заслуженно ценят себя, довольны собой, у них развито чувство собственного достоинства, наблюдается стремление к самосовершенствованию и саморазвитию, что, безусловно, является ключевой составляющей гармонично развитой интеллектуально и профессионально обогащенной личности. При этом следует отметить, что суммарный показатель

уровня самооценки «высокий» снизился с 59% (3-й курс) и 50% (4-й курс) до 32% (5 курс). Соотношение суммарно обобщенных показателей уровней самооценок «средний + выше среднего» к «высокий» и «неадекватно высокий» на 1 и 3 курсах было в пользу «высоких» самооценок, на 4-ом курсе отмечено равенство в соотношении. На 5-м курсе соотношение суммарных показателей самооценки «средн. + выше средн.» превысило в 2 раза показатели суммарных самооценки «высокий» и «неадекватно высокий», что говорит об адекватной критичности к своим профессиональным качествам без должного практического профессионального опыта.

В результате констатирующего эксперимента по методике «Уровни оценки личностной тревожности» получены следующие показатели, представленные в табл. 2

Таблица 2

Показатели уровней оценки личностной тревожности

Уровни оценки личностной тревожности	Курсы					Хср
	I	II	III	IV	V	
Низкий < 30	14,65%	12,8%	13,65%	13,3%	12,8%	13,44%
Средний 31 – 45	48,7%	53,55%	64,6%	66,5%	67,1%	60,09%
Высокий > 45	36,65%	33,65%	21,75%	20,2%	20,1%	26,47%
Соотношение уровней Норма / Высокотревожн.	1,33	1,6	2,9	3,3	2,5	2,27
Соотношение уровней Высокотревожн. /Норма	0,75	0,63	0,34	0,3	0,299	0,44

В процессе наблюдения за динамикой личностной тревожности по методике «Уровни оценки личностной тревожности Ч. Спилберга» можно отметить, что к концу периода профессионального обучения наблюдается постепенная стабилизация в шкале низкой оценки уровня тревожности. Поэтому группам студентов рекомендуются индивидуальные дополнительные консультации по работе над повышением чувства ответственности, внимания и мотивам деятельности, т.к. для них этот показатель можно считать субъективным и характерным, требующим коррекции.

В основной массе студенты имели средний уровень личностной тревожности, что соответствовало наличию у них «полезной тревожности», показатель которой планомерно вырос к 5-му курсу (рост составил 18,4%). В среднем соотношение «полезной тревожности» с высоко тревожными студентами в динамике по курсам составило следующие пропорции: 2,27 / 1 (на 1-м курсе соотношение было 1,33 / 1; на 2-м курсе 1,6 / 1; на 3-м курсе 2,9 / 1; на 4-м курсе 3,3 / 1; на 5-м курсе 2,5 / 1). Такую положительную динамику роста уровня личностной тревожности, хоть и в зоне конструктивной, «полезной» тревожности, можно связать с тем, что к моменту окончания обучения повышается чувство ответственности, самоконтроля, желание самоутвердиться в личностном и профессиональном плане, но при этом отсутствует высокая вероятность быстрого достижения намеченных целей. К 5-му курсу у студентов изменяется их представление о жизни, оформляются ценностные ориентиры (смещение в сторону прагматизма, карьеры, стремление добиться определенного положения в обществе).

В среднем, по всем курсам 26,47% студентов продемонстрировали показатели уровня высокой личностной тревожности. Четко прослеживается снижение уровня высокой личностной тревожности с 36,65% на 1-м курсе до 20,1% на 5-м курсе, что в целом за период обучения соответствует снижению в 1,8 раза (уменьшение на 16,55%). В результате приобретения знаний и необходимых профессиональных навыков повышается компетентность, уверенность в себе, и, как следствие, понижается уровень личностной тревожности, переходя в уровень нормы, т.е. «полезной тревоги». Нужно отметить, что в отдельных случаях отклонение от уровня умеренной тревожности в сторону высокой требует особого внимания, так как высокая личностная тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности. В таком случае рекомендовалось снизить субъектив-

ную значимость ситуации и перенести акцент на мотивационную сферу и осмысление деятельности, а также на формирование чувства уверенности в успехе.

В табл. 3 можно видеть фоновые показатели различных уровней тревожности студентов в процессе их обычной жизнедеятельности, включая и экзамены. По данным таблицы мы видим повышение уровня личностной тревожности у женщин по сравнению с мужчинами – соответственно 50,77 против 43,15. По уровням ситуационной тревожности большой разницы между муж./жен. не отмечено и представлено соответственно 51,5 / 53,9. По уровням учебной тревожности, как более значимой деятельности в данный период, мы вновь отмечаем повышение уровней тревожности, при этом у женщин значительно выше (жен. – 66,68%, муж. – 58,02%). Понижение показателей тревожности у студентов СИФиБД по сравнению со студентами СГУПС, как у мужчин, так и у женщин, связано с тем, что студенты СГУПС исследовались в период экзаменационной сессии, а учащиеся СИФиБД – в условиях тематического тренингового семинара без ситуаций социальной оценки (зачеты, экзамены), т.е. вне психоэмоционального напряжения.

Показатели табл. 4 позволяют сделать следующие выводы. Психоэмоциональное состояние студентов с мотивацией избегания неуспеха, развивающееся в ситуации экзамена, качественно отличается от такового у студентов с мотивацией достижения. У первых оно носит депрессивный, интрапунитивный характер, т.е. ориентировано на рефлексию «Я – реальное». Ситуация экзамена воспринимается при этом как угроза для собственной личности. Высокий уровень тревожности при этом носит регрессивный дезорганизующий характер. Во втором случае психоэмоциональное состояние носит напряженный, экстрапунитивный характер. Оно ориентирует субъекта деятельности на разрешение стоящих перед ним задач. Высокий уровень тревожности носит при этом побуждающий характер. Студенты НГПУ 5-го курса ФМФ (физико-математический факультет) продемонстрировали более высокие показатели уровней социальной тревоги и избегания ситуаций, чем студенты СИФиБД – 4 курса (особенно мужчины). Это объясняется разностью в их социальной зрелости, в социально-материальной поддержке, в степени ответственности в выборе целей будущего и реальности достижения намеченных перспектив (студенты СИФиБД – 4 курса, коммерческое обучение; студенты НГПУ ФМФ – 5 курса, бюджетное обучение).

Таблица 3

Усредненные гендерные показатели тревожности
(студенты СГУПСа – ТД-211, 212, 213; УП-411; СИФиБД – 4 курс)

Показатели тревожности	Личностная тревожность (Л)	Ситуационная тревожность (С)	Учебная тревожность (У)	Виды виртуальной тревожности				
				Теракт	Землетрясение	Наводнение	Пожар	Судьба
СГУПС N=48(муж)	45,64	60,58	63,48	51,6	40,06	34,8	50,46	62,57
СИФиБД N=40 (муж)	40,65	42,4	52,55	34,15	24,2	25,67	41,38	56,75
Сумма средн Муж (n -88)	43,15	51,49	58,02	42,87	32,13	30,23	45,92	59,66
СГУПС (муж) Сумма (Средн.трев) Л+С+У= 58,2				СГУПС (муж) Сумма (Средн.трев) Виртуал = 47,89				
СИФиБД (муж) Сумма (Средн.трев) Л+С+У= 45,2				СИФиБД (муж) Сумма (Средн.трев) Виртуал. = 35,9				
СГУПС n = 64(жен)	50,98	60,25	68,27	55,5	46,69	46,24	52,08	
СИФиБД n= 39(жен)	50,56	47,48	65,1	47,92	32,2	40,09	55,99	
Сумма сред Жен (n– 103)	50,77	53,9	66,68	51,71	39,45	43,17	54,04	
СГУПС (жен) Сумма (Средн.трев) Л+С+У= 59,8				СГУПС (жен) Сумма (Средн.трев) Виртуал.= 51,77				
СИФиБД (жен) Сумма (Средн.трев) Л+С+У= 53,06				СИФиБД (жен) Сумма (Средн.трев) Виртуал.= 47,13				

Таблица 4

Показатели оценки симптомов социальной фобии
(Студенты СИФиБД, n=79; студенты НГПУ ФМФ, n=60)

Шкала Любовица						
Показатели	Студенты СИФиБД- 4 курс (Муж = 40 чел.)			Студенты СИФиБД- 4 курс (Жен = 39 чел.)		
	Страх, тревога	Избегание ситуации	Усреднен. сумма	Страх, тревога	Избегание ситуации	Усреднен. сумма
Сумма средняя	38,75	40,33	39,43	45,3	45,4	45,35
Студенты НГПУ ФМФ – 5 курс						
Студенты НГПУ ФМФ – 5 курс (Муж = 30)			Студенты НГПУ ФМФ – 5 курс (Жен = 30)			
Сумма средняя	50,03	54,13	52,08	49,3	51,56	50,45
Разница	11,28	13,8	12,65	4,0	6,16	5,1

Таким образом, важнейшей особенностью учебной познавательной деятельности является очень тесное переплетение интеллектуальной деятельности с психоэмоциональным напряжением, возникающим в результате воздействия эмоциогенных факторов в учебном процессе, особенно в ситуации экзамена. Психическое состояние в ситуации экзамена у подавляющего большинства студентов носило характер тревоги, различной по своей интенсивности. Категория тревожности должна рассматриваться как один из устойчивых интегральных параметров личности, проявляющийся в различные периоды жизни в различных ситуациях. Тревожность не одномерная

транситуативная характеристика, а многомерно-динамичный профиль, компоненты которого привязаны к типам социальных ситуаций разной степени сложности и обобщенности. Ситуационная тревожность у студентов в целом более выражена по сравнению с личностной, причем у лиц 1 – 2-го курсов обучения выше, чем у старших курсников. Тревожность, как боязнь неудачи, связана с восприятием индивидом социальных последствий его результативности на экзаменах и выступает компонентом симптомокомплекса социальной фобии. Высокий уровень ситуативной (реактивной) тревожности находится в зависимости от интенсивной личностной тревожности.

В целом, полученные данные позволяют говорить о наличии взаимосвязи между уровнем тревожностью и мотивацией достижения успеха, а также с мотивацией избегания неуспеха, об их взаимном влиянии на интенсивность и характер психического состояния. Высокомотивированные студенты имеют более высокий уровень тревожности. Разработка проблемы психических состояний в ситуации экзамена позволяет поднять профилактические направления психогигиены учебной деятельности студентов на принципиально новый уровень и существенно повысить значение воспитательной работы по совершенствованию эмоциональной устойчивости учащихся. Целенаправленное использование в процессе обучения психологов приемов и рекомендаций психолого-педагогических технологий, направленных на оптимальную коррекцию регулятивных подструктур личности, позволяет повысить уровень личностных качеств студентов и эффективность их профессиональной подготовки.

Список литературы

1. Александров А.Г. Динамика уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности // Психотерапия и клиническая психология: Научно-практический рецензируемый журнал. – №4 (23). – 2007. – С.22–25
2. Астапов В.М. Функциональный подход к изучению состояния тревоги // Тревога и тревожность / Под ред. В.М. Астапова. – СПб.: Питер, 2001. – С. 156–166.
3. Бакеев В.А. О тревожно-внушаемом типе личности // Новые исследования в психологии. – 1974. – № 1. – С. 20–25.
4. Березин В.Ф. Психическая адаптация и тревога / Психические состояния / Сост. Л.В. Куликов. – СПб.: Питер, 2000. – С. 219–235.
5. Бодров В.А., Обознов А.А. Система психической регуляции стрессоустойчивости человека-оператора // Психологический журнал. – 2000. – Т.21. – №4. – С. 32–40.
6. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экспериментальных условиях. – Л.: Медицина, – 1978. – С. 93–98.
7. Крупник Е.П., Лебедева Е.Н. Психологическая устойчивость личностных конструктов в период взрослости // Психологический журнал. – 2000. – Т.21. – № 6. – С.12–23.
8. Кудрин И.Д., Зюбан А.Л., Овчинников Б.Л. К оценке функционального состояния организма человека // Военно-медицинский журнал. – 1981. – № 10. – С. 46–47.
9. Левитов Н.Д. О психических состояниях человека. – М.: Просвещение. – 1964. – С.44.
10. Липкина А.И., Рыбак Л.И. Критичность и самооценка в учебной деятельности. – М., 1988.
11. Наенко Н.Н., Овчинникова О.В. Способы оценки показателей состояния напряженности в работе человека-оператора // Проблемы инженерной психологии / Под ред. Б.Ф. Ломова. – М.: Наука. – 1967. – С. 33–34.
12. Носенко Э.Л. Попытка системного подхода к анализу речи в состоянии эмоциональной напряженности // Психологический журнал. – 1980. – № 6. – С.54–61.
13. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т.4. – № 2. – С.46–50.
14. Фрейд З. Страх // Тревога и тревожность / Под ред. В.М. Астапова. – СПб.: Питер. – 2001. – С. 31–42.
15. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. – Л.: ЛНИИФК, 1976.
16. Хорни К. Тревожность // Тревога и тревожность / Под ред. В.М. Астапова. – СПб.: Питер. – 2001. – С.166–180.
17. Щербатых Ю.В. Психология страха. – М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002.

УДК 576.37–612.826

МИНДАЛЕВИДНЫЙ КОМПЛЕКС КАК НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ПРИКЛАДНЫХ РАЗРАБОТОК И НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.

ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет Минобрнауки РФ», Уфа,
e-mail: mpha@ufanet.ru

В обзоре впервые с позиций целостного подхода к анализу структурно-функциональной организации миндалевидного комплекса мозга (МК) систематизированы имеющиеся в современной литературе сведения и собственные данные авторов статьи, которые характеризуют его как нейроэндокринный надгипоталамический репродуктивный центр. Вовлечение МК в состав функциональных систем мозга, детерминирующих репродуктивные функции, предопределено его участием в процессах половой дифференциации мозга. Большую роль в осуществлении репродуктивных функций играют обонятельные стимулы, которые достигают МК через прямые связи, и далее переключаются на центры преоптико-гипоталамической области, контролирующей секрецию гонадотропинов и ползависимое поведение. Сведения о локализации репродуктивных центров МК, их связях и функциональном значении свидетельствуют о наличии определенной иерархии, предопределенной эволюционными перестройками МК. Наличие прямых связей МК с обонятельным рецептором обеспечивают его доступность при интраназальном введении лекарственных препаратов, направленность действия которых может быть различной в зависимости от психоневрологической патологии. Это определяет перспективу для развития прикладных медико-биологических исследований.

Ключевые слова: миндалевидный комплекс мозга, половая дифференциация мозга, половое поведение, половые стероиды, рецепторы половых стероидов

THE AMYGDALA AS THE REPRODUCTIVE NEUROENDOCRINE CENTRE OF THE BRAIN: THE FUNDAMENTAL PATTERNS OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION AS THE BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF APPLIED RESEARCH AND NEW INNOVATIVE TECHNOLOGIES

Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B.

Bashkir State University, Ufa, e-mail: mpha@ufanet.ru

In the review for the first time from the position of a holistic approach to the analysis of structural-functional organization of the amygdaloid complex of the brain (Am) systematized the available in the modern literature information and own data of the authors, which characterize it as neuroendocrine extrahypothalamic reproductive centre. The involvement of Am in the functional systems of the brain, that determine reproductive function, predetermined his participation in the processes of sexual differentiation of the brain. Major role in the implementation of reproductive functions played by olfactory stimuli, that reach the Am via direct communication, and then switches to the centers of preoptic-hypothalamic region, that controls the secretion of gonadotropins and sex-dependent behavior. Information about the localization of the reproductive centers of Am, their relationships and functional significance indicates the presence of a determined hierarchy, which a predefined by evolutionary reconstructions of the Am. The presence of direct connections between the Am and the olfactory receptor provide its accessibility on intranasal routes of implementation of drugs, the direction of which can be different depending on psychoneurological pathology. It determines the perspective for development of applied biomedical research.

Keywords: Amygdala, sexual differentiation of the brain, sexual behavior, sex steroids, receptors of sex steroids

Прогресс знаний о структурно-функциональной организации миндалевидного комплекса мозга (МК), являющегося надгипоталамическим нейроэндокринным центром, несмотря на многочисленные исследования и интерес к нему (о чем свидетельствует количество источников превышающее тридцать две тысячи в базе данных Pubmed при поиске на слово Amygdala) происходит крайне медленно и непродуктивно. Главной причиной этого является отсутствие общепризнанной концепции на его субстрат, и, как следствие этого, правильной методологии его исследований, ба-

зирующейся на понимании необходимости реализации целостного подхода к анализу его морфологических и физиологических характеристик.

Ответ на вопрос «Что такое миндалевидный комплекс мозга?», который поднимался в литературе [12, 170], записан природой в закономерностях эволюционных преобразований нервной системы, которые указывают на наличие двух основных удачно отобранных ею конструктивных решений в форме ядерных и экранных центров нервной системы [11]. Неизменно присутствующие в различных отделах мозга, характери-

зующиеся разной степенью совершенства, они впервые интегрируются в единую систему на территории МК. Именно это событие предопределяет отправной пункт в формировании совершенных конструкций головного мозга в виде корковых формаций.

Благодаря появлению корковых формаций (совершенствование которых происходит в ряду палеокортекс – архикортекс – неокортекс) мозг обретает способность к аналитико-синтетической интегративной энергоёмкой деятельности, которая осуществляется в тесном единстве с подкорковыми, ядерными центрами. Тесная топографическая и функциональная связь, существующая на территории МК, ядерных центров и формаций палеокортекса предопределена эволюционно, поэтому это образование мозга должно рассматриваться как ядерно-палеокортикальный компонент мозга [2]. Такой подход способен привести к реализации системного анализа особенностей его структурной организации как нейроэндокринного центра и раскрыть не до конца познанные и на сегодняшний день функциональные свойства.

МК вовлечён в центральные механизмы регуляции широкого круга физиологических процессов, начиная от деятельности отдельных органов и систем до целостных поведенческих актов, определяющих адаптацию организмов, их половое, пищевое и агрессивно-оборонительное поведение [2, 24, 17]. Многообразие функций МК есть следствие длительной истории его становления, т.к. появляясь на самых ранних стадиях развития мозга хордовых, т.е. у круглоротых, он становится участником широкомаштабных перестроек мозга, происходящих в процессе его эволюции. Формирование МК проходит параллельно с процессами кортикализации головного мозга позвоночных и происходит поэтапно. Основные этапы исторического становления МК связаны с появлением интегративных центров высшего порядка, к которым относятся древняя, старая и новая кора [14]. Это обосновывает правомерность выделения в составе МК древней амигдалы (палеоамигдалы), старой амигдалы (архиамигдалы) и новой амигдалы (неоамигдалы) [2, 5, 8, 13].

Эволюционный подход в исследованиях структурно-функциональной организации мозга, выявляя ее фундаментальные закономерности и этапы становления в историческом развитии, позволяет понять патогенетические механизмы неврологических заболеваний. Происходящее в условиях патологии нарушение сложившейся в эволюции мозга иерархии функциональных систем, как правило, затрагивает филоге-

нетически более поздние, а потому, более сложные по конструктивным решениям его аппараты. В этих условиях клиническая симптоматика может отражать функциональную настройку базисных механизмов, являясь «отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития» [19].

Целью обзора является систематизация сведений литературы, характеризующих МК как нейроэндокринный репродуктивный центр мозга.

Поскольку мозг крысы является наиболее удобным, и, поэтому широко используемым объектом, при проведении нейроэндокринологических исследований МК, в данном обзоре основное внимание будет уделено МК крысы, с привлечением данных по другим видам грызунов. МК имеет значительную росто-каудальную протяженность, длина передне-задней оси достигает 4–5 мм, поэтому в его составе выделяют передний, центральный и задний отделы. Дифференциация отделов на ядра и палеокортикальные формации представлена на удобной для использования даже при отсутствии глубоких знаний по его структурной организации схеме в работе [91], доступной для свободного использования.

Краткие сведения об эволюции и структурной организации МК

Формирование МК внутри обонятельного мозга как центра, деятельность которого связана с хеморецепцией, предопределяет его включение центральные механизмы организации стратегически важных форм поведения, обеспечивающих воспроизведение и самосохранение организмов, а именно, репродуктивных, пищевых и агрессивно-оборонительных реакций. В реализации всех этих реакций ведущую роль играет древняя часть МК – палеоамигдала, субстрат которой подробно освещен в ряде работ [5, 8]. Палеоамигдала представляет собой комплекс структур заднего отдела кортикомедиальной группировки МК и включает в себя дорсомедиальное, заднее медиальное и заднее кортикальное ядра. Старая часть МК – архиамигдала представлена структурами переднего отдела кортикомедиальной группировки структур МК, наиболее изученным среди которых является переднее кортикальное ядро [13]. Архиамигдала совместно с палеоамигдалой принимает участие в обработке поступающей в МК обонятельной информации и оказывает модулирующее влияние на центры регуляции секреции гонадотропинов гипоталамуса. Филогенетически новая часть МК (неоамигдала) входит

в состав функциональных систем, определяющих высшую нервную деятельность – личностные характеристики человека, его эмоции, уровень когнитивных процессов и, в целом, адаптивное поведение [23, 24, 174].

МК появляется на ранних стадиях развития мозга хордовых (у круглоротых), располагаясь латеро-вентрально по отношению к заднему рогу бокового желудочка и вентрально к стриатуму [14]. Основным источником его афферентации являются обонятельные луковицы. Поэтому первоначально МК формируется как обонятельный центр, связанный с палеоольфакторным органом (Якобсонов орган) через добавочную обонятельную луковицу (у круглоротых и рыб), к которому затем присоединяется неоольфакторный орган (наземные позвоночные), являющийся производным основной обонятельной луковицы [10]. В последующем МК, сохраняя тесные связи с обонятельным рецептором, становится полисенсорной структурой, которая способна обрабатывать информацию, поступающую как с экстра – , так и интравентрикулярных рецепторов [17].

Общепризнано, что в составе МК есть две группировки структур, различающихся по филогенетическому возрасту: кортикомедиальная (формирующаяся на ранних этапах эволюции головного мозга) и базолатеральная (филогенетически новая), которые описаны Johnston [88]. В состав кортикомедиальной группировки входят передняя амигдаларная область, ядро латерального обонятельного тракта, ядро добавочной обонятельной луковицы, амигдаларная порция ядра лобной конечной полоски, кортикальное ядро, центральное ядро, базомедиальное ядро, медиальное ядро. Структуры базолатеральной группировки представлены латеральными, базолатеральными, эндопириформными ядрами, вставочными массами, периамигдаларной и пириформной корой. Локализация различных частей указанных структур кортикомедиальной и базолатеральной группировки в различных отделах МК представлена в работе [91].

Связи различных по филогенетическому возрасту частей МК (палео- и неоамигдалы) с гипоталамической областью мозга отличаются у низших (круглоротые, рыбы, обитающих в водной среде) и высших позвоночных. Известно, что у низших позвоночных еще не сформирован медиобазальный гипоталамус, поэтому палеоамигдала реализует свое влияние только на преопитическую область через систему конечной полоски. У наземных организмов в связи с переходом на внутреннее оплодотворение и изменением, вследствие этого роли половых партнеров, кроме системы регуля-

ции секреции гонадотропинов формируются центры полового поведения, модуляция функций которых осуществляется неоамигдалой по системе вентрального амигдалофугального пути [2].

Поскольку формирование МК на ранних этапах эволюции мозга связано с обонянием, для понимания механизмов его вовлечения в регуляцию репродуктивных процессов необходим анализ его связей с обонятельными луковицами.

Специфические (вомероназальные) и неспецифические обонятельные центры МК

Ведущую роль в реализации функций МК играют специфические обонятельные стимулы – феромоны, которые улавливаются чувствительными нейронами вомероназального органа (якобсонов орган) и обонятельной плакоды с последующим проведением поступившей информации к добавочной (ДОЛ) и основной обонятельным луковицам (ООЛ) [39, 93, 126, 157]. Уместно при этом отметить, что нейроны, синтезирующие гонадотропин-рилизинг фактор (GnRH-нейроны) в процессе эмбрионального развития мигрируют в мозг из области обонятельной выстилки [64].

Известно, что половые феромоны (эпагоны) у млекопитающих обладают широким спектром влияния на репродуктивные процессы. Они играют роль половых аттрактантов, определяя коммуникацию особей противоположного пола, оказывают стимулирующее влияние на развитие половых желез, принимают участие в регуляции их инкреторной деятельности [69, 92]. Примечательно, что по своей химической природе феромоны являются производными половых гормонов [25].

Вомероназальный орган и добавочная обонятельная система присутствуют у большинства наземных позвоночных, за исключением птиц и высших приматов [112]. Рецепторные нейроны вомероназального органа лишены ресничек, поступающие к ним летучие и нелетучие феромоны из воздуха проникают путем диффузии, принося информацию о половой принадлежности особи, ее репродуктивном и доминантном статусе. Формирование ДОЛ происходит у мышей между первым и пятым днем после рождения, когда определяются слои и характерные для нее типы нейронов [155]. Показано, что структурная организация ДОЛ обладает половым диморфизмом [162, 177]. Аксоны ДОЛ направляются к центрам мозга, имеющим отношение к репродуктивным процессам и социальному поведению. Показано, что в функционировании ДОЛ,

большую роль играют рецепторы половых стероидов [138].

Рецепторные нейроны обонятельной плакаты снабжены ресничками, которые участвуют в проведении обонятельных сигналов внутрь клеток. Они передают информацию к ООЛ, от которой она распространяется на более широкие области мозга, включая неокортекс [112]. Показано, что при экспериментальном удалении вомероназального органа у хомячков влияние феромонов на МК реализуется через ООЛ [34, 70].

В настоящее время с использованием современных методических приемов (ретроградный трейсер – cholera toxin B, регистрация экспрессии ранних генов) уточнены пути и локализация нейронов МК, обеспечивающих обработку специфических (феромональных) обонятельных стимулов. Установлено, что эфферентные волокна из луковиц приходят к ряду ядер МК. При этом выявлено, что в архиамигдале аксоны нейронов обеих луковиц конвергируют к одним и тем же ядрам, в то время как в палеоамигдале аксоны нейронов ДОЛ достигают медиальной части заднего кортикального ядра, а аксоны нейронов ООЛ – латеральной части этого ядра. Интеграция информации, поступающей в палеоамигдалу из разных луковиц, осуществляется в ядре ложа конечной полоски, которое тесно связано с палеоамигдалой [84, 116, 139].

Однако, приведенным выше сведениям противоречат данные Kang et al. [92], которые на основании детального ходологического анализа выявили, что у мышей аксоны нейронов ООЛ оканчиваются в переднем и заднем отделах, выявляясь в поверхностной пластинке медиальной поверхности МК, в то время как проекции от ДОЛ достигают глубокого слоя этих же зон. Из этих данных следует, что как в переднем, так и в заднем отделах МК имеет место взаимодействие специфических и неспецифических обонятельных сигналов. Данные об участии архиамигдалы и палеоамигдалы в дискриминации запахов получены, кроме крысы, на опоссуме и хомячках [57, 109].

Выявлена специфичность реакции нейронов палеоамигдалы и архиамигдалы на феромоны [36]. Показано, что нейроны архиамигдалы показывают менее специфическую реакцию на запахи, реагируя как на запахи своего пола, так и противоположного. Нейроны палеоамигдалы реагируют только на феромоны противоположного пола [76, 108].

Интересными с точки зрения взаимосвязей палеоамигдалы и архиамигдалы представляются данные, сравнительного анализа состава функциональных систем прекопу-

лятивного и копулятивного поведения, формирующихся при совместном влиянии феромональных и генитосенсорных сигналов. Показано [84], что в МК у наивных самок крыс (не имевших сексуального опыта), феромоны вызывают активацию (экспрессию *c-fos*) нейронов палеоамигдалы, в то время как у особей с сексуальным опытом формирующая функциональная система более обширна, т.к. кроме палеоамигдалы, она включает в себя обонятельные центры архиамигдалы, медиальную часть преоптической области и прилежащее ядро перегородки. Показано, что целевыми пунктами влияния половых феромонов в медиобазальном гипоталамусе являются нейроны аркуатного ядра, содержащие кисспептин и нейрокинин В (*kisspeptin/neurokinin B*), т.е. пептиды оказывающие влияние на секрецию гонадотропин-релизинг фактора [90, 154].

Уточнены эфферентные связи, исходящие из обонятельных центров архиамигдалы и палеоамигдалы. Из архиамигдалы эфференты следуют у мышей в диагональную связку Брока и в медиальную часть обонятельного бугорка, т.е. в те области, которые включены в формирование обусловленных запахом мотиваций, в то время как из палеоамигдалы через ядро ложа конечной полоски они направляются в гипоталамическую область мозга, и модулируют деятельность репродуктивных центров [58, 157].

По мнению [73] заднее кортикальное ядро, являющееся частью палеоамигады, у мышей является аналогом корковой структуры – первичной корой вомероназальной системы (*primary vomeronasal cortex*). Совместно с пириформной и энторинальной корой, она интегрирует специфические и неспецифические запахи. Правомерность высказанного предположения обосновывают результаты цитоархитектонического анализа заднего кортикального ядра и механизмов его морфогенеза в постнатальном периоде развития крысы [9]. Показано, что заднее кортикальное ядро представляет собой гетероморфную структуру, в составе которой выделяют две части (медиальную и латеральную), при этом в латеральной части определяются три зоны – поверхностная, поверхностно-клеточная и глубокая, что позволяет на основании выработанных в нейроанатомии критериев, рассматривать ее как формацию палеоокортекса [135]. Морфогенез латеральной части заднего кортикального ядра происходит длительно, и завершается на 31 день постнатального периода, практически синхронно с морфогенезом ООЛ [155]. Известно из данных нейрогенетики, что в его прогениторном домене

определяется экспрессия CDH8 (Cadherin 8) и Emx1 (Empty spiracles homeobox 1) генов, что указывает на то, что эта территория является дериватом латерального паллиума [111]. Также установлено, что нейрональные прогениторные клетки мигрируют из него по латеральному кортикальному тракту, принимая участие в формировании пириформной коры и миндаля [49].

Итак, приведенные выше данные показывают, что обонятельная информация поступает в филогенетически древние отделы МК – в палеоамигдалу и архиамигдалу, локализация которых на полюсах МК определяет наличие росто-каудального градиента в его структурно-функциональной организации.

Миндалевидный комплекс в процессах половой дифференциации мозга

Процесс половой дифференциации мозга (ПДМ) осуществляется в критическом периоде развития организма, который у человека приходится на средний триместр беременности, а у крысы начинается с 21–22 дня пренатального периода, и включает первые семь дней после рождения [20]. Концептуальная модель андрогензависимой ПДМ [20, 22] предполагает, что этот процесс начинается с ароматизации андрогенных стероидов, т.е. их превращения в эстрогены. Далее часть эстрогенов метаболизируется в катехолэстрогены. Именно они опосредуют действие тестостерона на содержание норадреналина в гипоталамусе в раннем постнатальном периоде, с которым, в свою очередь, связывают развитие ПДМ по мужскому типу. Этот эффект осуществляется через угнетение метаболической инактивации катехоламинов при участии катехол-О-метилтрансферазы [18].

Ярким событием в процессе ПДМ является формирование в гипоталамической области центров регуляции секреции гонадотропинов: циклического, расположенного в медиальном преоптическом ядре и в переднем гипоталамическом ядре, и тонического, который локализован в аркуатном ядре гипоталамуса. Наличие обоих активно функционирующих указанных центров присуще женскому организму, в нейроэндокринной репродуктивной системе мужского организма функционирует только тонический центр, так как в периоде ПДМ происходит инактивация циклического центра. Преоптическая область и медиобазальный гипоталамус являются также местами локализации центров мужского и женского полового поведения.

В периоде ПДМ происходит формирование зон полового диморфизма мозга при участии метаболитов андрогенов, которые

образуются двумя путями: 5 α -редуктазным и ароматазным. Основными метаболитами тестостерона при осуществлении 5 α -редуктазного пути являются дигидротестостерон (5 α -андростан-17 β -ол-3-он) и 3 α -диол (5 α -андростан-3 α , 17 β -диол). Процесс ароматизации приводит к превращению тестостерона в эстрогены. Из этого следует, что в развивающемся организме активность обеих ферментных систем может служить маркером нервных структур, на которые воздействуют половые стероиды в периоде ПДМ.

Показано, что активность ароматазы, а также образование 5 α -восстановленных метаболитов тестостерона регистрируются у плодов крыс на 21 день эмбрионального развития как в роstralной, так и в каудальной порции МК. При сравнении интенсивности метаболизма тестостерона по 5 α -редуктазному пути выявлено, что в роstralных частях МК образуется в несколько раз больше дигидротестостерона, чем 3 α -диола. Сопоставление этих показателей в каудальной порции МК показало, что в ней преобладающим метаболитом является 3 α -диол (5 α -андростан-3 α , 17 β -диол), т.е. преобладает активность 3 α -окси-редуктазы стероидов [21].

Ароматаза-иммунопозитивные нейроны выявляются в мозгу крысы на 16 день эмбрионального периода. Они детектируются в медиальной и роstralной частях преоптического ядра, а также в медиальной преоптико – амигдаларной «дуге», которая протягивается от медиального преоптического ядра к ядру ложа конечной полоски и дорсомедиальному ядру МК [166]. Интенсивность реакции высока до второго дня после рождения, и уменьшается в дальнейшем. Локализация ароматаза-иммунопозитивных нейронов совпадает с ходом дорсального компонента конечной полоски и расположением его ядра ложа. Известно, что дорсальный компонент начинается в каудальных отделах кортикального и медиального ядер МК (т.е. в палеоамигдале) и в форме компактного пучка миелинизированных волокон совершает дугообразный ход вокруг внутренней капсулы. Он подразделяется на ветви, направляющиеся в обонятельный мозг и репродуктивные центры преоптической области и гипоталамуса [122]. Он подразделяется на ветви – супракомиссуральную, ретрокомиссуральную и комиссуральную. В составе супракомиссуральной ветви есть два пучка – параольфакторный и гипоталамический. Параольфакторный пучок оканчивается в добавочной обонятельной луковице, структурах палеокортекса (препириформная область и обонятель-

ный бугорок), переднем обонятельном ядре и перегородке, т. е. формирует связи МК со структурами обонятельного мозга. Гипоталамический пучок спускается по направлению туберальной области гипоталамуса и оканчивается в наружной зоне (капсуле) вентромедиального ядра. Имеются небольшие концевые ветви по ходу этого пучка в зоне, связывающей медиальную преоптическую и переднюю гипоталамическую области, а также к ретрохиазмальной области гипоталамуса [122]. Ретрохиазмальная ветвь отделяется от дорсального компонента, не достигая передней комиссуры, и идет вентрально к зоне соединения медиальной преоптической и передней гипоталамической областей, где ее окончания распространяются наряду с окончаниями гипоталамического пучка супракомиссуральной ветви (зоны влияния перекрываются).

Начиная с 14 дня постнатального развития крысы, ароматаза-иммунопозитивные нейроны выявляются в латеральном ядре перегородки и в центральном и медиальном ядрах МК. Локализация ароматазы – иммунопозитивных нейронов у овец тождественна выявленной у крыс [150].

В настоящее время установлено, что активность ароматазы в центральной нервной системе сохраняется не только в постнатальном периоде, но и во взрослом организме, обеспечивая локальный синтез эстрогенов [80], процессах развития мозга и регуляции поведения [168]. Авторами показано, что у взрослых мышей (у самцов и самок) активность ароматазного комплекса сохраняется во многих областях мозга, при этом наибольшая концентрация иммунопозитивных тел нейронов определяется в ядре ложа конечной полоски и в медиальном ядре МК. В нейронах преоптической области гипоталамуса локальный синтез эстрогенов важен для экспрессии кинеспина, регулирующего секрецию гонадотропин-фактора [156]. Выяснено, что в одном нейроне может определяться коэкспрессия различных типов эстрогенных рецепторов и иммунореактивность на ароматазу, или нейроны, экспрессирующие ER α и ER β , имеют тесный контакт с нервными терминалями, в которых детектируется активность ароматазы. Авторы полагают, что аутокринный и паракринный эффект эстрогенов, синтезированных локально с участием ароматазы, выражен больше у самцов, чем у самок мышей. Важными являются результаты исследований Xing L. et al. [178], выявившими механизм повышения активности ароматазы в клетках радиальной глии мозга половозрелых рыб как следствие экспрессии *sup19a1b* под влиянием 17 β -эстрадиола и дофамина. Эти

сведения свидетельствуют о том, что формируемое в периоде ПДМ тесное взаимодействие половых стероидов и катехоламинов имеет место и в половозрелом возрасте организмов, проявляясь в регуляции репродуктивных процессов.

Репродуктивные центры палеоамигдалы – дорсомедиальное и медиальная часть заднего кортикального ядра

Впервые о зонах полового диморфизма в МК сообщили Акмаев и Калимуллина [2]. Проведенные на всей территории МК исследования позволили авторам показать локализацию его ядер, в которых существуют различия по величине площади, плотности нейронов и глии, по размеру клеточного ядра нейронов, величине глиального индекса, росту – каудальной протяженности. При этом было выявлено, что зоны полового диморфизма концентрируются в переднем и заднем отделах МК т.е. там, где определяются половые различия по эстрадиолсвязывающей активности у взрослых крыс [3].

Репродуктивными центрами палеоамигдалы являются дорсомедиальное ядро и медиальная часть заднего кортикального ядра.

Дорсомедиальное ядро (ДМЯ) впервые описана как зона полового диморфизма в 1982 году Акмаевым и Калимуллиной [1]. В 1992 году эта зона полового диморфизма была «открыта» группой американских исследователей [79]. Данные о половом диморфизме ДМЯ в последующем были подтверждены на кролике [162], хомячках [53], крысах и мышах [117, 118, 133], на морских свинках [151].

ДМЯ представляет собой небольшое по площади скопление нейронов, прилежащее к стенке нижнего рога бокового желудочка. Морфогенетический эффект тестостерона на его формирование в периоде ПДМ доказан экспериментально с неонатальной андрогенизацией самок крыс [4]. Показано, что возникающие перестройки в дендроархитектонике происходят в различных классах нейронов – нейробластоформных, короткодендритных и ретикулярных. Выявленные в эксперименте с неонатальной андрогенизацией перестройки дендритов объяснили характер половых различий дендроархитектоники этого ядра у взрослых крыс [4, 143]. Анализ ультраструктурных характеристик нейронов и синтаксоархитектоники у особей крыс разного пола выявил predeterminedенные полом различия [29, 45]. Половой диморфизм показан и для астроцитов [144], принимающих участие в формировании отростков нервных клеток. Можно предполагать, что выявлен-

ные изменения дендритов нейронов ДМЯ в какой-то мере могут быть опосредованы влиянием тестостерон – пропионата на дифференцировку астроцитов.

Модулирующий эффект половых стероидов на нейроны ДМЯ у взрослых крыс проявляется увеличением объема клеточных ядер и ядрышек нейронов на фоне повышения уровня эстрадиола, появлением ядерных транскриптов, гиперплазией митохондрий и гипертрофией элементов вакуолярной системы, увеличением количества шипиков дендритов, изменением синапсоархитектоники [2, 7, 46, 51, 56, 78, 145].

Модулирующее влияние половых стероидов на нейроны палеоамигдалы приводит к изменению их функционального состояния, совокупность которых отражает явление функциональной гормон-зависимой реверсии. На основании учета ультраструктурных коррелятов основных функциональных состояний нейронов разработана структурно-функциональная классификация нейроэндокринных нейронов палеоамигдалы. Показано, что нейроэндокринные нейроны как у самок, так и у самцов крыс могут находиться в состоянии «покоя», отражающего режим спокойного функционирования нейронов, «умеренной активности», «повышенной активности», «пика активности или напряжения», «снижения активности по первому типу», «снижения активности по второму типу» и «возврата к исходному состоянию» [7].

В период формирования положительной эстрогенной обратной связи, который приходится на 4 неделю постнатального развития крысы (ранний ювенильный период), в ядре происходят напряженные пластические перестройки. Они проявляются уменьшением площади ДМЯ у самок крыс, повышением в нем плотности нейронов [9], изменением числа возбуждающихся нейронов аркуатного ядра гипоталамуса при стимуляции ДМЯ [28], формированием большего числа возбуждающих глутаматергических синапсов у самцов крыс [54, 55].

Модулирующее влияние половых стероидов на нейроны ДМЯ осуществляется через соответствующие рецепторы. Эстрогенные рецепторы были выявлены первоначально методом автордиографии [164]. Впоследствии, возможность коэкспрессии в ДМЯ двух типов эстрогенных рецепторов (ER α и ER β) показана в работах [32, 71, 123]. Кроме того, в этом ядре присутствуют и рецепторы прогестерона [38, 71, 104]. Обработка эстрадиолом снижала количество клеток, иммунопозитивных к антителам к ER α , а также коэкспрессирующих ER α и ER β , но увеличивала число клеток, экспрессирующих прогестероновый рецептор.

Кроме двух ER α и ER β , которые функционируют как лиганд-активизирующие транскрипционные факторы, выявлены рецепторы эстрогена, связанными с мембранами клетки. GPR30 впервые описан как сиротский рецептор GPCR [124]. GPR30 способен взаимодействовать с эстрогенами с высокой аффинностью и вызывать быстрый эффект [147, 172], через повышение мобилизации Ca²⁺ во внутриклеточных компартаментах или экспрессию c-fos в различных типах клеток [140]. Удивительно, что только небольшая фракция тотальной GPR30 экспрессируется на клеточной поверхности, а большая часть рецептора находится внутриклеточно в эндоплазматической сети [148]. Показано, что GPR30, активируясь внутриклеточно эстрогеном, быстро диффундирует через клеточные мембраны [148].

Представительство GPR30 изучено в мозгу крыс и мышей [44, 75]. Данные авторов показывают, что локализация этого рецептора в различных областях мозга не имеет половых различий. Предполагается, что он может проявлять свое влияние в центрах регуляции секреции гонадотропинов, в гипофизе и центрах крупноклеточной неросекреции гипоталамуса, где определяется быстрый эффект эстрогена на выделение окситоцина [147] и аргинин вазопрессина [75]. Показано, что в ядрах ствола мозга экспрессия GPR30 меняется в динамике эстрального цикла [167].

Можно предполагать, что представительство GPR30 в ДМЯ может быть связано с вазопрессинергическими нейронами, наличие которых в этом ядре показано [74]. Известно, что вазопрессинергическая система МК формируется в периоде ПДМ [180]. Она обладает половым диморфизмом у полевок, что проявляется наличием большего количества вазопрессин – иммунореактивных нейронов в медиальном ядре у самцов по сравнению с самками [179, 181].

Кроме двух изоформ (PRA, PRB) рецептора прогестерона, открыт ряд неклассических рецепторов, которые формируют две группы. Первая из них представляет собой мембранные рецепторы прогестерона, пять из которых (mPR α , mPR β , mPR γ , mPR δ , and mPR ϵ) найдены в тканях мозга [172, 125]. Они имеют структуру метаболитических рецепторов. Представители второй группы содержат высоко консервативный стероидсвязывающий домен [98] и включают в себя мембранный компонент рецептора прогестерона 1 (PGRMC1), мембранный компонент рецептора прогестерона 2 (PGRMC2), неудезин (neudesin) и неферрицин (neuferritin), которые выявлены

в нервной ткани [131]. Согласно данным [85] PGRMC1, PGRMC2 присутствуют в ДМЯ.

Кроме эстрогенных и прогестинных рецепторов, нейроны ДМЯ экспрессируют рецептор андрогена [36, 40, 82]. По данным [74] он присутствует в нейронах этого ядра, синтезирующих аргинин-вазопрессин, активность которых регулируется тестостероном. При этом следует отметить работу последних лет, в которой показано, что андрогенный рецептор может экспрессироваться не только в нейронах, но и в астроцитах этого ядра [89]. Обработка орхидэктомированных и овариэктомированных крыс тестостероном и эстрадиолом в течение 30 дней после гонадэктомии увеличивала количество астроцитов, и этот эффект авторы объясняют прямым влиянием половых стероидов на нейрогенез астроцитов.

Исследования в раннем постнатальном периоде развития крысы (с первого по 35 день после рождения) показали, что ER α выявляется в ДМЯ, как и в ряде областей гипоталамуса с первого дня после рождения [187]. Эти данные позднее были дополнены [48], которые показали, что половые различия в экспрессии эстрогенных рецепторов в ДМЯ имеют место только со стороны ER β до четвертого дня постнатального развития крысы.

Заднее кортикальное ядро (ЗКЯ) является частью кортикального ядра МК, в состав которого, кроме него, входят переднее кортикальное ядро и периамигдаллярная кора [2, 15].

ЗКЯ располагается в заднем отделе МК, преимущественно на базальной поверхности полушария. Половой диморфизм выявлен в медиальной части заднего кортикального ядра (мЗКЯ). Показано наличие половых различий в объеме клеточного ядра нейронов, плотности нейронов, выявлена их реакция на дефицит половых стероидов [2, 177, 149, 162].

Морфогенетический эффект тестостерона на его формирование в ПДМ доказан экспериментально с неонатальной андрогенизацией самок крыс [6]. Возникающие при этом перестройки в дендроархитектонике нейронов происходят как в длинноаксонных редковетвистых, так и в длинноаксонных густоветвистых нейронах.

Медиальная часть ЗКЯ дифференцируется от латеральной части этого ядра на 28 день постнатального развития крысы [9]. Гистохимические исследования показывают, что поверхностная малоклеточная зона мЗКЯ, содержащая афференты обонятельных луковиц, состоит из глутамат- и кальретицин-содержащих волокон, а также включает немногочисленные клетки,

дающие реакцию на NO-синтазу, кальретицин и кальбиндин. Содержание NO-синтазы в нейронах ядра больше, чем в ДМЯ [72].

Нейроны мЗКЯ имеют эстрогенные рецепторы обоих типов, а также андрогенный и прогестинные рецепторы [42, 187].

В настоящее время данные о структурно-функциональной организации мЗКЯ уточнены с использованием электрофизиологической техники и маркировки нейронов на содержание ГАМК [97]. Показано, что в ядре содержится три типа ГАМК-ергических и два типа не – ГАМК-ергических нейронов. Все нейроны получают ввод от ДОЛ и, за исключением второго типа ГАМК-нейронов, посылают проекции в репродуктивные центры гипоталамуса. Второй тип ГАМК-ергических нейронов формирует химические и электрические синапсы, и представляет собой интернейроны, которые ингибируют обонятельную сеть.

Основным путем, с помощью которого ДМЯ и мЗКЯ включаются в организацию полового поведения, является конечная полоска, через которую проводятся сигналы, как у самцов, так и самок крыс к репродуктивным центрам гипоталамуса [138, 183].

Конечная полоска формируется на ранних этапах эволюции мозга. Анализ мест ее формирования показывает, что из ядер заднего отдела кортикомедиальной группы начинается ее дорсальный компонент [122]. Основным местом окончания ветвей дорсального компонента является медиальная преоптико-гипоталамическая область, в которой, как известно, локализуются центры, контролирующие секрецию гонадотропинов и через их посредство осуществляющие контроль над репродуктивными процессами в организме и ползависимым поведением. Многочисленными экспериментами, выполненными по пересечению конечной полоски, разрушению или стимуляции ядер палеоамигдалы доказано ее участие в регуляции циклического и тонического центров выделения гонадотропинов, а также полового поведения животных [83, 134].

Основными медиаторными системами рассмотренных выше репродуктивных центров заднего отдела МК являются ГАМК – и глутаматергическая [54, 158], функционирование которых модулируется биогенными аминами. В экспериментах на крысах показано, что введение неселективного агониста глутаматных рецепторов – иботеновой кислоты – в медиальное ядро нарушает секрецию и выделение лютеинизирующего гормона [107], а введение антагониста рецептора AMPA (CNQX) приводит к развитию псевдобеременности [121]. Показано, что глутаматергические нейроны медиаль-

ной амигдалы способны экспрессировать ER α [100]. Плотность ER α повышается в ДМЯ и ядре ложа конечной полоски после эякуляции у самцов крыс, его экспрессия в медиальной преоптической области необходима для спаривания, в то время как копулятивное поведение проявляется только при экспрессии обоих типов эстрогенных рецепторов в ДМЯ [153, 159].

Разрушение ДМЯ нарушает эякуляцию у самцов крыс, при этом, если одновременно с разрушением ДМЯ деструкции подвергается и преоптическая область гипоталамуса, животные утрачивают способность спариваться [77, 159]. В функциональной системе эякуляции, которая включает в себя медиальную преоптическую область, структуры ствола мозга, таламуса, гипоталамуса и спинного мозга, МК осуществляет афферентный синтез (наряду с другими стимулами) обонятельной и генитосенсорной информации [176]. Стимуляция ДМЯ усиливает выделение дофамина в медиальной преоптической области у самцов крыс, и этот активизирующий эффект лежит в основе формирования нейромоторных компонентов полового поведения [62].

В состав функциональной системы пре- и перикопуляторного поведения по данным [132] входят медиальная часть МК, ядро ложа конечной полоски, медиальная преоптическая область и вентромедиальное ядро гипоталамуса. Все эти области тесно связаны между собой, и снабжены рецепторами к половым стероидам. У самцов МК и ядро ложа конечной полоски отнесены к хемосенсорным центрам, которые вместе с медиальной преоптической областью регулируют копуляцию. У самок крыс медиальная часть МК, ядро ложа конечной полоски и медиальная преоптическая область регулируют прекопуляторное поведение, а связи медиальной амигдалы с вентромедиальным ядром – контролируют как прекопуляторное, так и копуляторное поведение.

Известно, что палеоамигдала имеет прямые связи с рецепторными и проводниковыми центрами обонятельного анализатора, что может быть использовано для интраназального – неинвазивного и быстрого введения лекарственных веществ. Показано, что аппликация WGA, конъюгированного с пероксидазой хрена (WGA–HR), на обонятельный эпителий приводит к аксональному транспорту этого комплекса в ядерные и экраные структуры МК [86]. Интраназальный путь может быть использован для введения в мозг отдельных генов при помощи вирусных векторов-носителей [63, 184]. Данный подход позволяет осуществлять эффективную генную терапию, при-

водя к синтезу в отдельных областях мозга белков, недостаток которых вызвал патологию. Интраназальный путь введения новых генов в ЦНС является наиболее перспективным.

Репродуктивный центр архиамигдалы – переднее кортикальное ядро

На ростральном полюсе кортикомедиального отдела находится важный нейроэндокринный центр – переднее кортикальное ядро (ПКЯ), функции которого еще не до конца раскрыты, но имеющиеся сведения свидетельствуют об его участии в регуляции эстрального цикла [2, 26].

ПКЯ входит в состав переднего отдела МК и на основании особенностей нейронной организации может рассматриваться как ее старая часть – архиамигдала [13]. Согласно автордиографическим исследованиям с ³H-тимидином ПКЯ в онтогенезе крыс возникает как производное передних частей медиального ядра [35].

Половой диморфизм выявлен в ПКЯ по данным планиметрии, кариометрии, по плотности нейронов и глии, а также по росто-каудальной протяженности ядра. Кроме того, нейроны этого ядра реагируют на орхидэктомию (но не на овариэктомию), а также на колебания уровней половых стероидов в динамике эстрального цикла [2]. Стимуляция этого ядра у крыс, находившихся в состоянии персистирующего эструса, приводила к овуляции, но была неэффективной у неонатально андрогенизированных самок с явлениями ановуляторного синдрома [31]. По результатам электронно-микроскопических исследований выявлено наличие модулирующего влияния половых стероидов на нейроны ПКЯ, которое проявлялось большим процентом функционально активных нейронов на стадии эструса, а также увеличением процента симметричных синапсов [27].

По данным [187, 123] нейроны ПКЯ не экспрессируют ER α , но способны экспрессировать ER β [129, 186]. О наличии прогестинных рецепторов в ядре нет сообщений, но их экспрессию можно предполагать, зная, что этот процесс происходит в нейронах, содержащих ER β под влиянием 17 β -эстрадиола по принципу up – regulation [71]. Эфференты ядра идут в составе медиальной ветви вентрального компонента конечной полоски и по вентральному амигдалофугальному пути в мЗКЯ и ряду других ядер МК, а также в преоптическую область гипоталамуса и к его вентромедиальному ядру [122, 120].

Данные об участии кортикомедиального отдела МК в регуляции секреции го-

надотропинов впервые были получены в электрофизиологических опытах, проведенных с регистрацией гормональных сдвигов. Установлено, что стимуляция ядер кортикомедиальной группы сопровождается повышением содержания лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) в плазме крови и вызывает овуляцию у самок крыс, кроликов и кошек [16, 95, 96, 127]. Позднее данные об участии ядер кортикомедиального отдела МК в модуляции деятельности гипоталамических центров регуляции секреции гонадотропинов были подтверждены на разных моделях стресса, при этом было установлено влияние структур этого отдела проявлялось через сдвиги в ГАМК-ергической системе медиальной преоптической области [107].

Выяснено, что в нейронах базомедиальной части МК содержится несколько типов рецепторов, которые вовлекаются в механизмы, контролирующие секрецию ЛГ, ФСГ и пролактина [43, 136]. Авторами выявлены: 1) α -адренергические рецепторы, тормозящие выделение ЛГ, ФСГ и стимулирующие секрецию пролактина, 2) β -адренергические рецепторы, которые оказывают ингибирующее воздействие только на выделение ЛГ, 3) дофаминергические рецепторы, угнетающие выделение пролактина, 4) холинергические рецепторы, тормозящие выделение гонадотропинов и пролактина.

Пролактин, как известно, принимает участие в формировании материнского поведения, функциональная система которого включает и МК. На его территории выявлены рецепторы к пролактину, которые экспрессируются в двух изоформах – короткой и длинной. Показано, что длинная изоформа экспрессируется наряду с медиальным ядром МК в перивентрикулярном ядре гипоталамуса, в медиальной части преоптической области, в паравентрикулярном, супраоптическом, аркуатном и вентромедиальном ядрах. Авторы полагают, что центры мозга, нейроны которых экспрессируют длинную изоформу рецептора пролактина, составляют функциональную систему регуляции материнского поведения, полового поведения, лактации [33].

Многочисленные исследования по выяснению роли МК в процессах полового созревания организмов выполнены в лаборатории Дёрнера [60,61]. Показано, что вовлечение ростральных и каудальных частей кортикомедиального отдела МК в этот процесс имеет свои особенности в различные стадии препубертатного периода. Установлено, что росто-медиальная часть МК обладает ингибирующей активностью в отношении ЛГ в возрасте до 3 недель пост-

натального развития. Разрушения в росто-медиальной части МК на 21–й день уже не приводили к изменениям концентраций ЛГ в сыворотке крови, в то время как с 22–го по 24–й день у этих крыс (самок) определялось высокое содержание ФСГ [60]. Авторы отметили, что в течение 4–й недели в задней части кортикомедиальной группировки МК формируется район положительной эстрогенной обратной связи.

Связи репродуктивных центров палеоамигдалы и архиамигдалы

Между рассмотренными выше репродуктивными центрами палеоамигдалы и архиамигдалы (передним кортикальным ядром) существуют тесные связи, которые показаны в хронологических исследованиях [115, 120]. Кроме того, в электрофизиологическом эксперименте с моделированием эстрального цикла у крыс получены данные, свидетельствующие о динамике включения ДМЯ и ПКЯ в его регуляцию [26]. На основании полученных данных можно говорить о более раннем включении в регуляцию эстрального цикла ДМЯ с последующим подключением ПКЯ. Синхронно развивающиеся в них тормозные процессы, несомненно, оказывают свое синхронизирующее действие на циклический и тонический центры регуляции секреции гонадотропинов.

В составе его кортикомедиальной группировки структур МК основные зоны анализа феромональных и неспецифических обонятельных стимулов, а также репродуктивные центры локализируются на его полюсах, входя в состав переднего и заднего отделов. Все репродуктивные центры являются гормон-зависимыми образованиями, так как на их территории обнаружены различные типы рецепторов половых стероидов. Репродуктивные центры палеоамигдалы и архиамигдалы имеют тесные связи с центрами гипоталамуса, регулирующими репродуктивные процессы (синтез и секрецию гонадотропин-релизинг фактора, регуляцию полового поведения).

Репродуктивные центры заднего отдела – ДМЯ и мЗКЯ – входят в состав древней части миндалевидного комплекса – палеоамигдалы [8]. Нейроны указанных ядер с большим постоянством реагируют на гормональные сдвиги различного характера, например, на сдвиги, имеющие место при гонадэктомии и в процессе эстрального цикла. Они принадлежат к тем областям МК, в которых и у самцов, и у самок выявлена высокая плотность рецепторов половых стероидов. Появление последних относится к внутриутробному периоду развития,

о чем свидетельствуют результаты изучения метаболизма тестостерона в МК в периоде ПДМ [21].

ПКЯ находится на роstralном полюсе МК, и представляет собой массивное образование, которое по своей нейронной организации сложнее репродуктивных центров заднего отдела, что является основанием для предположения, о его более позднем формировании в филогенезе [2]. В пользу этого свидетельствуют также результаты изучения характера его нервных связей. Как известно, из передних отделов кортикомедиальной группы нейронов происходит медиальная ветвь вентрального компонента конечной полоски, в то время как ее дорсальный компонент формируется из ядер заднего отдела. По данным ряда авторов, роstralные части МК принимают участие в формировании вентральной амигдало-фунгиальной системы, которая, как известно, появляется в филогенезе позднее конечной полоски, и определяется впервые у амфибий [14]. Кроме того, ПКЯ в онтогенезе крыс возникает как производное передних частей медиального ядра, что, возможно, отражает его более позднее появление в филогенезе. Между обонятельными и репродуктивными центрами переднего и заднего отдела существуют взаимосвязи, которые проявляются в динамике вовлечения кортикомедиального отдела МК в формирование функциональных систем копулятивного поведения и регуляции эстрального цикла.

Связь репродуктивных центров палеоамигдалы с архиамигдалой предопределяет наличие роstral-каудального градиента в структурно-функциональной организации МК.

Репродуктивный центр неоамигдалы – базолатеральное ядро

Базолатеральное ядро (БЛ) является структурой филогенетически новой части МК – неоамигдалы. Оно имеет тесные связи с кортикальным и медиальным ядрами МК, которые обеспечивают поступление к нему феромональных стимулов [99, 101, 113, 171]. Неспецифическая обонятельная информация достигает БЛ через связи с ООЛ [119], с ядром латерального обонятельного тракта [160], а также через амигдало-гиппокампальную область и энторинальную кору [161]. Выявлены тесные связи БЛ с различными по своему функциональному значению ядрами таламуса [175]. Это показывает, что БЛ представляет собой структуру, способную обрабатывать сигналы различной модальности, с последующим переключением ее на кортикомедиальную группировку МК, а также на корковые формации [106]. Связи с гиппокампальной формаци-

ей обеспечивают участие БЛ в механизмах памяти на запаховые раздражители [110]. Ведущее место в анализе специфических обонятельных стимулов в БЛ занимают феромоны стресса. Это выявлено с помощью экспрессии c-Fos, а также в электрофизиологическом эксперименте [163]. Большую роль в проведении обонятельных сигналов играют половые стероиды [81, 90, 132].

БЛ имеет обширные связи с корковыми формациями, совместно с которыми участвует в организации поведенческих реакций и эмоций. Наибольший интерес у исследователей вызывает его роль в функциональной системе страха и тревожности, которые сопровождают многие психоневрологические расстройства [59, 30, 105]. В клинической картине этих расстройств ясно проявляются особенности, предопределенные фактором пола, обусловленность которых половыми стероидами подтверждена в экспериментальных исследованиях [48, 141, 67, 102, 52].

Первые наблюдения, показавшие причастность БЛ к организации полового поведения, были сделаны в экспериментах с его разрушением, когда было отмечено, что животные становятся гипер- или гипосексуальными, и это сопровождается вторичными изменениями в гонадах [185]. Более детальные исследования позволили установить, что разрушение базолатеральной группы ядер МК вызывает гиперсексуальность, а разрушение медиальной части МК – угнетение половой функции, что выражается у самок мышей потерей способности спариваться [65]. Эти данные хорошо объяснимы с современных позиций, когда стало ясно наличие ингибирующего влияния базолатеральной группировки МК на кортикомедиальную, и, наоборот, облегчающего влияния кортикомедиальной группировки на базолатеральную [24].

Прямые доказательства вовлеченности базолатерального отдела МК в регуляцию репродуктивных процессов были получены в электрофизиологических экспериментах [96, 37]. Они показали, что стимуляция ядер базолатерального отдела на стадии проэструса вызывает блокаду овуляции, что сопровождается снижением уровней гонадотропных гормонов, а разрушение – их повышением, при этом происходят изменения в весе гонад [66]. Есть сведения и о роли базолатерального отдела МК в регуляции процесса полового созревания [146].

Половой диморфизм БЛ находит отражение в его планиметрических характеристиках и объеме клеточных ядер нейронов [2], густоте шипиков на дендритах [152], а также в особенностях пресинаптической

ской иннервации, связанной с половыми различиями в экспрессии синаптофизина [50]. Обнаружено, что у самок в этом ядре присутствует больше ГАМК-ергических нейронов [169], а также имеются половые различия в структурно-функциональных характеристиках ГАМК-альфа рецепторов [47]. Показано, что содержание серотонина и дофамина больше у самцов крыс [114]. Выявлено влияние фактора пола на эффект инфузии в БЛ нейростероидов [130], на функционирование опиоидной системы в этом ядре [142] и на экспрессию рецепторов кортикотропин – релизинг фактора [45]. Выявлены различия выраженности экспрессии c-Fos на стресс и асимметрия по плотности нейронов в разных полушариях мозга, присущая самцам крыс [182]. На половой диморфизм БЛ указывают [107], которые обнаружили этот феномен при исследовании совокупности синтезируемых нейронами молекул мРНК и некодирующих РНК (транскриптом) этого ядра у мышей и человека. Существуют половые различия в синапсоархитектонике этого ядра при реакции на хронический стресс [50, 68].

В нейронах БЛ выявлены оба типа эстрогенных рецепторов (ER α и ER β) [103, 165]. При этом установлено, что экспрессия ER β происходит исключительно в ГАМК – эргических, содержащих парвальбумин, нейронах [42, 128]. Показана его роль в индукции тревожного поведения и страха, наблюдаемых при дисбалансе половых стероидов при заболеваниях репродуктивной системы [103]. Кроме указанных классических рецепторов, в БЛ выявлен и мембранный эстрогенный рецептор GPR30, который участвует в формировании анксиогенного эффекта [94, 173]. Наличие классических прогестинных рецепторов показано [47], а их мембранных вариантов [85]. Уровень экспрессии андрогенного рецептора является показателем агрессивности у собак [87].

В функциональной системе тревожности и страха БЛ совместно с другими структурами МК, вовлеченными в эту систему, рассматривается как базисный элемент формируемых в системе ингибирующих кругов [30] и процессов синхронизации [41, 137].

Заключение. Миндалевидный комплекс мозга вовлечен в процессы ПДМ, что определяет формирование на его территории зон полового диморфизма, функционирующих как нейроэндокринные центры репродуктивной системы. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что репродуктивные центры МК локализируются как на территории филогенетически древней (кортикомедиальной), так и филогенетически новой (базолатеральной) группировок

его структур. В кортикомедиальной группировке они расположены на полюсах МК – в заднем и переднем отделах, которые являются основными реципиентами запаховых стимулов. В заднем отделе зонами полового диморфизма являются ДМЯ и мЗКЯ, составляющие субстрат палеоамигдалы. Они оказывают свое влияние, в основном, через систему конечной полоски на центры регуляции секреции и выделения гонадотропинов, а также центры полового поведения, расположенные в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе. ПКЯ совместно с ДМЯ и мЗКЯ входят в состав функциональной системы регуляции эстрального цикла.

Существуют тесные взаимосвязи между кортикомедиальной и базолатеральной группировками структур МК. БЛ как структура филогенетически новой части МК, получает основной объем феромональной и обонятельной информации через кортикомедиальный отдел МК. Интегрируя ее с сенсорными сигналами различной модальности, поступающими из таламуса и корковых формаций, БЛ, совместно с ними, принимает участие в формировании эмоций, механизмов памяти, составляющих основу когнитивных способностей и поведенческих реакций, которые имеют предопределенные фактором пола особенности.

Наличие прямых связей МК с обонятельным рецептором обеспечивают его доступность для интраназального введения лекарственных препаратов, направленность действия которых может быть различной в зависимости от психоневрологической патологии. Это определяет перспективу для развития прикладных медико-биологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке базовой части Госзадания Минобрнауки РФ, тема 1442.

Список литературы

1. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс гонадэктомированных крыс, реакция нейронов кортико-медиального отдела // Архив анат., гистол. и эмбр. – 1982. – Т. 83, № 12. – С. 48–59.
2. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. – М.: Наука, 1993. – 272 с.
3. Асрибекова М.К., Калимуллина Л.Б. Структурно-функциональная организация миндалевидного комплекса мозга в динамике эстрального цикла // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1989. – Т.107, № 3. – С.748–750.
4. Ахмадеев А.В. Влияние фактора пола и неонатальной андрогенизации на дендроархитектонику нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного тела мозга // Морфология. – 2006. – Т.129, № 3. – С. 30–33.
5. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Древняя амигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов // Морфология. – 2004. – Т.126, № 5. – С. 15–19.

6. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Неонатальная андрогенизация самок крыс в периоде половой дифференциации мозга изменяет нейронную организацию миндалевидного комплекса мозга // *Онтогенез*. – 2005. – Т.36; №1. – С.64–67.
7. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга // *Цитология*. – 2006. – Т. 48, № 12. – С. 971–979.
8. Ахмадеев А.В. Калимуллина Л.Б. Основные положения новой концепции о субстрате палеоамигдалы // *Журнал эвол. биох. и физиол.* – 2014. – Т. 50; № 3. – С. 233–240.
9. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Палеоамигдала: морфогенез ядерных, палеокортикальных и межзубчатых формаций в постнатальном периоде развития крысы // *Онтогенез*. – 2015. – Т. 46, № 1. – С. 1–7.
10. Богомолова Е.М. Обонятельные образования мозга и их биологическое значение // *Успехи физиол. наук*. – 1970. – Т.1, № 4. – С. 126–159.
11. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей. – Л.: Наука, 1986. – 165 с.
12. Калимуллина Л.Б. Что такое миндалевидный комплекс мозга // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1990. – Т. 99, № 11. – С. 85–89.
13. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В. Архиамигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – №8. – С. 20–22.
14. Карамян А.И. Эволюция конечного мозга позвоночных. – Л.: Наука, 1976. – 256 с.
15. Карпова А.В., Бикбаев А.Ф., Калимуллина Л.Б. Нейронная организация кортикального ядра миндалевидного тела мозга // *Морфология*. – 2001. – Т.120, № 5. – С. 46–50.
16. Катеренчук И.П. Влияние раздражения и разрушения миндалевидных тел на фолликулогенез в яичниках инфантильных крыс // *Арх. анат., гистол. и эмбриол.* – 1979. – Т.77; № 5. – С. 61–63.
17. Любашина О.А., Пантелеев С.С., Ноздрачев А.Д. Амигдалофугальная модуляция вегетативных центров мозга. – СПб.: Наука, 2009. – 235 с.
18. Носенко Н.Д. Нейроэндокринные эффекты неонатального воздействия ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и половых стероидов // *Проблемы эндокринологии*. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 64–68.
19. Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Избранные труды. – М. – Л.: Из-во АН СССР, 1958 год. – С. 59.
20. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. – Киев: Наукова думка, 1982. – 272 с.
21. Резников А.Г., Акмаев И.Г., Фиделина О.В., Горбатько О., Калимуллина Л.Б. Метаболизм тестостерона в дискретных областях мозга плодов крыс // *Пробл. эндокринологии*. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 57–61.
22. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 409 с.
23. Симонов П.В. Мотивированный мозг. – М.: Наука, 1987. – 300 с.
24. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. – М.: МГУ, 1981. – 298 с.
25. Шрейбер В. Патологическая физиология желез внутренней секреции. – Прага: Авиценум, 1987. – 487 с.
26. Хисматуллина З.Р. Роль зон полового диморфизма миндалевидного комплекса мозга в регуляции репродуктивных процессов организма // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2011. – Т.18, № 2. – С. 156–158.
27. Хисматуллина З.Р., Бикбаев А.Ф., Калимуллина Л.Б., Шарафутдинова Л.А., Гарипова И. Роль переднего кортикального ядра миндалевидного комплекса мозга в регуляции репродуктивных функций организма // *Морфологические ведомости*. – 2006. – Т.1, № 6. – С. 56–57.
28. Akema T., Kawakami M. Development and sex differentiation of the limbic-preoptic-hypothalamic neuro-axis in immature rats // *J. Physiol. Soc. Jap.* – 1979. – Vol. 41, № 8/9. – P. 415–417.
29. Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. Electron-microscopic characteristics of neuroendocrine neurons in the amygdaloid body of the brain in male rats and female rats at different stages of the estral cycle // *Neurosci Behav Physiol.* – 2008. – V. 38, № 1. – P.31–35.
30. Anushka B.P., Fernando F.J., Milton A.L. The amygdala: securing pleasure and avoiding pain // *Frontiers in behavioral physiology*. – 2013. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00190.
31. Arai Y. Sexual differentiation and development of the hypothalamus and steroid-induced sterility // *Neuroendocrin Control*. – 1973. – Vol. 67, № 5. – P. 25–55.
32. Arpini M., Menezes I.C., Dall'Oglio A., Rasia-Filho A.A. The density of Golgi-impregnated dendritic spines from adult rat posterodorsal medial amygdala neurons displays no evidence of hemispheric or dorsal/ventral differences // *Neurosci Lett*. – 2010. – Vol. 469; № 2. – P. 209–213.
33. Bakowska J.C., Morrell J.I. Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of prolactin receptor in the forebrain of the female rat // *J Comp Neurol*. – 1997. – Vol. 386, № 2. – P. 161–177.
34. Baum M.J., Bakker J. Roles of sex and gonadal steroids in mammalian pheromonal communication // *Front Neuroendocrinol*. – 2013. – Vol.34, № 4. – P. 268–284.
35. Bayer S.A. Quantitative 3H-thymidine radiographic analysis of neurogenesis in the rat amygdala // *J Comp Neurol*. – 1980. – Vol. 194, № 4. – P. 845–875.
36. Been L.E., Petrusis A. Chemosensory and hormone information are relayed directly between the medial amygdala, posterior bed nucleus of the stria terminalis, and medial preoptic area in male Syrian hamsters // *Horm Behav*. – 2011. – Vol. 59, № 4. – P. 536–548.
37. Beltramino C., Talesnik S. Release of LH in the female rat by olfactory stimuli. Effect of the removal of the vomeronasal organs or lesioning of the accessory olfactory bulbs // *Neuroendocrinology*. – 1983. – Vol. 36, № 1. – P. 53–58.
38. Bennett A.L., Greco B., Blasberg M.E., Blaustein J.D. Response to male odours in progestin receptor and oestrogen receptor-containing cells in female rat brain // *J Neuroendocrinol*. – 2002. – Vol. 14, № 6. – P. 442–449.
39. Bergan J.F., Ben-Shaul Y., Dulac C. Sex-specific processing of social cues in the medial amygdala // *Elife*. 2014. – Vol. 3: e02743.
40. Bialy M., Nikolaev-Diak A., Kalata U., Nikolaev E. Blockade of androgen receptor in the medial amygdala inhibits noncontact erections in male rats // *Physiol Behav*. – 2011. – Vol. 103, № 3–4. – P. 295–301.
41. Bienvenu T.C., Busti D., Magill P.J., Ferraguti F., Capogna M. Cell-type-specific recruitment of amygdala interneurons to hippocampal theta rhythm and noxious stimuli in vivo // *Neuron*. – 2012. – Vol.74, № 20. – P.1059–1074.
42. Blurton-Jones M., Tuszyński M.H. Estrogen receptor-beta colocalizes extensively with parvalbumin-labeled inhibitory neurons in the cortex, amygdala, basal forebrain, and hippocampal formation of intact and ovariectomized adult rats // *J Comp Neurol*. – 2002. – Vol. 452, № 3. – P. 276–287.
43. Borrell J., Piva F., Martini L. Adrenergic inputs to the amygdala and the control of gonadotrophin release // *Acta Endocrinol*. – 1979. – Vol. 90, № 3. – P. 385–393.
44. Brailoiu E., Dun S.L., Brailoiu G.C., Mizuo K., Sklar L.A., Oprea T.I., Prossnitz E.R., Dun N.J. Distribution and characterization of estrogen receptor GPR30 in the rat central nervous system // *J Endocrinol*. – 2007. – Vol. 193, № 2. – P. 311–321.
45. Brunton P.J., Donadio M.V., Russell J.A. Sex differences in prenatally programmed anxiety behaviour in rats: differential corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the amygdaloid complex // *Stress*. – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 634–643.
46. Brusco J., Merlo S., Ikeda E.T., Petralia R.S., Kachar B., Rasia-filho A.A., Moreira J.E. Inhibitory and multisynaptic spines, and hemispherical synaptic specialization

- in the posterodorsal medial amygdala of male and female rats // *J Comp Neurol*. 2014. – Vol. 522, № 9. – P. 2075–2088.
47. Canonaco M., Tavolario R., Facciolo R.M. Dimorphic distribution of the two main GABA(A) binding sites in cortical and limbic areas of a rodent living in natural environmental conditions // *J Comp Neurol*. – 1997. – Vol. 380, № 4. – P.423–434.
48. Cao J., Patisaul H.B. Sex-specific expression of estrogen receptors α and β and Kiss 1 in the postnatal rat amygdala // *J Comp Neurol*. – 2013. – Vol.521, № 2. – P. 465–478.
49. Carney R.S., Mangin J.M., Hayes L. Sonic hedgehog expressing and responding cells generate neuronal diversity in the medial amygdala // *Neural Dev*. – 2010. – Vol. 5. – P.14–18.
50. Carvalho-Netto E.F., Myers B., Jones K., Solomon M. B., Herman J. P. Sex differences in synaptic plasticity in stress-responsive brain regions following chronic variable stress // *Physiol Behav*. – 2011. – Vol.104, № 2. – P. 242–247.
51. Castilhos de J., Hermel E.E. Rasia-Filho A.A., Achaval M. Influence of substitutive ovarian steroids in the nuclear and cell body volumes of neurons in the posterodorsal medial amygdala of adult ovariectomized female rats // *Neurosci Lett*. 2010. – Vol.469, № 1. – P. 19–23.
52. Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G., Sidyelyeva G., Daniel M., Morris E., Miller J., Shang E., Wolgemuth D.J., Greenberg D.A., Veliskova J., Velisek L. Sex-specific behavioral traits in the Brd2 mouse model of juvenile myoclonic epilepsy // *Genes Brain Behav*. – 2014. – Vol. 13, № 7. – P.702–712.
53. Cooke B.M. Steroid-dependent plasticity in the medial amygdala // *Neurosci*. 2006. – Vol.138, № 3. – P. 997–1005.
54. Cooke B.M. Synaptic reorganization of the medial amygdala during puberty // *J Neuroendocrinol*. – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 65–73.
55. Cooke B.M., Woolley C.S. Sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala // *J Neurosci*. – 2005. – Vol.25, № 46. – P. 10759–10767.
56. Dall'Oglio A., Gehlen G., Achaval M., Rasia-Filho A.A. Dendritic branching features of posterodorsal medial amygdala neurons of adult male and female rats: further data based on the Golgi method // *Neurosci Lett*. – 2008. – Vol.430, № 2. – P. 151–156.
57. DelBarco-Trillo J., Gulewicz K., Johnston R.E. Medial amygdala involvement in discrimination of same-species and closely-related-species male stimuli in estrous female *Mesocricetus hamsters* // *Behav Neurosci*. – 2009. – Vol.123, № 4. – P. 758–763.
58. DiBenedictis B.T., Helfand A.I., Baum M.J., Cherry J.A. A quantitative comparison of the efferent projections of the anterior and posterior subdivisions of the medial amygdala in female mice // *Brain Res*. – 2014. – Vol.1543. – P. 101–108.
59. Dickie E.W., Armony J.L. Amygdala responses to unattended fearful faces: Interaction between sex and trait anxiety // *Psychiatry Res*. – 2008. – Vol.162, № 1. – P. 51–58.
60. Docke F., Rohle W., Dorner G. Increase of FSH secretion in immature female rats following lesioning of the medial amygdalod nucleus // *Exp Clin Endocrinol*. – 1983. – Vol.82, № 3. – P. 382–387.
61. Docke F., Rohle W., Lange Th., Dorner G. Evidence for direct central nervous inhibition of LH secretion during sexual maturation of female rats // *Endocrinologie*. – 1980. – Vol.75, № 1. – P. 1–7.
62. Dominguez J., Hull E. Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: implications for male rat sexual behavior // *Brain Res*. – 2001. – Vol.917, № 2. – P. 225–229.
63. Draghia C., Caillaud R., Manicom R. Gene delivery into the central nervous system by nasal instillation in rats // *Gene Ther*. 1995. – V. 2, № 7. – P. 418–423.
64. Ebling F.J., Cronin A.S. The neurobiology of reproductive development // *Neuroreport*. – 2000. – Vol.11, № 16. – P. 23–33.
65. Eleftheriou B.E., Zolovic A.J. Effect of amygdaloid lesions on hypothalamic follicle-stimulating hormone-releasing factor in the female deermouse // *J. Endocrinol*. – 1967. – Vol. 39, № 5. – P. 613–614.
66. Eleftheriou B.E., Zolovic A.J., Norman R.L. Effects of amygdaloid lesions on plasma and pituitary levels of luteinizing hormone in the male deermouse // *J. Endocrinol*. – 1967. – Vol. 38, № 4. – P. 469–474.
67. Esber G.R., Holland P.C. The basolateral amygdala is necessary for negative prediction errors to enhance cue salience, but not to produce conditioned inhibition // *Eur J Neurosci*. – 2014. doi: 10.1111/ejn.12695.
68. Farrell M.R., Sengelaub D.R., Wellman C.L. Sex differences and chronic stress effects on the neural circuitry underlying fear conditioning and extinction // *Physiol Behav*. 2013. – Vol. 122. – P.208–215.
69. Ferrero D.M., Moeller L.M., Osakada T., Horio N., Li Q., Roy D.S., Cichy A., Spehr M., Touhara K., Liberles D.A. Juvenile mouse pheromone inhibits sexual behavior through the vomeronasal system // *Nature*. – 2013. – Vol. 502, № 7471. – P. 368–371.
70. Fewell G.D., Meredith M. Experience facilitates vomeronasal and olfactory influence on Fos expression in medial preoptic area during pheromone exposure or mating in male hamsters. // *Brain Res*. 2002. – Vol. 941, № 1–2. – P. 91–106.
71. Greco B., Allegretto E.A., Tetel M.J., Blaustein J.D. Coexpression of ER beta with ER alpha and progesterin receptor proteins in the female rat forebrain: effects of estradiol treatment // 2001. – *Endocrinol*. – Vol.142, № 12. – P. 5172–5181.
72. Guirado S., Real M.A., Davila J.C. Distinct immunohistochemically defined areas in the medial amygdala in the developing and adult mouse // *Brain Res Bull*. – 2008. – Vol.75, № 2–4. – P. 214–217.
73. Gutierrez-Castellanos N., Pardo-Bellver C., Martinez-Garcia F., Lanuza E. The vomeronasal cortex – afferent and efferent projections of the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in mice // *Eur J Neurosci*. – 2014. – Vol.39, № 1. – P.141–158. doi: 10.1111/ejn.12393
74. Hari Dass S.A., Vyas A. Copulation or sensory cues from the female augment Fos expression in arginine vasopressin neurons of the posterodorsal medial amygdala of male rats // *Front Zool*. – 2014. – Vol.11. – P. 42–45.
75. Hazell G.G., Yao S.T., Roper J.A., Prossnitz E.R., O'Carroll A.M., Lolait S.J. Localisation of GRP30, a novel G protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues // *J. Endocrinol*. – 2009. – Vol. 202. – P. 223–236.
76. He F., Wu R., Yu P. Study of Fos, androgen receptor and testosterone expression in the sub-regions of medial amygdala, bed nucleus of stria terminalis and medial preoptic area in male Mandarin voles in response to chemosensory stimulation // *Behav Brain Res*. – 2014. – Vol.258. – P. 65–74.
77. Heeb M.M., Yahr P. Cell-body lesions of the posterodorsal preoptic nucleus or posterodorsal medial amygdala, but not the parvicellular subparafascicular thalamus, disrupt mating in male gerbils // *Physiol Behav*. – 2000. – Vol.68, № 3. – P. 317–331.
78. Hermel E.E., Ilha J., Xavier L.L., Rasia-Filho A.A., Achaval M. Influence of sex and estrous cycle, but not laterality, on the neuronal somatic volume of the posterodorsal medial amygdala of rats // *Neurosci Lett*. 2006. – Vol.405, № 1–2. – P. 153–158.
79. Hines M., Allen L.S., Gorski R.A. Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat // *Brain Res*. – 1992. – Vol.579, №2. – P. 321–326.
80. Hojo Y., Hattori T.A., Enami T., Furukawa A., Suzuki K., Ishii H.T., Mukai H., Morrison J.H., Janssen W.G., Kominami S., Harada N., Kimoto T., Kawato S. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P450-17alpha and P450 aromatase localized in neurons // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – Vol.101, № 3. – P. 865–870.
81. Holder M.K., Veichweg S.S., Mong J.A. Methamphetamine-Enhanced Female Sexual Motivation is Dependent on Dopamine and Progesterone Signaling in the Medial Amygdala // *Horm Behav*. – 2014, pii: S0018–506X(14)00216–5.

82. Hosokawa N., Chiba A. Androgen receptor blockade in the posterodorsal medial amygdala impairs sexual odor preference in male rats // *Horm Behav.* – 2010. – Vol.58, № 3. – P. 493–500.
83. Hosokawa N., Chiba A. Effects of sexual experience on conspecific odor preference and estrous odor-induced activation of the vomeronasal projection pathway and the nucleus accumbens in male rats // *Brain Res.* – 2005. – Vol.1066, № 1–2. – P. 101–108.
84. Hosokawa N., Chiba A. Effects of sexual experience on conspecific odor preference and male odor-induced activation of the vomeronasal projection pathway and the nucleus accumbens in female rats // *Brain Res.* – 2007. – Vol.1175. – P. 66–75.
85. Intlekofer K.A., Petersen S.L. Distribution of mRNAs encoding classical progesterin receptor, progesterone membrane components 1 and 2, serine mRNA binding protein 1, and progesterin and ADIPOQ receptor family members 7 and 8 in rat forebrain // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 172. – P. 55–65.
86. Itaya S.K. Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in the rat olfactory pathways // *Brain Res.* – 1987. – Vol. 409, № 7. – P. 205–214.
87. Jacobs C., Van den Broeck W., Simoens P. Increased number of neurons expressing androgen receptor in the basolateral amygdala of pathologically aggressive dogs // *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* – 2006. – Vol. 7. – P. 334–339.
88. Johnston J. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *J Comp Neurol* // 1923. – Vol.35, № 5. – P. 337–481.
89. Johnson R.T., Schneider A., DonCarlos L.L., Breedlove S.M., Jordan C.L. Astrocytes in the rat medial amygdala are responsive to adult androgens // *J Comp Neurol.* – 2012. – Vol.520, № 11. – P. 2531–2544.
90. Jouhannau M., Szymanski L.A., Keller M. Female puberty acceleration by male odor in mice: neural pathway and behavioral consequences // *Biochem Soc Trans.* 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 878–881.
91. Kalimullina L.B., Kalkamanov Kh. A., Akhmadeev A.V., Zakharov V.P., Sharafullin I.F. Structural bases for neurophysiological investigations of amygdaloid complex of the brain // *Scientific Report.* 2015, 5, 17052; doi: 10.1038/srep17052.
92. Kang N., Baum M.J., Cherry J.A. Direct main olfactory bulb projection to the 'vomeronasal' amygdala in female mice selectively responds to volatile pheromones from males // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol.29, № 3. – P. 624–634.
93. Kang N., Janes A., Baum M.J., Cherry J.A. Sex difference in Fos induced by male urine in medial amygdala-projecting accessory olfactory bulb mitral cells of mice // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 398, № 1–2. – P. 59–62.
94. Kastenberger I., Lutsch C., Schwarzer C. Activation of the G-protein-coupled receptor GPR30 induces anxiogenic effects in mice, similar to oestradiol // *Psychopharmacology (Berl).* – 2012. – Vol. 221, № 3. – P. 527–535.
95. Kawakami M., Ando E. Forebrain structures involved in ovulation and release of serum LH and FSH in proestrus rats // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 191, № 1. – P. 99–108.
96. Kawakami M., Kimura F. Inhibition of ovulation on the rat by electrical stimulation of the lateral amygdala // *Endocrinol Jap.* – 1975. – Vol. 22, № 1. – P. 61–65.
97. Keshavarzi S., Sullivan R.K., Ianno D.J., Sah P. Functional properties and projections of neurons in the medial amygdala // *J Neurosci.* – 2014. – Vol.34, № 26. – P. 8699–8715.
98. Kimura I., Nakayama Y., Konishi M., Terasawa K., Ohta M., Itoh N., Fujimoto M. Functions of maPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins // *Curr Protein Pept Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 687–696.
99. Kippin T.E., Cain S.W., Pfau J.G. Estrous odors and sexually conditioned neutral odors activate separate neural pathways in the male rat // *Neuroscience.* – 2003. – Vol. 117, № 4. – P. 971–979.
100. Kiss J., Csaba Z., Csaki A., Halasz B. Demonstration of estrogen receptor α protein in glutamatergic (vesicular glutamate transporter 2 immunoreactive) neurons of the female rat hypothalamus and amygdala using double-label immunocytochemistry // *Exp Brain Res.* – 2013. – Vol. 226, № 4. – P. 595–602.
101. Kobayashi T., Kiyokawa Y., Arata S., Takeuchi Y., Mori Y. c-Fos expression during the modulation of sexual behavior by an alarm pheromone // *Behav Brain Res.* – 2013. – Vol. 237. – P. 230–237.
102. Koppensteiner P., Aizawa S., Yamada D., Kabuta T., Boehm S., Wada K., Sekiguchi M. Age-dependent sensitivity to glucocorticoids in the developing mouse basolateral nucleus of the amygdala // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 46. – P. 64–77.
103. Krezel W., Dupont S., Krust A., Chambon P., Chapman P.F. Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor beta-deficient mice // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – Vol.98, № 21. – P. 12278–12282.
104. Kudwa A.E., Harada N., Honda S.L., Rissman E.F. Regulation of progesterin receptors in medial amygdala: estradiol, phytoestrogens and sex // *Physiol Behav.* – Vol. 97, № 2. – P. 146–150.
105. Lee S., Kim S.-J., Kwon O.-B., Lee J.H., Kim J.-H. Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory // *Frontiers in neural circuits.* – 2013. doi: 10.3389/fncir.2013.00129
106. Likhtik E., Pelletier J.G., Paz R., Paré D.J. Prefrontal control of the amygdala // *Neurosci.* – 2005. – Vol. 25, № 32. – P. 7429–7437.
107. Lin Y., Li X., Lupi M., Kinsey-Jones J. S., Shao B., Lightman S. L., O'Byrne K. T. The role of the medial and central amygdala in stress-induced suppression of pulsatile LH secretion in female rats // *Endocrinol.* – 2011. – Vol. 152, № 2. – P. 545–555.
108. Maras P.M., Petrusis A. Lesions that functionally disconnect the anterior and posterodorsal sub-regions of the medial amygdala eliminate opposite-sex odor preference in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) // *Neurosci.* – 2010. – Vol. 165, № 4. – P. 1051–1062.
109. Martinez-Marcos A., Halpern M. Efferent connections of the main olfactory bulb in the opossum (*Monodelphis domestica*): a characterization of the olfactory entorhinal cortex in a marsupial // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 395, № 1. P. 51–56.
110. McDonald A.J., Mascagni F. Projections of the lateral entorhinal cortex to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat // *Neuroscience.* – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 445–459.
111. Medina L., Legaz I., González G. et al. Expression of Dbx1, Neurogenin 2, Semaphorin 5A, Cadherin 8, and Emx1 distinguish ventral and lateral pallial histogenetic divisions in the developing mouse claustroramygdaloid complex // *J Comp Neurol.* – 2004. – Vol. 474, № 4. – P. 504–523.
112. Meredith M. Sensory processing in the main and accessory olfactory systems: comparisons and contrasts // *J Steroid Biochem Vol Biol.* – 1991. – Vol. 39, № 4. – P. 601–614.
113. Meurisse M., Chaillou E., Lévy F. Afferent and efferent connections of the cortical and medial nuclei of the amygdala in sheep // *J Chem Neuroanat.* – 2009. – Vol. 37, № 2. – P.87–97.
114. Mitsushima D., Yamada K., Takase K., Funabashi T., Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats // *Eur J Neurosci.* – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 3245–3254.
115. Mizukami S., Nishizuka M., Arai Y. Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala // *Exp Neurol.* – 1983. – Vol. 79, № 2. – P. 569–579.
116. Mohedano-Moriano A., Pro-Sistiaga P., Ubeda-Banon I., Crespo C., Insausti R., Martinez-Marcos A. Segregated pathways to the vomeronasal amygdala: differential projections from the anterior and posterior divisions of the accessory olfactory bulb // *Eur J Neurosci.* – 2007. – Vol. 25, № 7. – P. 2065–2080.
117. Morris J.A., Jordan C.L., Breedlove S.M. Sexual dimorphism in neuronal number of the posterodorsal medial amygdala is independent of circulating androgens and regional

- volume in adult rats // *J Comp Neurol.* – 2008. – Vol. 506, № 5. – P. 851–859.
118. Morris J.A., Jordan C.L., King Z.A. Sexual dimorphism and steroid responsiveness of the posterodorsal medial amygdala in adult mice // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1190. – P.115–121.
119. Mouly A.M., Scala G. Di. Entorhinal cortex stimulation modulates amygdala and piriform cortex responses to olfactory bulb inputs in the rat // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 137, №. 4. – P.1131–1141
120. Novaes L.S., Shammah-Lagnado S. J. Projections from the anteroventral part of the medial amygdaloid nucleus in the rat // *Brain Res.* – 2011. – Vol.1421. – P. 30–43.
121. Oberlander J.G., Lin A.W., Man H.Y., Erskine M.S. AMPA receptors in the medial amygdala are critical for establishing a neuroendocrine memory in the female rat // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol.29, № 1. – P. 146–160.
122. Olmos J. de. The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric-silver method. // *Neurobiology of Amygdala* / Ed. B. Eleftheriou. N. Y.: Elsevier. – 1972. – P. 145–204.
123. Osterlund M., Kuiper G.G., Gustafsson J.A., Hund Y.L. Differential distribution and regulation of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA within the female rat brain // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 175–180.
124. Owman C., Blay P., Nilsson C., Lolait S.J. Cloning of human cDNA encoding a novel heptahelix receptor expressed in Burkitt's lymphoma and widely distributed in brain and peripheral tissues // *Biochem. Biophys Res Com.* – 1996. – Vol. 228. – P 285–292.
125. Pang Y., Dong J., Thomas P. Characterization, neurosteroid binding and brain distribution of human membrane progesterone receptors delta and epsilon (mPRdelta and mPREpsilon) and mPRdelta involvement in neurosteroid inhibition of apoptosis // *Endocrinol.* – 2013. – Vol. 154. – P. 283–295.
126. Pankevich D.E., Cherry J.A., Baum M.J. Accessory olfactory neural Fos responses to a conditioned environment are blocked in male mice by vomeronasal organ removal // *Physiol Behav.* – 2006. – Vol. 87, № 4. – P. 781–788.
127. Parvizi N., Ellendorff F. Gonadal steroid in the amygdala – differential effects of LH // *Brain Res.* – 1980. – Vol.195, № 2. – P. 363–372.
128. Pereno G.L., Balaszczuk V., Beltramo C.A. Detection of conspecific pheromones elicits fos expression in GABA and calcium-binding cells of the rat vomeronasal system-medial extended amygdala // *J Physiol Biochem.* – 2011. – Vol. 67, №. 1. – P. 71–85.
129. Perez S.E., Chen E.Y., Mufson E.J. Distribution of estrogen alpha and beta immunoreactive profiles in the postnatal rat brain // *Brain Res Dev Brain Res.* – 2003. – Vol. 145, № 1. – P. 117–139.
130. Perez-Acevedo N.L., Lathroum L., Jorge J.C. The neurosteroid 3alphaDIOL modulates place preference when infused in the basolateral amygdala according to sex – *Behav Neurosci.* – 2006. – Vol. 120, № 3. – P. 632–840.
131. Petersen S.L., Intlekofer K.A., Moura-Conlon P.J., Brawer D.N., Sans J.D., Lopez J.A. Novel progesterone receptors: neural localization and possible functions // *Front Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P.164–170.
132. Petrusis A. Chemosignals and hormones in the neural control of mammalian sexual behavior // *Front Neuroendocrin.* – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 255–267.
133. Pfau D.R., Hobbs N.J., Breedlove S.M., Jordan C.L. Sex and laterality differences in medial amygdala neurons and astrocytes of adult mice // *J Comp Neurol.* – 2016 Jan 18. doi: 10.1002/cne.23964.
134. Phillips A.G., Ahn S., Howland J.G. Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathway to motivated behavior // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2003. – Vol.27, № 6. – P. 543–554.
135. Pigache R.M. The anatomy of «paleocortex»: A critical review // *Adv. Anat., Embryol. and Cell Biol.* – 1970. – Vol. 43, № 6. – P. 1–62.
136. Piva F., Borrell J., Limonta P., Gavazzi G., Martini L. Role of the amygdala and the organum vasculosum laminal terminalis in the control of ovarian function in the female rat // *J Steroid Biochem.* – 1979. – Vol. 11. – P. 1007–1014.
137. Popescu A.T., Paré D. Synaptic interactions underlying synchronized inhibition in the basal amygdala: evidence for existence of two types of projection cells // *J. Neurophysiol.* – 2011. – Vol. 105, №. 2. – P.687–696.
138. Portillo W., Diaz N.F., Cabrera E.A., Fernandez-Guasti A., Paredes R. G. Comparative analysis of immunoreactive cells for androgen receptors and oestrogen receptors alpha in copulating and non-copulating male rats // *J Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 168–176.
139. Pro-Sistiaga P., Mohedano-Moriano A., Ubeda-Banon I., Del Mar Arroyo-Jimenez M., Marcos P., Artacho-Perula E., Crespo C., Insausti R., Martinez-Marcos A. Convergence of olfactory and vomeronasal projections in the rat basal telencephalon // *J Comp Neurol.* – 2007. – Vol. 504, № 4. – P. 346–362.
140. Prossnitz E.R., Arterburn J.B., Smith H.O., Oprea T.I., Sklar L.A., Harthaway H.J. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30 // *Annual Rev Physiol.* – 2008. – Vol. 70. – P. 165–190.
141. Rao B.N., Pal G.K., Pravati P. Effect of subcutaneous injection of estradiol on feeding and drinking behaviors and body weight in basolateral amygdaloid lesioned rats // *Ann Neurosci.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 139–144.
142. Rasakham K., McGillivray K.L., Liu-Chen L.Y. Sex differences in U50, 488H-induced phosphorylation of p44/42 mitogen-activated protein kinase in the guinea pig brain // *Neuroscience.* – 2012. – Vol. 223. – P. 447–456.
143. Rasia-Filho A.A., Dalpian F., Menezes I.C., Brusco J., Moreira J.E., Cohen R.S. Dendritic spines of the medial amygdala: density, share and subcellular modulation by sex steroids // *Histol. Histopathol.* – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 9850–9860.
144. Rasia-Filho A.A., dos Santos P., Gehlen G., Achaval M. Glial fibrillary acidic protein immunodetection and immunoreactivity in the anterior and posterior medial amygdala of male and female rats // *Brain Res Bull.* – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 67–75.
145. Rasia-Filho A.A., Fabian C., Rigoti K.M., Achaval M. Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the Golgi method // *Neurosci.* – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 839–847.
146. Relkin R. Relative efficiency of pinealectomy, hypothalamic and amygdaloid lesions in advancing puberty // *Endocrinology.* – 1971. – Vol. 88, № 2. – P. 415–418.
147. Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E.R. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 1625–1630.
148. Revankar C.M., Mitchell H.D., Field A.S., Burai R., Corona C., Ramesh C., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E. R. Synthetic estrogen derivatives demonstrate the functionality of intracellular GPR30 // *ACS Chem Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 536–544.
149. Rocha M.L., Mestriner R.G., Hermel E.E., Xavier L.L., Rasia-Filho A.A., Alchaval M. Neuronal somatic volume of posteroventral medial amygdala cells from males and across the estrous cycle of female rats // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 420, № 2. – P. 110–115.
150. Roselli C.E., Stormshak F. Ontogeny of cytochrome P450 aromatase mRNA expression in the developing sheep brain // *J Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 443–452.
151. Rowniak M. The amygdala in the guinea pig is sexually dimorphic – a morphometric study // *Brain Res.* – 2014. – Vol. 1524. – P. 44–53.
152. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala // *Neurobiol Aging.* – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 137–146.
153. Russell N.V., Ogaga-Mgbonyebi E.V., Habteab B., Dunigan A.I., Tesfay M.A., Clancy A.N. Sexual responses of the male rat medial preoptic area and medial amygdala to estrogen.

- II: Site specific effects of selective estrogenic drugs // *Horm Behav.* – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 58–66.
154. Sakamoto K., Wakabayashi Y., Yamamura T., Tanaka T., Takeuchi Y., Mori Y., Okamura H. A population of kisspeptin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus may be the central target of the male effect phenomenon in goats // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11: e81017.
155. Salazar I., Sanceyz-Quinteiro P., Cifuentes J.M. General organization of the perinatal and adult accessory olfactory bulb in mice // *Anat Rec Discov Mol Cell Evol Biol.* – 2006. – Vol. 288, № 9. – P. 1009–1025.
156. Saldanha C.J., Walters B.J., Fraley G.S. Neurons that co-localize aromatase – and kisspeptin-like immunoreactivity may regulate the HPG axis of the Mallard drake (*Anas platyrhynchos*) // *Gen Comp Endocrinol.* – 2010. – Vol. 166, № 3. – P. 606–613.
157. Samuelson C.L., Meredith M. Categorization of biologically relevant chemical signals in the amygdala // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1263. – P. 33–42.
158. Sandhu K.V., Lang D., Muller B., Nullmeier S., Yanagawa Y., Schwegler H., Stork O. Glutamic acid decarboxylase 67 haplodeficiency impairs social behavior in mice // *Genes Brain Behav.* – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 439–450.
159. Sano K., Tsuda M. C., Musatov S., Sakamoto T., Ogawa S. Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor α in the medial amygdala, medial preoptic area and ventromedial nucleus of the hypothalamus on sexual and aggressive behavior of male mice // *Eur J Neurosci.* – 2013. – Vol. 37, № 8. – P. 1308–1319.
160. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Efferent connections of the nucleus of the lateral olfactory tract in the rat // *J Comp Neurol.* – 2004. – Vol. 471, № 3. – P. 314–332.
161. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Afferent connections of the amygdalopiriform transition area in the rat // *J Comp Neurol.* – 2005. – Vol. 489, № 3. – P. 349–371.
162. Segovia S., Garcia-Falgueras A., Carrillo B., Collado P., Pinos H., Perez-Laso C., Vinader-Caerols C., Beyer C., Guillamon A. Sexual dimorphism in the vomeronasal system of the rabbit // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1102, № 1. – P. 52–62.
163. Sevelinges Y., Gervais R., Messaoudi B., Granjon L., Mouly A.M. Olfactory fear conditioning induces field potential potentiation in rat olfactory cortex and amygdala // *Learn Mem.* – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 761–769.
164. Sheridan P.J., Sar M., Stumpf W.E. Autoradiographic localization of 3H- estradiol or its metabolites in the central nervous system of the developing rat // *Endocrinol.* – 1974. – Vol. 94, № 5. – P. 1386–1390.
165. Shima N., Yamaguchi Y., Yuri K. Distribution of estrogen receptor beta mRNA-containing cells in ovariectomized and estrogen-treated female rat brain // *Anat Sci Int.* – 2003. – Vol. 78, № 2. – P. 85–97.
166. Shinoda K., Nagano M., Osawa Y. Neuronal aromatase expression in preoptic, strial and amygdaloid regions during late prenatal and early postnatal development in the rat // *J Comp Neurol.* – 1994. – Vol. 343, № 1. – P. 113–129.
167. Spary E.J., Chapman S.E., Sinfield J.K. Novel G protein-coupled oestrogen receptor GPR30 shows changes in mRNA expression in the rat brain over the oestrogen cycle // *Neurosignals.* – 2013. – Vol. 21, № 1–2. – P. 14–27.
168. Stanic D., Dubois S., Chua H.K., Tonge B., Rinehart N., Horne M.K., Boon W.C. Characterization of aromatase expression in the adult male and female mouse brain. I. Coexistence with oestrogen receptors α and β , and androgen receptors // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – pp. 90454.
169. Stefanova N. Gamma-aminobutyric acid-immunoreactive neurons in the amygdala of the rat – sex differences and effect of early postnatal castration // *Neurosci Lett.* – 1998. – Vol. 255, № 3. – P. 175–177.
170. Swanson L.W., and Petrovich G.D. What is the amygdala // *Trends Neurosci.* – 1998. – Vol. 21. – P. 323–331.
171. Takahashi L.K. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear // *Front Behav Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 72–78.
172. Thomas P., Pang Y. Membrane progesterone receptors: evidence for neuroprotective, neurosteroid signaling and neuroendocrine functions in neuronal cells // *Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 162–171.
173. Tian Z., Wang Y., Zhang N., Guo Y.Y., Feng B., Liu S.B., Zhao M.G. Estrogen receptor GPR30 exerts anxiolytic effects by maintaining the balance between GABAergic and glutamatergic transmission in the basolateral amygdala of ovariectomized mice after stress // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, №10. – P. 2218–2233.
174. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M., Sundstrom-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain. A systematic review // *Psychoneuroendocrin.* – 2014. – Vol.50. – P. 28–52.
175. Turner B.H., Herkenham M. Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing // *J Comp Neurol.* – 1991. – Vol. 313, № 2. – P. 295–325
176. Veening J.G., Coolen L.M. Neuronal mechanisms of sexual behavior in the male rat: emphasis on ejaculation-related circuits // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2014. – Vol. 121. – P. 170–183.
177. Vinader-Caerols C., Collado P., Segovia S., Guillamon A. Estradiol masculinizes the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in the rat // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 53, № 3. – P. 269–273.
178. Xing L., Esau C., Trudeau V. L. Direct Regulation of Aromatase B Expression by 17 β -Estradiol and Dopamine D1 Receptor Agonist in Adult Radial Glial Cells // *Front. Neurosci.*, 12 January 2016. – <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2015.00504>.
179. Wang Z. Species differences in the vasopressin-immunoreactive pathways in the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in prairie voles (*Microtus ochrogaster*) and meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) // *Behav Neurosci.* – 1995. – Vol. 109, № 2. – P. 305–311.
180. Wang Z., Bullock N.A., De Vries G.J. Sexual differentiation of vasopressin projections of the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in rats. // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132, № 6. – P. 2299–2306.
181. Wang Z., De Vries G.J. Androgen and estrogen effects on vasopressin messenger RNA expression in the medial amygdaloid nucleus in male and female rats. // *J Neuroendocrinol.* – 1995. – Vol. 7, № 11. – P. 827–831.
182. Weathington J.M., Puhly C., Hamki A., Strahan J. A., Cooke B. M. Sexually dimorphic patterns of neural activity in response to juvenile social subjugation // *Behav Brain Res.* – 2013. – Vol. 256. – P.464–471.
183. Westberry J., Meredith M. The influence of chemosensory input and gonadotropin releasing hormone on mating behavior circuits in male hamsters // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 974, № 1–2. – P. 1–16.
184. Williams M.A., Turchan J., Lu Y. Protection of human cerebral neurons from neurodegenerative insults by gene delivery of soluble tumor necrosis factor p75 receptor // *Exp. Brain Res.* – 2005. – Vol. 165, № 9. – P. 383–391.
185. Yamada T., Green M. The effect of basolateral ablation of the amygdala on endocrine function in the rat // *Endocrinology.* – 1960 – Vol. 66, № 4. – P. 565–574.
186. Yamaguchi N., Yuri K. Changes in oestrogen receptor – β mRNA expression in male rat brain with age // *J Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 310–318.
187. Yokosuka M., Okamura H., Hayashi S. Postnatal development and sex difference in neurons containing estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the preoptic brain, the diencephalon and the amygdala in the rat // *J Comp Neurol.* – 1997. – Vol. 389, № 1. – P. 81–93.

УДК 616-007.15

МИГРИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ МЕДУЛЛЯРНОГО ЗАЧАТКА НАДПОЧЕЧНИКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПОВРЕЖДАЮЩИЙ АГЕНТ И ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ

¹Берников С.Ю., ²Захаров В.Б.

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Проведен хронологический анализ ключевых моментов внутриутробного развития плода и плаценты для выявления наиболее значимых событий и возможных триггерных факторов для возникновения преэклампсии и эклампсии. При подробном рассмотрении результатов патологоанатомических исследований как мертворожденных плодов, так и умерших новорожденных от женщин, беременность которых осложнялась преэклампсией и эклампсией, был выявлен очень любопытный факт. Вне зависимости от срока внутриутробного развития или срока постнатального периода в таких случаях неизменно отмечался заметный дефицит массы надпочечников (гипоплазия надпочечников). В результате подробного анализа становления дефинитивной организации внутренних органов плода, в совокупности с собственными патологоанатомическими данными, можно предположить, что повреждающим агентом и пусковым механизмом в развитии преэклампсии и эклампсии с большой долей вероятности могут быть мигрирующие клетки медуллярного зачатка надпочечников.

Ключевые слова: мигрирующие клетки медуллярного зачатка надпочечников, плацента, эклампсия, мозговое вещество надпочечников плода, преэклампсия

MIGRATING CELLS OF MEDULLAR ADRENAL SPROUT AS A POSSIBLE DAMAGING AGENT AND STARTING MECHANISM IN DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSY AND ECLAMPSY

¹Bernikov S.Y., ²Zakharov V.B.

¹Children city clinical hospital of Z.A. Bashlyayeva of Moscow department of healthcare, Moscow;

²Russian national research medical university of N.I. Pirogov of Ministry of healthcare of Russian Federation, Moscow

Chronological analysis of key moments of intrauterine embryo and placenta development has been carried out in order to reveal the most significant and possible trigger factors for emergence of pre-eclampsy and eclampsy. During a detailed examination of pathoanatomical study of stillborn embryos as well as deceased infants of women, whose pregnancy was complicated by pre-eclampsy or eclampsy, a curious fact was revealed. Regardless of intrauterine development term of term of postnatal period for such cases one characteristic was typical – a visible deficit of adrenal mass (hypoplasia of adrenal glands). As a result of analyzing formation of definite organization of internal embryo organs in combination with pathoanatomical data, we can suppose that a damaging agent and triggering mechanism in development of pre-eclampsy and eclampsy are most likely migrating cells of medullar adrenal sprout.

Keywords: migrating cells of medullar adrenal sprout, pre-eclampsy, eclampsy, brain substance of embryo adrenal glands, placenta

Преэклампсия и эклампсия являются в высшей степени важной проблемой в акушерской науке и практике. Однако, до сих пор этиология и патогенез таких состояний не ясны. В настоящее время существует достаточно много различных теорий и взглядов на этот вопрос. Так, еще в 1935 году Лина Соломоновна Штерн рассматривала развитие эклампсии в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера плода и как следствие проникновение плодовых нейроспецифических белков (НСБ) в кровяное русло материнского организма с образованием иммунных комплексов и повреждением эндотелия сосудов матери. Отдельные положения этой теории

имеют подтверждения во многих клинических исследованиях. Так как ярким клиническим симптомом эклампсии являются судороги, особое внимание было уделено изучению центральной нервной системы. В результате масштабных исследований выявлено, что как в сыворотке крови беременных с эклампсией, так и у рожденных ими детей достоверно повышены нейроспецифические белки [11]. Данный неоспоримый факт усилил позиции этой теории, однако другие положения не выдерживают критики с морфологической точки зрения развития плода и плаценты. Другие авторы связывают развитие эклампсии с действием неких полифункциональных токсических ве-

ществ, в качестве которых могут выступать продукты метаболизма фето-плацентарного комплекса [3]. Третья группа исследователей связывает возможное развитие эклампсии с нарушением инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки [5]. В общей сложности существует более тридцати теорий возникновения эклампсии, среди которых выделяют и генетические факторы (дефекты генов: 7q36, – eNOS, 7q23-ACE, HLA, AT2P1, C677T- полиморфизм).

Несмотря на результаты многочисленных фундаментальных исследований, вопрос о триггерных факторах развития преэклампсии и эклампсии остается открытым. Например, почему ранее 22 недели гестации преэклампсия не развивается? Для ответа на этот вопрос мы подвергли тщательному анализу все ключевые моменты гистологического развития тканей и органов плода и плаценты как на этом сроке, так и предшествующему ему.

Сравнительная оценка внутриутробного развития центральной нервной системы и гематоэнцефалического барьера, в совокупности с собственными патологоанатомическими данными не показала убедительных ключевых событий для возникновения преэклампсии на сроке 22 недель. Дифференцировка центральной и периферической нервной системы уже к 10 неделе достигает такого структурного уровня, что предплод (с 57 по 70-е сутки) в отличие от эмбриона может проявлять координированные моторные реакции на эндо- и экзогенные воздействия, а к 25 неделе внутриутробного развития кора полушарий приобретает строение сходное с мозгом взрослого человека [6].

При физиологическом течении беременности на 17–20 неделе гестации идет вторая волна инвазии цитотрофобласта, в результате которой объем маточно-плацентарного кровотока увеличивается в 6 раз (до 300 мл/мин). Основным типом ворсин в это время являются промежуточные незрелые ворсины с типичными стромальными каналами, а эпителиально-капиллярная дистанция на сроке 20 недель составляет в среднем 22,4 мкм. Особое внимание следует обратить на то, что клетки Кашенко-Гофбауэра, демонстрируют в это время явные черты атрофии и дегенерации ядер и органелл цитоплазмы. Это связывают с завершением клеточного цикла популяцией клеток, возникших с первичными капиллярами из мезенхимальных клеточных стромы ранних ворсин [6]. Так как клетки Кашенко-Гофбауэра выполняют роль макрофагов и вместе со стромальными каналами составляют своеобразный функциональный аналог лимфатической системы, то находясь на данном сроке гестации в фазе

истощения, возникает явное снижение способности плаценты к утилизации чужеродных агентов.

Немаловажной особенностью углеводного обмена во внутриутробном периоде у эмбриона и плода является превалирование активности ферментов анаэробного гликолиза, как более филогенетически раннего пути распада углеводов [4]. Обусловлено это тем, что насыщение кислородом крови плода находится на минимальном уровне, а поступающий в межворсинчатое пространство кислород в значительной мере поглощается самой плацентой [9]. Интенсивная оксигенация головного мозга и тканей плода начинается только с развитием синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах, которые становятся наиболее многочисленными после 32 недели развития.

Таким образом, учитывая особенности метаболизма плода на разных сроках гестации, представляются сомнительными выводы авторов, акцентирующих внимание на ранней гипоксии плода, как наиболее значимому фактору, под воздействием которого происходит гибель нейронов головного мозга и выход НСБ в кровеносное русло.

При патологоанатомических исследованиях плодов и новорожденных от женщин, беременность которых сопровождалась преэклампсией и эклампсией, в головном мозге ни в одном случае не обнаружено гибели нейронов, и более того, гистоархитектоника соответствовала возрастной норме. Морфологические изменения плаценты в подобных случаях соответствовали хорошо описанному в литературе ранее – это и уменьшение массы плаценты, и нарушение созревания виллезного дерева. Во всех случаях наблюдалось повреждение ворсин, хроническая плацентарная гипертензия I-II стадии с выраженным нарушением маточно-плацентарного кровообращения (множественные крупные инфаркты различной степени давности).

Особенно интересным нам показался тот факт, что у всех плодов и новорожденных, от женщин с преэклампсией и эклампсией, вне зависимости от срока гестации, мертворождения или срока жизни, неизменно отмечался заметный дефицит массы надпочечников (гипоплазия надпочечников).

Становление дефинитивной организации мозговых клеток надпочечников очень растянутый во времени процесс как для отдельной клетки, так и особенно для всей их популяции. Начиная с 16 недели и до рождения в надпочечнике человека наряду с почти зрелыми хромоаффинными клетками можно встретить малодифференцированные элементы, а также клетки на разных промежуточных этапах дифференцировки.

Эмбриональным источником мигрирующих клеток медуллярного зачатка надпочечников является нейроэктодерма. Затем предшественники мозгового вещества обнаруживаются в нервном гребне, после чего переселяются в ганглионарную пластинку. Это очень мелкие клетки (6–7 мкм), по своей организации выглядят довольно однородными, с высоким содержанием нуклеопротеидов [2, 1, 14], значительным количеством рибосом [2, 14] и отсутствием реакции на хром. К началу вставания элементов мозгового вещества в интерреналовое тело можно выделить три типа клеток: симпатогонии, симпатобласты и хромаффинобласты. Однако такое обозначение клеточных форм признается не всеми авторами. Так Н.А. Смиттен (1972), предприняв тщательный цитологический анализ состава мигрирующих клеток медуллярного зачатка, пришла к выводу, что в качестве исходной «стволовой» клетки данной популяции можно выделять так называемую недифференцированную клетку нейрального зачатка, которая дает два ростка – нейробластический (источник симпатических нервов) и спонгиобластический – в составе, которого глиальные и хромаффиновые клетки. Процесс миграции и внедрения элементов мозгового вещества продолжается вплоть до момента рождения. Клетки активно мигрируют к периферии закладки надпочечника и внедряются в формирующееся корковое вещество надпочечника. Характер вставания симпатогоний и хромаффинобластов различен. Первые активно продвигаются по ходу трабекул корковой ткани, раздвигая интерреналовые клетки, а хромаффинобласты могут использовать для своего продвижения русло коры. Внедряющиеся мелкие группы клеток называют мозговыми шарами, хотя они и не всегда имеют шаровидную форму. Темные мозговые шары устремляются к центру закладки надпочечника. В секреторных гранулах эндокриноцитов уже на 8 неделе внутриутробного развития выявляется норадреналин, а способность к метилированию и появлению адреналина обнаруживается на 16 неделе [8].

Обращает на себя внимание то, что, достигнув центральной вены надпочечника на 20–22 неделе, мигрирующие клетки медуллярного зачатка надпочечников не столько выселяются и скапливаются вокруг нее, сколько уходят с током крови из органа и разносятся по организму плода [2]. Известно, что к моменту рождения значительная часть клеток находится в процессе миграции. Мозговое вещество интенсивно увеличивается за счет размножения клеток

до семилетнего возраста, а полное его развитие завершается к 15 годам жизни.

При проведении иммуногистохимических исследований на экспрессию Хромогранина А (СgА) при 1000 кратном увеличении в надпочечнике плода и в плаценте были обнаружены морфологически идентичные клетки практически лишенные цитоплазмы с множественными мелкими гранулами. Такие клетки были обнаружены в стромальных каналах ворсин, среди синцитиотрофобласта и синцитиальных почек, в составе некоторых свободных симпластов, а так же свободно лежащие в межворсинчатом пространстве. Интересным оказался тот факт, что в большинстве ворсин, где в составе синцитиотрофобласта присутствовали такие элементы, наблюдалось повреждение ворсин.

По данным ряда авторов количество синцитиальных почек увеличивается при преэклампсии [15, 16], а морфометрические исследования свидетельствуют и об увеличении их диаметра, в отличие от синцитиальных почек в плацентах при неосложненном течении беременности [16]. Известно, что свободные симпласты уходят в венозную систему матки. По современным представлениям образование свободных симпластов процесс естественный и физиологический. В течение суток в легкие беременной попадает около 100000–150000 свободных симпластов [7], где они разрушаются, высвобождая эмбриональную ядерную ДНК, которая поступает в кровотоки матери [7, 12, 13].

Еще одним важным наблюдением оказалось достоверно более высокое содержание катехоламинов в плацентах женщин с преэклампсией, а величина артериальной гипертензии коррелирует со степенью тяжести преэклампсии и с изменением концентрации катехоламинов в структурах плаценты [10].

Таким образом, хронологический анализ событий, связанных с развитием мозгового вещества надпочечников позволяет предположить, что повреждающим агентом и пусковым механизмом в развитии преэклампсии и эклампсии с большой долей вероятности могут быть мигрирующие клетки медуллярного зачатка надпочечников.

Список литературы

1. Артишевский А.А. К вопросу о морфологии и гистохимии надпочечных желез человека в эмбриогенезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1964.
2. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. – М.: Медицина, 1976. – 416 с.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.

4. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: руководство для врачей в 2 т. / под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – Т.1 – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.
5. Кветной И.М., Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Колобов А.В. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 96 с.
6. Под ред. Милованова А.П., Савельева С.В. Внутритрубно развитие человека: руководство для врачей. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448с.
8. Пекарский М.И., Захаров В.Б. Общая и возрастная гистология человека: Этюды. – М.: Экон-информ, 2014. – 243 с.
9. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
10. Смирнова Т.Л., Драндров Г.Л., Сергеева В.Е. Содержание катехоламинов в структурах плаценты у женщин с плацентарной недостаточностью и гестозом // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С.425-429.
11. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.
12. Burton G.J., Jones C.J. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta, *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009, no.48 (1), pp.28–37.
13. Burton G.J. Deportation of syncytial sprouts from the term human placenta // *Placenta*, 2011, no. 32(1), pp.96–98.
14. Hervonen A. Development of catecholaminestoring cells in human fetal paraganglia and adrenal medulla. A histochemical and electron microscopic study, *Acta Physiol.*, 1971, Suppl., no. 367, p. 94.
15. Rajakumar A., Cerdeira A.S., Rana S., Zsengeller Z., Edmunds L., Jeyabalan A., Hubel C.A., Stillman I.E., Parikh S.M., Karumanchi S.A. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia, *Hypertension*, 2012. no. 59(2), pp.56-64.
16. Sankar K.D., Bhanu P.S., Kiran S., Ramakrishna B.A., Shanthi V. Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study, *Anat Cell Biol.*, 2012, no.45(2), pp.86-91.

УДК 61:575: 617.735

ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА СЕТЧАТКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ VEGF

Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Комова О.Ю., Филиппова Э.В., Горемыкина Н.Б.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: n.gavrilova@mail.ru

Макулярный отек в результате нарушения проницаемости гематоретинального барьера достаточно часто является причиной слабости зрения и потери зрения при такой патологии сетчатки как диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и окклюзия вен сетчатки. В нарушении гематоретинального барьера при каждой из данных патологий важную роль играет васкулоэндотелиальный фактор роста. Проведен анализ изменений транскриптома сетчатки у мышей линии C57BL/6J при интравитреальном введении VEGF₁₆₅. Выявлены гены, уровень экспрессии которых достоверно ($p < 0,01$) изменился – гены мембранных белков плотного контакта и молекул межклеточной адгезии, гены участвующие в регуляции неоангиогенеза, структурных клеточных функций, процессов клеточной пролиферации, транскрипции, дифференциации, трансмембранного переноса белков и микроэлементов, сигналинга, синаптической передачи другие.

Ключевые слова: сетчатка, гематоретинальный барьер, эндотелиальный фактор роста, экспрессия генов

CHANGES IN EXPERIMENTAL RETINA TRANSCRIPTOME WHEN THE INTRAVITREAL VEGF

Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Komova O.Y., Filippova E.V., Goremykina N.B.

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: n.gavrilova@mail.ru

Macular edema as a result of violation of the permeability of blood-retinal barrier quite often the cause of low vision and blindness in such a retinal pathology as diabetic retinopathy, wet form of age-related macular degeneration and retinal vein occlusion. In violation of the blood-retinal barrier at each of these pathologies play an important role vaskuloendotelialny growth factor. The analysis of changes in the retina transcriptome in C57BL / 6J mice line with intravitreal injection of VEGF₁₆₅. Identified genes whose expression level was significantly ($p < 0,01$) changed – the genes of membrane proteins close contact and intercellular adhesion molecules, genes involved in the regulation of neoangiogenesis, structural cellular function, cell proliferation, transcription, differentiation, transmembrane transport protein and trace elements, signaling, synaptic transmission processes and other.

Keywords: retina, blood-retinal barrier, endothelial growth factor, gene expression

Макулярный отек в результате нарушения проницаемости гематоретинального барьера достаточно часто является причиной слабости зрения и потери зрения у лиц преимущественно трудоспособного возраста при такой патологии сетчатки как диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и окклюзия вен сетчатки.

В нарушении гематоретинального барьера при каждой из данных патологий важную роль играет васкулоэндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor – VEGF) [21; 23; 45; 56; 65]. Современный уровень развития технологий позволяет на сегодняшний день проводить изучение молекулярно-генетических основ формирования патологии и идентифицировать ключевые регуляторные механизмы, участвующие в наступлении эффектов от проводимого лечения. Изучение молекулярных механизмов влияния VEGF на сетчатку позволит получить дополнительное представление не только о механизмах развития патологии, связанной с этим фактором,

но и механизмах проведения лечения (анти VEGF – терапия, лазеркоагуляция) и повышения его эффективности, поможет идентифицировать гены для разработки будущих терапевтических стратегий.

Цель – исследовать изменения экспрессии генов в сетчатке при интравитреальном введении VEGF в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Работу проводили на 4–5 недельных самцах мышей линии C57BL/6J.

Результаты исследования генотипа мыши свидетельствуют, что 80% генов этого животного и человека идентичны и 99% генов очень похожи, длина генетического кода мыши меньше, чем человека всего лишь на 14% [16]. В связи с этим лабораторные мыши являются основной моделью для проведения биомедицинских исследований. При проведении исследований руководствовались требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико – биологических исследований с использованием животных». Все процедуры выполняли в соответствии с международными правилами обращения с животными (National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH Publications No. 80023, 1996).

Под общим наркозом (внутрибрюшинная инъекция кетамина 100 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг) с помощью шприца Hamilton было произведено интравитреальное введение рекомбинантного VEGF₁₆₅ (R & D Systems) 50 нг/мл в 2 мкл фосфатно-солевого буферного раствора PBS (6 глаз), в контрольные глаза вводили PBS (6 глаз). Установлено, что через 24 часа после интравитреального введения 50 нг/мл VEGF животным сосудистая проницаемость увеличивается более, чем в 3 раза [41; 53; 62; 76].

Через сутки после введения VEGF выделенные образцы тканей (нейроэпителий, пигментный эпителий) были переданы для транскрипционного анализа в ЗАО «Геноаналитика» (Москва).

Суммарную РНК из выделенных образцов тканей экстрагировали с помощью реагента TRIzol (Invitrogen Life Technologies, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Количество полученной общей РНК оценивали с использованием спектрофотометра NanoDrop (NanoDrop Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Качество РНК проверяли с помощью чипа Agilent Total RNA Nano 6000 (Agilent Technologies, США). По 400 нг общей РНК каждого образца амплифицировали с помощью Illumina® TotalPrep™ RNA Amplification Kit (Ambion, США). Амплифицированную РНК гибридовали с MouseRef-8 v2.0 Expression BeadChips (Illumina) в соответствии с протоколом Illumina. Анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения GenomeStudio (Illumina, США), модуля экспрессии генов. Для интерпретации результатов транскрипционного анализа использовали транскрипты с параметром Detection_Pval < 0,01. Результаты считались значимыми при p < 0,01.

Результаты исследования и их обсуждение

Регуляция экспрессии генов мембранных белков плотного контакта

Выявлено снижение экспрессии генов мембранных белков плотного контакта Ocln и Cldn -1, -2, -3, -5, -10, -11 и 19, которые экспрессируются в эндотелии сосудов сетчатки и пигментном эпителии и обеспечивают их барьерные функции [33; 42].

В предыдущих экспериментальных работах было установлено, что в эндотелии сосудов сетчатки снижается экспрессия окклюдина и клаудинов -1 и -3 при использовании VEGF и при экспериментальном аутоиммунном ретините [18; 19; 75]. На модели кислород-индуцированной ретинопатии, наоборот, было выявлено, что экспрессия клаудинов -1, -2 и -5 увеличивается и полученный результат авторы связывают с формированием неоваскуляризации [39]. На культуре фетальных клеток пигментного эпителия было установлено, что VEGF на экспрессию Cldn -3, -10 и 19 существенно не влияет [44]. При культивировании клеток пигментного эпителия в условиях высокой концентрации глюкозы и гипоксии снижается экспрессия окклюдина и клаудина-1 [70]. Полученные нами данные могут свидетельствовать о снижении экспрессии

генов мембранных белков плотного контакта, как в эндотелии сосудов сетчатки, так и в пигментном эпителии.

Снизилась экспрессия гена Ppar2b (Lpp3), который относится к мембранным гликопротеинам и отвечает за межклеточную адгезию эндотелиальных клеток. Установлено, что при инактивации LPP3 в эндотелии сосудов сосудистая проницаемость увеличивается в 2 раза [43].

Снизилась экспрессия генов Ndst1, кодирующего гепарансульфат и Hs3st3a1, отвечающего за биосинтез гепарансульфата – одного из компонентов эндотелиального гликокаликса, поддерживающего функции сосудистой стенки.

В 8 раз увеличилась экспрессия гранулярного мембранного белка – гликопротеина 2 (Gp2), который активирует эндотелиальные клетки и снижает функции эндотелиального барьера.

Регуляция экспрессии генов молекул межклеточной адгезии

Увеличилась экспрессия молекул межклеточной адгезии Icam-1 и 2 в 2,1 и 5,2 раза, Vcam-1 в 3,2 раза, CD44 в 6 раз и хемокина – Cx3cl1 в 3,2 раза, что свидетельствует об усилении процессов межклеточных взаимодействий и клеточной адгезии. Роль молекулы CX3C, принадлежащей к подсемейству хемокинов в формировании сосудистой патологии сетчатки меньше всего изучена, в связи с этим приводим данные только по данной молекуле. Установлено, что CX3CL1 стимулирует неоангиогенез у мышей с кислород-индуцированной ретинопатией, уровень его содержания увеличивается у пациентов в стекловидном теле при пролиферативной диабетической ретинопатии [78], у мышей с экспериментальным диабетом увеличивается уровень его экспрессии в сетчатке [54].

Экспрессия гена St3gal6, который играет ключевую роль в синтезе сиалил-лиганда клеточной адгезии E – селектина, выполняющего важную роль в инициации связывания лейкоцитов с эндотелием снизилась.

Регуляция неоангиогенеза

Увеличилась экспрессия генов Rhbdf1 в 1,5 раза и Psen2 – в 325 раз. Rhbdf1 принадлежит к семейству сериновых протеиназ (ромбонидов), расщепляющих белки, аналогичные эпидермальному фактору роста и в связи с этим обладает антиангиогенными свойствами. Psen2 – пресенилин-2 относится к семейству аспаргатных протеиназ, расщепляющих внутримембранные рецепторные белки I типа и тоже обладает антиангиогенными свойствами, участвуя в реализации

эффектов Notch сигнального пути, блокирующего ангиогенез. Установлено, что при повышении активности Notch сигнального пути формирование лазер-индуцированной хориоидальной неоваскуляризации блокируется и, наоборот, при его ингибировании активируется [7]. На модели кислород-индуцированной ретинопатии установлено, что в сетчатке увеличивается уровень экспрессии Psen2 [38] и Rhbdf1 [29].

Увеличилась экспрессия Tsp1 в 1,2 раза. Тромбоспондин-1 – белок внеклеточного матрикса, ингибирует эндотелиальную клеточную пролиферацию, миграцию и ангиогенез. На модели кислород-индуцированной ретинопатии было установлено, что в период активного формирования неоваскуляризации в эндотелии ретинальных сосудов экспрессия TSP-1 увеличивается; при дополнительной VEGF стимуляции наблюдается сначала снижение его экспрессии, затем наоборот, увеличение в 3 раза по принципу отрицательной обратной связи [64].

Повысилась экспрессия гена Igfbp4 – ИФР – связывающего белка, типа 4 в 1,24 раза. Igfbp4, образует комплекс с инсулиноподобным фактором роста 1 и не позволяет ему связаться с «родными» рецепторами на клетках-мишенях, блокируя тем самым его эффект – стимулировать неоваскуляризации. На экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии различными авторами было выявлено увеличение экспрессии в сетчатке различных типов ИФР – связывающих белков. Одни авторы выявили увеличение экспрессии Igfbp2, Igfbp4 и Igfbp5 на фоне низкой экспрессии Igfbp3 и Igfbp6 [71], другие – увеличение экспрессии Igfbp3 более чем в 5 раз в областях формирования неоваскуляризации [35]. У пациентов с непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатией в стекловидном теле выявлено увеличение концентрации Igfbp2 и Igfbp3 в 1,5 и 13 раз, соответственно [40; 46; 60].

Снизилась экспрессия гена Irs2, кодирующего субстрат инсулинового рецептора 2 и участвующего в реализации физиологических функций инсулина и факторов роста [74].

Снизилась экспрессия Egr1, участвующего в передаче сигналов VEGF-A/VEGFR2 и регуляции пролиферативных процессов в эндотелии, при его блокаде, с использованием NAB2, VEGF-индуцированная экспрессия генов в эндотелиальных клетках снижается и ангиогенез ингибируется [37; 52].

Увеличилась экспрессия уридин-фосфоорилазы 1 (Upp1) в 2,6 раза. Уридин-фосфоорилаза входит в состав класса пиримидиновых нуклеозидфосфоорилаз, катализирует реакцию расщепления гликозидной связи

в уридине и обладает выраженными проангиогенными свойствами. Установлено, что в результате блокады уридин – фосфоорилазы блокируется лазериндуцированная хориоидальная неоваскуляризация [77].

Регуляция структурных клеточных функций

Повысилась экспрессия 7 генов из семейства промежуточных цитоскелетных филаментов (Krt 17 – в 4,8, Krt 19, Krt 13, Krt 23, Krt 15, Krt 14 и Krt 6b, соответственно, в 3,0 -2,7– 2,5– 2,3– 2,2 и 1,5 раза). Промежуточные филаменты играют важную роль в поддержании структурной целостности внутренних слоев сетчатки, особенно клеток Мюллера. При аргон-лазерной коагуляции сетчатки в ганглиозном слое и слое нервных волокон было выявлено повышение уровня экспрессии Krt 1–12 [13]. В сетчатке крыс OXYS (преждевременно стареющие крысы) в возрасте 3 месяцев экспрессия Krt 1–12, наоборот снижается, что с точки зрения автора свидетельствует о нарушении взаимодействий между клетками и внеклеточным матриксом [4].

В 3,1 раза повысился уровень экспрессии муцина 1 (Muc1) – трансмембранного гликопротеина, входящего в состав волокон клеток Мюллера, формирующих наружную и внутреннюю пограничные мембраны и выполняющего функции клеточного протектора [67].

Увеличилась экспрессия гена ядерной ламина (фибрилярный белок) (Lmna), также обеспечивающего структурную функцию.

Экспрессия кальпаина 1 (Capn1) увеличилась в 1,75 раза, установлена его связь с нейродегенеративными процессами и пигментным ретинитом. Кальпаины – Ca²⁺-зависимые цистеиновые протеиназы, осуществляют деградацию белков, являющихся компонентами цитоскелета [4]. Содержатся в нервной ткани в двух формах – растворимой и мембраносвязанной, которая преимущественно ассоциирована с миелином и обнаруживается в синаптических мембранах, расщепляет большинство белков цитоскелета и нейрофиламентов, белки микротрубочек, основной белок миелина, глиальный фибриллярный кислый белок, тубулин, спектрин и миофибрилярные белки.

Экспрессия белков – кристаллинов – Cryga, Crygc, Crygn, Crygf и Cryge, относящихся к группе структурных генов. Функция кристаллинов заключается в защите белков от неправильного сворачивания и агрегации, т.е. они являются шаперонами. На экспериментальных моделях глаукомы было выявлено наличие снижения экспрессии белков-кристаллинов в сетчатке [8; 47; 61],

в сетчатке крыс OXYS экспрессия кристаллинов Crygb, Crygs, Cryab, Cryba2 и Crygd снижается в 10 раз [4]. На моделях животных при лазерной коагуляции сетчатки, повреждении зрительного нерва и стрептозотоциновом диабете выявлено, наоборот повышение экспрессии кристаллинов [13; 28; 51; 72]. Xi J. с соавт. [73] и Templeton J.P. с соавт. [66] считают, что интерпретировать различия в экспрессии кристаллина в сетчатке следует с осторожностью, так как они значительно варьируются и зависят от инициирующего стимула.

Регуляция процессов клеточной пролиферации транскрипции (построение РНК по комплементарной ДНК) и дифференциации

В обеспечении скоординированного баланса между процессами клеточной пролиферации и дифференциации важную роль играет Hippo – киназный сигнальный путь, одним из компонентов которого является Sav1 (гомолог Салвадор 1, известный также как WW45), находящийся, как и большинство других компонентов этого пути в «спящем» состоянии во взрослом организме. Hippo – киназный сигнальный путь играет решающую роль в процессе ретиногенеза – при активации пролонгирует пролиферацию клеток – предшественников, при дезактивации блокирует [12]. Однако есть данные, что Sav1 может инициировать процесс пролиферации взрослых кардиомиоцитов и усиливать регенерацию кардиомиоцитов после инфаркта миокарда [26; 27]. В нашем случае экспрессия Sav1 снизилась.

Снизилась экспрессия генов супрессоров клеточной пролиферации – некдина (Ndn) и фосфатидилинозитола – 5 -фосфата – 4 – киназы (Pip4k2f) и гена супрессора клеточного деления – Fnip1. Увеличилась экспрессия ингибитора орнитин декарбоксилазы (Oaz1), блокирующего синтез полиаминов, ингибирующего процессы клеточной пролиферации и роста [49] в 1,9 раза.

В 2,1 раза увеличилась экспрессия лизоцима (Lyzs), обычно находящегося в «спящем» состоянии [59], и в 2 раза экспрессия гена активатора транскрипции – фактора Hes1 (Hes1), экспрессируемого обычно в клетках – предшественниках и участвующего в регуляции морфогенеза сетчатки, клеточного цикла и клеточной дифференцировки [22].

Снизилась экспрессия генов активаторов транскрипции – Atmin и Lbh – гена, кодирующего ЛВН транскрипционный активатор и являющегося регулятором дифференциации фоторецепторов через Otx2 [34] и гена спектрина – бета 1 (Spnb1), участвующего

в регуляции процессов транскрипции и дифференциации. В отличие от полученных нами данных, на модели кислород-индуцированной ретинопатии было выявлено, что экспрессия гена Spnb1 в сетчатке увеличивается [29].

Снизилась экспрессия Prox1 – транскрипционного фактора, индуцирующего пролиферацию и дифференцировку биполярных, амакринных и горизонтальных клеток сетчатки в период внутриутробного развития. Снизилась экспрессия гена Egr1, который помимо регуляции пролиферативных процессов в эндотелии, являясь транскрипционным фактором, играет важную роль в нейрональной активности и пластичности [31]. Повышение уровня его экспрессии в сетчатке, выявленное на стрептозотоциновой модели сахарного диабета свидетельствует о его роли в активации микроглии [20].

Повысилась экспрессия генов – гистонов (Hist1h2bf, Hist1h2bj) – ядерных белков, ингибирующих транскрипцию РНК в 1,4 раза. На экспериментальной модели кислород – индуцированной ретинопатии было установлено, что в сетчатке снижается экспрессия генов Hist1h2bk, Hist1h2bc, Hist1h2bp, Hist1h2bl, Hist1h2bj, Hist1h2bm, Hist1h2bn [29].

Регуляция процессов трансляции (синтез белка из аминокислот на матрице информационной, матричной РНК) и процессинга РНК (процесс созревания синтезированной на ДНК преРНК и преобразование её в зрелую РНК)

Экспрессия ингибитора трансляции (Gm11961) – антисмысловой РНК увеличилась в 1,8 раза. Действие антисмысловых РНК направлено против функционирования кодирующих (осмысленных) РНК, в связи с этим они получили название антисмысловых (antisense RNA) или micРНК (mRNA interfering complementary RNA – IncRNA). Антисмысловые РНК образуют гибридные комплексы с комплементарными мРНК и препятствуют формированию трансляционного комплекса [69]. Многочисленные IncRNA играют значительную роль в процессе развития сетчатки [17]. Six3os экспрессируется в клетках – предшественниках сетчатки мыши и человека и контролирует экспрессию фактора транскрипции Six3. Подавление его экспрессии приводит к уменьшению количества биполярных клеток и увеличению количества глиальных клеток Мюллера [10; 14; 50; 79; 80]. Gomafu в процессе развития сетчатки регулирует количество формирования амакринных и глиальных клеток Мюллера [50].

Увеличилась экспрессия гена *Prpf19*, отвечающего за процессинг РНК в 1,3 раза и одновременно снизилась экспрессия *Sentrin/SUMO* специфической протеиназы 3 (*Senp3*), участвующей в созревании рРНК, *SUMO* модулирует многие пути передачи сигнала (*Wnt*, цитокины, ростовые факторы, стероидные гормоны) [1].

Снизилась экспрессия генов *Rabpn1* и *A2bp1*, относящихся к классу РНК – связывающих белков, которые соединяются с большим количеством белков – партнеров и практически со всеми мРНК (осуществляют транспорт мРНК в цитоплазму, проверку ее на «значимость» и определяют путь дальнейших преобразований – деградация, трансляция и ее регуляция) [3].

Регуляция процессов трансмембранного переноса белков и микроэлементов

Повысилась экспрессия гена связанного мембранного белка 1 (*Tram1*) в 1,5 раза, отвечающего за транслокацию (перенос) белков через мембрану.

Увеличилась экспрессия гена, содержащего NIPA-подобный домен 1 (*Nral2*), отвечающего за трансмембранный перенос малых молекул и гена, отвечающего за ретроградный транспорт эндосом, окислительный стресс и участвующего в формировании аутосомно-доминантной семейной экссудативной витреоретинопатии (*Plekhb2*) в 1,5 раза.

Снизилась экспрессия гена *Vdh2* (в большом количестве экспрессируется в пигментном эпителии, клетках Мюллера и ганглиозных клетках сетчатки) – ингибитора выработки эндогенной 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, обеспечивающей трансмембранный (плазматическая и митохондриальная мембраны) перенос железа. Железо участвует в метаболизме холестерина в пигментном эпителии сетчатки и играет роль в формировании возрастной макулярной дегенерации. Установлено, что у мышей с дефицитом протеина HFE (гемохроматоз) снижается экспрессия *Vdh2* в клетках сетчатки и увеличивается содержание холестерина [11].

Снизилась экспрессия гена *Ccs*, выполняющего шаперонную функцию – несущего ответственность за поставку меди в супероксиддисмутазу (СОД), при снижении экспрессии *Ccs* активность СОД снижается на 70–90%.

Регуляция процесса передачи сигнала (сигналинг)

Увеличилась экспрессия гена миелоидной дифференцировки *Mud88* в 1,36. *Mud88* является цитозольным адаптерным

белком, участвующим в передаче сигнала от всех толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) за исключением TLR3 [36]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что ингибирование *Mud88* в пигментном эпителии сетчатки мышей дает положительный результат в лечении сухой формы AMD.

Увеличилась экспрессия гена кальмомодулина 3 (*Calm3*), кальцийзависимого сигнального белка в 1,29 раза и незначительно повысилась экспрессия генов, связанных с клеточным сигналингом – *Wbpil* и *Smad4*.

Регуляция процессов протеолиза (экстраклеточного, цитоплазматического, протеасомного, лизосомального) и гидролиза

Увеличилась экспрессия гена экстраклеточного протеолиза – матричной металлопротеиназы (*Mmp3*), отвечающей за деградацию внеклеточного матрикса в 2 раза, цитоплазматического протеолиза – убиквитина 1 (*Ubqln1*) (установлено, что повышает риск развития болезни Альцгеймера) в 1,45 раза и гена протеасомного протеолиза (*Psmd6*) в 1,36 раза и снизилась экспрессия гена цитоплазматического убиквитин-протеолиза – *Ubeo2o*.

Протеасомный (убиквитин-протеасомный) протеолиз – это одна из систем внутриклеточной деградации белков, конъюгированных с убиквитином, участвующих во множестве клеточных процессов, включая регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, иммунный ответ и апоптоз [5; 6]. Согласно современным представлениям, протеасомы находятся не только в клетке (ядро, цитоплазма), но и во внеклеточном пространстве. Предполагается, что накопление их в межклеточном пространстве связано с необходимостью «расчистки территории» – избавления от накапливающихся во внеклеточном пространстве белков [9; 58]. За протеасомный протеолиз отвечает многочисленное число генов – *Psma6*, *Psma7*, *Psma6*, *Psma7*, *Psma9* и *Psmd13*.

Увеличилась экспрессия генов, отвечающих за лизосомальный протеолиз – глюкозидазы (*Gaa*) в 1,95 раза, лизоцима – аутофагия (*Lyzs*) в 1,7 раза (установлена связь лизоцима с нейродегенеративными заболеваниями сетчатки) и маннозидазы (*Man2b1*) в 1,6 раза.

Одновременно увеличилась экспрессия генов, ингибирующих протеолиз, ингибитора трансмембранных сериновых протеиназ (*Serp1nb3a*) в 3,1 раза, ингибитора цистеиновых протеиназ (*Stfal* и *Wfdc2*) в 1,9 раза и ингибитора пептидазы 16 (*Pi16*) – в 1,8 раза. Снизилась экспрессия гена *Ulk1* – индуктора процессов аутофагии.

Увеличилась экспрессия гена, отвечающего за цитоплазматический гидролиз (Ndr3) в 1,7 раза.

Снизилась экспрессия Lоc100044692 – гена, отвечающего за катаболизм эндогенных альдегидов. Эндогенные альдегиды образуются в процессе перекисного окисления липидов, гликозилирования и окисления радикалов некоторых свободных аминокислот, обладают высокой цитотоксичностью – формируют ковалентно связанные белки – «вторичные цитотоксические мессенджеры» (при взаимодействии альдегидов с аминокислотными группами лизина формируется липофусцин), которые за счет ингибирования протеолитической активности протеасом (убиквитин-зависимый протеолиз) плохо подвергаются протеолизу и накапливаются в клетках, взаимодействуя с мембранами митохондрий тормозят окислительно – восстановительные процессы в дыхательной цепи митохондрий и угнетают тканевое дыхание. К ферментам, катализирующим процесс катаболизма альдегидов, относятся глутатионтрансфераза и альдозоредуктаза, альдегиддегидрогеназа и альдегидредуктаза [2]. Таким образом, в результате снижения экспрессии Lоc100044692 нарушается утилизация эндогенных альдегидов.

Регуляция процесса синаптической передачи

Повысилась экспрессия гена Cd63 (трансмембранный белок), отвечающего за экзоцитоз синаптических везикул в 1,43 раза и гена оксистерол-связывающего белка 2 (Osbp2) – одного из ключевых ферментов холестерина обмена, участвующего в поддержании липидного состава мембран, связывающего оксистеролы и ингибирующего их цитотоксичность в 1,3 раза. Оксистеролы образуются в синаптических мембранах в результате окислительной модификации холестерина, «покидают» мембраны, связываясь с оксистерол-связывающими белками. Увеличилась экспрессия гена Синаптоагмин I (Syt1) – мембранного белка синаптических везикул, отвечающего за синаптическую передачу [57; 63; 32], способствующего аксональному разветвлению [25] и участвующего в регенерации аксонов [68] в 1,24 раза. На модели аксональной травмы (краш-синдром) зрительного нерва мышей было установлено, что после травмы увеличивается экспрессия Syt1, авторы предполагают, что индукция экспрессии Syt1 может быть обусловлена регенеративной недостаточностью [55].

Снизилась экспрессия гена Syap1 – синапс – ассоциированного белка 1, отвечающего за синаптическую передачу

и гена Trpm3, играющего важную роль в передаче сигналов во внутренних слоях сетчатки [24; 15].

Регуляция митохондриальных функций

В 1,5 раза увеличилась экспрессия сигнальной митохондриальной пептидазы – ген Sec11a.

Одновременно снизилась экспрессия гена Atp5c1, кодирующего субъединицу митохондриальной АТФ – синтазы – катализатора синтеза АТФ, и гена Atpif1, кодирующего ингибитор митохондриальной АТФ – азы – катализатора отщепления от аденозинтрифосфорной кислоты остатков фосфорной кислоты с освобождением энергии, используемой в процессах трансмембранного переноса и биосинтеза различных соединений, что свидетельствует о нарушении энергетического метаболизма.

Снизилась экспрессия гена, ответственного за высокую точность воспроизведения генетически заданной структуры белков – гена, кодирующего митохондриальный фермент – фенилаланил-тРНК синтетазу (Fars2) и снизилась экспрессия гена Chchd1, кодирующего белок митоторибосом (рибосом митохондрий).

Регуляция метаболических процессов

Уровень экспрессии гена цитохрома P450 (Cyp2a5), отвечающего за процессы окисления, гидроксирования, метаболизма ретинола (катализатор окисления ретиноевой кислоты в 4-гидрокси-ретиноевую кислоту) повысился в 4,0 раза.

Повысилась экспрессия гена фосфатазы 1 (Ppp1ca) в 1,32 раза, участвующего в регуляции различных метаболических процессов. Установлено, что после экспериментального лигирования центральной артерии сетчатки у крысы увеличивается уровень экспрессии Ppp1ca, Ppp3r1 и Ppp1cc [48].

Увеличилась экспрессия гена орнитин-аминотрансферазы (Oat), катализирующей трансаминирование орнитина и альфа-кетоглутарата в пироллин-5-карбоксилат, глутамин или пролин в 1,5 раза; при дефиците орнитин – аминотрансферазы развивается прогрессирующая хорио-ретиальная дистрофия Gyrate [30].

Снизилась экспрессия гена Glcс (декарбоксилаза глицина), катализирующего образование глицина из глиоксилата; увеличивается экспрессия Glcс в ткани сетчатки при стрептозотоциновом сахарном диабете [20].

Регуляция экспрессии факторов роста и стресс-белков (белки острой фазы воспаления)

Снизилась экспрессия гена Ngfrap1 – белка рецептора фактора роста нервов,

являющегося низкоаффинным рецептором нейротрофинов (NGF, BDNF, NT3, NT4) и играющего важную роль в регуляции активности нейротрофиновых Trk-рецепторов, в частности, TrkA.

Повысился уровень экспрессии лактоферрина (Ltf), который является белком острой фазы воспаления и регулирует функции иммунокомпетентных клеток – в 3,7 раза.

Выводы

Таким образом, при интравитреальном введении VEGF:

- нарушается барьерная функция эндотелия сосудов сетчатки за счет снижения экспрессии генов мембранных белков плотного контакта (Ocln и Cldn -1, -2, -3, -5, -10, -11 и -19), генов, которые относятся к мембранным гликопротеинам (Ppar2b) и отвечают за биосинтез гепарансульфата (Ndst1, Hs3st3a1) – одного из компонентов эндотелиального гликокаликса, поддерживающего функции сосудистой стенки; за счет увеличения экспрессии гена Gp2, снижающего функции эндотелиального барьера и молекул межклеточной адгезии (Icam-1, -2, Vcam-1, CD44, Cx3cl1v); снижение экспрессии гена St3gal6, участвующего в синтезе лиганда клеточной адгезии E – селектина, вероятно, является компенсаторным;

- меняется экспрессия генов, участвующих в регуляции процесса неоангиогенеза – с одной стороны, компенсаторно увеличивается экспрессия генов – ингибиторов неоваскуляризации (Psen2, Rhbdf1, Tsp1, Igfbp4) и снижается экспрессия генов, стимулирующих ангиогенез – Irs2 и Egr1, с другой стороны, увеличивается экспрессия гена Upp1, обладающего проангиогенными свойствами;

- активируется экспрессия генов из семейства промежуточных цитоскелетных филаментов (Krt 17, Krt 19, Krt 13, Krt 23, Krt 15, Krt 14, Krt 6b), клеточного протектора Muc1 и ядерного фибриллярного белка Lmna, обеспечивающих поддерживающую структурную функцию и снижается экспрессия Carps1, участвующего в деградации белков – компонентов цитоскелета, одновременно при этом снижается экспрессия белков – кристаллинов (Cryga, Crygc, Crygn, Crygf, Cryge), относящихся также к группе структурных генов;

- снижается экспрессия генов – супрессоров клеточной пролиферации (Sav1, Ndn, Pip4k2f, Fnip1) и увеличивается экспрессия гена Oaz1-ингибитора клеточной пролиферации;

- увеличивается экспрессия генов, имеющих отношение к клеточной дифферен-

цировке (Lyzs, Hes1), находящихся обычно во взрослом организме в «спящем» состоянии; блокируются процессы транскрипции за счет снижения экспрессии генов активаторов транскрипции (Atmin, Lbh, Spnb1, Prox1, Egr1) и увеличения экспрессии генов гистонов (Hist1h2bf, Hist1h2bj) – ингибиторов транскрипции;

- увеличивается экспрессия ингибитора трансляции – Gm11961 – антисмысловой РНК и регулируется процесс созревания РНК – увеличивается экспрессия гена Prpf19 и снижается экспрессия Senp3, Pabpn1 и A2bp1c;

- активируется экспрессия генов, отвечающих за трансмембранный перенос белков – Tram1, малых молекул – Npal2, за ретроградный транспорт эндосом – Plekhhb2 и снижается экспрессия гена Bdh2 – ингибитора трансмембранного переноса железа (активируется перенос железа) и гена Ccs, отвечающего за поставку меди в СОД (снижается активность фермента);

- активируется процесс передачи сигнала – повышается экспрессия генов – Myd88, Calm3, Wbpil и Smad4;

- увеличивается экспрессия генов, отвечающих за экстраклеточный (Mmp3), цитоплазматический (Ubqln1), протеасомный (Psm6) и лизосомальный (Gaa, Lyzs, Man2b1) протеолиз и гена, активирующего цитоплазматический гидролиз (Ndr3); одновременно снижается экспрессия гена, отвечающего за цитоплазматический протеолиз – Ubeo2o, индуктора процессов аутофагии – Ulk1 и увеличивается экспрессия генов, ингибирующих протеолиз – Serpinb3a, Stfa1, Wfdc2, Pi16 и Loc100044692;

- регулируется процесс синаптической передачи – одновременно увеличивается – Cd63, Osbp2, Syt1 и снижается – Syap1, Trpm3 экспрессия генов, отвечающих за синаптическую передачу;

- регулируются митохондриальные функции – увеличивается экспрессия гена сигнальной митохондриальной пептидазы – Sec11a, снижается экспрессия генов митохондриальной АТФ – синтазы – Atp5c1, ингибитора митохондриальной АТФ – азы – Atpif1, фенилаланил-тРНК синтазы – Fars2 – и гена белка миторибосом Chchd1;

- активируется экспрессия генов, отвечающих за метаболизм – Oat, Ppp1ca и Cyp2a5 (метаболизм ретинола) и снижается экспрессия гена, катализирующего образование глицина – Gldc;

- снижается экспрессия гена Ngfrap1 – белка рецептора фактора роста нервов и повышается уровень экспрессии стресс-белка – лактоферрина (Ltf), регулирующего функции иммунокомпетентных клеток.

VEGF, таким образом, помимо того, что играет важную роль в нарушении функции гематоретинального барьера, обладает еще целым рядом эффектов, представленные о ко-

торых необходимо иметь на сегодняшний день для повышения эффективности лечения офтальмопатологии, сопровождающейся формированием макулярного отека.

Соотношение экспрессии генов в сетчатке мышей линии C57BL/6J в норме и при интравитреальном введении VEGF ($p < 0,01$)

Символ	Название	Соотношение (Ratio)
1	2	3
LOC100041004 (PSEN2)	Presenilin-2	325
CLDN11	Claudin 11	14,212
CLDN1	Claudin 1	8,205
GP2	Pancreatic zymogen granule membrane protein GP-2	8,074
CD44	CD44 antigen	6,123
ICAM-2	Intercellular adhesion molecule 2	5,233
KRT17	Keratin 17	4,811
CYP2A5	cytochrome P450, family 2, subfamily a, polypeptide 5	4,020
LTF	Lactoferrin	3,758
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1	3,215
CX3CL1B	Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1 (Fractalkine)	3,243
MUC1	Mucin 1, cell surface associated	3,130
SERPINB3A	Serine peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 3A	3,116
KRT19	Keratin 19	2,983
KRT13	Keratin 13	2,680
UPP1	Uridine phosphorylase 1	2,576
KRT23	Keratin 23 (histone deacetylase inducible)	2,477
CLDN19	Claudin 19	2,333
KRT15	Keratin 15	2,296
KRT14	Keratin 14	2,239
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1	2,151
LYZ	Lysozymes	2,149
MMP3	Matrix metalloproteinase 3	2,042
HES1	Transcription factor HES1 (hairly and enhancer of split-1)	2,011
GAA	Acid alpha-glucosidase	1,952
WFDC2	WAP (whey acidic protein)four-disulfide core domain protein 2	1,904
STFA1	Stefin A1	1,868
LOC100045697 (OAZ1)	Ornithine decarboxylase antizyme	1,859
PI16	Peptidase inhibitor 16	1,810
OTTMUSG0000005065	syn. Gm11961 (antisense lncRNA gene)	1,768
CAPNS1	Calpain small subunit 1	1,751
LYZS	LysozymeS	1,711
C130090K23RIK	RIKEN к ДНК C130090K23 gene	1,692
NDRG3	N-myc downstream-regulated gene 3 protein	1,678
CLDN2	Claudin 2	1,613
MAN2B1	Mannosidase alpha class 2B member 1	1,564
NPAL2	NIPA-Like Domain Containing 2	1,541
PLEKHB2	Pleckstrin homology domain-containing family B member 2	1,523
TRAM1	Translocation associated membrane protein 1	1,521
KRT6B	Keratin 6B	1,494

Продолжение табл.

1	2	3
LMNA	Lamin A	1,475
SEC11A	SEC11 Homolog A, Signal Peptidase Complex Subunit	1,468
OAT	Ornithine aminotransferase	1,467
RHBDF1	Inactive rhomboid protein 1 (iRhom1)	1,463
UBQLN1	Ubiquilin 1	1,453
HIST1H2BF	Histone Cluster 1,H2bf	1,440
CD63	CD63 antigen	1,427
HIST1H2BJ	Histone Cluster 1,H2bj	1,415
PSMB6	Proteasome subunit beta type-6 (subunit beta-1)	1,365
MYD88	Myeloid differentiation primary response gene 88	1,364
PPP1CA	Protein phosphatase 1, catalytic subunit, alpha isoform	1,321
PRPF19	Pre-mRNA-processing factor 19	1,306
CALM3	Calmodulin 3	1,294
OSBP2	Oxysterol-binding protein 2	1,294
OCLN	Occludin	1,259
CLDN10	Claudin 10	1,251
CLDN3	Claudin -3	1,248
SYT1	Synaptotagmin I	1,239
IGFBP4	Insulin-like growth factor-binding protein 4	1,236
TSP1	Thrombospondin-1	1,228
D19WSU162E (WBP1L)	WW domain binding protein 1-like	1,181
CLDN5	Claudin 5	1,173
LOC100048076 (Smad4)	Similar to MAD (Mothers against decapentaplegic) homolog 4	0,805
PPAP2B	Lipid phosphate phosphohydrolase 3	-1,487
HNRPL	Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein L	-1,139
LOC100044692	Similar to aldehyde reductase	-1,139
PABPN1	Polyadenylate-binding nuclear protein 1	-1,131
NDN	Necdin	-1,127
ATP5C1	ATP synthase	-1,126
ATPIF1	ATPase inhibitory factor 1	-1,126
SAV1	Salvador homolog 1	-1,122
SYAP1	Synapse-associated protein 1	-1,110
PIP4K2A	Phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase type-2 alpha	-1,110
CHCHD1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 1	-1,109
ATMIN	ATM Interactor	-1,105
ACD	Adrenocortical dysplasia protein homolog	-1,100
SEN3	Sentrin/SUMO (Small ubiquitin-like modifier)-specific protease 3	-0,993
NGFRAP1	Nerve growth factor receptor	-0,991
D9ERTD392E	D9ERTD392E, syn. CCPG1 – cell cycle progression 1	-0,979
LBH	Limb bud and heart development (LBH-like)	-0,976
FARS2	Phenylalanyl-tRNA synthetase	-0,970
SPNB1	Spectrin beta 1	-0,968
FNIP1	Folliculin Interacting Protein 1	-0,965
A2BP1	Ataxin 2-binding protein 1	-0,955
ULK1	Serine/threonine-protein kinase	-0,945
TXNDC15	Thioredoxin domain-containing protein 15	-0,943
EGR1	Early growth response protein 1	-0,938
CCS	Copper chaperone for superoxide dismutase	-0,937
COL6A1	Collagen alpha-1(VI) chain	-0,932
4933407N01RIK	RIKEN cDNA 4933407N01 gene	-0,929

Окончание табл.

1	2	3
BDH2	3 Hydroxybutyrate Dehydrogenase, type 2	-0,892
NDST1	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 1	-0,889
LOC216443	Methionyl-tRNA synthetase	-0,874
HS3ST3A1	Heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 3A1	-0,869
UBE2O	Ubiquitin-conjugating enzyme E2O	-0,860
ST3GAL6	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 6	-0,860
RGS7BP	Regulator of G-protein signaling 7 binding protein	-0,855
PPP1R1A	Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1A	-0,854
GLDC	Glycine Dehydrogenase	-0,847
IRS2	Insulin receptor substrate 2	-0,826
TRPM3	Transient receptor potential cation channel subfamily Member 3	-0,817
LOC100047934	Hypothetical protein LOC100047934	-0,814
PROX1	Prospero homeobox protein 1	-0,738
2310067B10RIK	RIKEN cDNA 2310067B10 gene (syn. TMEM94)	-0,696
CRYGC	Crystallin, gamma C	-0,676
CRYGF	Crystallin, gamma F	-0,578
GM129	CIART, circadian associated repressor of transcription	-0,566
TRIB3	Tribbles homolog 3	-0,549
CRYGA	Crystallin, gamma A	-0,567
CRYGE	Crystallin, gamma E	-0,543
CRYGN	Crystallin, gamma N	-0,536

Список литературы

1. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи и процессинга биологической белков химии. – 2009. – Т. 49. – С. 3–76.
2. Давыдов В.В., Божков А.И. Метаболизм эндогенных альдегидов: Участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49. – №4. – С.374–387.
3. Елисеева И.А., Лябин Д.Н., Овчинников Л.П. Поли (А)-связывающие белки: строение, функции и регуляция // Успехи биологической химии. 2013. – Т.53. – С. 3–343.
4. Кожевникова О.С. Изменения транскриптома сетчатки крыс OXYS с возрастом при развитии ретинопатии: дисс. канд.биол.наук. – Новосибирск, 2014. – 157с.
5. Моисеева Т.Н., Миттенберг А.Г., Барлев Н.А.2010а. Протеасомы и их роль в регуляции транскрипции // Цитология. – 2010. – Т.52, №3 – С.195–203.
6. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах//Цитология. – 2010. – Т.52., №4. – С.277–300
7. Ahmad I., Balasubramanian S., Carolina B., Debbio D. et al. Regulation of Ocular Angiogenesis by Notch Signaling: Implications in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Investigative. Ophthalmology & Visual Science. – 2011. – Vol. 52. – No 6, P. 2868–2878
8. Ahmed F., Brown K.M., Stephan D.A., Morrison J.C., Johnson E.C., Tomarev S.I. Microarray analysis of changes in mRNA levels in the rat retina after experimental elevation of intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci., 2004, No 45, P. 1247–1258.
9. Albright J.M., Romero J., Saini V., Sixt S.U., Bird M.D., Kovacs E.J., Gamelli R.L., Peters J., Majetschak M. Proteasomes in human bronchoalveolar lavage fluid after burn and inhalation injury. J. Burn. Care Res., 2009, no. 30, pp. 948–956.
10. Alfano G., Vitiello C., Caccioppoli C., Caramico T., Carola A., Szego M.J., et al. Natural antisense transcripts associated with genes involved in eye development. Hum. Mol. Genet., 2005, Vol.14, P. 913–923.
11. Ananth S., Gnana-Prakasam J.P., Bhutia Y.D., Veeranan-Karmegam R. et al. Regulation of the cholesterol efflux transporters ABCA1 and ABCG1 in retina in hemochromatosis and by the endogenous siderophore 2,5-dihydroxybenzoic acid. Biochim Biophys Acta, 2014, Vol. 1842, No 4, P. 603–612.
12. Asaoka Y., Hata S., Namae M., Furutani-Seiki M., Nishina H. The Hippo Pathway Controls a Switch between Retinal Progenitor Cell Proliferation and Photoreceptor Cell Differentiation in Zebrafish. PLoS ONE, 2014, Vol. 9, No 5, P. e97365.
13. Binz N., Graham C.E., Simpson Ken, Lai K.Y., Shen W., Lai C., Speed T.P., Rakoczy P.E.. Long-term effect of therapeutic laser photocoagulation on gene expression in the eye. FASEB J., 2006, Vol. 20, P. 383–385.
14. Blackshaw S., Harpavat S., Trimarchi J., Cai L., Huang H., Kuo W.P. et al. Genomic analysis of mouse retinal development. PLoS Biol., 2004, Vol. 2, P. e247
15. Brown R.L., Xiong W.H., Peters J.H., Tekmen-Clark M., Strycharska-Orczyk I., Reed B.T., Morgans C.W., Duvoisin R.M. TRPM3 expression in mouse retina. PLoS One, 2015, Vol.10, No 2, P e0117615
16. Chinwalla A.T., Cook L.L., Delehaanty K.D., Fewell G.A., Fulton L.A. et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature, 2005, Vol. 420, P. 520–562.
17. Clark B.S., Blackshaw S. Long non-coding RNA-dependent transcriptional regulation in neuronal development and disease. Front Genet., 2014, Vol. 5, P. 164.
18. Deissler H., Deissler H., Lang S., Lang G.E. VEGF-induced effects on proliferation, migration and tight junctions are restored by ranibizumab (Lucentis) in microvascular retinal endothelial cells. Br J Ophthalmol., 2008, Vol. 92, No 6, P. 839–43.
19. Deissler H.L., Deissler H., Lang G.K., Lang G.E. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. Exp Eye Res., 2013, Vol. 115, P. 162–171.
20. Freeman W.M., Bixler G.V., Brucklacher R.M., Walsh E., Kimbal S.R., Jefferson L.S., Bronson S.K.

- Transcriptomic comparison of the retina in two mouse models of diabetes. *J Ocul Biol Dis Infor.*, 2009 Dec, Vol 2., No 4, P. 202–213.
21. Fujikawa M., Sawada O., Miyake T., Kakinoki M., Sawada T., Kawamura H., Ohji M. Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.*, 2013, Vol. 7, P. 1497–1501.
 22. Furukawaa T., Mukherjee S., Bao Z., Morrow E.M., Constance L. Cepko, rax, Hes1, and notch1 Promote the Formation of Müller Glia by Postnatal Retinal Progenitor Cells. *Neuron*, 2000, Vol. 26, No 2, P. 383–394
 23. Gardner T.W., Antonetti D.A., Barber A.J., LaNoue K.F., Levison S. W., Diabetic retinopathy: more than meets the eye, *Survey of Ophthalmology*, 2002, vol. 47, sup. 2, pp. S253–S262.
 24. Gilliam J.C., Wensel T.G. TRP channel gene expression in the mouse retina. *Vision Res.* 2011, Vol.51, No 23–24, P. 2440–52.
 25. Greif K.F., Asabere N., Lutz G.J., Gallo G. Synaptotagmin-1 promotes the formation of axonal filopodia and branches along the developing axons of forebrain neurons. *Dev Neurobiol.*, 2013, Vol.73, No 1, P. 27–44
 26. Heallen T., Zhang M., Wang J., Bonilla-Claudio M., Klysik E., Johnson R.L., Martin J.F. Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation and heart size. *Science*, 2011, Vol. 332, No 6028, P. 458–61.
 27. Heallen T., Morikawa Y., Leach J., Tao G., Willerson J.T., Johnson R.L., Martin J.F. Hippo signaling impedes adult heart regeneration. *Development*, 2013, Vol. 140, P. 4683–4690.
 28. Heise E.A., Marozas L.M., Grafton S.A., Green K.M., Kirwin S.J., Fort P. E. Strain-Independent Increases of Crystallin Proteins in the Retina of Type 1 Diabetic Rats. *PLOS ONE*, 2013, Vol. 8, No 12, P. e82520
 29. Ishikawa K., Yoshida S., Kadota K., Nakamura T., Niiro H., Arakawa S., et al. Gene Expression Profile of Hyperoxic and Hypoxic Retinas in a Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, Vol.51, P. 4307–4319.
 30. Kim S.J., Lim D.H., Kim J.H., Kang S.W. Gyrate atrophy of the choroid and retina diagnosed by ornithine- δ -aminotransferase gene analysis: a case report. *Korean J Ophthalmol.*, 2013, Vol. 27, No 5, P. 388–91.
 31. Knapaska E., Kaczmarek L. A gene for Neuronal Plasticity in the Mammalian. *Prog Neurobiol.*, 2004, Vol.74, No 4, P. 183–211.
 32. Kochubey O., Lou X., Schneggenburger R. Regulation of transmitter release by Ca(2+) and synaptotagmin: insights from a large CNS synapse. *Trends Neurosci.*, 2011, Vol.34, No 5, P. 237–246.
 33. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.*, 2009, Vol. 10, P. 235.
 34. Li W., Zhou L., Li Z., Wang Y., Shi J., Yang Y., Gu J. Zebrafish Lbh-like Is Required for Otx2-mediated Photoreceptor Differentiation. *Int J Biol Sci.*, 2015, Vol. 11, No 6, P. 688–700.
 35. Lofqvist C., Willett K.L., Aspegren O., Smith A.C.H., Aderman C.M., Connor K.M., Chen J., Hellstrom A., Smith L.E.H. Quantification and Localization of the IGF/Insulin System Expression in Retinal Blood Vessels and Neurons during Oxygen-Induced Retinopathy in Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, Vol. 50, No. 4, P. 1831–1837.
 36. Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 2008, Vol. 42, No 2, P. 145–51.
 37. Lucerna M., Mechtcheriakova D., Kadl A., Schabbauer G., Schäfer R., Gruber F., Koshelnick Y., Müller H.D., Issbrücker K., Clauss M., Binder B.R., Hofer E. NAB2, a corepressor of EGR-1, inhibits vascular endothelial growth factor-mediated gene induction and angiogenic responses of endothelial cells. *J Biol Chem.*, 2003, Vol. 278, No 13, P. 11433–40.
 38. Lukiw W.J., Gordon W.C., Rogaev E.I., Thompson H., Bazan N.G. Presenilin-2 (PS2) expression up-regulation in a model of retinopathy of prematurity and pathoangiogenesis. *Neuroreport.*, 2001, Vol.12, No 1, P. 53–7.
 39. Luo Y., Xiao W., Zhu X., Mao Y., Liu X., Chen X., Huang J., Tang S., Rizzolo L.J. Differential Expression of Claudins in Retinas during Normal Development and the Angiogenesis of Oxygen-Induced Retinopathy. *IOVS*, 2011, Vol. 52, No. 10, P. 7556–7564.
 40. Meyer-Schwickerath R., Pfeiffer A., Blum W.F. et al. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease: studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1993, Vol. 92, P. 2620–2625.
 41. Miyamoto K., Khosrof S., Bursell S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Induced Retinal Vascular Permeability Is Mediated by Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). *American Journal of Pathology*, 2000, Vol. 156, No. 5, P. 1733–1739.
 42. Overgaard C.E., Daugherty B.L., Mitchell L.A., Koval M. Claudins: control of barrier function and regulation in response to oxidant stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011, Vol. 15, P. 1179–1193.
 43. Panchatcharam M., Salous A.K., Brandon J. et al. Mice With Targeted Inactivation of Ppap2b in Endothelial and Hematopoietic Cells Display Enhanced Vascular Inflammation and Permeability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2014, Vol. 34, No 4, P. 837–845.
 44. Peng S., Adelman R.A., Rizzolo Lawrence J. Minimal Effects of VEGF and Anti-VEGF Drugs on the Permeability or Selectivity of RPE Tight Junctions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010, Vol. 51, No 6, P. 3216–3225.
 45. Penn J.S., Madan A., Caldwell R. B., Bartoli M., Caldwell R.W., Hartnett M.E. Vascular endothelial growth factor in eye disease, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2008, Vol. 27, No 4, P. 331–371.
 46. Pfeiffer A., Spranger J., Meyer-Schwickerath R., Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes*. 1997, Vol. 46, P. S26–S30.
 47. Piri N., Song M., Kwong J.M., Caprioli J. Modulation of alpha and beta crystallin expression in rat retinas with ocular hypertension-induced ganglion cell degeneration. *Brain Res.* 2007, Vol. 1141, P. 1–9.
 48. Prasad S.S., Kojic L., Wen Y.H., Chen Z., Xiong W., Jia W., Cynader M.S. Retinal gene expression after central retinal artery ligation: effects of ischemia and reperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2010, Vol. 51, No 12, P. 6207–19.
 49. Rajput B., Murphy T. D., Pruitt K.D. RefSeq curation and annotation of antizyme and antizyme inhibitor genes in vertebrates. *Nucleic Acids Res.*, 2015, Vol. 43, No 15, P. 7270–7279.
 50. Rapicavoli N.A., Poth E.M., Zhu H., Blackshaw S. The long noncoding RNA Six3OS acts in trans to regulate retinal development by modulating Six3 activity. *Neural Dev.*, 2011, Vol. 6, P. 32.
 51. Sakaguchi H., Miyagi M., Darrow R.M., Crabb J.S., Hollyfield J.G., Organisciak D.T., Crabb J.W. Intense light exposure changes the crystallin content in retina. *Exp Eye Res.*, 2003, Vol. 76, P. 131–133.
 52. Sassa Y., Hata Y., Murata T., Yamanaka I., Honda M., Hisatomi T., Fujisawa K., Sakamoto T., Kubota T., Nakagawa K., Sueishi K., Ishibashi T. Functional role of Egr-1 mediating VEGF-induced tissue factor expression in the retinal capillary endothelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2002, Vol. 240, No 12, P. 1003–10.
 53. Scheppke L., Aguilar E., Gariano R.F., Jacobson R., Hood J., Doukas J., Cao J., Noronha G., Yee S. et al. Retinal vascular permeability suppression by topical application of a novel VEGFR2/Src kinase inhibitor in mice and rabbits. *J Clin Invest.*, 2008, Vol. 118, No 6, P. 2337–2346.
 54. Serra A.M., Waddell J., Manivannan A., Xu H., Cotter M., Forrester J.V. CD11b+ bone marrow-derived

- monocytes are the major leukocyte subset responsible for retinal capillary leukostasis in experimental diabetes in mouse and express high levels of CCR5 in the circulation. *Am J Pathol.*, 2012, Vol. 181, P. 719–727.
55. Sharma T.P., McDowell C.M., Liu Y., Wagner A.H., Thole D., Faga B.P., Wordinger R.J., Braun T.A., Clark A.F. Optic nerve crush induces spatial and temporal gene expression patterns in retina and optic nerve of BALB/cJ mice. *Mol Neurodegener.*, 2014, Vol. 9, P. 14.
56. Shin E.S., Sorenson C.M., Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction // *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 2014, Vol. 9, No. 3, P. 362–373.
57. Singec I., Knoth R., Ditter M., Hagemeyer C.E., Rosenbrock H., Frotscher M., Volk B. Synaptic vesicle protein synaptoporin is differently expressed by subpopulations of mouse hippocampal neurons. *J Comp Neurol.*, 2002, Vol. 452, No 2, P. 139–53.
58. Sixt S.U., Peters J. Extracellular alveolar proteasome: possible role in lung injury and repair. *Proc. Amer. Thorac. Soc.*, 2010, Vol. 7, P. 91–96.
59. Solovei I., Kreysing M., Lanctôt C. et al. Nuclear Architecture of Rod Photoreceptor Cells Adapts to Vision in Mammalian Evolution. *Cell*, 2009, Vol. 137, No 2, P. 356–368.
60. Spranger J., Buhnen J., Jansen V. et al. Systemic levels contribute significantly to increased intraocular IGF-I, IGF-II and IGF-BP3 [correction of IFG-BP3] in proliferative diabetic retinopathy. *Hormone Metab Res.*, 2000, Vol. 32, P. 196–200.
61. Steele M.R., Inman D.M., Calkins D.J., Horner P.J., Vetter M.L. Microarray analysis of retinal gene expression in the DBA/2J model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, Vol. 47, P. 977–985.
62. Suarez S., McCollum G.W., Bretz C.A., Yang R., Capozzi M.E., Penn J.S. Modulation of VEGF-induced retinal vascular permeability by peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ . *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2014, Vol. 55, P. 8232–8240.
63. Sun T., Xiao H.S., Zhou P.B., Lu Y.J., Bao L., Zhang X. Differential expression of synaptoporin and synaptophysin in primary sensory neurons and up-regulation of synaptoporin after peripheral nerve injury. *Neuroscience*, 2006, Vol. 141, No 3, P. 1233–45.
64. Suzuma K., Takagi H., Otani A., Oh H., Honda Y. Expression of Thrombospondin-1 in Ischemia-Induced Retinal Neovascularization. *Am J Pathol.* 1999, Vol. 154, No 2, P. 343–354.
65. Tarr J.M., Kaul K., Chopra M., Kohner E.M., Chibber R., Pathophysiology of diabetic retinopathy, *ISRN Ophthalmology*, 2013, P. 1–13.
66. Templeton J.P., Wang X.D., Freeman N.E., Ma Z., Lu A., Hejtmancik F., Geisert E.E.. A Crystallin Gene Network in the Mouse Retina. *Exp Eye Res.*, 2013, Vol. 116, P. 129–140.
67. Uehara F., Yanagita T., Iwakiri N., Ohba N. Immunohistochemical localization of MUC1 glycoprotein in the retina. *Jpn J Ophthalmol.*, 1997, Vol. 41, P. 200–201.
68. Venekate W., Schroder S., Lin C.C., van den Boogaart G., Grunwald M., Jahn R., Walla P.J. Cis- and trans-membrane interactions of synaptotagmin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2012, Vol. 109, No 27, P. 11037–11042.
69. Villegas V.E., Zaphiropoulos P.G. Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs. *Int J Mol Sci.*, 2015, Vol. 16, No 2, P. 3251–66.
70. Wang S., Du S., Wu Q. et al. Decorin Prevents Retinal Pigment Epithelial Barrier Breakdown Under Diabetic Conditions by Suppressing p38 MAPK Activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2015, Vol. 56, P. 2971–2979.
71. Wesolowski E., Han V.K. Expression of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) genes in a mouse model of retinal neovascularization. *Pediatric Research*, 1997, Vol. 41, P. 187–187.
72. Wilson A.S., Hobbs B.G., Shen W.Y., Speed T.P., Schmidt U., Begley C.G., Rakoczy P.E. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2003, Vol. 44, P. 1426–1434.
73. Xi J., Farjo R., Yoshida S., Kern T.S., Swaroop A., Andley U.P. A comprehensive analysis of the expression of crystallins in mouse retina. *Mol Vis.*, 2003, Vol. 9, P. 410–419.
74. Xianjin Y., Schubert M., Peachey N. S., Suzuma K., Burks D.J., Kushner J.A. et al Insulin Receptor Substrate 2 Is Essential for Maturation and Survival of Photoreceptor Cells. *The Journal of Neuroscience*, 2005, Vol. 25, No 5, P. 1240–1248.
75. Xu H., Dawson R., Crane I.J., Liversidge J. Leukocyte Diapedesis In Vivo Induces Transient Loss of Tight Junction Protein at the Blood–Retina Barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2005, Vol. 46, No 7, P. 2487–2494.
76. Xu Q., Qaum T., Adamis A.P. Sensitive blood-retinal barrier breakdown quantitation using Evans blue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2001, Vol. 42, No 3, P. 789–94.
77. Yanagi Y., Tamaki Y., Inoue Y., Obata R., Muranaka K., Homma N. Subconjunctival Doxifluridine Administration Suppresses Rat Choroidal Neovascularization through Activated Thymidine Phosphorylase Investigative Ophthalmology & Visual Science February 2003, Vol.44, P. 751–754.
78. You J.J., Yang C.H., Huang J.S., Chen M.S., Yang C.M. Fractalkine, a CX3C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2007, Vol. 48, P. 5290–5298.
79. Zhao X., Tang Z., Zhang H., Atianjoh F.E., Zhao J.Y., Liang L, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in primary afferent neurons. *Nat. Neurosci.*, 2013, Vol. 16, No 8, P. 1024–31.
80. Zhu D., Lai Y., Shelat P.B., Hu C., Sun G.Y., Lee J.C. Phospholipases A2 mediate amyloid-beta peptide-induced mitochondrial dysfunction. *J. Neurosci.*, 2006, Vol. 26, No 43, P. 11111–9.

УДК 616-053.2:616.8

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ, ГРИБКОВОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ДЕТЕЙ

Иванова О.Н.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск,
e-mail: olgadoctor@list.ru

Статья посвящена актуальной проблеме изучению факторов формирования хронического панкреатита у детей. Было проведено исследование иммуноферментного анализа (ИФА) крови детей с впервые выявленным панкреатитом (n=350) и 100 здоровых детей на базе клиники Медицинского института Северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Проведено исследование ИФА крови всех обследованных детей (350 с впервые выявленным диагнозом) с хроническим панкреатитом. В крови выявлены титры антител вируса Эбштейна-Барр (EBV) IgG у 35,5% обследованных детей, Эбштейна-Барр (EBV) IgM у 11,1%, у 34,6% детей обследованной группы обнаружены антитела к Cytomegalovirus IgG, у 8,1% Cytomegalovirus IgM. У 17,4% детей с впервые выявленным диагнозом хронического панкреатита выявлены антитела IgG к вирусу простого герпеса, у 10% больных выявлены антитела IgM к вирусу простого герпеса. Было выявлено достоверное повышение титра антител вируса Эбштейна-Барр (EBV) IgG, IgM; Cytomegalovirus IgG, IgM; антитела IgG, IgM к вирусу простого герпеса; к Mycoplasma pneumoniae IgG, IgM; Chlamidia pneumoniae IgG, IgM в детей с впервые выявленным панкреатитом.

Ключевые слова: иммуноглобулины, вирус Эбштейна-Бар, цитомегаловирус, микоплазма, хламидии, вирус простого герпеса

THE INFLUENCE OF BACTERIAL, FUNGAL AND VIRAL INFECTIONS ON THE COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS IN CHILDREN

Ivanova O.N.

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk,
e-mail: olgadoctor@list.ru

Article is devoted to the study of factors of forming of chronic pancreatitis in children. A study was conducted enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) the blood of children with newly diagnosed pancreatitis (n=350) and 100 healthy children, the clinic of Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov. The study of IFA blood of all examined children with chronic pancreatitis. Detected in the blood titer of the virus Ebstein's Barr (EBV) IgG y to 35,5% of the surveyed children, Ebstein's-Barr (EBV) IgM at 11,1%, 34,6% of the children surveyed group discovered antibodies to Cytomegalovirus IgG, 8,1% of Cytomegalovirus IgM. At 17,4% of children with newly diagnosed a diagnosis of chronic pancreatitis revealed IgG antibodies to herpes simplex virus, in 10% of patients detected IgM antibodies to herpes simplex virus. It was found a significant increase in antibody titer of virus Ebstein-Barr (EBV) IgG and IgM; Cytomegalovirus IgG, IgM; antibody IgG, IgM to herpes simplex virus; Mycoplasma pneumoniae IgG, IgM; Chlamydia pneumoniae IgG and IgM in children with newly diagnosed pancreatitis.

Keywords: immunoglobulins, virus Ebstein-Bar, cytomegalovirus, Mycoplasma, chlamydia, herpes simplex virus

Острый и хронический панкреатит в структуре заболеваний органов пищеварения у детей составляет, по мнению различных ученых, от 5% до 25% от числа больных с гастроэнтерологическими заболеваниями и 0,1–0,5% от общего количества детей, поступающих в детские хирургические отделения [1, 2, 3, 4, 5]. По данным [1, 2, 3, 4, 5] переход острого панкреатита в хронический латентный составляет 40–60%.

У детей острые и хронические панкреатиты обусловлены различными причинами, к которым относятся травмы поджелудочной железы, алиментарные и лекарственные воздействия [1, 2, 3, 4, 5].

Цель. Изучить наличие антител вируса Эбштейна-Барр (EBV) IgG, IgM; Cytomegalovirus IgG, IgM; антитела IgG, IgM к вирусу простого герпеса; к Mycoplasma pneumoniae IgG, IgM; Chlamydia pneumoniae

IgG, IgM в детей с впервые выявленным панкреатитом.

Материалы и методы исследования

Нами проведено исследование иммуноферментного анализа (ИФА) крови детей с впервые выявленным панкреатитом (n=350) и 100 здоровых детей на базе клиники Медицинского института Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведено исследование ИФА крови всех обследованных детей (350 с впервые выявленным диагнозом) с хроническим панкреатитом. В крови выявлены титры антител вируса Эбштейна-Барр (EBV) IgG у 35,5% обследованных детей, Эбштейна-Барр (EBV) IgM у 11,1%, у 34,6% детей обследованной группы обнаружены антитела

к Cytomegalovirus IgG, у 8,1% Cytomegalovirus IgM. У 17,4% детей с впервые выявленным диагнозом хронического панкреатита выявлены антитела IgG к вирусу простого герпеса, у 10% больных выявлены антитела IgM к вирусу простого герпеса.

лученные данные свидетельствуют о прямом повреждающем действии на ткань поджелудочной железы бактериально-вирусных инфекций (цитомегаловирусной, герпетической, микоплазменной, хламидийной инфекций).

Наличие антител к вирусной, бактериальной и грибковой инфекции у детей с хроническими панкреатитами

	Антитела		P
	Дети с хроническим панкреатитом, проживающие в городе % N=350	Здоровые % N=100	
EBV IgG	35,5	16,3	0,05
EBV IgM	11,1	12,3	0,09
Cytomegalovirus IgG	34,6	12,5	0,05
Cytomegalovirus IgM	8,1	7,7	0,1
Mycoplasma pneumonia IgG	53,2	42	0,07
Mycoplasma pneumonia IgM	13	3	0,05
Chlamidia pneumonia IgG	45,4	21	0,06
Chlamidia pneumonia IgM	7	5	0,05
ВПГ IgG	17,4	12	0,07
ВПГ IgM	10	5	0,07

Часто отмечались антитела в обследованной группе детей к *Mycoplasma pneumonia IgG* (53,2%), *Chlamidia pneumonia IgG* (45,4%).

Таким образом, было выявлено достоверное повышение титра антител вируса Эбштейна-Барр (EBV) IgG, IgM; Cytomegalovirus IgG, IgM; антитела IgG, IgM к вирусу простого герпеса; к *Mycoplasma pneumonia IgG, IgM*; *Chlamidia pneumonia IgG, IgM* в детей с впервые выявленным панкреатитом с сравнении с группой здоровых детей. По-

Список литературы

1. Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук – М., 2000.
2. Новое в диагностике и лечении нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. / А.В. Калинин // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 5. – С.72-77.
3. Статистический годовой отчет за 2002 г. по гастроэнтерологического отделения ПЦ РБ № 1-НЦМ.
4. Хирургия поджелудочной железы / М.В. Данилов, В.Д. Федоров // Руководство для врачей. – М., 1995.
5. Хронический панкреатит / Под ред. А.И. Хазанова – М., 2000.

УДК 614.253:616.31

ЭВОЛЮЦИЯ МОДЕЛИ ОТНОШЕНИЙ ВРАЧ-ПАЦИЕНТ**Каштанова А.И.***ГБОУ ВПО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград,
e-mail: kashig2009@yandex.ru*

Данная статья посвящена проблеме развития отношений в рамках модели врач-пациент с целью рассмотрения изменений, которые происходили в процессе становления этих отношений. Литературный обзор включает в себя описание различных подходов межличностного взаимодействия врача и больного в разные исторические периоды. В результате проведенного исследования установлено принципиальное значение продуктивного общения с пациентом для достижения положительного результата лечения. Также нами отмечено влияние на выбор той или иной модели врачевания таких факторов, как уровень развитости общества, личность врача и пациента, особенность заболевания пациента и характер медицинской помощи. В конечном итоге мы пришли к выводу, что несмотря на появление новых моделей отношений в диаде врач-пациент, происходит сохранение всех подходов к лечению, существовавших ранее.

Ключевые слова: модель отношений врач-пациент, отношения врач-пациент**THE EVOLUTION OF THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP MODEL****Kashtanova A.I.***Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: kashig2009@yandex.ru*

This article is devoted to the development of relations within the model «doctor-patient» to consider the changes that have occurred in the process of formation of these relations. Literature review includes the description of various approaches to interpersonal interaction doctor and patient in different historical periods. The study found immense significance of productive communication with the patient to achieve a positive treatment outcome. Such factors as the level of development of society, the personality of a doctor and a patient, specific features of the patient's disease and the nature of medical assistance have been noted to influence the choice of a particular model of healing. Eventually we came to the conclusion that despite the emergence of new models of relations in the doctor-patient dyad, there is the preservation of all the approaches to the treatment of pre-existing.

Keywords: the doctor-patient relationship model, the doctor-patient relationship

В настоящее время взаимоотношения врача и пациента являются важной составляющей частью лечения. Однако на протяжении долгого времени врачи не придавали должного значения продуктивному общению с больным. Следует отметить, что в оказании медицинской помощи оно имеет принципиальное значение. Отсюда возникает необходимость установления психологического контакта, который отражают различные модели врачевания.

Проблема тех или иных интерперсональных взаимоотношений, действительно, актуальна, так как положительный результат проводимого лечения определяется не только объемом и уровнем мануальных навыков специалиста, но и эффективностью взаимодействия между врачом и пациентом [2, 3, 6, 20, 22, 24].

Социальная роль как врача, так и пациента в разных культурах неодинакова. Следовательно, существуют различные модели отношений.

Цель: рассмотреть изменение модели отношений врач-пациент в разные периоды истории человечества.

Обзор литературы. Отношения между доктором и пациентом в исторически сложившихся условиях зависят от социального уклада, ценностных приоритетов, а также

от типа взаимодействия, изменявшегося на протяжении веков [10].

Американский философ Р. Витч выделил четыре базовые модели: инженерную, патерналистскую, коллегияльную и контрактную [12, 21, 23, 25].

В рамках инженерной модели задачей врача является исправление нарушений в организме больного. Собственное мнение больного по поводу его здоровья не учитывается врачом [10, 12]. Поскольку для нее также характерен технократический подход к пациенту, нарушающий достоинство и права личности, то в настоящее время данная модель является неприемлемой для применения во врачебной практике.

Второй тип взаимодействия, в котором замечен существенный прогресс в нравственном отношении – патерналистский. Его главными моральными характеристиками можно назвать любовь, милосердие, справедливость. Врач стремится помочь больному, избегая нанесения вреда [10, 12, 26, 28, 30].

Для коллегияльной модели свойственно равноправие во взаимоотношениях врача и пациента. Для этого больному необходимо получить информацию от врача. Вследствие этого пациент активно принимает участие в планировании лечения. Однако совпаде-

ние интересов очень редко достижимо [10, 12, 25, 27, 29].

Контрактная модель, выделенная Р. Витчем, в наибольшей степени защищает моральные ценности автономной личности. Она предусматривает, что равенство между больным и врачом невозможно. При этом пациент добровольно заключает договор с врачом на приемлемых для него условиях [10, 12, 26, 28, 29].

Рассмотрим следующие периоды развития отношений врач-пациент:

1. Древний Египет (около 4000–1000 лет до н. э);
2. Древняя Греция (около 600–100 лет до н. э);
3. Средние века (около 1200–1600 гг. н. э);
4. Эпоха Просвещения (конец XVII – начало XIX века);
5. Отношения врач-пациент в XIX–XX веках;
6. Новейшее время.

Врачевание и сам врач в Древнем Египте занимали особое место. По предположению Л. Эдельштейна отношения врач-пациент произошли от отношений священника и прихожанина [11, 16]. Человек стремился овладеть природой, избежать болезней и смерти при помощи магии и поклонения богам, ему на помощь приходили целители, которые были священниками и магами. Лечение было в основном сосредоточено на видимых нарушениях, психические расстройства вызывали трудности врачевания. Таким образом, можно с большой долей вероятности предположить, что в Древнем Египте был патерналистский тип отношений: целитель играл роль «отца», обладающего определенными медицинскими знаниями, а пациент – роль ребенка, единственная задача которого – выполнять указания «старшего» [4, 10, 18, 31, 33, 35].

Под влиянием передовых философских идей ведущие врачи Древней Греции рассматривали следующие вопросы: материальные причины заболеваний, их связь с внешней средой, болезнь как изменяющийся процесс, за которым необходим контроль. Новые подходы к болезни и ее лечению способствовали расширению и углублению медицинских знаний [9]. В древнегреческом обществе отказались от магических и религиозных подходов к медицине, так же был сделан шаг в развитии демократических отношений между врачом и пациентом, главной идеей которых было сотрудничество, что свидетельствует о зарождении коллегиальной модели. В меньшей мере сохранялся патерналистский тип, явно выраженный в Клятве Гиппократата, которая являлась Сводом морально-этических

норм [10,18]. Она обеспечила более высокую степень гуманизма, поставив интересы пациента выше собственных интересов врача [1,30].

В Средневековье достигло расцвета христианство, образ врача строился на основе принципа теоцентризма, где исцеление человеческого тела уступало исцелению души. [5,13]. Возрождение религиозных идей после распада Римской империи, а так же появление инквизиции ухудшили отношения между врачом и пациентом. Врач наделялся сверхъестественными способностями и поэтому занимал достаточно высокое положение в обществе. Отношения с пациентом складывались на основе модели активность-пассивность, то есть и для Средневековья был характерен патернализм [18,32,34,35].

В период антифеодалных движений и революций происходит переосмысление задачи медицины в обществе, целью которой становится как индивидуальное, так и общественное здоровье, в это же время врачебная этика оформляется как система развернутых конкретных моральных обязанностей врача, регулирующих его профессиональную деятельность [14].

События, которые привели к Великой французской революции, положили конец эпохи, в которой обездоленных людей и тех, у кого имелись психические расстройства, изолировали от общества. При этом отношения между врачом и пациентом начали складываться в направлении коллегиальной модели [18].

В конце 19 века с развитием психоанализа и психосоциальных теорий Й. Брейера и З. Фрейда большое внимание стало уделяться пациенту как личности [15]. Позднее Т. Парсонс отмечал неравноправие в отношениях врача и пациента, который, в основном, подчинялся указаниям специалиста [19,20]. Э. Фрейдсон также указывал на проблему профессионального преобладания врачей [17].

Это привело к развитию коллегиальной модели взаимоотношений. Задачей врача было дать пациенту достаточный объем информации о его состоянии здоровья, варианте лечения, прогнозе течения заболевания и о возможных осложнениях. Больной стал полноценным участником планирования собственного лечения, будучи осведомленным, он смог реализовать право личности на свободу выбора [10, 18].

В результате происходит зарождение пациент-ориентированной медицины. Теперь больной не просто объект, а человек, нуждающийся в помощи, поддержке и просвещении.

В конечном итоге, появляются новые модели взаимоотношений: информацион-

ная – где пациент полностью независим от врача, и свободно принимает решения, интерпретационная, при которой врач вынужден убеждать пациента, и совещательная – основанная на вере и взаимопонимании [8].

По данным опроса, проведенного Михальченко Д.В. и др., вопросы лечения с пациентами обсуждают лишь 18% врачей, а 36% оговаривают только основные моменты. В то же время большинство из опрошенных желали бы работать с пациентами, которые полностью доверяли врачу [8].

В настоящее время продолжается активный поиск приемлемой модели отечественной системы здравоохранения, выбор которой был бы более рационален на сегодняшний день. Происходит процесс превращения медицинской помощи в направлении предоставления платных медицинских услуг, в том числе стоматологических [6,7]. В итоге врач становится производителем, а пациент – потребителем. Развивается контрактная модель отношений, в рамках которой их взаимодействие происходит таким образом, что каждая из сторон имеет прописанные обязательства, но также достигает определенной выгоды [10,11].

Результаты и обсуждение. Проанализировав литературные источники по данной теме, мы пришли к выводу о том, что наиболее важным аспектом, влияющим на эффективность и продуктивность лечения, является совместная работа врача и пациента, вступающих в межличностные отношения.

Было отмечено, что до недавнего времени в диаде врач-пациент преимущественно господствовал патернализм. Это являлось существенным фактором предоставления медицинской помощи низкого качества, так как больной, не обладая достаточным уровнем знаний, не участвовал в полной мере в планировании лечения.

Как выяснилось в ходе обзорного исследования, патерналистский тип отношений остается нормой для большого количества врачей и пациентов и в настоящее время.

Но с ростом грамотности больных и развитием гуманистических идей потребовалось учитывать и мнение пациента. В результате получили развитие отношения, основанные на сотрудничестве и партнерстве. Это привело к договоренности врача и пациента действовать совместными усилиями для борьбы с болезнью, что в итоге положительно повлияло на уровень удовлетворенности от оказываемого лечения.

Безусловно, данные модели взаимоотношений являются идеальными конструкциями. Выбор того или иного типа взаимодействия зависит от личности врача, а также пациента, особенностей заболевания боль-

ного, а также от характера медицинской помощи.

Вывод

Таким образом, изучив достаточно большое количество научной литературы и рассмотрев эволюцию отношений врач-пациент, мы пришли к выводу, что несмотря на изменения в интерперсональном взаимодействии и развитие новых моделей врачевания, наблюдается сохранение всех подходов к лечению, существовавших ранее.

Список литературы

1. Бабияк В.И. Медицинская этика (философские аспекты) // Russian otorhinolaryngology: Медицинский научно-практический журнал. – 2012. – №. 1(56). – С. 3–13.
2. Богданова Т.А., Жадяева Е.Ю. Особенности коммуникативных стратегий медицинских работников в диаде «врач-пациент» // Человеческий фактор: Проблемы психологии и эргономики. – 2004. – №. 4. – С. 31–35.
3. Денисенко Л.Н. Врач-стоматолог как исполнитель медицинских услуг / Л.Н. Денисенко, В.Т. Ягулова, Ю.М. Федотова, Е.А. Филлок // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 11–3. – С. 22–26.
4. Джарман О.А., Микиргичан Г.Л. Положение врача в обществе Древнего Египта // История медицины. – 2015. – Т. 2. – №. 1. – С. 55–71.
5. Данилина Т.Ф. и др. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза // Патент на полезную модель РФ. – №. 119601.
6. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Литье в ортопедической стоматологии: монография. – Волгоград, 2011.
7. Данилина Т.Ф. и др. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
8. Данилина Т.Ф. и др. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 3.
9. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2013.
10. Данилина Т.Ф. и др. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта // Вестник новых медицинских технологий: Электронное издание. – 2013. – №. 1. – С. 260.
11. Данилина Т.Ф. и др. Диагностические возможности гальваноза полости рта у пациентов с металлическими ортопедическими конструкциями // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №. 2.
12. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта // Вестник ВМА. – 2004. – № 12. – С. 80–81.
13. Данилина Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10. – №. 4.
14. Шемонаев В.И. и др. Способ временного протезирования на период остеоинтеграции дентального имплантата // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
15. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.
16. Данилина Т.Ф. и др. Способ профилактики гальваноза в полости рта // Т.Ф. Данилина, Д.В. Михальченко

- ко, А.В. Порошин, А.В. Жидовинов, С.Н. Хвостов: патент на изобретение RU. – 2011. – Т. 2484767. – №. 23.12.
17. Данилина Т.Ф. Литье в ортопедической стоматологии. Клинические аспекты: монография / Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. – Волгоград, 2014.
18. Гумилевский Б.Ю. и др. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №. 7–2.
19. Мануйлова Э.В. и др. Использование дополнительных методов исследования для оценки динамики лечения хронического верхушечного периодонтита // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №. 6.
20. Жидовинов А.В., Павлов И.В. Изменение твердого неба при лечении зубочелюстных аномалий с использованием эджуайз-техники // *Сборник научных работ молодых ученых стоматологического факультета ВолГМУ: Материалы 66-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых / Редколлегия: С.В. Дмитриенко (отв. редактор), М.В. Кирпичников, А.Г. Петрухин (отв. секретарь), 2008. – С. 8–10.*
21. Михальченко Д.В. и др. Социальные проблемы профилактики стоматологических заболеваний у студентов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №. 5. – С. 474.
22. Михальченко Д.В. и др. Мониторинг локальных адаптационных реакций при лечении пациентов с дефектами краниофациальной локализации съёмными протезами // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №. 4.
23. Медведева Е.А., Федотова Ю.М., Жидовинов А.В. Мероприятия по профилактике заболеваний твердых тканей зубов у лиц, проживающих в районах радиоактивного загрязнения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – № 12–1. – С. 79–82.
24. Поройский С.В. и др. К вопросу об остеointegrации дентальных имплантатов и способах ее стимуляции // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2015. – №. 3 (55).
25. Шемонаев В.И., Михальченко Д.В., Порошин А.В., Величко А.С., Жидовинов А.В. Эффективность применения боров фирмы «рус-атлант» при препарировании зубов под металлокерамические коронки // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2013. – № 1 (37). – С. 45–46.
26. Жидовинов А.В. и др. Проблема выбора метода очистки провизорных конструкций на этапах ортопедического лечения // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №. 3.
27. Михальченко Д.В. и др. Динамика иммунологических показателей в процессе адаптации к несъёмным ортопедическим конструкциям // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №. 4.
28. Данилина Т. Ф. и др. Качество жизни пациентов с гальванозом полости рта // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2012. – Т. 14. – №. 2. – С. 134.
29. Mikhachenko D.V., Zhidovinov A.V., Mikhachenko A.V., Danilina T.F. The local immunity of dental patients with oral galvanosis // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2014. – Т. 5. – № 5. – С. 712–717.
30. Dhingra C., Anand R., Prasad S. Reflection Over Doctor Patient Relationship: A Promise of Trust. *Journal of Oral Health & Community Dentistry*. 2014. Vol. 8(2), pp. 104–108.
31. Edelstein Ludwig. A history of medicine. *Arch. Int. Med.*, 1937, Vol. 5, p. 201.
32. Freidson E. Professional dominance: The social structure of medical care. – Transaction Publishers, 1974.
33. Kaba R., Sooriakumaran P. The evolution of the doctor-patient relationship. *International Journal of Surgery*, 2007, Vol. 5(1), pp. 57–65.
34. Parsons T. Social structure and dynamic process: the case of modern medical practice, 1951.
35. Parsons T. The sick role and the role of the physician reconsidered. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*, 1975, pp. 257–278.

УДК 612.112.9.014.43

ТОКСИЧНОСТЬ КРИОПРОТЕКТОРОВ И КРИОКОНСЕРВАНТОВ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

¹Костяев А.А., ²Мартусевич А.К., ¹Андреев А.А.

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства», Киров, e-mail: niigpk@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ, Киров, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

В работе рассмотрены физико-химические, биологические, токсико-фармакологические и криозащитные свойства известных криопротекторов – пропиленгликоля, глицерина, диметилсульфоксида, диметилацетамида, гексаметиленбистетрагидроксиэтилмочевины, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, гидроксиэтилкрахмала и других, гемоконсервантов на их основе для компонентов крови и костного мозга. Освещены некоторые аспекты механизма действия криопротекторов и предъявляемые к ним требования. Описано применение криопротекторов в эксперименте и практике низкотемпературного консервирования эритроцитов, гемопоэтических стволовых клеток и тромбоцитарных концентратов. Показан один из путей направленного раннего (на доклиническом уровне) выявления *in vitro* и предупреждения посттрансфузионных реакций и осложнений на клеточном и организменном уровне с использованием методов биокристалломики.

Ключевые слова: криопротекторы, криоконсерванты, криозащита, цитотоксичность, посттрансфузионные реакции, осложнения, биокристалломика

TOXICITY OF CRYOPROTECTANTS AND CRYOCONSERVANTS ON THEIR BASIS FOR BLOOD COMPONENTS AND BONE MARROW (REVIEW ARTICLE)

¹Kostyaev A.A., ²Martusevich A.K., ¹Andreev A.A.

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, e-mail: niigpk@yandex.ru;

²Kirov State Medical Academy of Health Care Ministry of Russian Federation, Kirov,
e-mail: cryst-mart@yandex.ru

The paper discusses the physical and chemical, biological, toxicological, and pharmacological properties of known cryoprotectants – propylene glycol, glycerol, dimethylsulfoxide, dimethylacetamide, hexamethylenbis tetrahydroxyethylurea, polyethyleneoxide, polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl starch and other hemokonservants based on them for blood components and bone marrow. Some aspects of the mechanism of action of cryoprotectants and requirements to them are highlighted. The use of cryoprotectants in the experiment and practice of low temperature preservation of erythrocytes, the hematopoietic stem cells and platelet concentrates are described. One of the ways of directional early (at the preclinical level) *in vitro* detection and prevention of post-transfusion reactions and complications at the cellular and organismal level using biokristallomiki methods is shown.

Keywords: cryoprotectants, cryokonservanty, cryoprotection, cytotoxicity, post-transfusion reactions, complications, biokristallomika

Проблема сохранения в замороженном состоянии концентратов эритроцитов (КЭ), концентратов тромбоцитов (КТ), концентратов лейкоцитов (КЛ), гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) – компонентов донорской крови (КДК) и ядерных клеток костного мозга (ЯККМ) в течение срока, значительно превышающего продолжительность их физиологической жизни вне организма, остается одной из актуальных задач современного естествознания [6, 30, 60]. основоположником криобиологии и учения о криопротекторах – защитных веществах, способных предотвращать развитие терминальных криоповреждений в живых биосистемах на этапах их низкотемпературного консервирования, является Н.А. Максимов [40, 96]. Он первоначально обнаружил криозащитное свойство у многоатомного спирта глицери-

на [75]. В 1916 г. Фрэнсис Рус и Д.Р. Турнер (Цит. по В.А. Белобородову [49]) впервые доказали возможность сохранения крови в течение нескольких дней после донации при добавлении к ней глюкозо-цитратных консервирующих растворов. Первая трансфузия размороженных клеток крови с лечебной целью была осуществлена Моллисоном и Словитером в 1951 г. [106, 107].

В изучении вопросов адаптации клеточных суспензий к гипо- и анабиозу активно сотрудничают теоретики-экспериментаторы, химики, криофизиологи, криобиологи, криоинженеры, токсикологи, фармакологи, трансфузиологи и другие специалисты. В работах ученых показано, что криопротекторы уменьшают интенсивность адаптационного процесса, снижают уровень клеточного метаболизма, делающие клетки

менее восприимчивыми к криповреждениям [17, 30 – 32, 55].

Основная масса повреждений клеточных структур на этапах холодной адаптации-замораживания-отогревания КДК и ЯККМ связана с эффектами, вызванными обезвоживанием, образованием вне- и внутриклеточных кристаллов льда, а также токсичностью криопротекторов. К настоящему времени в качестве перспективных криопротекторов апробировано больше 120 веществ, принадлежащих к разным классам химических соединений. Это спирты (этиленгликоль, α -пропиленгликоль, глицерин и др.), амиды (диметилацетамид, мочевины и др.), оксиды (диметилсульфоксид и др.), углеводы (глюкоза, сахароза и др.), искусственные полимеры (поливинилпирролидон, оксиэтилированный крахмал, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид и др.), неорганические соли (натрий хлорид и калий хлорид, кальций хлорид, натрий цитрат и натрий фосфат трехзамещенный, динатриевая соль ЭДТА и др. Приведенный список не исчерпывает ни классов химических соединений, в которых могут встретиться вещества, обладающие криопротекторными свойствами, ни перечень криопротекторов в названных классах [17, 60].

В изучении известных и синтезе новых криопротекторов и криоконсервантов на их основе очень важен выбор рабочей классификации разрабатываемых химических соединений. В историческом плане следует отметить J. Lovelock [92, 93], который одним из первых предложил различать криопротекторы по способности проникать через плазматическую мембрану клетки. Автор выделил эндоцеллюлярные криопротекторы, проникающие в клетки (КПК), и экзоцеллюлярные криопротекторы, непроникающие в клетки (КНК).

Н.С. Пушкарь и соавт. [55] добавили к двум названным третью группу – криопротекторы смешанного действия (КСД), проявляющих одновременно эффекты КПК и КНК.

Н. Maruman [94] уточнил, что эффектом КПК из низкомолекулярных обладают: глицерин, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилацетамид (ДМАЦ), α -пропиленгликоль (1,2-ПД), этиленгликоль (ЭГ) и др., у которых молекулярная масса (м.м.) до 101. Активными КНК являются вещества с м.м. выше 101: поливинилпирролидон (ПВП), гидроксизилкрахмал (ГЭК), полиэтиленгликоль (ПЭГ) и углеводы.

Эффективные КСД имеют м.м. 400 и выше. Это: полиэтиленоксид (ПЭО с м.м. 400), гексаметиленгидроксизилмочевина (ГМБТОЭМ) с м.м. 378) [80,

82], оксиэтилированный глицерин с м.м. до 1400 [8, 9]. ПЭО-400 имеет в составе мономерные фракции как эндо-, так и экзоцеллюлярного действия. Причем, основная масса полимера не проникает через плазматическую мембрану внутрь клетки [79].

В работах [17] подчеркнута зависимость сохранности клеток от скорости проникновения криопротектора внутрь биообъекта, молекулярной массы (чаще понижается с увеличением м.м.) и видовой принадлежности клеток.

Для систематизации имеющихся многокомпонентных хладоограждающих растворов, а также создающихся новых криофилактов с реставрирующими добавками, Е.П. Сведенцов предложил оригинальную классификацию гемоконсервантов [60]. Эта классификация учитывает устоявшиеся названия криопротекторов и их свойства, которые были описаны и обоснованы Н.С. Пушкарь и соавт. [55], J. Lovelock [93], Н. Maruman [94] и другими исследователями, но отличается по характеру состава, количеству и, особенно, выделенными IV классами криоконсервантов:

I класс включает эндоцеллюлярные криоконсерванты; по числу криопротекторов в составе криоконсерванта: монокриоконсерванты – содержат по одному эндоцеллюлярному криопротектору и бикриоконсерванты – содержат по два эндоцеллюлярных криопротектора;

II класс образуют экзоцеллюлярные криоконсерванты; монокриоконсерванты – содержат по одному экзоцеллюлярному криопротектору; бикриоконсерванты – содержат по два экзоцеллюлярных криопротектора;

III класс образован криоконсервантами смешанного действия; монокриоконсерванты – содержат по одному криопротектору смешанного действия; бикриоконсерванты – содержат по два криопротектора смешанного действия;

IV класс включает комбинированные криоконсерванты, в т.ч.: бикомбинированные криоконсерванты эндо- и экзоцеллюлярного действия – содержат два криопротектора I и II классов; бикомбинированные криоконсерванты эндоцеллюлярного и смешанного действия – содержат два криопротектора I и III классов.

Во всех классах криоконсервантов могут быть использованы одна-две и больше «улучшающих» добавок.

Криопротекторы разной химической природы не имеют определенных границ по молекулярной массе и уровню токсичности (табл. 1). Как показали исследования, высокая хладоограждающая активность обнаруживается как у низкомолекулярных

(этиленгликоля с м.м. 62; ДМСО с м.м. 78,13; глицерина с м.м. 92,1), так и у высокомолекулярных химических веществ (ГЭК с м.м. 250 000–500 000, ПЭГ с м.м. 1500).

Токсичность криопротекторов характеризуется показателями их общей токсичности – токсичности на организменном уровне, и цитотоксичности – токсичности на клеточном уровне. Токсичность веществ оценивается среднелетальной дозой (ЛД₅₀, г/кг), при введении которой погибает 50% подопытных животных [19]. Значительной токсичностью обладают «сильные» эндоцеллюлярные криопротекторы (КПК). В несколько раз меньше токсичность у КСД. Очень слабую токсичность проявляют КНК. Практика показывает, что методические приемы определения общей и цитотоксичности требуют совершенствования. В криобиологии принято сравнивать токсичность криопротекторов по выявленной ЛД₅₀ у белых лабораторных мышей [19, 60]. В исследованиях А.М. Компаниец и соавт. [27] показано, что токсичность КПК уменьшается с увеличением их молекулярной массы.

Теряя свойства КПК, химические соединения переходят в класс КНК. Так, например, происходит с производными глицерина монометилглицерином и диметилглицерином.

А.А. Цуцаева и соавт. [97], а также [16, 60] считают, что все криопротекторы, за исключением ПЭО-400–500 и ГМБТО-ЭМ-380, в зависимости от условий экспозиции в клеточной суспензии способны оказывать токсическое действие на организм и требуют удаления перед введением криоконсервированных клеток КДК в организм субъекта. Данная технология затратна, а также снижает морфологическую и биологическую полноценность трансфузионной среды.

Новым направлением в совершенствовании методов криоконсервирования КДК и ЯККМ стали исследования по пути создания многокомпонентных сред, в рецепты которых, наряду с криопротекторами, вводятся «реставрирующие» добавки: углеводы, белки плазмы, биологически активные соединения, соли и другие вещества с целью поддержания энергетического обмена в размороженных клетках, уменьшения токсичности, других побочных воздействий [8, 60, 75], а также содействием репаративным процессам в клеточной суспензии после замораживания-отогревания.

Благодаря успехам, достигнутым в исследовании механизмов криозащиты КДК и ЯККМ, получили развитие трансфузии размороженных аутологичных, сингенных

Свойства криопротекторов с выраженным хладоограждающим действием на КДК и ЯККМ

Криопротектор	М.м.	ЛД ₅₀ , г/кг	Авторы	Компонент крови или ЯККМ
Этиленгликоль (КПК)	62	Низкая на клеточном и выраженная на организменном уровне	P. Bautron at al. [85]	КЭ
Пропиленгликоль или 1,2-ПД (КПК)	76,1	13,1	В.М. Гучок [23]	КЭ
Глицерин (КПК)	92,1	4,57±0,14	К.С. Anderson at al. [82]	КЭ, ГСК
ДМСО (КПК)	78,13	3,8±0,1	M.J. Ashwood-Smith [83]	КТ, КЛ ГСК
ДМАЦ (КПК)	87	4,2(2,5–3,9)	А.А. Цуцаева и соавт. [75]	КТ, КЛ, ГСК
Декстраны	40–60 тыс.		А.М. Белоус и соавт. [8]	КЭ и др.
Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)	60–120 тыс.		А.М. Белоус и соавт. [8]	КЭ, КЛ, ГСК
ПЭО-400 (КСД) ПЭО-1500	400	12,5	В.М. Гучок [21, 22, 23]	ГСК КЭ
Поливинилпирролидон (ПВП) Гемодез (КНК)	12–25 тыс. 12 тыс.		M.D. Persidsky [102] Г.Т. Черненко [77] С.С. Лаврик [34–38], П.М. Перехристенко и соавт. [51]	КЭ, ГСК
ГМБТОЭМ (КСД)	378	15,5±0,6	Е.П. Сведенцов [58, 60]	ГСК, КТ, КЛ

и аллогенных ГСК, КЭ и КТ [56, 57, 60] с лечебной целью. Наряду с положительными результатами трансфузий криоконсервированных КДК и ЯККМ, описаны случаи токсичного воздействия такого вида гемотерапии на организм реципиентов [10]. Накопленный научный и практический опыт по криоконсервированию КДК и ГСК показывает, что до настоящего времени остается открытым вопрос о поиске нетоксичного хладоограждающего вещества, не дающего опасных для здоровья реципиентов побочных эффектов [60, 75].

Вопрос о том, какими свойствами должен обладать эффективный криопротектор, до сих пор не имеет исчерпывающей оценки, хотя некоторые из этих свойств известны [17, 60]. В том числе:

- обладать способностью предупреждать развитие летальных криоповреждений форменных элементов, обеспечивать их сохранность в жизнеспособном состоянии после замораживания-отогревания и биологическую полноценность;

- быть нетоксичным, не требующим отмывания от размороженных клеток;

- хорошо растворяться в воде и стабилизировать молекулы воды;

- эффективно снижать количество вымораживаемой воды, способствовать образованию мелких кристаллов и стеклованию вне- и внутриклеточной воды;

- не откладываться (накапливаться) в клетках, тканях и органах макроорганизма;

- быстро выводиться из организма;

- не вызывать разрушения клеточных мембран и органелл;

- не приводить к развитию побочных эффектов: сенсibilизации, аллергии, гипертермии, не изменять функцию внутренних органов, эндокринной системы и репродуктивных органов;

- не должны иметь неприятного запаха, не вызывать рвоту, не приводить к диарее;

- участвовать в метаболических процессах жизнеспособных клеток макроорганизма.

Вещество, обладающее перечисленными свойствами, можно либо искать среди уже существующих криопротекторов, либо синтезировать первоначально, зная физико-химические особенности известных веществ [75]. Успех в целевых исследованиях может быть связан с представленным в данной работе материалом.

Раздел 1. Криопротекторы и криоконсерванты первого класса

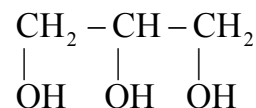
Образуют сильные криоконсерванты на базе КПК. Применяются для замораживания КЭ, КЛ, КТ, ГСК периферической, пуповинной крови или ЯККМ. Одним

из распространенных криопротекторов первого класса является глицерин.

1.1. Краткие общие сведения о глицерине

Глицерин – $C_3H_8O_3$ – трехатомный спирт, м.м. 92,10. Благодаря наличию ОН-групп, способен образовывать водородные связи с молекулами воды, растворяется в ней любых соотношениях. Глицерин растворяет соли и щелочи, мочевины, сахарозу и газы, а также растворяется в метиловом, этиловом и пропиловом спиртах.

Его структурная формула



Он тропен к клеткам и тканям организма животных. Участвует в энергетическом обмене. Относится к веществам с выраженной токсичностью. Его ЛД₅₀ составляет $4,57 \pm 0,14$ г/кг [82].

В качестве криопротектора используется глицерин (Glycerol) высшей степени (в/с) очистки или высшего сорта (ГОСТ 6259-75) с относительной плотностью 1,248. Утвержден Фармакологическим комитетом Минздрава и социального развития РФ для консервирования КДК и ЯККМ при температурах -10° – -196°C . Криопротекторная активность глицерина высокая на различных биологических объектах.

1.1.1. Моноэндоцеллюлярные криоконсерванты на основе глицерина

До настоящего времени криоконсерванты этого класса остаются лучшими для КЭ [60]. Для быстрого замораживания КЭ при -196°C в жидком азоте разработан криоконсервант ЦНИИГПК 11₄, в котором концентрация глицерина составляет 30%: Глицерин в/с, 300 мл; Маннит, 40 г; NaCl, 7 г или ЭДТА Na₂, 3 г; Na₂HPO₄•12H₂O, 0,3 г; Вода бидистиллированная – до 1000 мл; pH 5,6–6,2. Приготовленный раствор стерилизуют автоклавированием при 1,2 атм 30 мин. В стеклянных флаконах на 250 мл – 45 мин. Стерильный препарат хранят при комнатной температуре в темном помещении до 2 месяцев.

Криоконсервант добавляют к КЭ, помешивая в течение 5–8 мин в соотношении 1:1, суспензию оставляют при комнатной температуре на 15–20 мин для глицеринизации, затем переводят в криоконтейнер, герметизируют и погружают в жидкий азот на 2 мин [3, 19–21]. В жидком азоте хранят до 5 лет. Оттаивание суспензии производят в водяной ванне при $+45^\circ\text{C}$ в течение 26 сек при ритмичном покачивании биоконтейнера

в режиме 200 качаний в минуту. Последующее отмывание глицерина от эритроцитов производят растворами хлорида натрия, маннита или сахарозы до нормотонической концентрации этих растворов. Затем эритроциты центрифугируют, осадок из красных кровяных телец ресуспандируют в плазмозамещающем растворе ЦОЛИПК № 8-в, переводят в полимерные контейнеры «Гемакон 300» или «Компопласт 300», герметизируют, паспортизируют и транспортируют в клинику. Для криоконсервирования эритроконцентратов в жидком азоте разработаны растворы ЦНИИГПК 11_{5-м} и ЦНИИГПК_{5-с}. Концентрация глицерина в них составляет 40%.

Состав криоконсерванта ЦНИИГПК 11_{5-м}: Глицерин в/с, 400 мл; Маннит, 40 г; NaCl, 7 г; Na₂HPO₄•12H₂O, 0,3 г; Вода бидистиллированная – до 1000 мл.

Состав криоконсерванта ЦНИИГПК 11_{5-с}: Глицерин в/с, 400 мл; Сахароза, 50 г; NaCl, 7 г; Na₂HPO₄•12H₂O, 0,3 г; Вода бидистиллированная – до 1000 мл.

Криоконсерванты медленно добавляют к КЭ в соотношении 1:1 при постоянном помешивании эритроцитов, затем центрифугируют при 1100 g 20 мин при +4°C, удаляют надосадочную жидкость, осадок перемешивают, переводят в криоконтейнер, герметизируют и замораживают в жидком азоте в течение 2–2,5 мин. Срок максимального хранения эритроцитов в замороженном виде составляет 5 лет, после чего КДК размораживают, взвешивают в растворе ЦОЛИПК № 8-в по стандартной технологии, переводят в полимерные контейнеры «Гемакон 300» или «Компопласт 300», герметизируют, паспортизируют и транспортируют в клинику.

Американской ассоциацией банков крови (аавВ) для консервирования КЭ замораживанием применяется глицерин в низкой (около 20%) или (в большинстве банков США) и высокой (около 40%) конечной концентрации [61]. Технология с низкой концентрацией глицерина позволяет использовать биохранилища с жидким азотом (–196°C), а с высокой конечной концентрацией криопротектора – электроморозильники на –80°C. Отмечен опыт успешного переливания размороженных эритроцитов, хранившихся 21 год при –196°C [98].

Для медленного замораживания КЭ с глицерином в воздушной камере электрического морозильника с температурой –60° ÷ –0°C Г.С. Воробьевой и Виноград-Финкель Ф.Р. [Цит. по Е.П. Сведенцову [60]] разработан криозащитный раствор, в состав которого входят: Глицерин в/с, 570 мл; Маннит, 20 г; Натрия хлорид, 4 г;

Na₂HPO₄•12H₂O, 0,8 г; Вода для инъекций – до 1000 мл. Конечная концентрация глицерина в суспензии эритроцитов составляет 40%. Вся технология криоконсервирования и деглицеринизации эритроцитов растворами с понижающей концентрацией проводится в одном контейнере «Гемакон 500». КДК хранят полноценным при –80°C до 4 лет.

Высокая концентрация глицерина допускает глицеринизацию эритроцитов до 4 часов. Медленное замораживание клеток в электроморозильнике до –80°C допускает их длительное хранение при –65°C и последующее отмывание от протектора.

Для замораживания КЭ при –25°÷–38°C В.Н. Мельникова и соавт. [45, 46] разработан метод криоконсервирования КЭ под защитой ЦНИИГПК 11_{5-м} или ЦНИИГПК 11_{5-с}. Названные криоконсерванты смешивают с КЭ 1:1. Конечная концентрация глицерина составляет 20%. Используют электроморозильники на –25°C и –38°C, которые обеспечивают сохранность КДК, соответственно, от 5 до 12 мес. Перед трансфузией размороженные клеточные суспензии отмывают в 3 растворах хлорида натрия в убывающей концентрации 3,2; 2,0 и 0,9%.

Для замораживания и хранения эритроцитов с глицерином в электрическом морозильнике при –30°C применяют криоконсерванты ЦНИИГПК 11₅₋₅₅ и ЦНИИГПК 11_{с-5} (Цит. по Е.П. Сведенцову [60]).

Состав ЦНИИГПК 11₅₋₅₅: Глицерин в/с, 550 мл; Маннит, 40 г или Сахароза, 50 мл; Натрия хлорид, 7 г; Натрия фосфат двузамещенный, 0,3 г; Вода для инъекций – до 1000 мл; pH раствора 5,8–6,3 (с сахарозой).

Состав ЦНИИГПК 11_{с-5}: Глицерин в/с, 400 мл; Маннит, 40 г или Сахароза, 50 мл; Натрия хлорид, 7 г; Натрия фосфат двузамещенный, 0,3 г; Вода для инъекций – до 1000 мл; pH раствора 6,0–6,75 (с Маннитом).

Отмеченные криоконсерванты смешивают в течение 10 мин с КЭ в пластиковом контейнере 1:1 или 1,6:1 и выдерживают при комнатной температуре в течение 15–20 мин. Конечная концентрация глицерина в суспензии составляет 24,6% и 27%, соответственно. Размораживают в водяной ванне при температуре +38°÷ +40°C в течение 10 мин. Деглицеринизацию осуществляют при трехкратном серийном центрифугировании суспензии с применением понижающих концентраций солевых растворов до нормотонии. Отмытые эритроциты взвешивают в растворе ЦОЛИПК № 8-в.

К настоящему времени созданы высокоэффективные «закрытые» автоматические технологии криоконсервирования и деглицеринизации эритроцитов, позволяющие

сохранять в жизнеспособном состоянии до 99 % красных кровяных телец.

1.1.2. Криоконсерванты на основе глицерина для замораживания ГСК

Впервые низкотемпературное консервирование суспензии ЯККМ под защитой глицерина осуществили Barnes D. W., Loutit I. F. в 1955 году, применив двухэтапное замораживание (1 этап – до -15°C со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$; 2 этап – до -70°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$). Замороженные таким образом суспензии после отогрева и трансплантации смертельно облученным животным дали хорошие клинические результаты (Цит. по Е.П. Сведенцову [60]).

В нашей стране глицерин является разрешенным к применению криопротектором для ЯККМ. В сообщениях Федотенкова А.Г. и соавт. [68, 69] отмечается, что при криоконсервировании костного мозга в растворе ЦОЛИПК-1 с добавлением 20% раствора глицерина и катионной сыворотки сохраняется до 85% жизнеспособных клеток. Двухэтапное замораживание ГСК является наиболее щадящим режимом их низкотемпературного консервирования. Авторы сообщают о высокой лечебной эффективности миелоидной ткани, консервированной с 15% раствором глицерина у смертельно облученных собак.

Pegg D.E. [101], подводя итоги собственных исследований и обобщая данные литературы, делает вывод о сравнимой клинической эффективности трансплантаций свежезаготовленного (нативного) и криоконсервированного под защитой глицерина костного мозга. Автор рекомендует двухэтапные режимы замораживания, хранение костного мозга при -196°C и медленное отогревание миелоидной ткани.

Холодный А.Я. и соавт. [73, 74] использовали трансфузии посмертного костного мозга, криоконсервированного под защитой 15% раствора глицерина, для купирования гипоплазии кроветворения после химиотерапии у больных раком шейки матки. Оттаянный костный мозг содержал 45–90% жизнеспособных клеток и оказывал положительный клинический эффект.

Глицерин, обладая высокой осмолярностью и низкой скоростью диффузии через цитоплазматическую мембрану, способен вызывать осмотический гемолиз клеток в момент введения их в сосудистое русло реципиента. Поэтому перед трансфузией требуется предварительно удалять криопротектор из костномозговой суспензии [70]. Вынужденная процедура приводит к снижению жизнеспособности и потере значительного количества ядерных клеток.

А.Г. Федотенков и соавт. [69] для замораживания ЯККМ (ГСК) предложили криоконсервант на основе 15% глицерина. Его состав: Глицерин в/с, 30 мл; Надосадочная жидкость, 50 мл; Сыворотка АВ (IV) группы крови, 20 мл.

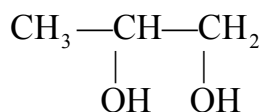
Миелоэксфузат стабилизируют на консервирующем растворе ЦОЛИПК № 3 с 10% раствором желатина в соотношении 1:3–1:4 (с учетом свертываемости биосреды). Под влиянием желатина в течение 30 мин происходит четкое разделение биосреды на два слоя. Надосадочный слой, обогащенный ЯККМ и ГСК, переводят в отдельный флакон, центрифугируют 15 мин со скоростью 1200 об/мин при $+5^{\circ}\text{C}$. Затем отделяют надосадок, обедненный ЯККМ и ГСК, для ретрансфузии пациенту. Оставшуюся во флаконе 100 мл биосреду, обогащенную ЯККМ и ГСК, тщательно ресуспендируют, после чего к ней медленно добавляют криоконсервант в соотношении 1:1. Приготовленную миеловзвесь с 15% глицерином выдерживают при комнатной температуре 30 мин (для глицеринизации ЯККМ), затем разливают в пластиковые криопакеты, герметизируют и переносят в электроморозильник на -20°C на 25 мин до момента кристаллизации (-9°C). Затем биоконтейнер переносят в электроморозильник на -70°C . Срок хранения ЯККМ и ГСК в этих условиях ограничен 2 мес. После размораживания суспензии в водяной ванне при $+39^{\circ}\text{C}$ – $+40^{\circ}\text{C}$ насчитывается 76–92% эозинорезистентных ядерных клеток. Перед переливанием реципиенту клетки отмывают от глицерина растворами с понижающимися концентрациями глюкозы или сахарозы. Конечная концентрация глицерина в суспензии ЯККМ составляет 3,3%. Морфологическая сохранность и пролиферативная активность ГСК наиболее высоки через 10–15 мин после отогревания и деглицеринизации клеточной суспензии.

1.2. Моноэндоцеллюлярный криоконсервант «Пропандиосахароль» на основе пропиленгликоля для замораживания эритроцитов при -196°C

1.2.1. Краткие общие сведения о пропиленгликоле (1,2 ПД)

Пропиленгликоль – $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ – двухатомный спирт алифатического ряда, м.м. 76,1, смешивается с водой в любых пропорциях, его эндоосмос в эритроциты проходит быстрее, чем у глицерина. Функциональные группы – «ОН» и «СН». ЛД₅₀ 1,2 ПД для кроликов составляет 13,1 г/кг массы, для крыс – 6 мл/кг. 1,2-ПД вызывает изменения на цитоплазматическом уровне [23].

Его структурная формула



Обладает криопротекторными свойствами в отношении различных клеток животных на более высоком уровне, чем глицерин и диметилсульфоксид [13, 14].

Состав криоконсерванта «Пропандиосахароль»: Пропиленгликоль (1,2-ПД), 370 мл; Сахароза, 32 г; Натрия хлорид, 6 г; Вода для инъекций – до 1000 мл; pH 5,5–7,5.

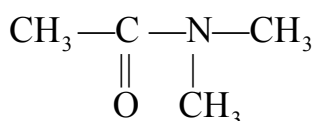
Выделенные эритроциты одномоментно смешивают с «Пропандиосахаролем» 1:1, центрифугируют, удаляют надосадочную жидкость, осадок – эритроцитную массу помещают в криopakет, замораживают со скоростью 12–14°C/мин до температуры хранения –196°C. После размораживания суспензии гемолиз клеток не превышает 2–3%. Пропиленгликоль от эритроцитов однократно отмывают 3% раствором сахарозы. Его остаточное количество в среде составляет 0,3–0,5%. Размороженные эритроциты хранят перед трансфузией в ресуспендирующем растворе ЦНИИГПК № 8 – в не более 24 ч. Апробация клинического применения эритроцитов, криоконсервированных с «Пропандиосахаролем», в Военномедицинской академии им. С.М.Кирова, ФГБУН КНИИ-ГиПК ФМБА России и Харьковской ОСПК выявила высокую физиологическую полноценность трансфузионной среды и эффективность избранной криотехнологии.

1.3. Моноэндоцеллюлярные криоконсерванты на основе диметилацетамида

1.3.1. Краткие общие сведения о N, N-диметилацетамиде (ДМАЦ)

N, N-диметилацетамид (ДМАЦ) – химическая формула $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, м.м.-73,10 [15]. Разрешен для клинического применения. Токсичность ДМАЦ изучена на различных животных: ЛД₅₀ для мышей составляет 4,2 г/кг (по другим данным 2,58–3,90 г/кг), для крыс – 3,56 г/кг (Цит. по А.А. Цуцаевой [25]). Обладает высокой криозащитной активностью в отношении КТ, КЛ и других клеток [27, 39, 64].

Его структурная формула



На основе ДМАЦ разработан гемоконсервант «Тромбокриодмац» (ТКД) для за-

мораживания тромбоцитов и метод длительного хранения КТ при $0 \text{ } ^\circ\text{C}$ $\text{CH}_3 - 196^\circ\text{C}$ [3, 5].

Состав «Тромбокриодмац»: N, N-диметилацетамид (ДМАЦ), 50 мл; Глюкоза, 50 г; Вода для инъекций – до 1000 мл. pH 4,0–5,5.

Приготовленный гемоконсервант стерилизуют при 1,2 атм 30 мин. Хранят при комнатной температуре в закрытом от света месте в течение 2 лет. Замораживание КТ по линейной программе проводят со скоростью 3°C/мин до –60°C, далее переносят в жидкий азот (–196°C). После отогревания при +38°C по тестам *in vitro* сохраняется более 80% кровяных пластинок, из которых 50% имеют биологическую полноценность.

В 1985 г. разработан метод криоконсервирования КТ с раствором «Тромбокриодмац» (ТКД) при низких (–80°C) температурах в пластиковых контейнерах «Гемакон 300» или «Компопласт 300» в режиме быстрого двухступенчатого замораживания с использованием электрических морозильников на –30°C и –80°C. Первоначально контейнеры с КТ помещают в морозильную камеру с этиловым спиртом, охлажденным до –30°C. На втором этапе, после достижения КТ температуры –29±30°C, биообъект переносят в хранилище на –80°C. Срок хранения 12 мес. Эффективность криоконсервирования КТ предложенным методом была подтверждена К.В. Кузнецовым и соавт. [33].

В ВМА им. С.М. Кирова Р.В. Тюриным [87] на основе ДМАЦ разработан криоконсервант для замораживания ЯККМ (ГСК) при –196°C.

Состав криоконсерванта: N, N-диметилацетамид (ДМАЦ), 24 мл; Глюкоза, 40 г; Трилон Б, 0,4 г; Вода для инъекций – до 1000 мл.

Перед началом криоконсервирования консервант разводят аутологичной плазмой 1:3. При использовании аллогенного костного мозга консервант разводят 1:3 сывороткой АВ(IV) группы. Затем его смешивают 1:1 с концентратом ЯККМ. Конечная концентрация ДМАЦ составляет 3%. Время экспозиции – не более 15 мин. Замораживают по программе: на первом этапе – 1°C/мин до начала кристаллизации, на втором – 5–10°C/мин до –150°C, затем переносят в хранилище с жидким азотом (–196°C) на срок до 1,5 мес. В размороженных ЯККМ сохраняется до 90% колониеобразующих единиц грануломоноцитопоза (КОЕ-ГМ). ДМАЦ химически стоек, малотоксичен и лишен свойственного ДМСО неприятного запаха.

В ГНЦ РАМН [86] в 1977 году разработан криоконсервант на основе ДМАЦ для замораживания лейкоцитов – «Лейкокриодмац» [2, 4, 25].

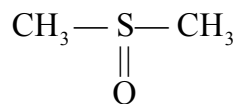
Состав гемоконсерванта «Лейкокриодмац»: N, N-диметилацетамид (ДМАЦ), 200 мл; Глюкоза, 20 г; Динатриевая соль ЭДТА, 4 г; Вода для инъекций – до 1000 мл. рН 4,5–5,5.

Стерилизуют автоклавированием при 1,2 атм 30 мин. Хранят в течение 2 лет. Смешивают с суспензией гранулоцитов 1:3, переводят в 100 мл пластикатные контейнеры, замораживают со скоростью 3°C/мин до –196°C. Срок хранения в жидком азоте не более 2 лет. Размораживают на водяной ванне при +39°C до температуры биопродукта 0°C±2°C. В нем сохраняются жизнеспособными до 78% ядерных клеток.

1.4. Моноэндоцеллюлярные криоконсерванты на основе диметилсульфоксида (ДМСО)

1.4.1. Краткие общие сведения о диметилсульфоксиде

Диметилсульфоксид (ДМСО или Me_2S_0) – $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$; является органическим веществом, Его структурная формула



Относится к классу оксидов, его м.м.–78,13. ДМСО хорошо проникает в клетки, реорганизует структуру образующегося льда – происходит его мелкоячеистая кристаллизация, близкая по своей природе к аморфной [1, 28, 50, 72, 95, 108]. Силы взаимодействия между молекулами ДМСО и воды в 1,5 раза больше, чем между молекулами воды [55]. Установлено [24], что в системах, содержащих ДМСО, в отличие от систем с криопротекторами из класса полиолов, происходит кристаллизация эвтектических составов. Это явление, наряду с девитрификацией, представляет собой дополнительный криоповреждающий фактор. ДМСО обладает высокой способностью вступать в реакции с солями и оксидами фосфата, серы, формировать связи с глицерином, сахарозой, мочевиной, стеариновой кислотой и другими органическими соединениями. Известны противошемическое и антиоксидантное свойства ДМСО [76].

Впервые ДМСО в качестве криопротекторного средства предложили J. Lovelock и M. Bishop [93]. ДМСО был успешно испытан в клинике при криоконсервировании (–196°C) эритроцитов С.Е.Huggins [100] и лейкоцитов А. Rowe и Е. Cohen [105].

ДМСО является токсичным веществом [83, 89, 104] и обуславливает необходимость его отмывания после размораживания клеточной суспензии, что существенно усложняет процедуру получения качественных деконсер-

вированных клеток и приводит к потере части клеток в процессе отмывания. По данным Е.Е. Rosenbaum [104], токсичность ДМСО на организменном уровне имеет видовую зависимость. LD_{50} при внутривенном введении для кроликов, обезьян, лабораторных мышей и собак составляет соответственно: 19,2; 11,0; 3,8 и 2,5 г/кг веса. В последнее время для уменьшения токсичности ДМСО применяют более совершенные методы очистки вещества, а также используют в рецептах гемоконсервантов широкий спектр улучшающих «реставрирующих» добавок. Из последних методов стали использовать растворы декстрозы, полиглокина, ГЭК или ГМБТОЭМ.

Для консервирования КТ при –196°C ДМСО применяют в концентрации 5–11% [88]. При этом сохранность клеток составляет 30÷80%. Несмотря на то, что для снижения токсичности в раствор ДМСО вводилась гомологичная сыворотка, после замораживания-отогревания КТ находили снижение адгезивных свойств клеток, а у части кровяных пластинок – разрушения лизосом [99]. При переливании размороженных тромбоцитов, подвергнутых двукратному отмыванию, у 33% реципиентов наблюдали озноб и лихорадку. Неприятным свойством ДМСО является нестойкость этого соединения при хранении. ДМСО достаточно быстро распадается при комнатной температуре с образованием токсического вещества с резким неприятным запахом диметилсульфида (CH_3)₂S [71].

Для консервирования КЛ при –196°C ДМСО применяется в концентрации 6–15%, при этом лимфоциты переносят замораживание вполне удовлетворительно [105], а в ядрах и мембранах гранулоцитов исследователи обнаруживают сильные повреждения [87]. Применяется ДМСО и для криоконсервирования ЯККМ, ГСК периферической и кордовой крови [91]. В обзоре работ, представленных в монографии [54], отмечено, что растворы ДМСО с применением разных составов гемоконсерванта в 5–20% конечных концентрациях и разных программ замораживания-отогревания клеток обеспечивали сохранность до 80–90% жизнеспособных миелокарицитов.

Ш.М. Багаутдинов [7] провел исследования по эффективности замораживания аутологичного костного мозга с 10% раствором ДМСО, который не подвергался высокой степени очистки. После 1,5 мес хранения ЯККМ в жидком азоте и отогревания пролиферативная активность клеток снижалась на 54% от исходного уровня. Автор объясняет полученные им результаты высокой цитотоксичностью ДМСО.

Конец XX и начало XXI столетий ознаменовались активным совершенствованием

методов получения и криоконсервирования ГСК. В 2003 г., согласно приказа Минздрава РФ № 325 «О развитии клеточных технологий», начали применять для клинических целей высокоочищенный ДМСО в криоконсерванте следующего состава: Высокоочищенный ДМСО 10%, 30 мл; Полиглюкин (м.м.– 60 000), до 300 мл. рН 4,5–6,5.

Раствор готовят непосредственно перед замораживанием ГСК. При соприкосновении с воздухом ДМСО окисляется и автоклавированию не подлежит: распадается на соединения, усиливающие токсичность химического вещества. Раствор ДМСО добавляют к полиглюкину (не наоборот!), доводя концентрацию ДМСО до 10%, и ставят на хранение при +4°C. Затем 10% раствор ДМСО добавляют в клеточную взвесь 1:1 без образования пены, после чего переводят в криопакет, герметизируют и замораживают по двухэтапной программе: на первом этапе со скоростью 1°C/мин до –13°C, на втором – 10°C/мин до –80°C или –196°C. Продолжительность хранения ГСК при –80°C составляет 2 года, при –196°C – до 5 лет. Замороженные ГСК с ДМСО требуют быстрого отогревания в водяной ванне при +39°±41°C и последующего незамедлительного переливания пациенту. Такая методика обеспечивает сохранение биологических свойств более, чем у 80% миелокариоцитов.

Отмывание ДМСО от замороженных клеточных суспензий ведет к потере их части и снижает жизнеспособность последних на 30–40%. По названной причине многие специалисты не применяют отмывание замороженных ядерных клеток от ДМСО. В таких случаях резко увеличиваются риски посттрансфузионных реакций у реципиентов. Определено, что на каждые 70 трансфузий неотмытых от ДМСО клеточных суспензий развивается одно осложнение, связанное с токсичностью известного криоконсерванта. В том числе: генерализованные судороги, энцефалопатия, спазмы сосудов, рвота, дыхательная недостаточность, неприятный запах выдыхаемого воздуха у реципиента и редко – коматозное состояние [10].

1.5. Биэндоцеллюлярные криоконсерванты

1.5.1. Биэндоцеллюлярный

криоконсервант на основе пропиленгликоля и диметилацетамида для замораживания эритроцитов при –80°C и –140°C

Авторами способа замораживания КЭ под защитой криоконсерванта на основе пропиленгликоля и диметилацетамида являются В.В.Вельяминов [12] и Ш.М. Багаутдинов [7]. Состав биокриоконсерванта включает: α-Пропиленгликоль (ВФС–42–1594–86),

370 г; ДМАЦ (N,N-диметилацетамид) х.ч. (ТУ 6–09–537–73, ГОСТ 3885–73, 100 г; Сахароза, чда, (ГОСТ 8833–75), 32 г; Натрия хлорид, чда, (ГФХ, с.428,442), 6 г; Вода для инъекций (ГФХ, с.74) до 1000 мл.

КЭ из крови 1–2 суточного хранения при +4°C смешивают 1:1 с бикриоконсервантом в «Гемаконе 500» при +20°C±+25°C. При этом конечная концентрация пропиленгликоля составляет 18,5%, диметилацетамида – 5%. Полученную суспензию переводят в два контейнера «Компопласт 300», закладывают в холдеры и помещают либо в электрический морозильник на –80°C, либо в пары жидкого азота на 35–40 мин, после чего замороженные клетки переносят в электроморозильник-хранилище на –80°C. Размораживание эритроцитов проводят в водяной ванне при +42°±45°C в течение 2–3 мин, отмывают общепринятым способом с использованием стандартных растворов с пониженной концентрацией ингредиентов и ресуспендируют в растворе ЦНИИГПК № 8-в. После размораживания количество эритроцитов составляет $(3,95±0,04)·10^{12}/л$, уровень свободного гемоглобина – $0,69±0,05 г/л$ и соответствует ($P>0,05$) показателям эритроцитов, замороженных с глицерином до –196°C.

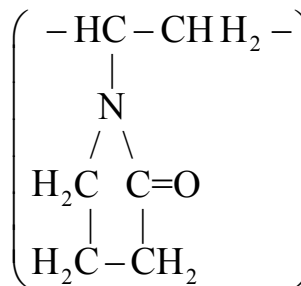
Раздел 2. Криопротекторы и криоконсерванты второго класса

II класс образуют криоконсерванты на основе КНК; монокриоконсерванты содержат по одному КНК; бикриоконсерванты – по два КНК. Для их синтеза используют разные органические вещества, растворы которых обладают, как правило, слабыми криозащитными свойствами. Наиболее выраженными хладозащитными свойствами обладает ПВП и растворы на его основе; гидроксипропилкрахмал (ГЭК) и водные растворы на его основе.

2.1. Краткие общие сведения о поливинилпирролидоне

Поливинилпирролидон (ПВП) – продукт полимеризации N₁-винилпирролидона и ацетилена, структурная формула приведена по тексту ниже.

Структурная формула



ПВП синтезирован из аммиака и ацетилена Перрев 1941 году [Цит. по С.С.Лаврик [38]. В СССР приоритет в получении и первоначальном изучении ПВП принадлежит С.Н. Ушакову с соавт.[67] и М.Ф. Шостаковскому с соавт.[78]. рН раствора около 7,0; не вызывает раздражения при подкожных, внутримышечных и внутривенных введениях. ЛД₅₀ на мышах не установлена. При в/в введениях 25% раствора переносимая доза ПВП составила 8г/кг массы тела, летальная – 12–15 г/кг. ПВП термоустойчив, хорошо переносит стерилизацию в автоклаве. Водные растворы ПВП м.м. 12 000 – 25 000 являются фармакопейными препаратами и применяются в трансфузиологии в качестве плазмозаменителей, обладающих дезинтоксикационным действием. Примером может служить отечественный препарат Гемодез – 6% ПВП с м.м. 12 000 ± 2700.

Препараты ПВП с м.м. от 30 000 до 40 000 и больше могут содержать примеси альдегидов, которые способны индуцировать перекисные процессы в клетках и оказывать на них токсическое действие. Согласно данным [8, 38, 84] и других, отмечены деструктивные изменения ретикулоэндотелиальных клеток селезенки, а также длительная задержка ПВП в печени, селезенке, бронхах, костном мозге, почках, поджелудочной железе и других органах. Выведение растворов ПВП с м.м. 50 000 сопровождается образованием пристеночных тромбов и других осложнений.

Моноэктоцеллюлярные криоконсерванты на основе ПВП для замораживания ГСК костного мозга при $-78^{\circ}\div-196^{\circ}\text{C}$

Криопротекторные свойства ПВП достаточно полно изучены С.С.Лаврик [35, 37, 38]. В том числе разработаны методы замораживания ЯККМ под защитой 2 лекарственных форм.

Лекарственная форма № 1 включает: Поливинилпирролидон с м.м. 12 600, 17 г; Глюкоза, 10,2 г; Сыворотка группы АВ(IV), 10 г; Гепарин, 2500 МЕ; Бидистиллированная вода – до 100 мл. Защитную среду готовят ex tempore перед консервированием ЯККМ. Утверждена МЗ УССР 22.07.1971 года.

Стерильный криоконсервант соединяют с концентратом ЯККМ 1:1. При этом конечная концентрация ПВП в полученной суспензии составляет 8,5%. Суспензию клеток выдерживают при $+2^{\circ}\div+4^{\circ}\text{C}$ в течение 20–30 мин, затем замораживают по двухэтапной программе: на первом этапе со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -20°C , затем со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -60°C , после чего переносят в сосуд с твердой углекислотой при -78°C на срок до 21 мес. Отогревание образцов ЯККМ производят в водяной ванне при

$+38^{\circ}\text{C}$ в течение 60–70 сек. При этом сохраняется $86\pm 3,8\%$ жизнеспособных клеток. В случае помещения суспензии в жидкий азот (-196°C) на срок от 21 мес. до 10 лет, сохраняется, соответственно, до $90\pm 2,4\%$ и $83,3\pm 0,97\%$ эозинорезистентных клеток.

Лекарственная форма № 2 имеет следующий состав: Поливинилпирролидон с м.м. $12\ 600\pm 2\ 700$, 200 г; Глюкоза, 100 г; Аминокровин, 50 мл; Натриевая соль сахарной кислоты, 20 г; Натрий фосфат трехзамещенный, 17 г; Вода для инъекций – до 1000 мл. рН 3,8–4,0.

Стерилизуют через фильтры Millipore с диаметром пор 0,22 мкм и повторно автоклавируют при 105°C в течение 45 мин. Приготовленный раствор стерилен, непирогенен, нетоксичен. Хранят в сухом темном помещении при комнатной температуре до 2 лет. Смешивают с концентратом ЯККМ 1:1, эквilibрируют при комнатной температуре 30 мин, замораживают по 2 этапной программе: на первом этапе – со скоростью $0,8^{\circ}\text{C}-1,5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до точки кристаллизации, на втором – со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -70°C , после чего перекладывают в электроморозильник на $-85^{\circ}\div-90^{\circ}\text{C}$ на срок до 5 мес. При указанной технологии сохраняется $63,5\%$ жизнеспособных ЯККМ.

П.М. Перехристенко с соавт. [51] разработал метод консервирования ядерных клеток пуповинной крови при $-80^{\circ}\text{C} \div -196^{\circ}\text{C}$ под защитой моноэктоцеллюлярного криоконсерванта на основе ПВП. Изъятую пуповинную кровь тестируют по системам АВО, резус фактору, HLA, определяют иммунофенотип ГСК, подсчитывают число ядерных клеток и ГСК в 1 мкл стабилизированной взвеси 4:1 гемоконсервантом Глюгидир. Его состав: Натрий гидроцитрат для инъекций (ГФХ, стр.432), 20 г; Глюкоза (ГФ, стр.311), 30 г; Вода для инъекций (ГФХ, стр.74) до 1000 мл.

Стабилизированная кровь сохраняется при $+4\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч. Ядерные клетки выделяют из крови путем ее центрифугирования со скоростью 1200 об/мин, плазму отсасывают, замораживают при $-20^{\circ}\div-30^{\circ}\text{C}$ и сохраняют до размораживания ГСК и последующего ресуспендирования.

Для криоконсервирования концентрата ядерных клеток с ГСК используют криоконсервирующий раствор, в который входят: Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский (ФС 42–1194–78), 17– г; Глюкоза (ГФХ, стр. 311), 100 г; Лактоза (ГФХ, с. 589), 40 г; Вода для инъекций (ГФХ, с.74) до 1000 мл.

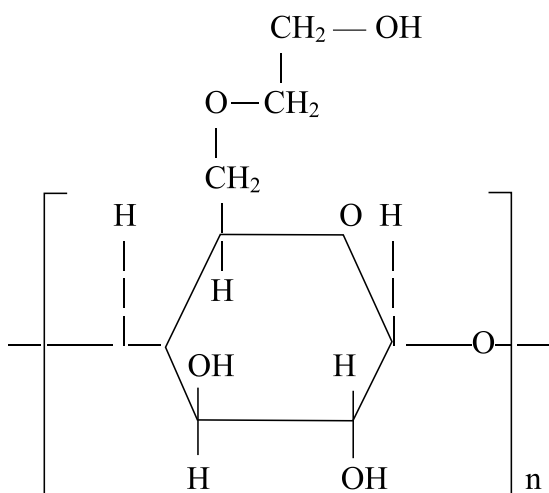
Раствор разливают в стеклянные флаконы вместимостью по 50 мл и 100 мл, автоклавируют при $+120\pm 2^{\circ}\text{C}$ и давлении пара $10,8\cdot 10^4\text{Па}$ ($1,1\text{ кгс}/\text{см}^2$) в течение 30 мин.

В асептических условиях к клеточной массе приливают криоконсервант в соотношении 1:1, перемешивают, разливают в криоконтейнеры объемом 75 или 160 мл. Холодовую адаптацию ГСК проводят при $+4\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 30–40 мин. Биоконтейнеры с клеточной суспензией замораживают по двухэтапной программе: на первом этапе со скоростью $1^\circ\text{C}/\text{мин}$ до -6°C , на втором – $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ до -80°C , после чего переносят в хранилище с жидким азотом (-196°C) для хранения на протяжении до 10 лет без снижения биологической полноценности ГСК. Размораживают в водяной ванне при $+40\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 35 ± 5 с. В результате сохраняется не менее 80% ядерных клеток.

2.2. Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)

2.2.1. Краткие общие сведения о ГЭК

Гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК) – высокомолекулярное соединение, продуктом реакций окиси этилена и амилопектина. Составлен из полимеризованных остатков глюкозы [90]. Структурная формула



Источником получения ГЭК служит нативный крахмал (амилопектин), который подвергается расщеплению с целью получения молекул с определенной м.м., а также гидроксиэтированию. Относится к КНК.

Препараты ГЭК – соединения с м.м. 60 000 – 120 000 и более. Среды (6 и 10% растворы) обладают преимущественно гемодинамическим действием.

Способен включаться в метаболические процессы в организме реципиента [52].

В качестве криопротектора ГЭК используется в 7,5–14% конечной концентрации со средней м.м. 120 000. Обеспечивает сохранность после замораживания до -80°C ÷ -196°C от 60 до 95% эритроцитов, ТК, ЯККМ [26]. До сих пор не определено место ГЭК в ряду известных веществ о свойствах криопротекторов. Так же не реше-

ны важные в клиническом плане проблемы с предупреждением многообразных аллергических и анафилактических реакций различной степени тяжести у реципиентов после инфузий криоконсервантов на базе ГЭК.

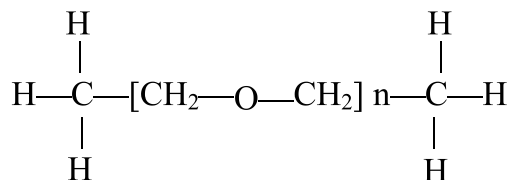
Раздел 3. Криопротекторы и криоконсерванты третьего класса

III класс образован КСД; монокриоконсерванты – содержат по одному КСД; биокриоконсерванты – содержат по два КСД.

К данному классу относятся криоконсерванты на базе полиэтиленоксидов ПЭО-400 и ПЭО-150, а также гексаметиленбистетрагидроксиэтилмочевины (ГМБТОЭМ).

3.1. Краткие общие сведения о полиэтиленоксиде (ПЭО)

Химическая формула полимера: $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{OH}$. Его структурная формула



В молекуле ПЭО представлены два типа реакционных групп: оксиэтильные ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) и гидроксильные ($-\text{OH}$) [80]. Олигомеры ПЭО с м.м. от 300 до 6000 используются как лечебные препараты. ПЭО-400 и ПЭО-1500 нашли применение в качестве протекторов клеток костного мозга, крови и других биологических объектов [55, 79].

3.1.1. Монокриоконсервант на основе ПЭО-400 для замораживания ядродержащих клеток и ПЭО-1500 для замораживания эритроцитов

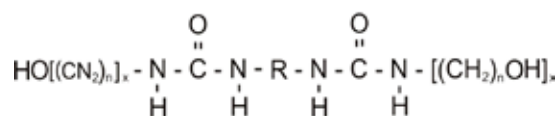
Состав криоконсерванта: ПЭО-400, 15%; NaCl, 1%; Вода для инъекций – до 100 мл. pH раствора доводят фосфатным буфером до 7,0–7,2.

До заморзания клетки экспонируют в растворах полимеров без повреждений не более 15–20 мин. Криозащитный эффект ПЭО заключается в его способности стабилизировать молекулы воды. Он может способствовать сохранению структуры биополимеров мембран в процессе замораживания – отогревания, изменять характер кристаллизации водного раствора с образованием аморфного льда. Установлено [11, 16], что ПЭО-400 при парентеральном введении является малотоксичным веществом, а при однократном внутривенном

введении животным в дозе 5 мл/кг не приводит к каким-либо патологическим изменениям в клетках и функции внутренних органов. Существует возможность негативного влияния ПЭО-1500 на плазматические мембраны при температурах +18°C и выше во время удаления его из деконсервированных клеток. Если контакт клеток с криопротектором проводится в условиях гипотермии (0÷+4°C), негативного действия ПЭО-1500 на форменные элементы крови не наблюдается. Выяснено, что 20–40% растворы ПЭО-1000 – ПЭО-4000 обеспечивают сохранность 80–98% клеток и являются веществами с низкой токсичностью. Однако, эритроциты, восстановленные после размораживания, все же имеют различные повреждения [8]. Показатели ЛД₅₀ для ПЭО-400 не установлены. ЛД₅₀ ПЭО-1500 у кроликов и крыс составляют, соответственно, 8 и 11,52 г/кг веса [11].

3.2. Монокриоконсервант смешанного действия на основе гексаметиленбистетрагидроксиэтилмочевины (ГМБТОЭМ) для замораживания ЯККМ

Химическая формула ГМБТОЭМ – (НОСН₂СН₂)₂NCNH(CH₂)₆NHCON(CH₂СН₂ОН)₂.
Его структурная формула



Синтез ГМБТОЭМ впервые осуществил в 1974 г. В.П.Архиреев с соавт. (А.с. № 419617).

Криопротекторные свойства ГМБТОЭМ (рабочее название А-378), имеющим м.м. 378, открыл Е.П. Сведенцов в 1981 г [47]. Установлена ЛД₅₀, равная 15,5±0,6 г/кг массы белой лабораторной мыши, что значительно ниже, чем у других известных криопротекторов. Был разработан криоконсервант смешанного действия. Состав монокриоконсерванта: ГМБТОЭМ, 40 г; Лимонная кислота, 1 г; Динатриевая соль ЭДТА, 0,1 г; Бидистиллированная вода – остальное. рН раствора 7,0–7,4. Стерилизуют автоклавированием 30 мин при 120°C и 1,2 атм. рН криозащитного раствора 7,0–7,4.

Монокриоконсервант смешивают с концентратом ЯККМ 1:1. Экспозиция при +4°C составляет 20 мин. Суспензию замораживают по 3 этапной программе: на первом этапе со скоростью 1°C/мин до -8°C, на втором – 10°C/мин до -40°C, на третьем – 20°C/мин до -140°C и затем переносят в хранилище с жидким азотом. Число сохранившихся

ЯККМ составляет 91,5±1,8%, из которых эозинорезистентных – 80,3±4,4%. При в/в введении вещество не требует отмывания от размороженной клеточной суспензии.

Дальнейшие исследования свойств криопротектора на основе ГМБТОЭМ были продолжены учениками Е.П. Сведенцова [60]. Так, в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России и лаборатории криофизиологии крови КНЦ УО РАН были синтезированы криоконсерванты «Гекмолит», «Кримолит», «Кримолит-М», «Кримолит-Ф» и другие монокриоконсерванты.

3.3. Монокриоконсервант смешанного действия «Кримолит» на основе ГМБТОЭМ для замораживания тромбоцитов при -196°C

Название криоконсерванта «Кримолит» утверждено приказом Минздрава № 1509 [53]. Согласно Патенту России № 1561227, в состав раствора включены: ГМБТОЭМ, 10%; Лимонная кислота, 1,1%; Динатриевая соль ЭДТА, 0,1%; Вода для инъекций, остальное. рН раствора 4,5–5,5.

Стерилизуют автоклавированием при 120°C и 1,2 атм 30 мин. Срок хранения при +4°C составляет 2 года. Смешивают с тромбоцитным концентратом (ТК) 1:1. Замораживают по линейной программе до -196°C. После размораживания в водяной ванне при +36÷+38°C в течение 10 с сохраняется 85–95% кровяных пластинок, у 47,2–95% сохраняется функциональная полноценность. Клинических испытания проведены с положительными результатами в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Российском НИИГиТ и ВМА им. С.М. Кирова.

3.4. Монокриоконсервант смешанного действия «Кримолит-М» на основе ГМБТОЭМ для замораживания тромбоцитов при -80°C

Раствор «Кримолит-М» включает: ГМБТОЭМ безводная х.ч., 10 г; Лимонная кислота, 1,1%; Динатриевая соль ЭДТА, 0,1%; Вода для инъекций, остальное. рН раствора 4,5–5,5.

Стерилизуют автоклавированием при 120°C и 1,2 атм 30 мин. Срок хранения при +4°C составляет 2 года. Смешивают с ТК 1:1. Замораживают до -80°C по линейной или экспоненциальной программе в двух электроморозильниках последовательно на -30°C и -80°C. После размораживания в водяной ванне при +38°C в течение 44–60 с до +2÷+4°C сохраняется 83–94% кровяных пластинок, у 48,2–93% сохраняется функциональная полноценность.

3.5. Усовершенствованный криоконсервант «Кримолит-Ф» на основе ГМБТОЭМ и фумарата натрия для замораживания тромбоцитов при -40°C

Для повышения эффективности криоконсерванта за счет быстрого восстановления энергетических процессов в тромбоцитах, снижения токсичности в раствор были введены антигипоксикант фумарат натрия и антикоагулянт лимонная кислота. В итоге состав раствора «Кримолит-Ф» стал следующим: ГМБТОЭМ, 10%; Фумарат натрия, 1,9%; Лимонная кислота, 1,0%; Вода для инъекций, остальное. pH раствора 5,5–6,5.

Стерилизуют автоклавированием при 1,2 атм 30 мин. ТК смешивают с «Кримолит-Ф» 1:1 в пластиковом контейнере «Компопласт 300». Эквилибрация при комнатной температуре не превышает 20 мин, после чего клетки погружают в спиртовую ванну, охлажденную до -28°C на 15 мин, а затем в камеру электроморозильника на срок до 4 мес при температуре -40°C . Метод обеспечивает сохранность 87,4% тромбоцитов. Переливание аутологичных размороженных ТК подопытным животным не вызывало у них каких-либо посттрансфузионных реакций или осложнений.

3.6. Монокриоконсервант смешанного действия на основе ГМБТОЭМ для замораживания концентрата лейкоцитов при -80°C

Монокриоконсервант создан в ФГБУН Кировский НИИГиПК ФМБА России С.В.Утемовым [66]. Наилучшие результаты получены при использовании раствора следующего состава: ГМБТОЭМ, 30%; Лимонная кислота, 0,75%; Бидистиллированная вода – остальное. pH раствора 7,2.

Стерилизуют автоклавированием при 120°C и 1,2 атм 30 мин. Срок хранения при $+4^{\circ}\text{C}$ составляет 2 года. Смешивают с КЛ 1:1. Замораживают по экспоненциальной программе: первоначально выдерживают в течение 25 мин при температуре адаптации $-28\pm 2^{\circ}\text{C}$, затем переносят в электроморозильник на -80°C на хранение до 12 мес. Разработанный криоконсервант обеспечивает высокую морфологическую ($87,3\pm 3,3\%$) и выраженную функциональную ($52,5\pm 10,2\%$) сохранность лейкоцитов, которые не требовали отмывания от ГМБТОЭМ.

В результате проведенных биологических исследований установлено, что разработанный монокриоконсервант для лейкоцитов стабилен в процессе замораживания-отогревания и безвреден для реципиента.

3.7. Монокриоконсервант смешанного действия на основе ГМБТОЭМ и фумарата натрия при замораживании лейкоцитов при -40°C

Монокриоконсервант для замораживания лейкоцитов создан впервые в процессе лабораторно-экспериментального исследования [81].

Состав криоконсерванта: ГМБТОЭМ, 30%; Фумарат натрия, 2,8%; Лимонная кислота, 0,06%; Бидистиллированная вода-остальное. pH раствора 7,0–7,4.

Смешивают с ЛК 1:1, выдерживают при комнатной температуре в «Компопласт 300» до 20 мин. Замораживают в 3 этапа: на первом этапе – со скоростью $7-8^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до точки кристаллизации, на втором- $1-2^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до температуры -28°C , на третьем- $3-4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -40°C . Лейкоциты хранили в электроморозильнике фирмы Derby (Дания) в течение 30 суток.

Клеточную взвесь размораживают в водяной ванне при $+38^{\circ}\text{C}$ в течение 45–60 сек при интенсивном покачивании биоконтейнера до температуры суспензии $+2\div +4^{\circ}\text{C}$. К данному времени сохраняется 87,3% лейкоцитов, из которых 61,9% имеют неповрежденную мембрану, 94,5% нейтрофилов проявляют фагоцитарную активность и имеют высокий (в 3,5 раза выше исходного уровня) окислительно-восстановительный метаболизм.

Биологические исследования криоконсерванта не выявили морфологических и функциональных изменений у подопытных лабораторных животных и показали перспективность данного метода криоконсервирования лейкоцитов.

3.8. Монокриоконсервант смешанного действия на основе ГМБТОЭМ и сукцината 3-окси-6-метил-2этилинпиридина (ГОИПЭП) для замораживания лейкоцитов при -20°C

Впервые в криобиологической практике для биологических и медицинских лабораторий создан метод сохранения лейкоцитов в полноценном состоянии при -20°C . Оптимальным определен следующий состав криоконсерванта: ГМБТОЭМ, 28%; Сукцинат ГОМЭП, 0,15%, Вода для инъекций – остальное pH раствора 7,0–7,4 [48].

Лейкоциты получали из крови доноров-добровольцев. В выделенные концентраты лейкоцитов (ЛК) вносили указанный монокриоконсервант в соотношении 1:1, выдерживали при комнатной температуре в пластиковом контейнере «Компопласт 300» до 20 мин. Клеточную взвесь замораживали до -20°C , после чего переносили в электроморозильник.

розильник фирмы Derby (Дания) для хранения на протяжении до 90 суток. Клеточную взвесь размораживают в водяной ванне при +38°C в течение 45–60 сек при интенсивном покачивании биоконтейнера до температуры суспензии +2÷+4°C. В размороженной суспензии сохраняется 88,5% лейкоцитов, из которых 62,9% имеют неповрежденную мембрану, 93,9% нейтрофилов, проявляют фагоцитарную активность и окислительно-восстановительный метаболизм. Биологических исследования криоконсерванта не выявили морфологических и функциональных изменений у подопытных лабораторных животных и показали перспективность данного метода криоконсервирования лейкоцитов.

Раздел 4. Криопротекторы и криоконсерванты четвертого класса IV класс – комбинированные эндоцеллюлярно-экзоцеллюлярные криоконсерванты

В настоящее время перспективным направлением в криобиологии является применение комбинированных криоконсервантов. В их состав (по причине видоспецифичности биологического материала) могут быть включены «улучшающие» добавки, спектр которых весьма вариабелен. Показана целесообразность использования в качестве дополнительных компонентов криозащитных составов веществ биологического происхождения (антифризные протеины и гликопротеины, а также липиды замораживаемого организма). Последние, кроме того, что активно влияют на форму и размеры микрочастиц льда, могут также участвовать в репарации поврежденных при замораживании – отогреве клеточных мембран [60].

4.1. Комбинированный криоконсервант «Гемжел» на основе глицерина и ПВП для замораживания ГСК костного мозга при –196°C

Разработан в ГНЦ РАМН [65]. Криоконсервант включает: Высокоочищенный глицерин, 66 мл; ПВП с м.м. 12600±2700, 70 г; Динатриевая соль ЭДТА, 1 г; Раствор желатина медицинского 10% для инъекций, 200 мл; Натрий цитрат трехзамещенный, 10 г; рН раствора до 7,0–7,4; Гемодез – до 1000 мл.

Препарат нетоксичен, апирогенен. Стерилизуют фильтрацией через Millipore с диаметром пор 0,22 мкм и асептично фасуют в стеклянные флаконы по 100 – 250 мл. Приготовленный «Гемжел» добавляют в костно-мозговую взвесь 1:1, осторожно пере-

мешивают, выдерживают при комнатной температуре до 30 мин, с помощью системы для переливания крови с фильтром переводят по 120 мл в криоконтейнеры емкостью 160 мл, герметизируют, паспортизируют и направляют для замораживания. Охлаждение проводят по двухступенчатой программе: на первом этапе – со скоростью 1°C/мин до 9°C, на втором – 10°C/мин до -185°C, после чего переносят в хранилище с жидким азотом (-196°C), в котором хранят более 15 лет. Размораживают в течение 43–45 мин. Через 7 лет криоконсервирования в этих условиях сохраняются жизнеспособными 71,4% ЯККМ и 78,3% ГСК КМ [62, 63].

4.2. Комбинированные криоконсерванты на основе глицерина и препаратов желатина для сохранения гранулоцитов в состоянии холодового гипобиоза (-10°C)

Разработаны Е.П. Сведенцовым в 2004 г. в Институте физиологии Коми научного центра УрО РАН [60]. Для защиты клеток от неблагоприятных факторов холодового стресс-воздействия оптимальными показали себя рецепты № 3 и № 7.

Криоконсервант № 3 включает следующие компоненты: Высокоочищенный глицерин, 7%; Модежель, 85,6%; Сукцинат гидроксиметилэтилпиридина, 0,3%; Цитрат натрия, 1,4%; Вода для инъекций – остальное.

Криоконсервант № 7 имеет следующий состав: Высокоочищенный глицерин, 7%; Желатиноль, 70%; Сукцинат гидроксиметилэтилпиридина, 0,3%; Лимонная кислота, 1 г; Трилон Б, 0,1 г; Вода для инъекций – остальное. рН раствора доводят до 7,0–7,4 10 н каплями водного гидроксида натрия.

Каждый раствор смешивают с КЛ в соотношении 1:1, выдерживают 20 мин в контейнере «Компопласт 300» при комнатной температуре, затем переносят в ванну с 45% этиловым спиртом, охлажденным до -10°C, на 40–45 мин (с раствором № 3) и 25–27 мин (с раствором № 7). Отогревают в 10-литровой водяной ванне в течение 2–4 сек. В указанных криоконсервантах гранулоциты не замерзают, входят в состояние холодового гипобиоза и через 9 суток после выхода из него сохраняют высокую способность к фагоцитозу (76,7±5,0% для раствора № 3 и 72,6±3,8% для раствора № 7). Значительная часть функциональной активности клеток сохраняется на уровне 75,7 и 61,4% соответственно).

Биологические испытания растворов показали, что криоконсерванты нетоксичны, апирогенны и не требуют отмывания от биообъекта [60].

4.3. Комбинированный криоконсервант на базе ГМБТОЭМ и ДМСО для замораживания лейкоцитов при -80°C

Разработаны Е.П. Сведенцовым и соавт. в 2003 г. в Институте физиологии Коми научного центра УрО РАН [60]. Лучшая сохранность лейкоцитов по функциональным и морфологическим характеристикам после замораживания до -80°C и отогревания клеток наблюдается после применения криозащитного раствора следующего состава: ГМБТОЭМ, 22%; ДМСО, 8%; Сукцинат ГОМЭП, 02%, Вода для инъекций – остальное.

Криоконсервант смешивают с ЛК в соотношении 1:1, выдерживают 20 мин в контейнере «Компопласт 300» при комнатной температуре. Замораживают по нелинейной программе в течение 54–55 мин. Суспензию размораживают в водяной ванне при $+35^{\circ}\text{C}$ 35–50 с до температуры содержимого биоконтейнера $+2^{\circ}\text{C}$ – $+4^{\circ}\text{C}$. После размораживания через сутки сохраняется $96,8\pm 4,2\%$ лейкоцитов, эозинорезистентных клеток – $88,6\pm 7,3\%$. Фагоцитарная активность нейтрофилов составляет $75,5\pm 8,5\%$ по отношению к исходной. Те же показатели после размораживания ЛК спустя 180 суток составляют $89,3\pm 6,4\%$, $91,0\pm 5,1\%$ и $76,7\pm 14,7\%$ соответственно. Комбинированный криоконсервант рекомендуется в научных целях.

4.4. Комбинированный криоконсервант на базе ГМБТОЭМ и α -пропиленгликоля для замораживания ГСК костного мозга млекопитающих при низкой температуре

Разработан в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России для замораживания ГСК при температуре -80°C – -90°C [60]. Лучшие результаты по морфологической сохранности и пролиферативной способности после размораживания ЯККМ получены с применением криозащитного раствора следующего состава: ГМБТОЭМ, 30 г; α -пропиленгликоль, 1 г; Динатриевая соль ЭДТА, 0,1 г; Лимонная кислота, 1 г. pH раствора – 7,0–7,38.

Криоконсервант смешивают с суспензией ГСК в соотношении 1:1 при комнатной температуре, выдерживают в течение 20 мин и замораживают по 3 ступенчатой программе: на первом этапе – $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -7°C , на втором – $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -40°C , на третьем – $20^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до -80°C – -90°C . После отогревания контейнера с костно-мозговой взвесью при температуре воды $+39^{\circ}\text{C}$ в течение 20–25 с до температуры биообъекта $+2^{\circ}\text{C}$ сохраняется 92% ЯККМ. Предложен-

ный криоконсервант нетоксичен, апирогенен, не требует отмывания его от размороженных ЯККМ.

4.5. Комбинированный криоконсервант на базе ГЭК и ДМАЦ для замораживания ядерных клеток крови до температуры -80°C – -196°C

Разработан в лаборатории консервирования крови и тканей ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России А.А. Костяевым, К.А. Ветошкиным и С.В. Утемовым в 2006 г. [60].

Криоконсервант имеет следующий состав: ДМАЦ (х.ч.), 3,5 мл; ГЭК (в составе «Инфукол ГЭК»), 46,3 мл; Фосфатный буфер ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, моль). pH раствора 6,5–7,0.

При замораживании ядерных клеток до температуры -80°C и последующем отогревании обеспечивает сохранность 94,2–97,1% функционально полноценных клеток. При замораживании до температуры -196°C и последующем отогревании обеспечивает сохранность 92,7–97,8% функционально активных клеток.

Раздел 5. Биокристаллоное тестирование токсичности некоторых криоконсервантов

В настоящее время метод консервации крови и ее компонентов при низких и ультранизких температурах служит базовым способом их длительного хранения вне организма человека без потери клетками функциональных свойств [9,18, 59, 103]. При этом особую ценность приобретают методы тестирования биологической активности гемоконсервантов и оценки адекватности режимов сохранения биоматериала [18, 20, 59]. Нашей исследовательской группой на протяжении последних 10 лет изучаются возможности методов биокристалломики для решения этого круга задач, в частности – исследование сохранности кристаллогенных свойств плазмы крови с учетом вида криопротектора и режима консервирования биосубстрата «плазма + криопротектор».

Оценку кристаллогенных свойств биологического субстрата, в который предварительно был внесен криопротектор [5% раствор ДМСО, ТКД или 5% раствор Глицерина в сочетании с 4% раствором Глюкозы], производили до начала и по завершении консервации. Были выбраны режимы консервации (экспозиции) при положительных (22°C – 24°C и 37°C) и отрицательных (-80°C и -196°C) температурах. Для изучения характера сокристаллизации систему «биожидкость – криоконсервант» исследовали на предметном стекле, на котором впоследствии производили ее дегидратацию без термической стимуляции. Исследование

кристаллизации сформированных жидких систем осуществляли путем качественного и количественного анализа с использованием комплекса визуаметрических параметров [41–44].

На первом этапе работы были уточнены особенности кристаллогенной активности самих криопротекторов. Установлено, что все они в индивидуальном виде обладают минимальной способностью к формированию кристаллических и/или псевдокристаллических структур.

В целях уточнения визуаметрических особенностей фаций различных криоконсервантов проведен морфометрический анализ последних через 4 и 24 часа экспозиции при 37°C. Особенности кристаллогенеза криопротекторов, четко просматриваемые и при докритериальной оценке микропрепаратов, нашли отражение в значениях полуколичественных показателей. Так, кристаллогенная активность ТКД минимальна в обеих точках наблюдения, а формируемые структурные элементы имеют выраженные признаки деструкции и отчетливую краевую зону. Остальные криозащитные средства к завершению суток дегидратации образовывали специфичную фацию с переменным количеством одиночных и дендритных кристаллов.

На втором этапе производили оценку характера и особенностей сокристаллизации трех изучаемых криоконсервантов с аликвотным количеством плазмы крови, полученной от доноров. Результат дегидратации исследовали через 4 и 24 часа экспозиции при 37°C. Следует подчеркнуть, что максимальным ингибирующим эффектом в отношении плазмы крови здоровых доноров обладает комбинация криоконсервантов «Глицерин + Глюкоза», в фациях с которой кристаллические структуры практически не образуются. Менее выраженные ингибирующие свойства присущи ТКД, формирующем при сокристаллизации с изучаемой биологической жидкостью многочисленные «разломы», присутствующие во всех зонах микропрепарата, а также агрегаты аморфных образований, расположенные преимущественно в промежуточной зоне.

Фация, полученная при совместной дегидратации плазмы крови и ДМСО, морфологически наиболее соответствует характеру нативной структуризации данного биосубстрата: в образце четко выделяются все основные зоны; «разломы» краевой зоны регулярны, центростремительны; в центральной зоне наблюдается умеренное количество кристаллических элементов.

Различный характер структуризации изучаемых биосистем полностью подтверж-

дают результаты визуаметрического анализа фаций. Так, наиболее выраженными и максимально приближенными к физиологическим кристаллогенными свойствами обладает биосистема, содержащая ДМСО. Применение Глицерина и Глюкозы в качестве криопротектора, напротив, ингибирует скорость и активность структурообразования. ТКД занимает промежуточное положение между ними. Это проявляется в уровне всех основных морфометрических показателей как через 4, так и через 24 часа экспозиции при 37°C.

На основании этой серии экспериментов установлено, что по «мягкости» физиологического эффекта в отношении сыворотки крови в незамороженном состоянии консерванты формируют ряд: «ДМСО > ТКД > Глицерин + Глюкоза».

В третьей серии экспериментов выполнен анализ влияния режима замораживания систем «плазма крови – криоконсервант» на кристаллогенные свойства последней. Выявлено, что через 4 часа экспозиции при 37°C интактных и подвергавшихся замораживанию биосистем, содержащих в качестве криопротектора ТКД, формируются различные кристаллоскопические картины. Так, если сокристаллизация биосреды с криоконсервантом приводила к фации, образованной немногочисленными аморфными элементами, то предварительное их охлаждение увеличивало кристаллогенный потенциал системы, о котором судили по кристаллизуемости и индексу структурности, обратно пропорционально степени ее замораживания.

При замораживании до –80°C и экспозиции при 37°C в течение 24 часов в образцах системы «плазма крови – ТКД» наблюдали формирование минимальной, но достаточно четкой краевой зоны; в центральной зоне – многочисленные неоформленные структурные элементы. Следует отметить, что в данном случае в картине обнаруживаются широкие «разломы» краевой зоны, распространяющиеся вплоть до центра образца. При более глубокой заморозке (до –196°C) фация остается цельной, но отчетливого формирования краевой зоны и регулярных кристаллических элементов не происходит. Морфометрический анализ образцов данной серии подтверждает указанные тенденции: за счет многочисленных структурных элементов в фациях биосистем при –80°C регистрируются более высокие значения индекса структурности и кристаллизуемости как через 4, так и через 24 часа экспозиции при 37°C по отношению к исходному состоянию биосистемы и более глубокой заморозке. В то же время в результате замо-

раживания до -196°C уровень большинства морфометрических параметров в меньшей степени отличался от характерного для второго режима криоконсервации. В целом, в серии с использованием в качестве криопротектора ТКД, наиболее оптимально сохранились кристаллогенные свойства при замораживании до температуры -196°C по сравнению с режимом замораживания до -80°C . Данная тенденция обнаруживалась как через 4 ч, так и через 24 часа экспозиции при 37°C .

Вторым из изучаемых консервантов служил ДМСО, в случае применения которого через 4 часа экспозиции при 37°C при предварительном замораживании биосистемы до -80°C отмечали выраженное ингибирование кристаллогенеза с формированием лишь единичных одиночно-кристаллических структур в центре образца, тогда как при охлаждении до -196°C общая структурная организация фазии сохранялась аналогичной интактному образцу. Через 24 часа экспозиции при 37°C структурные различия между фазиями биосистем, подвергнутых воздействию исследуемых режимов замораживания, минимализировались. Наблюдающиеся в этот срок вариации преимущественно касались организации краевой и промежуточной зон микропрепаратов. Критериальный анализ результатов собственной кристаллизации сформированных биосистем также указал на более быстрые темпы структуризации образцов, подвергнутых наиболее глубокой заморозке (-196°C), что просматривалось по уровню индекса структурности, кристаллизруемости и степени деструкции фазии через 4 часа экспозиции при 37°C . Как отмечалось выше, значения показателей, характерные для изучаемых режимов криоконсервации, через 24 часа экспозиции при 37°C сближались, но более физиологичным оставалось применение охлаждения до -196°C . Таким образом, 5% раствор ДМСО во всех пробах демонстрировал большую сохранность физиологической картины структуризации, чем ТКД. Кроме того, при замораживании в условиях охлаждения до -80°C процессы дегидратации и структуризации протекали быстрее, чем при -196°C , однако сохранность кристаллогенных свойств сформированной системы «сыворотка крови – криоконсервант», как и в случае использования ТКД, была выше при замораживании до -196°C .

Последним из рассматриваемых в эксперименте криопротекторов являлась комбинация «5% раствор Глицерина + 4% раствор Глюкозы». С учетом того, что практически все сахара – сильные ингибиторы кристал-

логенеза, во всех пробах данной серии наблюдается существенно меньшая скорость и активность кристаллообразования, что наиболее наглядно иллюстрирует результат структуризации биосистем через 4 часа экспозиции при 37°C . Особенно выражена указанная тенденция в отношении консервации при -80°C , когда регистрируется практически тотальное ингибирование кристаллизации. Через сутки с момента нанесения биоматериала на предметное стекло в образце системы, подвергнутой криовоздействию при -80°C , признаков структуризации практически не обнаруживается. Напротив, при более глубокой заморозке сформированная фазия в целом соответствует исходной, а в центральной зоне дополнительно появляется умеренное количество монокристаллов неопределенной формы.

Приведенные тенденции детерминируют и соответствующие результаты визуального анализа: практически полное отсутствие признаков кристаллизации образца при -80°C отражается в околонулевых значениях большинства показателей, а при -196°C через 4 часа экспозиции при 37°C регистрировали активацию кристаллообразования, частично нивелирующуюся к завершению анализа (24 часа экспозиции при 37°C).

Так, если в серии микропрепаратов нативной плазмы при добавлении криопротекторов без замораживания признаки четкой структуризации регистрируются уже через 4 часа экспозиции при 37°C , то при охлаждении в режиме « -80°C » минимальная кристаллизация выявляется только через 24 часа экспозиции при 37°C . При замораживании, производимом в режиме « -196°C », скорость структуризации значительно выше, а формирующаяся картина более близка к характерной для незамороженной системы «сыворотка крови – криоконсервант».

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что по кристаллогенным свойствам среди изученных криоконсервантов наиболее физиологичен диметилсульфоксид, причем предпочтительным является режим замораживания, соответствующий -196°C .

Заключение

В заключение следует отметить, что среди веществ различных по химической природе в середине прошлого столетия был выделен класс, обладающих функциональной общностью – проявлять хладозащитные свойства в отношении клеточных суспензий крови и костного мозга на этапах их замораживания-отогревания. С открытием крио-

протекторов ученым удалось найти решение одной из насущных проблем человечества – длительного сохранения живыми различных биосистем в замороженном виде. В это же время получила развитие новая наука – криобиология и учение о криопротекторах. Применение высокотехнологичных методов исследований, позаимствованных из химии, криофизиологии, криобиологии, токсикологии, фармакологии, трансфузиологии, других разделов естествознания, привело к существенному прогрессу в раскрытии тайн холодового гипо- и анабиоза. Отечественными и зарубежными учеными выявлены хладозащитные вещества природного генеза, а также впервые синтезированы десятки криопротекторов, на базе которых созданы криоконсерванты для определенных видов клеток. Важной вехой криобиологии стали исследования по разработке различных классификаций криопротекторов. Авторы использовали принцип принадлежности криопротекторов к определенным классам химических веществ по степени выраженности криопротекторных свойств, молекулярной массе, способности проникать через плазматическую мембрану клетки, зависимости сохранности клеток от скорости проникновения криопротектора внутрь биообъекта и другим характеристикам.

В работе представлены классификации криопротекторов, используемые в отечественной и зарубежной медицине. Широкие научные и практические возможности открывает классификация, разработанная Е.П. Сведенцовым в 2010 г. [60] и его школой для систематизации имеющихся сложных хладоограждающих растворов, а также создающихся новых композиций криофилактиков. Она учитывает устоявшиеся за многие десятилетия названия криопротекторов и их свойства, которые были описаны и обоснованы [55, 92–94].

В настоящее время стало возможным длительно (месяцы, годы) сохранять полноценными в замороженном виде эритроциты, концентраты тромбоцитов, лейкоцитов, ядерных клеток венозной, пуповинной крови, костного мозга и других тканей с лечебной целью. Размороженные клеточные суспензии активно используются при лечении лейкозов, апластической анемии, сепсиса, миелодиспластического синдрома, некоторых солидных опухолей и других тяжелых заболеваний.

В результате получения достаточного опыта по применению моно-, би- и комбинированных криоконсервантов для замораживания микро- и макрообъектов выяснилось, что задача получения идеального нетоксичного криопротектора остается не-

решенной. Кроме того, имеются доказательства, что те химические соединения, которые обладают наиболее выраженными криопротекторными свойствами, одновременно проявляют и значительную токсичность на клеточном и организменном уровне. Отмывание токсичных криопротекторов от размороженных клеток, которое используется в современной клинической практике, не удовлетворяет исследователей и обоснованно критикуется.

Отмечено, что лабораторные технологии по определению токсичности криопротекторов и криоконсервантов на их основе требуют совершенствования, поскольку развивающиеся на микроуровне патологические процессы протекторного генеза не диагностируются.

Предметом специального изучения является понимание механизма развития посттрансфузионных реакций и осложнений у реципиентов протекторного генеза на молекулярном и субмолекулярном уровне биологических систем организма человека [29]. Показана важная роль в проведении исследований по разработке метода индивидуального подбора безопасного криопротектора и гемоконсерванта на его основе для реципиента *in vitro* на раннем доклиническом уровне. В этом плане особые надежды ученые связывают с использованием современных методов биокристалломики, расшифровкой фазий твердой организации дегидратированных капель сыворотки крови систем «кровь-гемоконсервант», других нерешенных аспектов повышения эффективности трансфузий криоконсервированных КДК и костного мозга.

Список литературы

1. Абезгауз Н.Н., Леонтович В.А. Замораживание белых клеток периферической крови для длительного хранения при ультранизких температурах // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1966. – № 9. – С. 24–30.
2. Аграненко В.А., Файнштейн Ф.Э., Ермолович С.В. Биологические свойства криоконсервированных лейкоцитов и их клиническое применение // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1982. – №4. – С. 6–10.
3. Аграненко В.А. Раствор «Тромбокриодмац». Временная фармакопейная статья 42–1586–85 от 16.12.1985.
4. Аграненко В.А., Абезгауз Н.Н., Трошина В.М. и др. Консервирование гранулоцитов с раствором «Лейкокриодмац» // Гематология и трансфузиология. – 1986. – №12. – С. 26–29.
5. Аграненко В.А., Бахрамов С.М., Жеребцов Л.А. Компонентная гемотерапия – Ташкент: Изд-во «Ибн-Сина», 1995. – 279 с.
6. Азовская С.А. Криоконсервирование тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. – 1995. – Т. 40, № 1. – С. 22–24.
7. Багаутдинов Ш.М. Совершенствование методов долгосрочного хранения крови и костного мозга в замороженном состоянии в службе крови вооруженных сил. Автореф. дис. докт. биол. наук. – СПб., 1998. – 29 с.

8. Белоус А.М., Шраго А.М., Пушкарь Н.С. Криопротекторы. – Киев: Наук. думка, 1979. – 198 с.
9. Белоус А. М., Грищенко В. И. Кробиология. Киев: «Наукова думка», 1994. – 432 с.
10. Берсенев А.В. Судороги и кома как осложнения, связанные с токсичностью криопротектора (ДМСО) при инфузии гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга // Клеточная трансплантология и тканевая инженерии. – 2006. – № 1.- С.31–32.
11. Брук М.М., Пушкарь Н.С., Шкуро В.К. К влиянию полиэтиленоксида на организм животных // Научные труды Харьковского мед. института. – 1968. – Вып. 78. – С.18–22.
12. Вельяминов В.В. Низкотемпературное консервирование эритроцитов под защитой комбинированного криопротектора на основе пропиленгликоля и диметилацетамида: Автореф: дис. канд. мед. наук.- СПб, 1997.- 21 с.
13. Воротилин А.М. Криоконсервирование эритроцитов человека под защитой криопротекторов на основе низкомолекулярных диолов: Автореф: дис. докт биол. наук. – Харьков, 1987. – 32 с.
14. Воротилин А.М., Гучок В.М., Калеко С.П. и др. Новый препарат «Пропиленгликоль» – эффективный криоконсервант эритроцитов // Успехи современной кробиологии. II Международная конференция 20–25.IV.1992. Тезисы.- Харьков, 1992. – С.34 – 35.
15. Вредные вещества в промышленности: Справочник для химика, инженера и врача. – 7-е изд.- Л.: Химия, 1976. – Т. 2. – 594 с.
16. Гайсенюк Л.А. Изучение полиэтиленоксида-400 при низкотемпературном консервировании и трансплантации костного мозга в онкологической клинике: Автореф: дис. канд.мед.наук.- Харьков, 1972. – 17 с.
17. Гордиенко Е.А., Пушкарь Н.С. Физические основы низкотемпературного консервирования клеточных суспензий. – Киев, Наукова думка, 1994. – 143 с.
18. Гордиенко Е.А., Товстяк С.В., Сведенцов Е.П., Костяев А.А. Биофизика клеточных мембран. – Сыктывкар, 2009. – 304 с.
19. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XII, Часть 1. Биологические методы контроля: ОФС 42–0060–07, ОФС 42–0062–07. М., 2007.
20. Гулевский А.К., Михалев О.И, Рязанцев В.В. О физических состояниях и криозащитных свойствах растворов холинхлорида // Кробиология. – 1987. – №1. – С. 17–21.
21. Гучок В.М., Верховский Б.А., Козлова В.Ф. и др. О токсичности полиэтиленоксида-1500 // Тезисы докл. III съезда фармакологов УССР. – Винница, 1977. – С.52–54.
22. Гучок В.М. Сравнительное исследование токсичности этиленгликоля. ПЭО-400 и ПЭО-1500 для крыс и мышей в раннем онтогенезе.- Кробиология и криомедицина, 1980, вып. 7. – С.34–39.
23. Гучок В.М. Зборовская Э.А. О токсичности α -пропиленгликоля // Кробиология и криомедицина, 1981, вып. 8. – С.46–49.
24. Зинченко А.В., Боброва Е.Н., Щетинский М.И. Влияние ДМСО на фазовые переходы и стеклование в суспензии эритроцитов кордовой крови ниже 0°C // Проблемы кробиологии. – 2003, №2. – С. 16–21.
25. Инструкция по криоконсервированию лейкоцитов с применением «Лейкокриодмац» ЦНИИ гематологии и переливания крови. – М., 1985. – 6 с.
26. Иткин А.М. Исследование некоторых физических процессов, происходящих при замораживании костного мозга: Дис...канд. биол. наук. – Харьков, 1972. – 223 с.
27. Компаниец А.М. Функциональная полноценность тромбоцитов, сохраняемых при различных температурных режимах: Автореф: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1992. – 22 с.
28. Костяев А.А. Низкотемпературное консервирование гемопоэтических стволовых клеток в режиме быстрого двухступенчатого замораживания (экспериментальное исследование). Дисс. ... докт. мед. наук. – СПб, 2003. – 228 с.
29. Краевой С. А., Колтовой Н. А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 1. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли (угловая дегидратация). – М., 2014. – 248 с.
30. Криоконсервирование клеточных суспензий / Цуцаева А.А., Аграненко В.А., Федорова Л.И. и др.; [Под общ. ред. Цуцаевой А.А.]. – Киев: Наук.думка, 1983. – 240 с.
31. Пушкарь Н.С., Шраго М.И., Белоус А.М., Калугин Ю.В. Криопротекторы. – Киев: Наук.думка, 1978. – 204 с.
32. Криопротекторы / Белоус А.М., Шраго М.И., Пушкарь Н.С.- К.: Наук. думка, 1979. – 198 с.
33. Кузнецов К.В. Консервирование тромбоцитов замораживанием при –80°C по экспоненциальной программе: Автореф: дисс. канд. мед. наук. СПб, 2006. –23 с.
34. Лаврик С.С. Консервирование костного мозга глубоким замораживанием // Материалы расширенной республиканской научной конференции. – Ереван, 1964. – С.131–133.
35. Лаврик С.С. Применение поливинилпирролидона в качестве защитной среды для консервирования костного мозга глубоким замораживанием // Врачебное дело. – 1966, № 32. – С.63–68.
36. Лаврик С.С. Консервирование костного мозга глубоким замораживанием: Автореф: дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1966. – 48 с.
37. Лаврик С.С. О длительном хранении костного мозга человека, консервированного с помощью поливинилпирролидона при температуре –196°C. XII Международный конгресс по переливанию крови. – М., 1969. – 52 с.
38. Лаврик С.С. Консервирование костного мозга.- Киев: «Здоров'я», 1975. – 126 с.
39. Леонтович В.А., Абезгауз Н.Н., Трошина В.М. Метод замораживания гранулоцитов с диметилацетамидом.- В кн.: Современные проблемы кробиологии и криомедицины. М.: Внешторгиздат, 1975. – С.77–84.
40. Максимов Н.А. О вымерзании и холодостойкости растений. Экспериментальные и клинические исследования. – СПб., 1913. – 149 с.
41. Мартусевич А. К., Камакин Н. Ф. Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, №3. – С. 358–360.
42. Мартусевич А.К., Зимин Ю. В. Экспериментальная кристалломика – моделирование биокристаллогенеза // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.15, №1. – С. 14–17.
43. Мартусевич А.К. Биокристалломика как наука о спонтанном, направленном и управляемом биокристаллогенезе // Информатика и системы управления. – 2008. – №2. – С. 145–148.
44. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф., Иванникова Е.В. и др. Характер действия физико-химических факторов на особенности структуризации сыворотки крови человека *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2012.- Вып. 43. – С. 112–115.
45. Мельникова В.Н., Замалетдинова Т.В., Кирьянова Г.Ю. Усовершенствование методов консервирования эритроцитов при умеренно- и ультранизких температурах // Мед. технологии, 1995. – №5. – С.23–26.
46. Мельникова В.Н., Плешаков В.Т., Селиванов Е.А. Заготовка, консервирование крови и ее компонентов // В кн.: Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Ю.Л. Шевченко, В.Н.Шабалин, М.Ф.Заривчакский, Е.А. Селиванов. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – С.115–150.
47. Патент № 3016824, 20.01.1981. Сведенцов Е.П., Архиреев В.П., Симкин Д.С., Кузнецов Е.В. Средство для криоконсервирования костного мозга // Патент России № 2049391. Оpubл.10.12.1995. Бюл. 34.

48. Патент № 2004101597/15, 19.01.2004. Сведенцов Е.П., Туманова Т.В., Камышева Е.С. др. Протекторный раствор для консервирования лейкоцитов при температуре -10°C // Патент России № 2261595 Оpubл.10.10.2005. Бюл. № 28.
49. Переливание крови. Операция. Основы травматологии: Учебное пособие для студентов для аудиторной работы по общей хирургии / В.А. Белобородов, Е.А. Кельчевская, И.Ю. Олейников; под ред. проф. В.А. Белобородова – Иркутск: Тип. Иркутского гос. мед. ун-та, 2011. – 64 с.
50. Пичугин Ю.И. Итоги и перспективы поиска новых эндоцеллюлярных криопротекторов // Проблемы криобиологии. – 1993, № 2. – С. 10.
51. Перехрестенко П.М., Когут Г.И., Глухенькая Г.Т. Методические рекомендации: Заготовка криоконсервированных гемопоэтических клеток хордовой крови для клинического применения. Киев. – 1998. – 11 с.
52. Полушина Т.В., Простакова Т.М., Башко Н.А. Протившоковый кровезаменитель на основе оксиэтилированного крахмала. – Проблемы гематологии и переливания крови. – 1980. – т. 25, № 3. – С.40–45.
53. Приказ Минздрава СССР от 30.12.1983 № 1509 «О дальнейших мерах по совершенствованию порядка оформления разрешения к медицинскому применению и передачи для промышленного производства новых лекарственных средств». М. – 1983.
54. Пушкарь Н.С., Белоус А.М. Введение в криобиологию. – Киев: «Наукова думка», 1975. – 343 с.
55. Пушкарь Н.С., Шраго М.Н., Белоус А.М. и др. Криопротекторы. Киев: Наукова думка, 1978. – 204 с.
56. Руководство по трансфузионной медицине [Под ред. Е.П.Сведенцова]. – Киров, 1999. – 716 с.
57. Руководство по общей производственной и клинической трансфузионной медицине. Изд. 2-е, изм. и дополн. [Под ред. Е.П. Сведенцова]. – М.: Медицинская книга, 2012. – 618 с.
58. Сведенцов Е.П. Получение и криоконсервирование костного мозга для клинического применения: Автореф: дисс. док. мед. наук. – Л., 1987. – 45 с.
59. Сведенцов Е.П., Деветьярова О.Н., Туманова Т.В., Щеглова О.О., Костяев А.А., Утемов С.В. Введение лейкоцитов в холодовой анабиоз (-20°C) по экспоненциальной программе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2005. – №3. – С. 558–566.
60. Сведенцов Е.П. Криоконсерванты для живых клеток. – Сыктывкар, 2010. – 80 с.
61. Техническое руководство Американской ассоциации банков крови (ааВВ). Перевод с англ. [Под ред. Заслуженного деятеля науки РФ, проф. Ю.Н.Токарева]. 12 изд., ESTM, 2000; авторы: Венгелен Тайлер В., Бенсон К., Бран Р.Д. и др. – 1056 с.
62. Тимакова Л.А. Колониеобразующая способность клеток консервированного костного мозга человека после длительного (до 16 лет) хранения при ультранизких температурах // Проблемы гематологии и переливания крови, 1982. – Т. 27. – № 4. – С.17–18.
63. Тимакова Л.А. Биологическая полноценность млекопитающих, длительно хранившихся при ультранизких температурах: Автореф: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1984. – 22 с.
64. Трошина В.М., Абезгауз Н.Н., Леонтович В.А. Применение диметилацетамида в качестве криопротектора при замораживании гранулоцитов // Проблемы гематологии и переливания крови. 1977. – №5. – С.50–53.
65. Тюрин Р.В. Криоконсервирование костного мозга под защитой 3% раствора диметилацетамида: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 25 с.
66. Утемов С.В. Низкотемпературное (-80°C) консервирование лейкоцитных концентратов (экспериментальное исследование): Автореф: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.
67. Ушаков С.Н., Давиденков В.В., Богомолова Л.Г. и др. О синтезе поливинилпирролидона и его полимеров для плазмозамещающего раствора // Актуальные вопросы переливания крови, 1954, в. 3. – С.107–111.
68. Федотенков А.Г. Консервирование костного мозга для клинических целей: Автореф: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1967. – 43 с.
69. Федотенков А.Г., Суханова Л.И., Шишкина И.Д. и др. Консервирование костного мозга при низких температурах (-70°C) с применением 15% глицерина для клинических целей // Методические рекомендации. – М., 1974. – 13 с.
70. Федотенков А.Г., Шишкина И.Д., Данилова Л.А., и др. Ограждающие растворы для криоконсервирования костного мозга // Гематология и трансфузиология. – 1992. – Т.37, № 7–8. – С. 13–15.
71. Фефелова И.В., Мхеидзе Д.М., Селидовкин Р.Д. и др. Криоконсервирование тромбоцитов с диметилсульфоксидом // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 6. – С. 30–32.
72. Франкс Ф. Вода и водные растворы при температурах ниже 0°C / Пер. с англ.; под ред. Ф. Франкс. – Киев: Наукова думка. – 1985. – 387 с.
73. Холодный А.Я., Габалов А.А., Турбина И.Л. Лечение лучевых повреждений кровотоков у больных раком гениталий методом трансплантации посмертного костного мозга // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. – Л., 1973. – С. 49–50.
74. Холодный А.Я., Дыгин В.П., Филев Л.В. и др. Морфологическая и функциональная полноценность посмертного костного мозга через 6 лет хранения в жидком азоте // Трансплантация костного мозга в клинической практике. – М., 1984. – С. 88–89.
75. Цуцаева А.А., Аграненко В.А., Федорова Л.И. и др. Криоконсервирование клеточных суспензий / [под ред. А.А. Цуцаевой]. Киев: Наукова думка. – 1983. – 240 с.
76. Чуйко В.Л. Механизмы криозащитной эффективности и фармакологические свойства ДМСО // Криобиология. – 1989, № 1. – С. 3–10.
77. Черненко Г.Т. Кровезаменители и их медицинское применение // В кн.: Руководство по трансфузионной медицине / [Под ред. Е.П.Сведенцова]. – Киров, 1999. – С.630–641.
78. Шостаковский М.Ф., Васильев П.С. Сидельковская Ф.П. и др. Синтетический плазмозамещающий препарат поливинилпирролидон // Современные проблемы гематологии и переливания крови. – 1959, в.3. – С. 91–97.
79. Шраго М.И., Тимченко В.Г., Бредихина Л.П. и др. Низкотемпературное консервирование эритроцитов с криопротектором полиэтиленоксидом // Механизмы криоповреждения и криозащиты биологических структур. – Киев: «Наукова думка», 1977. – С. 47–48.
80. Шраго М.И., Гучок В.М., Калугина Ю.И., Калинин Л.А. О некоторых путях создания криопротекторов // Пробл. Гематол. и трансфузиологии. – 1981. – Т.26; №3. – С. 8–12.
81. Яленский А.Ю. Функциональное состояние тромбоцитов, вышедших из криоанабиоза (-40°C): Автореф: дис. канд.мед.наук. – Киров, 2007. – 20 с.
82. Anderson K.C., Harris R.W., Chen K.K. Toxicological studies on synthetic glycerin // J. Amer. Assoc. Sci. 1950. Vol. 39, №8. – P. 583–586.
83. Ashwood-Smith M.G. Preservation of mouse bone marrow at -79°C with dimethylsulphoxide. – Nature. – 1961. – V. 180, № 4778. – P. 1204–1205.
84. Ashwood-Smith M.J., Warby C., Connor R.W., Becker G. Low temperature preservation of mammalian cells in tissue culture with polyvinylpyrrolidone (PVP), de[trans and hydroxyethyl starch (HES). – Cryobiology, 1972, 9, № 5. – P. 444–449.
85. Bautron P., Kaufmann A. Stability of the amorphous state in the aystem water-glycerol ethylene glycol. – ibid., 1979, 16, N 1. – P. 83–89.

86. Bricka M., Bessis M. Sur la conservation des erythrocytes par congelation a basse temperature en presence de polivinylpyrrolidone et dextran. - C. r. Soc. boil., 1955, 149, №6. - P. 875-877.
87. Crowley J.R., Rene A., Valery R.C. The recovery, structure and function of human blood leukocytes after freeze-preservation // *Cryobiology*. 1974. Vol.11, №3. - P. 395-409.
88. Djurassi I., Roy A., Kim J., Cavisn J. Demethylacetamide, a New Cryoprotective Agent for Platelets // *Transfusion*. 1971. Vol. 11, № 2. - P.72-76.
89. Feinman H.M., Ben M., Lein R. Toxicology of DMSO in primate // *Pharmacologist*. - 1964. - V.6, № 1. - P. 188-193.
90. Kesler C.C., Hjermstad E.T., Synthesis of hydroxyethyl starch. - In: *Methods in carbohydrate chemistry* / Ed. Royal Whistler. New York : Acad. Press, 1964 - P. 304-306.
91. Laroche V., McKenna D., Moroff G., Schierman T., Kadidlo D., McCullough J. Cell loss and recovery in umbilical cord blood processing: a comparison of postthaw and postwash samples // *Transfusion*. 2005. Vol.45, №12. - P. 1909-1916.
92. Lovelock F. The protective action of neutral solutes against haemolysis by freezing and thawing. - *Biochem. J.*, 1954, 56, № 3. - P. 265-270.
93. Lovelock F., Bishop M.W. Prevention of freezing damage to living cells by DMSO. - *Nature*, 1959. - V. 183, № 4666. - P. 1394-1395.
94. Maryman H.T. Cryoprotective agents: A review // *Cryobiology*. - 1971. - V.3, №2. - P. 173-183.
95. Makino M., Baba M. A cryopreservation method of human peripheral blood mononuclear cells for efficient production of dendritic cells // *Scand. J. Immunol.* 1997. Vol.45. - P.618-622.
96. Maximov N.A. Chemische Schutzmittel der Pflanzen gegen Erfrieren // *Ber. Dtsch. Ges.*, 1912. - Bd.30. - P. 52-65, 293-305, 504-516.
97. Maryman H.T. Cryoprotective agents: A review // *Cryobiology*. - 1971. - V.3, № 2. - P.173-183.
98. Valery C.R., Pivacek L.E., Gray A.D. et al. The safety and therapeutic effectiveness of human red cells stored et -80oC for as 21 years // *Transfusion*. - 1989. - V.29. - P. 429-437.
99. Holtz G.C., Davis R.B. Inhibition of human platelet aggregation by dimethylsulphoxide, dimethylacetamide and sodium glycerophosphate // *Soc. Exp. Biol. And Med.* - 1972. - V.141, №2. - P. 24.
100. Huggins C.E. Preservation of hemolysis of large volumes of red blood cells slowly frozen and thawed in the presence of dimethylsulphoxide // *Transfusion*. - 1963. - V.3, № 4. - P. 557-558.
101. Pegg D.E. Storage of human bone marrow low temperatures and its clinical application // *Int. Surg.* - 1967. - Vol.48, №3. - P. 214-220.
102. Persidsky M.D., Richards V., Leef J. Volume changes in bone marrow and Ehrlich cells after freezing as index of preservation efficiency // *Cryobiology*. - 1966. - V.3, № 1. - P.59-62.
103. Pushkar N.S., Itkin Yu.A., Bronshtein V.L. On the problem of dehydration and intracellular crystallization during freezing of cell suspension // *Cryobiology*. - 1976. - Vol. 13, N2. - P. 147-152.
104. Rosenbaum E.E. Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von DMSO // *DMSO-Symposium*, Vienna, 1966, Berlin, 1966. - P. 47-48.
105. Rowe A., Cohen E. Phagocytic activity and antigenicity of leukocytes preserved with DMSO at a cryogenic temperature (-196°C) // *Vox. Sang.*, 1965. V.10, №3. - P. 382-384.
106. Sloviter H.A. Recovery of human red blood-cells after freezing // *Lancet*. - 1951. - V.1. - P.823824.
107. Sloviter H.A. A method for preparing thawed erythrocyte-glycerol mixtures for transfusion // *Amer. J. Med. Sci.* - 1956. - V.231, № 4. - P.437-440.
108. Takahashi T., Hirsh A. Calorimetric studies of the state of water in deeply frozen human monocytes // *Biophys. J.* 1985. Vol. 47, № 3. - P. 373-380.

УДК 616.89

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРИНУДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ У ПСИХИАТРА**Круглова А.И., Калинина А.Н., Барна И.В.***ОБУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Иваново*

Статья рассматривает актуальные вопросы при психокоррекции лиц, находящихся на принудительном психиатрическом лечении. Рассматривается актуальность как самих мероприятий, так и факторов профессиональной компетентности специалистов. Во-первых, это правовая компетентность, включающая вопросы как общего правового ориентирования так и правовые вопросы организации принудительного лечения или отдельных его видов. Во-вторых, это компетентность в особенностях проведения принудительного у пациентов разных клинических групп – больных шизофренией, эпилепсией, зависимостями и на разных этапах принудительного лечения. Кроме того, рассматриваются медицинские технологии психологической коррекции данной категории пациентов. Психокоррекционные мероприятия направлены: на восстановления доверия социуму; выведение на осознаваемый уровень, проработку внутриличностных конфликтов; принятие себя, таким как есть; возможность увидеть ошибки своего поведения; формирование терпимости к поведению других людей; на изменение существующего стереотипа межличностного взаимодействия.

Ключевые слова: психиатрия, принудительное лечение, психологическая коррекция**TOPICAL ISSUES OF PSYCHOLOGICAL CORRECTION OF PATIENTS, BEING ON COMPULSORY TREATMENT AT THE PSYCHIATRIST****Kruglova A.I., Kalinina A.N., Barna I.V.***Regional clinical psychiatric hospital «Bogorodskoye», Ivanovo*

Article considers topical issues at psychocorrection of the persons which are on compulsory psychiatric treatment. Relevance of both actions, and factors of professional competence of experts is considered. First, it is the legal competence including questions as the general legal orientation and legal questions of the organization of compulsory treatment or its separate types. Secondly, it is competence of features of carrying out compulsory at patients of different clinical groups – patients with schizophrenia, epilepsy, dependences and at different stages of compulsory treatment. Besides, medical technologies of psychological correction of this category of patients are considered. Psychocorrectional actions are directed: on restoration of trust to society; removal on the realized level, study of the intra personal conflicts; acceptance of, it as is; an opportunity to see errors of the behavior; formation of tolerance to behavior of other people; on change of the existing stereotype of interpersonal interaction.

Keywords: psychiatry, compulsory treatment, psychological correction

Любое государство одной из своих главных обязанностей видит общественную безопасность. В том числе оно призвано и ограждать общество от общественно опасных деяний (ООД) путем применения к лицам, страдающим психическими расстройствами, принудительных мер медицинского характера (Спасенников Б.А., 2016, [1]). Само принудительное лечение лиц, совершивших ООД, относится к обязанностям государственной психиатрической службы. Направляя гражданина на принудительное лечение, суд оставляет организацию этого вида лечения в рамках компетенции самого психиатрического учреждения.

Эти вопросы требуют формирования профессиональной компетентности специалистов психиатрической службы (Руженская Е.В., Карасева Т.В., 2014, [2]). Данная компетентность складывается из нескольких компонентов. Во-первых, это правовая компетентность, включающая вопросы как общего правового ориентирования (Руженская Е.В., 2013, [3]), так и правовые вопросы организации принудительного лечения

(Букреева Н.Д., Мерзликин А.Д., 2006, [4]) или отдельных его видов (Руженская Е.В., Дарьин А.С., Крутова Р.Н., 2015, [5]). Во-вторых, это компетентность в особенностях проведения принудительного у пациентов разных клинических групп – больных шизофренией (Балашов Д.Н., 2007, [6]), эпилепсией (Шпак А.В., Басинская И.А., 2010, [7]), зависимостями (Павлова А.А. [8]) и на разных этапах принудительного лечения – амбулаторном (Дмитриев А.С., Винникова И.Н., Лазько Н.В., Оспанова А.В., Морозова М.В., Савина О.Ф., 2011, [9], Мироненко М.С., 2013, [10]), стационарном (Булыгина В.Г., 2007, [11], Шандренкова А.А., 2014, [12], Бондарев Н.В., 2015, [13]), в психиатрическом стационаре специализированного типа (Долженко В.Д., Колосовский В.М., Шалабодова С.Ю., 2007, [14]), стационаре специализированного типа с интенсивным наблюдением. В-третьих, это личностные профессиональные специалисты, участвующих в оказании данного вида психиатрической помощи – мотивация профессионального совершенствования

(Руженская Е.В., 2010, [15]), поведение в конфликте (Руженская Е.В., 2013, [16]), установление комплаентности с пациентом (Дресвянников В.Л., Королькова И.И., Простяков А.И., 2010 [17]).

Приоритетный в настоящее время в психиатрии биопсихосоциальный подход подразумевает как медикаментозную (биологическую) терапию, так и психосоциальное направление, реабилитацию.

Целью реабилитационных программ больных на принудительном лечении по решению суда, является реадaptация пациента в окружающей среде, снижение уровня агрессивности и антисоциальных тенденций, выработка социально приемлемого поведения.

Акцент в психокоррекционной работе ставится на проработку агрессивного и социального неприемлемого поведения.

Психокоррекционные мероприятия направлены на:

1. Восстановления доверия социуму;
2. Выведение на осознаваемый уровень, проработку внутриличностных конфликтов;
3. Принятие себя, таким как есть;
4. Возможность увидеть ошибки своего поведения;
5. Формирование терпимости к поведению других людей, давая им право на ошибку;
6. На изменение существующего стереотипа межличностного взаимодействия.

Главная проблема, с которой сталкиваются психотерапевт и психолог в начале работы с больными, находящимися на принудительном лечении – это отсутствие мотивации больного для участия в психокоррекционной и психотерапевтической работе.

В ходе работы, в большинстве случаев мотивация у пациентов меняется. Ведущим мотивом становится личная заинтересованность процессом группового взаимодействия.

Для психокоррекции больных, находящихся на принудительном лечении, используются следующие методы:

1. Музыкальная терапия – невербальный способ эмоциональных преобразований с помощью классических музыкальных произведений, направленный на формирование устойчивого ровного фона настроения, дающий пациенту возможность реально воспринимать окружающую среду и адаптироваться к новым условиям и новому окружению;

2. Суггестивно-образная терапия – синтетический сплав отдельных подходов и технологий ряда психотерапевтических методов позитивной психотерапии, гипнотических приемов, нейролингвистического программирования, осуществляющих эмоциональную коррекцию, когнитивную

коррекцию, создающий антиаддиктивную мотивацию;

3. Телесно-ориентированная психотерапия – работа с телом пациента, включающая различные техники, направленные на восстановление пластики, координации движений, снятие мышечных зажимов, формирующих характерный мышечный панцирь, на обучение телесному контакту, на двигательное самовыражение, работу с границами и т.д.;

4. Арттерапия – средство, осуществляющее коррекцию поведения и нарушенных когнитивных функций посредством самовыражения и художественной экспрессии;

5. Коммуникативные тренинги и «общение», «доверие», позволяющие выявить и корректировать неэффективные, бессознательные программы поведения и дисфункциональные когнитивные установки деструктивных и антисоциальных моделей поведения пациентов.

При работе с такими пациентами очень важно стать помощником и партнером, поддерживать взаимопонимание, избегая «силовой» борьбы. Трудотерапия, у пациентов данной группы, длительная. В периоде стабилизации достигнутого эффекта и, наиболее активно, после снятия принудительного лечения перед выпиской из стационара начинается работа, направленная на восстановление или приобретение знаний и умений, необходимых пациенту.

Список литературы

1. Спасенников Б.А. Принудительное лечение психических расстройств (историко-медицинский аспект) // Актуальные вопросы образования и науки. – 2016. – № 1-2 (53-54). – С. 37-43.
2. Руженская Е.В., Карасёва Т.В. Проблемы формирования компетентности персонала психиатрической службы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 4. – С. 43-46.
3. Руженская Е. В. Формирование правовой компетентности медицинского персонала психиатрической службы // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2013. – № 2. – С. 253-257.
4. Букреева Н.Д., Мерзликин А.Д. Проблемы организации принудительного лечения больных психическими расстройствами в условиях реформы здравоохранения // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 4. – С. 83-87.
5. Руженская Е.В., Дарьин А.С., Крутова Р.Н. Правовые вопросы принудительного лечения, соединенного с исполнением наказания // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 4-4. – С. 658-660.
6. Балашов Д.Н. Принудительное амбулаторное наблюдение и лечение у врача-психиатра невменяемых лиц, страдающих шизофренией // Медицинский журнал. – 2007. – № 4 (22). – С. 28-32.
7. Шпак А.В., Басинская И.А. Принудительное лечение больных эпилепсией // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2010. – № 39-4. – С. 39-44.

8. Павлова А.А. Об институте принудительного лечения лиц, совершивших преступление и страдающих зависимостью от психоактивных веществ // Научные труды SWorld. – 2012. Т. 19. – № 3. – С. 22–30.
9. Дмитриев А.С., Винникова И.Н., Лазько Н.В., Оспанова А.В., Морозова М.В., Савина О.Ф. Этапы амбулаторного принудительного наблюдения и лечения больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 19–24.
10. Мироненко М.С. Амбулаторное принудительное наблюдение и лечение у психиатра лиц совершивших общественно опасные деяния // Вестник Ессентукского института управления, бизнеса и права. – 2013. – № 7. – С. 163–164.
11. Булыгина В.Г. Особенности психодиагностической и коррекционной работы во время принудительного лечения в психиатрическом стационаре // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 6. – С. 4–10.
12. Шандренкова А.А. Проблемы, связанные с принудительным лечением в психиатрическом стационаре // Векторы развития современной науки: Материалы Международной научно-практической конференции / отв. редактор Т.С. Искужин, 2014. – С. 222–224.
13. Бондарев Н.В. Принудительное лечение в психиатрическом стационаре // Наука и Мир. – 2015. – Т. 3. № 12 (28). – С. 105–106.
14. Долженко В.Д., Колосовский В.М., Шалабодова С.Ю. Опыт проведения психосоциальной реабилитации при принудительном лечении в отделении специализированного типа // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 6. – С. 11–14.
15. Руженская Е.В. Мотивация профессионального совершенствования медицинского персонала психиатрической службы // Российский психиатрический журнал. – 2010. – Т. 5. – С. 54.
16. Руженская Е.В. Способ реагирования на конфликт как профессиональная характеристика медицинского персонала психиатрических учреждений // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2013. – № 4. – С. 39–44.
17. Дресвянников В.Л., Королькова И.И., Простяков А.И. Проблемы комплайенса при терапии пациентов, находящихся на принудительном лечении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1. – С. 56–59.

УДК 615.282.03;616.992.28:658.7

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭТАПЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОИМОСТНОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГРИБКОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И НОГТЕЙ

Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М., Магомедова Р.Г.
*ГОУ ВПО «Дагестанская Государственная медицинская академия», Махачкала,
e-mail: lisst32@mail.ru*

Лечение грибковых заболеваний является довольно сложным процессом, требующим применения фунгицидных и фунгостатических препаратов. Известно, что эффективность традиционных схем лечения невысокая. Общее лечение направлено на устранение непосредственной причины заболевания или к патогенетических и предполагающих к развитию заболевания факторов. Чаще всего для этой цели используют противогрибковые средства. Применение современных противогрибковых препаратов способствует повышению эффективности терапии грибковых заболеваний. Проведен анализ использования противогрибковых лекарственных средств в различных лекарственных формах для лечения грибковых заболеваний кожи и ногтей.

Ключевые слова: грибковые поражения кожи, противогрибковые средства, Ламизил, Тербинафин, доза, истории болезни, анализ, безопасность, эффективность

ANALYSIS OF THE USE OF ANTIFUNGAL MEDICATIONS AT THE STAGE OF A COURSE OF TREATMENT AND DEFINITION OF VALUATION THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FUNGAL LESIONS OF THE SKIN AND NAILS

Nasrulaeva K.N., Alkhazova R.T., Magomedova P.M., Magomedova R.G.
*Dagestan State Medical Academy, Makhachkala,
e-mail: amrg56@mail.ru*

The treatment of fungal diseases is a rather complicated process, requiring the use of fungicidal and fungistatiscocoe drugs. It is known that the effectiveness of traditional treatment regimens is low. The use of modern antifungal drugs improves the effectiveness of therapy of fungal diseases. Analyzes the use of antifungal drugs in various dosage forms for the treatment of fungal infections of the skin and nails.

Keywords: fungal skin infections, antifungal agent, lamisil, terbinafine, dosage, history, analysis, safety, efficacy

Дерматологические заболевания широко распространены среди населения России. По своей клинической патологии они встречаются довольно часто как среди взрослого, так и среди детского населения. Всеми этому способствуют ряд факторов: увеличение миграционных потоков; снижение иммунитета; несовершенная система финансирования здравоохранения; нестабильность социально-экономической обстановки; неполноценное питание и несоблюдение правил личной гигиены, особенно из зон военных действий, национальных конфликтов; распространение на территории Российской Федерации паразитарных, инфекционных и неинфекционных заболеваний населения. По данным статистических материалов Республика Дагестан является одним из субъектов Российской Федерации, где сложился самый высокий коэффициент нагрузки миграционных потоков (689 человек на 10 тыс. постоянного населения).

Среди населения Республики Дагестан болезнь носит эндемический характер. К врачам – дерматологам зачастую обраца-

ются пациенты, страдающие грибковыми поражениями длительное время, нередко с запущенными формами и осложнениями. В настоящее время заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки занимает 7-е место в структуре общей заболеваемости населения Республики Дагестан и составляет среди детей – 2,3%, подростков – 10,5% и среди взрослых – 4.1%.

Экологическая и санитарно-эпидемиологическая обстановка в республике Дагестан характеризуется как неблагоприятная, оказывающая отрицательное влияние на демографическую структуру населения и способствующая увеличению дерматологических заболеваний, в том числе экземы и псориаза. По-прежнему актуальной остается проблема совершенствования лекарственного обеспечения регионов России [1]. В решении этой проблемы особое значение имеет региональный подход к насыщенности и рационального использования лекарственных средств и изучение фармацевтического рынка республики Дагестан. Оказание лечебно-диагностической и про-

филактической помощи больным достигается диспансерным методом обслуживания населения [2,3].

В связи с ростом распространенности микозов среди населения важное значение приобретают своевременная, правильная диагностика и эффективное лечение данной патологии. Установлено, что в возникновении онихомикозов имеют значение не только дерматофиты, но и дрожжевые и плесневые грибы, которые зачастую становятся первичным возбудителем инфекции ногтей. Наиболее распространенными возбудителями микозов являются *Tr. rubrum* и *Tr. mentagrophytes*, плесневелые грибы рода *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Altemaria*, *Sarphalosporum* и др. Помимо этого, нередко обнаруживается смешанный рост нескольких видов грибов в культуре.

Микотическая инфекция кожи и ногтей, не представляет собой серьезной проблемы с позиции общей морбидности и летальности. Однако она далеко не безобидна для здоровья. Пораженная кожа, становясь со временем сухой и утолщенной, может покрываться глубокими и болезненными трещинами, затрудняющими ходьбу. Значительные неудобства, а то и страдания больным могут причинять пораженные ногти стоп. При их деформации больные нередко испытывают дискомфорт, болезненность и даже боль в положении стоя и при ходьбе. Нередко у женщин возникают серьезные психологические проблемы, особенно при онихомикозе кистей.

Микоз стоп может играть провоцирующую роль в патогенезе ряда патологических состояний. За счет трещин обычно межпальцевых складок микоз стоп способствует развитию рожистого воспаления и целлюлита, а также их рецидивам.

Возбудители микоза создают благоприятный фон для развития дерматозов аллергической природы. Известно, что у лиц, страдающих микозом стоп, аллергический дерматит, в том числе и профессиональный, развивается в 3 раза чаще, а лекарственная непереносимость – в 4 раза чаще. Лекарственная непереносимость обычно в виде разнообразных аллергических сыпей при микозе чаще всего встречается при лечении препаратами пенициллина. Поэтому при острых формах микоза стоп не рекомендуется прибегать к их использованию.

Микотическая инфекция стоп, в частности ногтей, не представляет собой серьезной проблемы с позиции общей морбидности и летальности. Однако она далеко не безобидна для здоровья. Пораженная кожа, становясь со временем сухой и утолщенной, может покрываться глубокими и болезнен-

ными трещинами, затрудняющими ходьбу. Значительные неудобства, а то и страдания больным могут причинять пораженные ногти стоп. При их деформации больные нередко испытывают дискомфорт, болезненность и даже боль в положении стоя и при ходьбе. Нередко у женщин возникают серьезные психологические проблемы, особенно при онихомикозе кистей.

Микоз стоп может играть провоцирующую роль в патогенезе ряда патологических состояний. За счет трещин обычно межпальцевых складок микоз стоп способствует развитию рожистого воспаления и целлюлита, а также их рецидивам.

Возбудители микоза стоп создают благоприятный фон для развития дерматозов аллергической природы. Известно, что у лиц, страдающих микозом стоп, аллергический дерматит, в том числе и профессиональный, развивается в 3 раза чаще, а лекарственная непереносимость – в 4 раза чаще. Лекарственная непереносимость обычно в виде разнообразных аллергических сыпей при микозе стоп чаще всего встречается при лечении препаратами пенициллина. Поэтому при острых формах микоза стоп не рекомендуется прибегать к их использованию.

В настоящее время на вооружении врачей-дерматологов имеется широкий выбор противогрибковых лекарственных препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах. Однако проблема терапии больных микозами стоп по-прежнему остается актуальной, т.к. нередко наблюдаются рецидивы, трудно поддающиеся лечению кандидозные онихии.

Общее лечение грибковых заболеваний направлено на устранение непосредственной причины заболевания или к патогенетических и предполагающих к развитию заболевания факторов. Чаще всего для этой цели используют противогрибковые (тербинафин, орунгал, гризофульвин и др.) антигистаминные (кларитин, супрастин, димедрол, кетотифен, тавегил, и др), антибактериальные (антибиотики и сульфаниламиды), иммуномодуляторы (Т-активин, тималин, тимоген), седативные средства (пустырник, валериана и др.), транквилизаторы (нозепам), гормоны (Лоринден С) и другие медикаментозные средства.

При назначении больному лечения врач дерматолог должен учитывать безопасность, терапевтическую эффективность, способ применения, а так же стоимость препарата, которая является основополагающей при выборе врачом лекарственного препарата. Изучение листов назначений лекарственных средств больным микозами стоп, стандартизированных схем, про-

токолов лечения, историй болезни на базе кожно-венерологического диспансера Республики Дагестан, позволили определить ассортимент противогрибковых лекарственных средств, наиболее часто назначаемых больным и провести стоимостную оценку лекарственной терапии в зависимости от нозологии и курса лечения. Анализ показал, что в республиканском кожно-венерологическом диспансере лечение амбулаторных и стационарных больных проходит по однотипным схемам лечения.

Для расчета стоимостной оценки курсового лечения были введены основные группы грибковых заболеваний, наиболее часто регистрируемых в кожно-венерологическом диспансере:

– Микроспория гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней;

– Трихофития гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней;

– Микотические поражения (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомироз) – курс лечения составляет 20 дней;

– Урогенитальный кандидоз – курс лечения составляет 10 дней.

Выбор, доза и продолжительность лечения противогрибковыми лекарственными средствами зависят от нескольких факторов (рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния пациента и чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro*).

По данным проведенного анализа было установлено [1,4], что наиболее высокими оказались расходы 1-го больного с диагнозом микозы различной локализации (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомироз) – средняя стоимость 20-дневного курса лечения составила 8401 руб. Лечение урогенитального кандидоза курсом в 10 дней обходится больному в 1515 руб. Средняя стоимость месячного курса лечения одного больного микроспорией и трихофитией гладкой кожи и волосистой части головы составляет около 3280 руб.

Однако для сокращения расходов больного микотическими поражениями возможна замена дорогого лекарственного препарата Итраконазола на более дешевый лекарственный препарат флуконазол, который необходимо применять по 1 табл. 1 раз в неделю курсом до 3 недель. Стоимость лекарственной терапии, в таком случае, составит 6705 руб. Учитывая то, что лак циклопироксоламин (батрафен) назначается больным онихомикозами, то его исключение из схем назначений, при условии, что больной не страдает данным заболеванием,

может также снизить стоимость лекарственной терапии и составить сумму 5095 руб [5].

Системное лечение дерматофитий, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, обремененных, как известно, разнообразными и подчас многочисленными заболеваниями, требует особой осмотрительности. Как правило, оно должно включать санацию онихомикоза, так как у подобной категории больных он является, за редким исключением (обычно при эпидермофитии паховой), постоянным спутником дерматофитий. С этих позиций одним из препаратов выбора является тербинафин, обладающий очень высокой активностью против протеев, дерматофитов, хорошей переносимостью и минимальным риском развития лекарственных взаимодействий.

Тербинафин – противогрибковый препарат широкого спектра действия, производное аллиламина. Ингибирует синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp. *Microsporum* spp. *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida* spp. (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*).

После приема внутрь максимальная биодоступность отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды.

Он обнаруживается в кератине ногтей уже через 1 неделю после начала лечения и сохраняется по крайней мере в течении 6 мес после завершения 3-месячного курса лечения. Определяется также в секрете сальных и потовых желез (данные ЦКВИ. 2013 г.).

Препарат метаболизируется в печени с образованием большого количества метаболитов. Одним из которых является гидроксипитраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием.

Мы провели обследование и лечение 52 пациентов. Среди них 28 мужчин и 24 женщины. Возраст больных варьировал от 24 до 68 лет. Продолжительность болезни у пациентов была значительной – от 7 до 30 лет, сопутствующие заболевания выявлены у 56%, в том числе диабет, ожирение, дискинезия желчных путей, миома матки, состояние после резекции желудка, атеросклероз и др. При микроскопической диагностике у 88,2% выявлен *Tr. rubrum*, у 11,8% – *Candida albicans*.

Лечение больных проводили по схеме пульс-терапии: по 250 мг 1 раза в день после

обильного приема пищи в течение 7 дней с последующим 3-недельным перерывом. Курс состоял из 3 таких циклов. У всех наблюдаемых больных, за исключением 4, наступило клиническое выздоровление через 6–8 мес. после окончания лечения. У 4 пациентов улучшение наблюдалось в течении 5 мес. после завершения курса, а затем возник рецидив заболевания. У 1 из пациентов за 2 года до начала лечения тербинафином был резецирован желудок по поводу язвенной болезни, у 3 других длительность заболевания онихомикозом составляла более 10 лет и отмечалось 100% поражение всех ногтевых пластинок стоп. Возможно, эти факторы и явились причиной рецидива заболевания.

Подводя итоги, можно сделать вывод о том, что на фармацевтическом рынке появился новый, высокоэффективный антимикотический препарат общего действия с удобной схемой применения. Эффективность терапии составила 86,9%. Мы не выявили ни в одном случае токсического действия на печень. Следует отметить также доступность этого препарата для населения, который введен в список лекарств для льготного обслуживания инвалидов и пенсионеров за счет фонда страховых компаний, что позволяет расширить ассортимент назначаемых препаратов и индивидуализировать подходы терапии больных.

Список литературы

1. Павлова, О.В. Местная терапия микотической инфекции / О.В. Павлова, В.И. Кулагин // Фарматека. – 2003. – №9. – С. 53–55.
2. Саповский М.М. Актуальные проблемы лекарственного обеспечения в период реформирования экономики в Российской Федерации / М.М. Саповский // Фармация. – 1999. – Т.48, № 4. – С. 17–19.
3. Подлужная, А.А. Определение стоимостной оценки курсового лечения больных дерматологического профиля в республиканском кожно-венерологическом диспансере / А.А. Подлужная // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов Выпуск 61. – Пятигорск, 2006. – С. 560–561.
4. Пархоменко, Д.В. Аптека в рамках программы ДМС: опыт и перспектива / Д.В. Пархоменко // Новая аптека. – 2003. – №3. – С. 65–67.
5. Пархоменко, Д.В. Добровольное медицинское страхование как механизм повышения доступности лекарственной помощи / Д.В. Пархоменко // Ремедиум. – 2004. – №3. – С. 24.
6. Панкратов В.Г., Панкратов О.В. Тербинафин (бренд или дженерик) в лечении микоза стоп и онихомикоза // Матер. 4-го всероссийского конгресса по медицинской микологии «Успехи медицинской микологии» / Под ред. акад. РАЕН Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная Академия микологии, 2006. – Т. VIII. – С. 199–201.
7. Перламутров Ю.Н., Степанова Ж.В., Тихонова О.8. Орунгал: перспективы применения при микозах стоп у больных рецидивирующей розеией нижних конечностей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – №5. – С. 50–52.
8. Петрасюк О.А., Гафаров М.М. Влияние системной энзимотерапии на течение онихомикозов // Матер. 4-го всероссийского конгресса по медицинской микологии «Успехи медицинской микологии» / Под ред. акад. РАЕН Ю.В. 9. Сергеева. – М.: Национальная Академия микологии, 2006. – Т. VIII. – С. 201–203.
9. Потапов Л.В. Микозы стоп у рабочих виброопасных профессий: Автореф. дис. ... канд. – Екатеринбург, 1999. – 22 с.
10. Рукавишников В.М. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика микозов стоп // II *Materia medica*. – 1997. – № 2. – С. 11–40.
11. Рукавишников В.М., Суколин Г.И., Кузлин В.Т. Лечение и профилактика микозов стоп. – Казань, 1994. – 91 с.
12. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. et al: Stratum Corneum Pharmacokinetics of a Novel formulation for single dose treatment in dermatophytosis // *JEADV* 2005. 19 suppl. 2: FC 02.7.
13. Martine Feuihade De Chauvin. Обеззараживание стелек с частицами кожи, пораженной дерматофитом: эффект опрыскивания 1%-м раствором тербинафина. Больница Сен-Луи-Университет Париж VII им. Дени Дидро. – Berlin, October 2009.

УДК 615.282.03;616.992.28:658.7

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова Р.Г., Магомедова П.М.

*ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала,
e-mail: lisst32@mail.ru*

Целью исследования явилось выявление наиболее существенных и реально управляемых факторов, оказывающих влияние на формирование и распространенность дерматологической заболеваемости, в частности грибковой патологии. Для достижения поставленной цели необходимо было выявить основные факторы, влияющие на распространение дерматологических патологий в Республике Дагестан, изучить и обобщить данные литературы о структуре, схемах лечения и распространенности заболеваний в Республике Дагестан и Российской Федерации, проанализировать динамику численности больных кожными заболеваниями в Республике Дагестан, провести оценку заболеваемости дерматологическими заболеваниями для выявления неблагоприятных возрастных групп населения экологических зон Республики Дагестан.

Ключевые слова: грибковые поражения кожи, противогрибковые средства, Республика Дагестан, экологические факторы, анализ статистических данных, экономические факторы, экологические факторы, санитарно-эпидемиологические факторы, медико-демографические факторы

THE INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE SPREAD OF DERMATOLOGICAL DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

Alkhazova R.T., Nasrulaeva K.N., Magomedova R.G., Magomedova P.M.

*Dagestan State Medical Academy, Makhachkala,
e-mail: amrg56@mail.ru*

The aim of the study was to identify the most significant and really controllable factors that influence the formation and prevalence of dermatological disease, particularly fungal disease. To achieve this goal it was necessary to identify the main factors affecting the distribution of dermatological diseases in the Republic of Dagestan to study and summarise the literature data about the structure, treatment regimens and prevalence of diseases in the Republic of Dagestan and the Russian Federation, to analyze the dynamics of the number of patients with skin diseases in the Republic of Dagestan, to assess the incidence of dermatological diseases to identify disadvantaged age groups ecological zones of the Republic of Dagestan.

Keywords: fungal skin infections, antifungal agents, Republic of Dagestan, environmental factors, statistical data analysis, economic factors, environmental factors, health factors, demographic and health factors

Географическое положение республики Дагестан обусловило ее отдаленность от центрального региона. Сельское население в республике преобладает над городским. Имеется большое количество высокогорных селений с большим количеством многодетных семей, что снижает доступность квалифицированной медицинской и лекарственной помощи и качество санитарно-просветительской работы, что приводит к распространению различных заболеваний, в том числе и дерматологических.

Санитарно-эпидемиологическая обстановка в Республике Дагестан по ряду показателей характеризуется как неблагоприятная, оказывающая отрицательное влияние на демографическую структуру населения. Среди объективных причин способствующих распространению кожных заболеваний, нельзя не отметить повышение социальной напряженности в республике и, как следствие, увеличение потоков мигрирующего населения.

Помимо объективных причин, нельзя не отметить недостаточное внимание со

стороны больных к кожным заболеваниям, а также распространение самолечения. Зачастую заболевание оказывается запущенным, так как больные на начальной стадии воспринимают заболевание как временное косметическое неудобство, особенно часто это мнение распространено у сельского населения республики [5].

Все эти факторы, связанные рядом причин экзогенного и эндогенного характера приводят к тому, что неуклонно возрастает кожная заболеваемость, появляются все новые формы болезней и изменяется общая клиническая картина многих дерматозов.

Цель и задачи исследования. Целью исследования явилось выявление наиболее существенных и реально управляемых факторов, оказывающих влияние на формирование и распространенность дерматологической заболеваемости, в частности грибковой патологии.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Выявить основные факторы, влияющие на распространение дерматологических патологий в Республике Дагестан.

2. Изучить и обобщить данные литературы о структуре, схемах лечения и распространенности заболеваний в Республике Дагестан и Российской Федерации.

3. Проанализировать динамику численности больных кожными заболеваниями в Республике Дагестан.

4. Оценка заболеваемости дерматологическими заболеваниями для выявления неблагоприятных возрастных групп населения экологических зон Республики Дагестан [3].

Материалы и методы исследования

Основными методами данного исследования служили методы сравнения и наблюдения, метод изучения, логический анализ, контент-анализ, непосредственного наблюдения и изучения, группировки, экспертной оценки, социологические, нормативные, трендового моделирования, региональный и концептуальные подходы.

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel [2].

Объектами исследования явились материалы медицинской статистической отчетности истории болезни, амбулаторные карты и первичные учетные документы Республиканского кожно-венерологического диспансера (РКВД), кабинетов врачей-дерматологов амбулаторно-поликлинических и санаторно-курортных учреждений, специализирующихся на лечении больных дерматологического профиля в Республике Дагестан.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что кожные заболевания далеко не всегда являются результатом несоблюдения правил личной гигиены, определенное значение в развитии грибковой инфекции играют некоторые факторы риска, такие как травматизация кожи и ногтевых пластин (особенно у военнослужащих, дети и взрослые регулярно посещающие бассейн и сауны, работники отгонного животноводства), влияние неблагоприятной экологической обстановки (повышенное содержание вредных веществ в атмосферном воздухе, анатомические и физиологические особенности, высокие концентрации токсических веществ в почве, некачественная питьевая вода и пищевые продукты). Благоприятными факторами в развитии кожных заболеваний служат частые стрессовые ситуации, длительное применение из группы глюкокортикоидов и антибиотиков ослабление иммунитета, авитаминоз. Немаловажное значение играют также социально-демографические факторы (возраст, генетические особенности, статус, пол, социально-бытовые условия и т.д.). Отмечена высокая степень грибковых поражений при сопутствующих заболеваниях, таких как избыточная масса тела, поражение сосудов и нервной системы, сахарный диабет и другие аутоиммунные заболевания, хронические инфекции и др.

Сложившаяся в Республике Дагестан эпидемическая ситуация характеризуется высокой напряженностью, что в последующем может привести к увеличению числа дерматологических заболеваний. Одним из наиболее распространенных методов оценки состояния здоровья населения и его зависимости от ряда факторов является оценка показателей заболеваемости детского и взрослого населения, в том числе теми классами и нозологическими единицами, которые традиционно относятся к числу экологически зависимых.

Выводы. Специфика района, обусловленная действием ряда взаимосвязанных социально-экономических, экологических, санитарно – эпидемиологических, медико-демографических факторов, способствует увеличению общей заболеваемости населения, в том числе и дерматологической. Анализ статистических данных и теоретическое обобщение доступной литературы показал, что уровень дерматологических заболеваний в Республике Дагестан (8,9%) превышает среднероссийские данные (7,8%). По данным проведенных нами исследований было установлено, что за период 2009 – 2013 г.г. заболеваемость кожи и подкожной клетчатки в Республике Дагестан возросла в 0,8 раз среди взрослого населения и в 3,2 раза среди детей. Среди наиболее распространенных грибковых заболеваний чаще встречаются онихомикоз (32%), микозы стоп (27%), кандидоз различной локализации (24%), микозы гладкой кожи (19%) и др. [1].

В заключение необходимо отметить, что для профилактики и предотвращения столь высоких показателей дерматологической заболеваемости необходим постоянный контроль над санитарно-профилактическим просвещением населения, своевременное выявление и лечение микотической инфекции, соблюдение мер личной гигиены. В связи с этим нам представляется интересным дальнейшее изучение данной проблемы в условиях исследуемого региона

Список литературы

1. Подлужная А.А. Изучение влияния различных факторов на дерматологическую заболеваемость. Тезисы докладов третьей научной конференции молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2004.
2. Алешенкова Е.Г. Совершенствование разработки методических подходов к составлению формуляров лекарственных средств в современных условиях. / Е.Г. Алешенкова, Л.В. Кобзарь, Л.В. Лопухин // Фарматека. – 1998. – №6. – С.24–26.
3. Лабазанова Р.Н., Алиева П.М., Хачиров Д.Г., Насрулаева Х.Н. Возрастные и гендерные особенности эпидемиологии микозов стоп в экологических зонах Республики Дагестан. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. – Махачкала, 2013. – С. 33–41.
4. Насрулаева Х.Н., Михайлова С.А. Анализ регионального рынка лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний. – Пятигорск, 2006. – С. 568–570.

УДК 616.345–009.11–036.12–074:615.9

ХРОНИЧЕСКИЙ МЕДЛЕННО ТРАНЗИТОРНЫЙ КОЛОНОСТАЗ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Потемин С.Н.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: spotemin@hotmail.com*

Представлен обзор литературы, посвященный проблеме хронического запора, отражающий современные взгляды на вопросы, связанные с данным расстройством. Приведены существующие представления об этиологии и патогенезе хронического медленно-транзиторного колостаз (ХМКТ). Неудовлетворительные результаты оперативного лечения заставляют хирургов искать более эффективные органосохраняющие методы коррекции толстой кишки при ХМКТ, поскольку удаление всей толстой кишки при резистентных формах ХМКТ, рекомендованное большинством авторов, не приводит к улучшению качества жизни. Хирургия ХМКТ на протяжении многих десятилетий была направлена на создание такого метода, полностью избавляющего больного от проявления заболевания. К сожалению, такой операции в настоящее время нет. Предлагаемая нами левосторонняя гемиколэктомия с фиксацией толстой кишки у больных с ХМКТ является лишь этапом лечения, а не альтернативой консервативного лечения – это звенья единого этапного процесса. В дальнейшем эти пациенты должны наблюдаться и лечиться у гастроэнтерологов, соблюдая рекомендации, связанные с режимом, характером питания и образом жизни.

Ключевые слова: хронический медленно транзиторный колостаз

CHRONIC SLOW TRANSIT CONSTIPATION: WAY OF DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES OF THE SURGICAL TREATMENT

Potemin S.N.

Kuban State Medical University Krasnodar, e-mail: spotemin@hotmail.com

The review is devoted to the problem of chronic constipation, reflecting the current views on the issues related to this disorder. The current concepts of the etiology and pathogenesis of chronic slow-transit constipation (STC) are presented. Unsatisfactory results of surgical treatment are forced surgeons to search for more effective methods of colonic correction at STC and removal of the entire colon in resistant forms of STC which is recommended by most authors, does not improve the quality of life. Surgery for STC in many decades has been aimed to creating such a method, completely rid the patient of symptoms of the disease. Unfortunately today such an operation does't exist. We offer a left hemicolectomy with the fixation of the colon in patients with STC as one of the stage of treatment, rather than an alternative to conservative treatment – these are links of a step by step process. After surgery, these patients should be monitored and treated by gastroenterologists, follow by the regime, diet and lifestyle.

Keywords: chronic slow transit constipation

Среди патологических состояний толстой кишки значительное место занимает группа заболеваний, называемых функциональными. Расстройство функции толстой кишки часто проявляется ее замедленной работой, что приводит к хроническим запорам. Длительные функциональные расстройства толстой кишки неизбежно приводят к вторичным изменениям всех слоев ее стенки, на фоне которых возникает целый ряд заболеваний [61, 62].

Запор может быть случайным эпизодом при временных неблагоприятных условиях (длительное путешествие, необходимость пользоваться неблагоустроенным туалетом, значительная физическая нагрузка, парная баня и т. д.). Из этого следует, что не всякая задержка стула является признаком какого-либо патологического состояния. Наиболее часто хронические запоры встречаются у лиц пожилого возраста, что связывают,

в частности, с нарушением функции аноректального отдела [175]. Однако и в молодом возрасте они наблюдаются нередко – по данным ряда авторов, примерно 30% практически здоровых студентов жаловались на запоры и у 90–95% этих студентов запоры носили функциональный характер [174].

Встречаемость запоров среди населения планеты по данным мировой литературы находится в пределах от 0.7% до 79% (среднее значение 16%) [137].

Ряд работ указывает на неоднозначность литературных данных в описании возрастных различий и особенностей хронических запоров, и дают распространенность запоров от 2 до 28% населения, ссылаясь на то, что женщины страдают запорами чаще, чем мужчины [70, 178, 130]. С возрастом количество людей, страдающих запорами, значительно возрастает, как и возрастает заболеваемость колоректальным раком [92, 48,

36]. К 70 летнему возрасту количество людей, страдающих хроническими запорами, составляет более 70% [152].

В Великобритании до 50% жителей страдают запорами [179], в Германии – 30% [86], во Франции – более 25% [167]. Число амбулаторных посещений по поводу запоров в США увеличилось в 2001–2004 г. в два раза по сравнению с 1993–1996 г. [164]. Исследования, выполненные в США, показывают, что от 1.9% до 27.2% населения страдают запорами, со средним интервалом в пределах от 12% до 19% [104].

В России эпидемиологические исследования запоров, к сожалению, носят весьма регионарный характер, и по данным ряда авторов составляют порядка 34% среди взрослого населения [51, 25, 42, 22]. Широкое распространение запоров в современном обществе дало основание J. Whorton (2000) отнести их к болезням цивилизации [182].

Общепринято считать, что запор – нарушение функции кишечника, характеризующееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или систематически недостаточным опорожнением кишечника. Являясь симптомом, запор может быть одним из признаков многочисленных заболеваний от патологии неврологической сферы до механических препятствий транзитной содержимого кишки.

Частота стула весьма вариабельна у различных лиц и может меняться в зависимости от выработавшейся привычки опорожнять кишечник через определенное время, от характера питания, социальных, климатических и других факторов. Вопрос о том, какие интервалы между актами дефекации следует считать нормальными, не решен однозначно. Во введении к статье, посвященной частоте дефекаций в обычной популяции, K. Heaton (1992) писал, что «из всех функций человеческого организма дефекация остается наименее понятной и наименее изученной» [99, 100]. Частота дефекаций существенно отличается у разных людей даже при сходном рационе питания и практически так же широко варьирует у одного и того же человека [46].

Запор, являясь симптомом, не может быть расценен как самостоятельное заболевание. Хронический запор может возникать на фоне функциональных или органических расстройств и сочетаться с целым рядом как местных, так и общих симптомов [55, 102]. Для более точной оценки данного состояния С.Н. Наврузовым (1988) предложен термин «хронический толстокишечный стаз». По его же данным, среди больных с прокто-

логическими заболеваниями этот синдром составляет почти 40% [27].

Существующие многочисленные термины: «хронический запор», «кологостаз», «эссенциальный запор», «раздраженная кишка», «инертная толстая кишка», «запор, обусловленный замедленным толстокишечным транзитом», «идиопатический медленнотранзитный запор» и т.д. отражают один основной симптом, характерный для группы патологических состояний, неоднородных по этиологии и патогенезу. Для обозначения хронического колостоза гетерогенного происхождения мы использовали термин «хронический толстокишечный стаз», который подчеркивает основную суть нарушения функции толстой кишки. Также был предложен термин «синдром хронического колостоза», под которым подразумевается сочетание удлиненного типа строения толстой кишки с нарушением ее эвакуаторной функции в виде стойких запоров с явлениями хронического стазового колита и эндогенной интоксикации [12, 13].

По происхождению различают три вида хронических запоров. Это кологенный, или запор медленного транзита, проктогенный, это нарушение акта дефекации при дисфункции мышц и нервного аппарата тазового дна или при патологии аноректальной области, так называемой «обструкции выхода» и смешанный [162]. При этом взгляды на частоту проявлений этих форм значительно отличаются. Так С.М. Prather считает, что смешанный вид запоров встречается в 55% наблюдений [148]. Surrenti E. et al., основываясь на данных физиологических тестов, приводит данные о 37% проктогенных и 23% кологенных запорах [172]. Ачкасов С.И. и ряд других авторов считает, что среди всех видов хронических запоров, кологенные запоры встречаются до 80% случаев [4, 84], тогда как Nyam D. и Pemberton J., (1997) считают, что 60% запоров – проктогенного происхождения [139], Schouten W.R., et al., (1997) вовсе отрицают проктогенный тип запоров без наличия органической патологии прямой кишки [163]. Существующие современные функциональные тесты исследования функции тазового дна при хронических запорах порой весьма усложнены, в результате чего проявляются значительные погрешности. В исследовании Grossi U. и соавт. (2016) выявлено, что при манометрическом исследовании, на основании которых ставится диагноз запора при диссинергии тазового дна, обнаруживается сходство показателей с группой здоровых волонтеров в 90% наблюдений, что свидетельствует о весьма

ограниченной информативности данного теста в постановке диагноза проктогенного запора [91].

Существующие классификации запоров, определяющие причины их возникновения можно разделить на 3 группы. Классификации, в основу которых положен причинный фактор, классификации, построенные по патогенетическому принципу и классификации, учитывающие локализацию застоя содержимого в кишечнике (топографический принцип). В данном обзоре мы не анализируем особенности многочисленных классификаций хронического запора, так как это предмет отдельного обсуждения проблемы.

В работах прошлых лет отражены разные точки зрения в отношении диагноза «запор»: одни полагают, что запором страдает каждый пациент, имеющий менее двух дефекаций в неделю, у которого натуживание при этом акте занимает более 25% времени [82]. Для большинства людей хроническую задержку опорожнения кишечника более чем на 48 часов следует рассматривать как запор [27, 45]. Шемеровский К.А. (2015) относит к запорам отсутствие мягкого стула 1 раз в день без усилия [49]. Обследование лиц, не обращавшихся за помощью показало, что в Англии, в Канаде и Бразилии от 16 до 26% населения имеют не более двух актов дефекации в неделю, не испытывая при этом особой тревоги [82, 69].

Рассматриваемые нами патологические состояния относятся к категории «функциональный запор», раздел С3 Римских критериев III, «Расстройства кишечника», который включает группу функциональных расстройств, проявляющихся персистирующими нарушениями дефекации, редким стулом или чувством неполной эвакуации кишечного содержимого. В соответствии с Римскими критериями III, диагноз функционального запора ставится, если у обследуемого имеют место, по крайней мере, в течение 12 недель, которые не обязательно должны быть последовательными за предшествующие 12 месяцев, два или более симптомов из следующих: натуживание более чем в ¼ дефекаций; комковатый или плотный стул более чем в ¼ дефекаций; ощущение неполного опорожнения более чем в ¼ дефекаций; ощущение аноректального препятствия (блока) более чем в ¼ дефекаций; ручное пособие более чем в ¼ дефекаций; менее 3 дефекаций в неделю. При этом также отсутствует разжиженный стул и недостаточно критериев для диагностирования синдрома раздраженной кишки [64, 81].

Ряд авторов полагают, что Римские Критерии III не всегда применимы на практике и разработаны скорее для научных целей,

предлагая формальное определение запора [59, 80]. Большинство авторов считает, что Римские критерии III могут помочь в объективной оценке запора, но не могут быть критериями дифференцировки, а также оценки степени тяжести различных подтипов запора [165].

Для оценки состояния пациента с запором, степени тяжести запора, качества его жизни, разработано множество тестов-опросников: SF36, KESS-2000 [118], Constipation Assessment Scale (CAS), предложенная McShane and McLane [133], Wexner-Agachan Score [52], которые сходны по своему содержанию и смыслу вопросов но не отражают динамику эффективности лечения, проводимого пациенту. Для более объективной стандартизации при оценке тяжести запора и его влияния на качество жизни, а также изучения эффективности назначенного лечения, что наиболее важно, Marquis P., (2005) был разработан опросник Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QOL) [128], где пациент сам оценивает исходное состояние и его изменение под воздействием того или иного лечения в реальном времени. Вопросы для PAC-QOL были взяты из научных статей, клинических экспертов и у самих пациентов. После обширных мультицентровых исследований, были сформированы 28 пунктов, сгруппированных в четыре блока (жалобы и проблемы; физический дискомфорт; психосоциальный дискомфорт; удовлетворение результатами лечения) и общая шкала. Результаты применения этого опросника изученные в Европе, Канаде и Австралии позволили констатировать, что PAC-QOL позволяет всесторонне оценить тяжесть запора и результативность лечения в реальном времени. Многонациональные исследования демонстрируют, что PAC-QOL внутренне последователен, воспроизводим, информативен, и чувствителен к улучшениям в течение долгого времени.

Новое понимание сущности замедления эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта представил К.А. Шемеровский (2015)[49], базируясь на фундаментальном хронофизиологическом принципе циркадианной регулярности эвакуаторной функции кишечника. По существующим представлениям хронобиологии и хрономедицины, желудочно-кишечный тракт, так же, как и мозг человека, в норме регулируется с помощью циркадианных ритмов. Нормальный цикл пищеварительного процесса и его конечная стадия – эвакуация содержимого толстой кишки имеют периодичность 24 ± 4 часа. Отсутствие ежесуточного опорожнения кишечника также неблагоприятно

для желудочно-кишечного тракта, как отсутствие сна для работы мозга человека. Нарушение циркадианной регулярности в работе желудочно-кишечного тракта является одним из признаков патологического «десинхроноза». Эти представления о хронофизиологии эвакуаторной функции кишечника основаны на том, что ее главным свойством является именно суточная регулярность, ежедневность. Отсюда следует, что частота стула меньше даже 7 раз в неделю, будучи нерегулярной, не может считаться физиологической. Частота стула 5–6 раз в неделю отражает кишечную брадиаритмию I степени тяжести, частота стула 3–4 раза в неделю – это кишечная брадиаритмия II степени тяжести, а частота стула 1–2 раза в неделю отражает уже III степень тяжести кишечной брадиаритмии, или тяжелый запор. Качество жизни лиц, имеющих регулярный ритм эвакуаторной функции кишечника, оказалось почти на 20% выше, чем у субъектов с нерегулярным ритмом этой функции [49].

Молекулярная основа биологических ритмов толстой кишки формируется так называемыми «часовыми генами» и их продуктами [107]. Кишечная моторика зависит от времени суток: у большинства людей кишечная активность повышается утром и после приема пищи и ослаблена в течение ночи и перед приемом пищи. Кроме того, моторика толстой кишки влияет на частоту стула, а также изменяет внутрипросветное давление в зависимости от времени суток, но эти вариации ослабляются при нарушении функции часовых генов. Желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея или запор широко распространены среди вахтовых работников и путешественников, перемещающихся за пределы своих часовых поясов, что связано с нарушениями биологических ритмов [66].

Среди всех больных на приеме у гастроэнтерологов около 67% – пациенты с проблемами опорожнения кишечника, и примерно треть из них с ХМТК. Проблема приобретает все больший интерес еще и с онкологической точки зрения. Заболеваемость колоректальным раком не только занимает второе – третье место среди онкологических болезней, но имеет также тенденцию к росту числа заболевших, в то время как некоторые другие виды онкологической патологии, наоборот, имеют тенденцию к уменьшению [38]. Литературные данные говорят о том, что пациенты этой группы заболевают раком ободочной и прямой кишки в 3 раз чаще, чем с нормальным строением ободочной кишки [50].

Многочисленные классификации, существующие в настоящее время, подробно

описывают причины, вызывающие запоры – неврогенные, медикаментозные, ситуационные, алиментарные, но при этом не учитываются данные об анатомических особенностях строения толстой кишки у данных групп больных. Зачастую авторы недостаточно внимания уделяют анатомическим особенностям строения ободочной кишки или объединяют подобные состояния в одну группу – идиопатические запоры. Из многочисленных причин нарушения эвакуаторной функции толстой кишки, особый интерес представляют врожденные предпосылки для развития хронических запоров. По нашим данным, в большом количестве случаев хронические запоры связаны не столько с функциональными причинами, сколько с наличием определенных анатомо-конституциональных предпосылок, которыми являются различные варианты строения толстой кишки [35].

Среди различных индивидуальных особенностей М.М. Резанов (1914) [40] выделил два основных типа строения толстой кишки человека. Один из них – первый тип – построен наиболее просто. У людей с подобного рода кишечником слепая кишка занимает низкое положение, а восходящая – в виде пологой дуги без определенной границы переходит в поперечную ободочную, проходя вблизи нижнего полюса правой почки. Селезеночный угол представляется также нерезко выраженным. Нисходящая кишка располагается в косом направлении, располагаясь кпереди от левой почки и переходит в сигмовидную, которая представлена небольшой петлей. Поперечник кишечной трубки на всем протяжении относительно равномерный, длина ее незначительная (рис. 1А).

Толстая кишка такого типа строения снабжена по всей протяженности более или менее выраженной брыжейкой. Вспомогательный связочный аппарат развит слабо и нередко представлен лишь заметно выраженной левой диафрагмально-ободочной связкой.

При втором типе строения толстой кишки мешковидная слепая кишка располагается низко и переходит в полость малого таза. Восходящая кишка часто образует резко выраженный печеночный перегиб. Поперечная кишка представляет собой отрезок кишечной трубки, нередко свисающий в виде длинной петли, иногда вплоть до малого таза или она образует ряд вертикально расположенных изгибов, часто наслаивающихся друг на друга, а также на восходящую кишку. Селезеночный перегиб, неизменно образующий острый угол, располагается глубоко в левом подреберье (рис. 1Б). Нисхо-

дующая кишка проходит вдоль бокового края левой почки и не редко образует на своем протяжении один или несколько перегибов. Сигмовидная кишка может представлять собой очень длинную петлю, занимающую совершенно необычное место в брюшной полости. Просвет толстой кишки второго типа на разных участках существенно варьирует – весьма часто имеются сужения и расширения (рис. 1В). Все отделы кишечной трубки более или менее плотно фиксированы в занимаемом ими положении, включая нередко и петлю сигмовидной кишки. Фиксирующими связками в данном случае

являются пленчатые образования. В последнем случае остается подвижной только левая половина поперечной, непосредственно прилежащая к селезеночному перегибу и имеющая более или менее выраженную брыжейку. В отличие от первого типа, связочный аппарат толстой кишки второго типа при полном его развитии состоит из множества отдельных звеньев. Второй тип строения ободочной кишки характеризуется наличием удлиненных отделов кишки, различной степени фиксаций, перегибов кишки и «пленчатых отложений», почти всегда сопутствующих данному типу ее строения.

А



Б



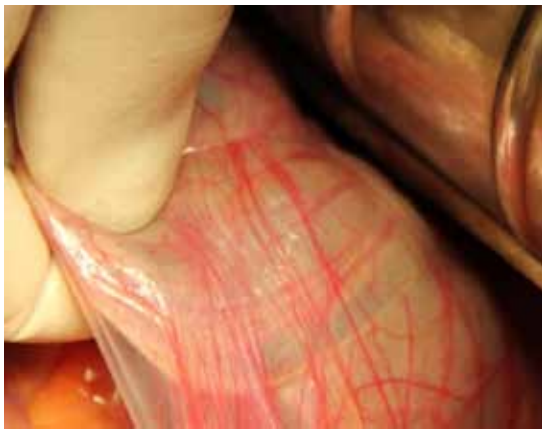
В



Рис. 1. А – кишка без удлинений и перегибов I типа строения; Б – удлиненная толстая кишка: после опорожнения большинство контраста задерживается в правой половине; В – удлиненная толстая кишка: левая половина и поперечно-ободочная кишка в процессе заполнения

«Пленчатые отложения» (по терминологии М.М. Резанова 1913) по ходу толстой кишки, являются анатомическими образованиями, формирующимися в эмбриональном периоде в процессе роста, поворота и фиксации кишечника [39]. Полагают, что сами по себе пленчатые образования в большинстве случаев не приводят к патологическому состоянию, и большие с этими образованиями могут доживать до глубокой старости. Вопрос о том, как часто встречаются эти аномалии, освещен недостаточно. Нам не удалось найти в литературе обобщающих статистических данных. По данным И.К. Анистратенко (1969) [3], истинные пленчатые образования встречаются довольно редко. На 1612 вскрытиях они обнаружены в 23 случаях (1,4%). По нашим данным пленчатые структуры всегда в той или иной степени сопутствуют удлинённому типу строения толстой кишки [11].

А



кишечного стаза, колита или при переходе воспаления с соседнего органа происходят значительные деформации как самих пленчатых структур, так и участка кишечника, прилегающего к ним. В результате этого возникают новые сращения по ходу как проксимального, так и дистального отдела толстого кишечника (селезеночный изгиб, нисходящая толстая кишка, сигмовидная), приводящие к периодически возникающим болям, частичной или полной кишечной непроходимости. Пленчатые образования брюшной полости рассматриваются рядом авторов как врожденный анатомический фактор, предрасполагающий к развитию хронического медленно-транзитного колостазы.

Таким образом, в основу развития хронического колостазы ряд авторов ставят врожденные особенности анатомического строения кишки, и, как один из факторов –

Б



Рис 2. А – вуалеподобные пленчатые структуры с множественными сосудами;
Б – пленчатые структуры, окутывающие толстую кишку

Е.С. Смирнова-Гудкова (1965) [43] изучала у плодов строение и происхождение сосудов толстой кишки, образующихся вследствие сращений некоторых ее отделов с париетальной брюшиной. Оказалось, что они представляют собой забрюшинные портокавальные анастомозы, несущие кровь от кишечника в систему нижней полой вены. Степень их образования зависит от развития новых взаимоотношений между толстой кишкой с брюшиной, то есть от образования мезо- и экстраперитонеального покрытия ее отдельных участков. Автор сделала вывод, что основной причиной развития этих анастомозов является затрудненный венозный отток в тех органах брюшной полости, от вен которых портокавальные анастомозы берут свое начало. На почве хронического

эмбриональные пленчатые образования. Подчеркивается их природа, как вполне определенных анатомических образований, которые по условиям своего развития и васкуляризации являются пожизненным транзитным путем венозного оттока между фиксированным отделом кишки и соседними органами и тканями.

Характерное расположение избыточно длинной толстой кишки, ограниченной от смещений отдельных ее сегментов плотной фиксацией, придает толстой кишке, построенной по второму типу много черт, общих с соответствующими отделами пищеварительного тракта человекообразных обезьян, что позволяет называть его антропоморфным типом [18]. В прижизненном рентгеновском изображении описанный тип

кишечника В.Н. Смотров (1930) [44] называет избыточной толстой кишкой или долихоколон. Southwell B.R. 2010 [170] и другие авторы также называют такой тип строения избыточной, добавочной, петливой кишкой [95]. Kantor, J. L. (1934) обнаружил удлиненную кишку при рентгеновском исследовании у 343 (18.5 %) из 1,850 пациентов. Запоры были у 66% пациентов с удлиненной кишкой и у 46% из всего количества обследованных [114, 20].

Вариации в топографии и в фиксации толстой кишки могут занимать промежуточное положение между описанными двумя основными типами. Однако первый тип представляется наиболее постоянным, ибо основной план его строения мало нарушается индивидуальными отклонениями. Вместе с тем, толстый кишечник второго типа, сохраняя характерные черты в общем плане его расположения и в степени фиксации, представляет значительное число весьма сложных вариаций и конфигураций. Всякого рода смещения, провисания и перегибы по тракту толстой кишки второго типа локализируются вблизи наиболее плотно фиксированных пунктов. Чем плотнее фиксируется подвздошная часть сигмовидной кишки, селезеночный или печеночный перегибы, а также слепая кишка тем резче выражены по форме и плотнее фиксированы смещенные отделы толстокишечного тракта в направлении их зародышевого роста из левой половины брюшной полости в правую.

На основании литературных данных и результатов собственных исследований М.М. Резанов пришел к убеждению, что первый тип строения толстой кишки встречается преимущественно у мужчин, а второй – у женщин, в связи с чем их можно называть мужским и женским [40].

Оба типа толстой кишки являются, несомненно, конституциональными признаками, однако при втором (антропоморфном) типе, определенно выраженном примерно у одной четверти людей, с самого раннего периода эмбриональной жизни уже имеется ряд условий для развития различного рода нарушений функционального состояния толстой кишки [95].

Все эти данные свидетельствуют о том, что определение принадлежности толстой кишки к одному из двух ее основных типов необходимо учитывать в диагностике хронического колостаз, поскольку врожденные анатомо-функциональные особенности ободочной кишки могут быть одной из причин возникновения и развития этого заболевания.

Существуют противоречивые данные о влиянии врожденного удлиненного типа

толстой кишки на развитие ХМТК. Последнее время все чаще появляются экспериментальные исследования и клинические наблюдения, указывающие на связь запоров с удлиненным типом строения толстой кишки [76, 150, 101, 170, 109].

На сегодняшний день так и не прекращаются дискуссии по поводу влияния длины толстой кишки на скорость толстокишечного транзита. Некоторыми авторами категорически отрицается в принципе взаимосвязь особенностей строения и функции органа [138]. Ряд авторов предполагают наличие подобной связи [66, 143, 101]. Некоторые авторы находят прямую связь удлиненного типа толстой кишки с предрасположенностью к нарушению толстокишечного транзита, указывая на то, что существуют компенсированные состояния толстой кишки и декомпенсированные с развитием ХМТК, утверждая, что пациенты, имеющие удлиненный тип толстой кишки страдают ХМТК в 3 раза чаще [67, 36]. Запор медленного транзита как и удлиненный тип строения толстой кишки, намного чаще встречаются у женщин [130, 150, 156].

Большое значение имеют клинические проявления, так как у некоторых индивидуумов с подобным типом строения ободочной кишки нарушений стула не происходит – компенсированный тип, у других – нарушения стула происходят при определенных провоцирующих обстоятельствах (роды, оперативные вмешательства), у третьих запоры проявляются с рождения или раннего детского возраста, наиболее выраженной формой этого состояния является Гиршпрунг-подобный синдром [57, 177, 103] и синдромом Хилаидити [132, 136].

Хронический медленнотранзитный колоностаз, по мнению многих авторов, представляет собой очень неоднородную группу патологических состояний, этиология которых гетерогенна и во многом не до конца выяснена [6, 31, 34]. Известные этиологические факторы возникновения ХМТК условно подразделяются на нейрогенные, миогенные, психогенные, алиментарные, медикаментозные, интоксикационные и связанные с врожденными конституциональными особенностями анатомического строения толстой кишки. Описаны этиологические факторы, вызывающие первичные либо приобретенные дисфункции нейрональных (аганглиоз, гипоганглиоз) или гладкомышечных (рожденная или приобретенная миопатия) структур толстой кишки. Имеются работы, указывающие на наличие миопатии гладкой мускулатуры стенки толстой кишки, приводящие к замедлению транзита [168]. Ряд авторов считает, что врожденный дефицит

нервного аппарата стенки толстой кишки является причиной медленного транзита [151]. Другие авторы утверждают, что медленный транзит – проявление врожденного дефицита нервного аппарата всего желудочно-кишечного тракта, результатом которого являются расстройства моторно-эвакуаторной деятельности всех его отделов [116, 141]. Первичные дисфункции гладкой мускулатуры, либо нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС) обусловлены в основном нарушением генетических механизмов дифференциации и миграции мышечных [159] или нейрональных элементов [126, 160, 116], а также первичной дисфункцией интерстициальных клеток Каджала (ИКК), действующих как пейсмекерные клетки, задающие внутренний ритм сокращений гладкой мускулатуры кишечной стенки. Hagger R. et al., (1998) выявили закономерности распределения ИКК в различных отделах толстой кишки у здоровых людей и пришли к выводу, что наибольшая их плотность находится в поперечно-ободочной кишке, что позволило им предположить наличие в этом отделе водителя ритма моторной деятельности толстой кишки [96]. Эти интерстициальные фибробластоподобные клетки (ИКК) также опосредуют передачу нервных импульсов на те гладкомышечные клетки кишки, которые не имеют непосредственных контактов с постганглионарными аксонами межмышечных и подслизистых нервных сплетений [171, 161]. Снижение числа ИКК на протяжении толстой кишки рассматривается в качестве одной из причин ХМТК [125]. Об этом свидетельствует уменьшение количества ИКК в стенке толстой кишки выявленное у больных, оперированных по поводу ХМТК [98]. Имеются работы, демонстрирующие, что в левой половине при ХМТК значительно уменьшается количество интерстициальных клеток Каджала, являющихся основным компонентом нервного аппарата стенки толстой кишки (He S.L. et al. 2000[98]). Это позволило сделать вывод о том, что наибольшие изменения в нейроэндокринном аппарате толстой кишки при хронических запорах имеют место в нисходящей и сигмовидной кишке [120]. Научные работы последних лет говорят о весьма противоречивых результатах множества исследований нервно-мышечного аппарата толстой кишки при ХМТК. Так, С.Н. Knowles и G. Furguta (2011) [117], критически рассмотрели данные научных статей, посвященных изучению нейропатий, миопатий и изменений, связанных с интерстициальными клетками Каджала в области желудочно-кишечной нервно-мышечной патологии за последние 40 лет. Снижение ко-

личества ИКК явилось важной находкой, но та их роль, которая считается основной причиной запора медленного транзита, требует дальнейшей оценки. Результаты исследования, выявившие нейропатию или миопатию толстой кишки при ХМТК неоднозначны, и во многих исследованиях значительно отличаются по методическому уровню и результатам.

Расстройства моторики толстой кишки сочетаются с развитием дегенеративных процессов ЭНС и внешних нейрональных путей, а в части случаев и с повреждением структур гладких мышц [33]. Так у больных с медленнотранзиторным колоностазом в структуре гладких мышц обнаружены дегенеративные изменения [153, 117], а в межмышечных сплетениях – снижение активности холинэргических нейронов и аномальное содержание вазоактивного интестинального пептида, оксида азота, субстанции Р, нейропептида Y [119]. Допускается, что запор медленного транзита – самостоятельная нозологическая форма, возникает под воздействием различных стазовых воспалительных факторов, и, как следствие, приводит к дистрофии нервно-мышечного аппарата стенки толстой кишки [33, 60].

Анализ данных литературы в ракурсе клинико-морфологических особенностей запоров медленного транзита, позволяет рассматривать ряд проявлений этой патологии как следствие качественных и количественных нарушений строения соединительной ткани стенки толстой кишки. Изучалось влияние синдрома дисплазии соединительной ткани на структурное и функциональное состояние ободочной кишки у 130 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Выявлено, что синдром дисплазии выступает как усугубляющий фактор выраженности клинических проявлений, он ассоциирован с большей степенью ректальной гиперчувствительности и со значительным снижением качества жизни, депрессивно-ипохондрическим типом реагирования на болезнь, большей выраженностью вегетативной дисфункции и тревожности, имеющими конституционально-обусловленный характер [28].

Наиболее частым висцеральным проявлением со стороны ободочной кишки является повышенная ее подвижность, сопровождающаяся колоноптозом. Тщательное обследование 112 пациентов с данной патологией показало, что это врожденная аномалия фиксации кишечника, одно из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани и предрасполагающий фактор формирования висцеральной гиперчувствительности прямой кишки. Основными клиническими признаками колоноптоза яв-

ляются абдоминальные боли, соответствующие критериям синдрома раздраженного кишечника, и запоры. Таким образом, синдром дисплазии соединительной ткани оказывает влияние на строение и функционирование толстой кишки [28].

В последние годы в этиологии развития медленно-транзитного колоностаза существенная роль отводится нарушениям различных регуляторных влияний на функциональное состояние толстой кишки. Кроме центральных и периферических нервных механизмов в регуляции толстокишечной моторики большое значение отводится регуляторным пептидам и нейротрансмиттерам [7], совокупное или изолированное действие которых может определять нарушение транзита по кишечнику. На уровне ЭНС стимуляция кишечной моторики обеспечивается при участии ацетилхолина, нейротензина, серотонина, субстанции P, галанина и других гормонов, медиаторов и неротрансмиттеров [123, 68]. В формировании гастроколитического рефлекса участвует гастрин [53]. Тормозят моторную активность кишечника оксид азота, норадреналин, энтероглюкагон, вазоинтестинальный пептид, соматостатин, нейропептид Y и ряд других сигнальных молекул и биологически активных эндогенных субстанций [123], участвующих в релаксации гладких мышц кишки и увеличивающих время транзита кишечного содержимого.

У лиц с ХМТК выявлено повышенное количество энтерохромаффинных и других эндокринных клеток слизистой левой половины толстой кишки, однако содержание в них гормонов снижено по сравнению с нормой [120]. У больных с ХМТК в толстой кишке снижено количество эндокринных клеток, продуцирующих серотонин и глюкагон [85], уменьшение вазоактивного интестинального пептида [98] и изменение содержания серотонина в мышечных структурах толстой кишки рассматривается в качестве этиологических факторов развития ХМТК [85]. У больных с ХМТК выявлен высокий уровень серотонина в слизистой оболочке и отсутствие корреляции с его уровнем в подслизистой оболочке и мышечных структурах стенки кишки. Такая дискоординация распределения этого нейромедиатора в стенке кишки может нарушать проведение нервных импульсов и уменьшать пропульсивные сокращения [184].

Вазоинтестинальный пептид – один из основных факторов релаксации гладких мышц кишки, индуцированной ЦНС посредством ингибирования их тонуса [123]. Соматостатин угнетает кишечную моторику за счет ингибирования ее стимуляторов:

мотилина, серотонина, холецистокинина и других гормонов [7]. В этой связи высокие концентрации соматостатина, выявленные в крови больных ХМТК могут обуславливать замедление транзита [52, 166]. Уменьшение базальной концентрации и снижение уровня в крови после стандартного завтрака мотилина, глюкозы, гастрин, нейротензина, холецистокинина может быть причиной замедления транзита кишечного содержимого и угнетения гастроколитического рефлекса при ХМТК [52, 142, 166]. При этом патологическом состоянии в межмышечном сплетении имеет место увеличение числа нейронов, содержащих оксид азота и снижение уровня вазоинтестинального пептида в слизистой оболочке сигмовидной кишки [113, 71, 74]. Утверждается, что высокие уровни содержания пептида YY обуславливают развитие запора [52].

Важную роль в регуляции кишечной моторики отводят эндогенной опиоидной системе и прежде всего энкефалинам и эндорфинам, рецепторы к которым обнаружены как на мембранах гладкомышечных клеток, так и на нейронах ЭНС, [21, 106]. Нарушение продукции эндогенных опиоидов рассматривается как этиологический фактор развития ХМТК. У больных с замедленным толстокишечным транзитом в кишечной стенке снижена плотность лейэнкефалин-содержащих нейронов при нормальном содержании метэнкефалин-содержащих и динорфин-содержащих нервных волокон. Допускается, что снижение влияния энкефалинов на активность ингибиторных нейронов является одной из причин запоров [61]. Аномальная продукция эндогенных опиоидов в нейронах кишечной стенки замедляет кишечный транзит посредством уменьшения пропульсивных сокращений [119]. Моторика кишечника под влиянием энкефалинов подавляется за счет ингибирования высвобождения ацетилхолина в холинэргических стимулирующих нейронах. Однако энкефалинэргическое ингибирование высвобождения вазоинтестинального пептида из нейронов мышечной оболочки кишечника стимулирует его моторную активность [21, 19, 97]. Энкефалины действуют через опиатные рецепторы миоцитов и нейронов ЭНС в зависимости от функциональной направленности рецепторов. Так к-рецепторы опосредуют угнетение моторики, а м- и б-рецепторы опосредуют стимуляцию моторики под действием опиоидов [106]. Дисбаланс интерстициальных гормонов, нейропептидов и биогенных аминов может иметь существенное место в этиопатогенезе ХМТК [47, 180]. Различие мнений по вопросу влияния гормонов, нейропептидов,

медиаторов и иных модуляторов на моторику толстой кишки и вариабельность регуляторных нарушений при ХМТК отражает этиопатогенетическую неоднородность этой группы патологических состояний [6], что, по нашему мнению, определяет целесообразность выбора персонифицированной тактики лечения больных.

В качестве причин развития ХМТК рассматриваются также системные заболевания (склеродермия, амилоидоз, эндокринные нарушения (сахарный диабет, порфиринопатии, гипотиреоз, гиперпаратиреоз), неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, церебральный паралич, травма спинного мозга, рассеянный склероз, автономная нейропатия) [32]. ХМТК может формироваться в результате побочного действия ряда лекарственных препаратов (миотропные спазмолитики, противосудорожные средства, антидепрессанты, опиаты, нейролептики и ряд других), а также токсического действия ядовитых веществ (например, при интоксикации свинцом, висмутом, ртутью) [30, 47]. Полагают, что в качестве этиологического фактора развития хронического толстокишечного стаза могут рассматриваться повреждения нейронных структур кишки за счет токсического действия лаксативов [32]. В ряде работ сообщается, что содержание индола, как одного из продуктов гнилостной трансформации аминокислот, в мышечных тканях и слизи толстой кишки у больных с запорами значительно выше, чем у лиц, не страдающих запорами [122, 185, 169]. Причиной развития хронического толстокишечного стаза могут быть нарушения кортико-висцеральных и висцерокортикальных связей. Это доказано исследованиями, в ходе которых выполнялась 24-х часовая манометрия толстой кишки [154], позволившая зафиксировать изменение ее моторной функции под влиянием сна, бодрствования, приема пищи и эмоциональных реакций. При суточном мониторинге моторной функции толстой кишки отмечено снижение базальных и постпрандиальных гастроцекальных ответов [153]. В другом исследовании [115], выполненном на здоровых людях, продемонстрирована возможность волевой задержки дефекации на несколько суток.

Взаимосвязь развития медленно-го транзита содержимого толстой кишки и психологических расстройств очевидна. Психологическое тестирование и консультация психиатра показали, что у пациентов с хроническим запором часто выявляются аффективные расстройства, в основном депрессия, игнорирование позывов к дефекации, захваченность мыслями ипохондриче-

ского содержания, элементы психогенной анорексии, боязнь натуживания у больных с кардиофобией [25]. Хронический запор, психологические и депрессивные расстройства потенцируют негативное влияние друг на друга. У ряда больных с ХМТК дефекация становится психической доминантой, основной заботой или навязчивой идеей. Однако запоры и психологические расстройства могут развиваться и без взаимовлияния, т.е. возможно независимое сосуществование запоров и психологических расстройств.

В ряде случаев этиологию ХМТК связывают с перенесенным острым или хроническим инфекционным заболеванием (дизентерия, иерсиниоз, сальмонеллез), нарушающим моторику кишки. При синдроме Шагаса нарушается иннервация толстой кишки и формируется патологическое ее расширение в результате повреждения межмышечного сплетения вследствие острой формы американского трипаносомоза [47, 110].

Полагают, что у большинства больных симптомы ХМТК возникают в детском возрасте, становятся хроническими, а у части больных рефрактерное течение болезни развивается во взрослом периоде жизни [33] и лишь небольшая часть больных связывает развитие запоров с определенными обстоятельствами жизни. Развитие ХМТК иногда сочетается с расстройством менструального цикла, с перенесенными гинекологическими операциями или родами и с нарушениями женских половых гормонов [33]. Аргументом в пользу этого является и то, что запор у женщин нередко развивается во время беременности [119]. Если симптомы ХМТК возникли у взрослых, то в качестве возможного этиологического фактора рассматриваются аутоиммунные процессы, приводящие к повреждениям мышц и нейронов [34].

I.J. Cook (2000) [73] и P.G. Dinning (2008) [79] провели исследования одномоментной записи манометрии и скинтиграфии толстой кишки с целью проследить взаимосвязь между сокращениями стенки толстой кишки с изменениями давления в ее просвете с процессом продвижения кишечного содержимого, т.е. с пропульсивной активностью. Выяснено, что до 85% амплитудных повышений давления в правой половине толстой кишки сопровождались антеградным продвижением кишечного содержимого и 14,9% сокращений кишки вызвали ретроградное продвижение. Авторы заключили, что правая половина толстой кишки в норме является весьма пропульсивной частью кишки. В отличие от бытующего мнения относительно того, что основным

процессом, продвигающим толстокишечное содержимое являются масс-сокращения, было показано, что этот вид сокращений встречается всего лишь 1 – 2 раза в сутки и не может обеспечить адекватное продвижение содержимого [143]. В левой половине толстой кишки 60% сокращений зарегистрированы как непропульсивные ретроградные и 30% сокращений частично пропульсивные [73]. Таким образом, по мнению авторов, левая половина толстой кишки в норме является сдерживающим фактором, препятствуя развитию диареи.

Замедление пассажа кишечного содержимого, проявляющегося запорами, может быть как при гипомоторном (атоническом), так и при гипермоторном (спастическом) типах перистальтики толстой кишки. При гипермоторном типе перистальтика толстого кишечника усилена за счет непропульсивных сокращений, отмечается значительное количество ретроградных перистальтических волн. Такой тип перистальтики проявляется спастическими болями, и чаще встречается при нарушении эвакуаторной функции прямой кишки и диссинергии мышц тазового дна [172, 173, 174]. Гипомоторный тип проявляется снижением перистальтической активности толстой кишки, в ряде случаев приводящей к ее полной атонии. Гипомоторные и атонические нарушения часто наблюдаются при врожденных удлиннениях и аномалиях развития толстой кишки (мегаколон, долихосигма), что является серьезной предпосылкой для развития ХМТК [175, 118]. При длительном течении ХМТК в толстой кишке, особенно в ее левой половине, возникают вторичные воспалительные и атрофические нарушения, со временем приводящие к декомпенсации моторной функции [61, 185]. Данная патология встречается преимущественно у женщин и, как правило, проявляется уже в детском возрасте, а декомпенсация может наступать во время беременности и после родов [149, 179]. Однако общепризнанной классификации нарушений моторики при хронических запорах нет, так как они гетерогенны и не полностью понятны; взаимосвязь между транзитом содержимого толстой кишки и ее двигательной активностью пока еще недостаточно исследована [78, 129]. Р. Meunier (1986) [135] у 65 больных с ХМТК, сопровождающимся болями, обнаружил гипокинезию сигмовидной кишки лишь у 24% пациентов, при этом не удалось составить определенный паттерн двигательных нарушений толстой кишки. Обобщая имеющиеся сведения по данному вопросу можно заключить, что у больных с запорами встречаются различные типы двигательных

нарушений толстой кишки, но доминирует гипомоторика. Мало исследований, характеризующих моторику толстой кишки после выполнения корригирующих операций по поводу хронических запоров. Это объясняется тем, что основным видом оперативного вмешательства является колэктомия, что делает нецелесообразным проведение данного исследования.

Основными патологическими механизмами развития ХМТК считают прежде всего прогрессирующее снижение скорости транзита кишечного содержимого, возникающее вследствие нарушения моторной активности кишки. Эти нарушения связаны с уменьшением числа и продолжительности основного паттерна сократительной деятельности кишечника – высокоамплитудных пропульсивных масс-сокращений [58, 95, 108, 135, 140], которые рассматриваются как механизм продвижения содержимого кишки, а их отсутствие приводит к длительной задержке каловых масс в правых отделах ободочной кишки [20, 34].

Высокоамплитудные мигрирующие масс-сокращения в толстой кишке человека очень быстро распространяются (приблизительно 1 см в секунду) в дистальном направлении на значительные расстояния, производя форсированную перистальтику. Эти масс-сокращения происходят без определенной закономерности приблизительно 2 – 10 раз в день в восходящих, поперечных, или нисходящих сегментах толстой кишки как натощак, так и после приема пищи [59, 72].

Амплитуда и частота масс-сокращений у пациентов с ХМТК составляет в среднем менее половины по сравнению с нормальными субъектами. В тяжелых случаях ХМТК масс-сокращения могут полностью отсутствовать [95, 97]. Изменение характера масс-сокращений при ХМТК может быть по всей кишке или охватывать только дистальные отделы толстой кишки. 24-часовое мониторирование толстокишечной моторики у пациентов с ХМТК показывают угнетение сократительной активности толстой кишки в течение дня. У этих пациентов также угнетена моторная активность толстой кишки после утреннего пробуждения [77].

Нарушение толстокишечного транзита может иметь место и при усиленной дискоординированной моторной активности в дистальной части толстой кишки, которая образует функциональный барьер, препятствующий нормальному транзиту содержимого кишки [151].

Замедление толстокишечного транзита может быть обусловлено разными типами нарушения двигательной функции толстой кишки – как гипокинетическими, так

и гиперкинетическими [7]. При последнем имеет место сегментарный гиперкинез, обусловленный усилением спастических сокращений кишки [33]. Гипотонический вариант ХМТК может быть связан со снижением чувствительности к импульсам, стимулирующим перистальтику и возрастной деградацией структур ЭНС [142].

Отмечается, что у больных с хроническим толстокишечным стазом, возникшем по причине замедленного транзита отсутствует ранний постпрандиальный гастроколитический рефлекс и снижен моторный ответ на холинэргическую стимуляцию антихолинэстеразными препаратами [16, 33].

В патогенезе ХМТК определенную роль играют нарушения электролитного баланса: гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемический гипохлоремический ацидоз, а также азотемия, эндогенная интоксикация (ЭИ) продуктами гнилостной трансформации кишечного содержимого [17, 30, 37].

Самым распространенным методом исследования толстой кишки является обзорная рентгенография абдоминальной области. Можно сказать, что рентгеноскопическому методу исследования для выявления природы хронического запора принадлежит ведущее место. Одним из информативных методов диагностики ХМТК является исследование кишечного транзита при пассаже бариевой взвеси по толстой кишке. При этом следят через определенные промежутки времени за скоростью ее продвижения по всем отделам кишечника. Первый, кто предложил и разработал методику рентгенологической диагностики хронических запоров, был А.Ф. Hurst (1921), [108] предложивший производить рентгенографическое исследование в различных положениях пациента для изучения фиксаций и патологических смещений толстой кишки. Немецкий хирург А.В. Fisher [87] в 1923 г. предложил метод двойного контрастирования толстой кишки бариевой взвесью и воздухом при выполнении ирригографии. Значительным успехом в диагностике заболеваний толстой кишки явилось применение Welin S. (1967) [181] методики одномоментного двойного контрастирования. В последующие годы эта методика продолжает совершенствоваться, разработаны специальные положения больного, улучшена рентгенологическая техника. М.Д. Литвиненко (1979) [23] предложил методику функциональной полипозиционной ирригографии, позволяющей определить архитектонику и фиксацию толстой кишки в различных положениях исследуемого. П.В. Власов (2008) [9] указывает, что новые возможности в изучении моторной деятельности толстой кишки открывает замедлен-

ная рентгенокиносъемка. Заснятые с помощью этой методики двигательные процессы затем ускоряются во время просмотра.

Метод определения времени толстокишечного транзита, ставший стандартным исследованием, состоит в одновременном пероральном приеме рентгенологически контрастных маркеров. Абдоминальную рентгенограмму делят на 3 сегмента (правый отдел толстой кишки, левый отдел, ректосигмоидный отдел) с последующим подсчетом контрастных маркеров в каждом из них [75]. Одной из распространенных методик определения времени толстокишечного транзита явилась методика А.М. Metcalf (1987) [134]. В первый, второй и третий день пациенты принимают внутрь, за завтраком, по 24 маркера. На 4 сутки утром выполняется обзорная рентгенография органов брюшной полости. Подсчитывается количество маркеров в правых, левых и ректосигмоидном отделах. Рассчитывается сегментарное время транзита по правым, левым и ректосигмоидному отделам толстой кишки. Если общее число маркеров на рентгенограмме превышало 50 или их число в одном из отделов более 30, то рентгенография повторялась на 7 сутки для определения степени их выведения. Время исследования определяется исходя из 24 часового интервала между приемами маркеров.

Исследования толстой кишки также производятся и с помощью сцинтиграфического метода, который позволяет оценить время транзита быстрее по сравнению с рентгенологическим методом, но это исследование возможно только при наличии специального оборудования и радиофармпрепарата [124].

Информативным методом оценки сократительной функции толстой кишки служит внутривисцеральное тензометрическое исследование. В последнее время используется длительное 24-х часовое мониторирование моторики толстой кишки весьма информативное для уточнения показаний к оперативному лечению ХМТК [153].

Морфологические исследования толстой кишки у пациентов с ХМТК позволяют охарактеризовать состояние мышечного, нервного аппарата и слизистой оболочки кишки и в частности утолщения мышечного слоя, либо его фиброз, признаки воспаления в виде венозного полнокровия и лейкоцитарной инфильтрации.

Gattuso J.M. et al. (1997) [89], изучая состояние мышечного и нервного аппарата толстой кишки при идиопатическом мегаректум и мегаколон, пришли к выводу, что по сравнению с контрольной группой, пациенты с идиопатическим мегаректум имели существенное утолщение мышечного слоя

слизистой, несмотря на дилатацию прямой кишки. Это утолщение было больше в продольном, чем в циркулярном мышечном слое. Фиброз продольного слоя мышечной оболочки был отмечен у 58 %, циркулярного слоя мышц у 38 %, и мышечного слоя слизистой у 29 % пациентов. Отношение между утолщением мышц и фиброзом варьировало. У пациентов с идиопатическим мега-ректум количество элементов нервной ткани в продольном слое мышечной оболочки было уменьшено.

Хронические заболевания толстой кишки, которыми страдают до 70 % всех пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, так или иначе связаны с нарушением процессов ферментирования и всасывания различных продуктов белкового обмена, вследствие чего развивается ЭИ организма внутрикишечными агентами [18, 19]. Определение ведущего механизма развития синдрома ЭИ необходимо для своевременного выбора рациональной тактики ведения пациентов с ХМТК, а также врожденных заболеваний толстой кишки: мегаколон, синдром Хилаидити и иных заболеваний в этиопатогенезе которых имеет место развитие синдрома ЭИ.

У больных, страдающих синдромом хронического толстокишечного стаза, продвижение содержимого через отделы толстой кишки замедлено, всасывание бактерий и кишечных токсинов повышено, вследствие чего развивается эндогенная интоксикация организма внутрикишечными агентами. Обилие так называемых пленчатых структур – плоских эмбриональных спаек на стенках толстой кишки, всегда сопутствующих данной врожденной патологии, еще больше усугубляет интоксикацию. Эти образования богаты сосудами, которые представляют собой врожденные забрюшинные и внутрибрюшные портокавальные анастомозы и осуществляют венозный отток от кишки в забрюшинное пространство. Таким образом, внутрикишечные агенты поступают в общий круг кровообращения, минуя детоксикацию в печени, что еще больше усугубляет эндогенную интоксикацию [4, 29, 37].

Образование продуктов гниения белков в толстом кишечнике в аномально высоких концентрациях сопряжено с накоплением в крови токсических компонентов, распределяющихся между плазмой и эритроцитами. Последние, в силу своей многочисленности, огромной суммарной площади плазматических мембран и способности адсорбировать многие вещества, в первую очередь реагируют на изменения в окружающей их среде. Это приводит к нарушению в них метаболи-

ческих процессов, стимуляции перекисного окисления липидов и изменению пластичности и проницаемости плазматических мембран, что, в свою очередь, снижает их функциональные возможности.

Одним из представителей токсических продуктов, обуславливающих развитие синдрома ЭИ, является индол. Ряд работ показывает, что содержание индола в мышечных тканях и слизистой толстой кишки у больных с хроническими запорами значительно выше, чем у здоровых лиц, что можно использовать для дифференциальной диагностики типа ЭИ, определяя концентрацию индикана в сыворотке крови обследуемого пациента [37, 122].

Выбор тактики лечения ХМТК остается серьезной и спорной проблемой. В арсенале гастроэнтерологов имеется большое количество самых разнообразных фармакологических средств, включая слабительные, прокинетики, пищевые добавки и т.д. Однако к этим средствам через определенное время наступает привыкание, к тому же многие слабительные вызывают необратимые изменения слизистой желудочно-кишечного тракта. Консервативное лечение ХМТК является весьма дорогостоящим, требует длительных повторных курсов, постоянного соблюдения пищевого режима, комплекса физических упражнений, что далеко не всегда выполняется. Существующие подходы к хирургическому лечению хронических запоров, к сожалению, также далеко не всегда дают хорошие результаты и сами результаты порой трактуются весьма противоречиво, поэтому анализ литературных данных является необходимой предпосылкой для дальнейшего изучения проблемы лечения хронического медленно-транзитного колоностаза. По статистике примерно 10 % пациентам, страдающим декомпенсированными формами ХМТК, может быть показано хирургическое лечение. [15, 104].

Первые публикации о хирургических операциях, направленных на лечение хронических запоров принадлежат W.A. Lane (1908) [121]. Описывая явления аутоинтоксикации, как следствие длительного продвижения содержимого толстой кишки и повышенного всасывания кишечных токсинов, W.A. Lane предложил по тем временам весьма травматичную методику операции, предпринимаемую «лишь для уменьшения болей, печальной и тоскливой жизни», заключающейся в тотальной или субтотальной колэктомии, наложении цекоректального или илеоректального анастомоза. Однако операция связана с развитием ряда осложнений, ведущими из которых являются диарея и инконтиненция, язвенный проктит, водно-

электролитные нарушения и т.д. Впоследствии, из-за высокой летальности и травматичности эти операции были оставлены.

Существовали самые разнообразные подходы к хирургическому лечению ХМТК от симптоматических [10, 8, 41], до сверхрадикальных [146, 131, 88].

Совершенствование хирургических методов лечения ХМТК за более чем вековой период продолжается и в настоящее время. Однако, до сих пор нет единого мнения относительно показаний к оперативному лечению пациентов с ХМТК, критерии отбора больных для хирургической коррекции также не определены. Поиски эффективных способов оперативного вмешательства, позволяющих обеспечить должный уровень качества жизни, продолжаются.

Частота неудовлетворительных результатов оперативного лечения ХМТК, по данным ряда авторов варьирует от 25 до 45,9% [2, 26, 158, 157, 93, 140, 51]. Продолжаются научные дискуссии по поводу выбора объема резекции при оперативном вмешательстве у больных с резистентными формами ХМТК. Одни авторы считают достаточным ликвидировать изгибы и избыток толстой кишки [1, 147], другие предлагают выполнять обширные резекции в виде субтотальной колэктомии с выполнением асцендоили цеко-ректального анастомоза [2, 24, 144, 155] и сообщают о получении благоприятных результатов в 55 – 85,2% случаев. Другие авторы сообщают о менее оптимистичных результатах субтотальной колэктомии, при которых положительный эффект достигнут у 38% оперированных [158]. Это отчасти объясняется тем, что субтотальная колэктомия часто приводит к нарушению формирования нормальной консистенции каловых масс, диарее, раздражению и воспалительному процессу в перианальной области, инконтиненции.

S. Platell et al. (1996) доложили о результатах хирургического лечения 96 пациентов с ХМТК, 86 из которых произведена тотальная колэктомия и 10 субтотальная колэктомия [145]. Результаты лечения оценены авторами как неудовлетворительные по причине множества осложнений, значительно снижающих качество жизни. Так, 51,2% по-прежнему испытывали трудности с натуживанием при дефекации, у 50,6% имела место инконтиненция, 55,2% пациентов продолжали беспокоить абдоминальные боли и 75,9% жаловались на постоянные вздутия живота. Из данного числа пациентов повторно оперировано 35,6%, в основном по поводу спаечной болезни, и 9,2% пациентам была наложена илеостома. S. Ghosh et al. (1996) [90] произвели тоталь-

ную колэктомию 21 пациенту (19 женщин и 2 мужчин). Операции были расценены как калечащие, с неудовлетворительными результатами. К сожалению, подобные сообщения в литературе не единичны и заставляют задуматься о целесообразности выполнения тотальных колэктомий по поводу ХМТК.

Выбор того или иного способа лечения подчас осуществляется эмпирически, базируясь на личных пристрастиях врача. Во многом это обусловлено отсутствием единого взгляда на этиологию и патогенез данного заболевания. В настоящее время при ХМТК во многих странах мира колэктомия с илеоректальным анастомозом продолжает оставаться операцией выбора [15, 65]. Частота осложнений по разным данным после таких операций составляет от 10 до 35%, а самыми частыми являются стойкая диарея и инконтиненция, при которых качество жизни значительно ухудшается [176, 93]. Подобные состояния, по данным других авторов, развиваются у 15–30% оперированных больных, а количество послеоперационных осложнений достигает 52,4% [158, 140]), что заставляет хирургов прибегать к повторным операциям, примером которых служит создание тонкокишечного резервуара [54, 112].

Исследования, проведенные Американской Национальной Комиссией по оценке качества лечения пациентов в стационарах (US Nationwide Inpatient Sample) определило колэктомию по поводу ХМТК как операцию, не рекомендованную для ее проведения при данной патологии с учетом большого количества осложнений, снижающих качество жизни [83].

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения заставляют хирургов искать более эффективные органосохраняющие методы коррекции толстой кишки при ХМТК, поскольку удаление всей толстой кишки не приводит к улучшению качества жизни. Рекомендации некоторых авторов удалять только те сегменты кишечника, в которых при рентгенографии наблюдается максимальная задержка контраста также, с нашей точки зрения, являются патогенетически необоснованными, т.к. замедление пассажа в правой половине толстой кишки является вторичным и почти всегда сочетается с общим медленным транзитом, вовлекающим и левую половину толстой кишки. Множество противоречий имеется в отношении сегментарных резекций толстой кишки и гемиколэктомий при ХМТК, однако ряд авторов описывают положительный исход этих вмешательств, указывая, что показания к операции и результаты во многом

определяются информативностью исследования функционального состояния толстой кишки [183, 124, 127].

Последние исследования показали, что патологические процессы, происходящие в толстой кишке при ХМТК, особенно затрагивают левую половину толстой кишки. Сохранение слепой, восходящей и поперечно-ободочной кишки имеет смысл еще и потому, что водитель толстокишечного ритма находится в поперечно-ободочной кишке и в этом отделе имеется наибольшая плотность клеток Каджала [98, 126, 161]. Морфологические изменения при ХМТК, как правило, захватывают левую половину толстой кишки.

Это нашло свое подтверждение в проведенных нами исследованиях, что явилось обоснованием разработки методики хирургического лечения больных ХМТК с сохранением правой половины толстой кишки [14].

Исходя из данных литературы и собственного опыта, мы видим целесообразность удаления левой половины и оставления правой половины толстой кишки при операции по поводу ХМТК. При субтотальной резекции толстой кишки удаляется вся поперечная и восходящая кишка, что приводит к утрате водителей ритма и парезу оставшегося отдела слепой кишки. Надо также отметить, что идеальной операцией по поводу запоров медленного транзита нет, и чрезмерная «радикальность» в попытках хирургической коррекции данного заболевания может приводить к развитию еще более тяжелого состояния [140]. Здесь, на наш взгляд, необходима «золотая середина». Задача хирургов, как нам представляется, должна сводиться к тщательному отбору пациентов для хирургического лечения. Решающими факторами здесь должны быть данные ирригографии и исследования времени транзита с рентгенконтрастными маркерами. Операции должны подлежать только те больные, у которых имеются выраженные признаки удлинения толстой кишки, перегибы, нарушения фиксации толстой кишки. При разработке данного метода лечения мы придерживались органосохраняющих позиций. Операция направлена на устранение удлиненного типа толстой кишки путем удаления значительной ее части: всей левой половины и части поперечно-ободочной кишки, что позволяет создать оптимальные условия для функционирования оставшейся после резекции части толстой кишки и, в большинстве случаев, приводит к нормализации стула [147].

Поскольку удлиненный анатомический тип строения ободочной кишки предрасполагает к развитию ХМТК, резекция левой половины толстой кишки и расположе-

ние и фиксация оставшейся части толстой кишки по периметру брюшной полости создает хорошие условия для продвижения и эвакуации содержимого. Толстокишечное содержимое сохраняет свою жидкую консистенцию, так как кишка становится значительно короче и всасывание воды снижается. Мобилизация толстой кишки и рассечение множественных эмбриональных сращений устраняет пути дополнительной кологенной интоксикации. Выполнение фиксации кишки по предложенной методике надежно удерживает ее не только в горизонтальном, но, что особенно важно, и в вертикальном положении пациента.

Результаты применения левосторонней гемиколэктомии с фиксацией толстой кишки у больных с рефрактерными запорами медленного транзита позволяют считать, что хирургический метод для этих больных – лишь этап лечения ХМТК. Операция не является альтернативой консервативного лечения – это звенья единого этапного процесса. В дальнейшем эти пациенты должны наблюдаться и лечиться у гастроэнтерологов, соблюдая рекомендации, связанные с режимом, характером питания и образом жизни.

Совершенствование подходов к хирургическому лечению ХМТК на протяжении многих десятилетий было направлено на создание такого метода хирургического лечения, который бы полностью избавил больного от проявления заболевания. При этом у пациентов вне зависимости от образа жизни и характера питания стул должен нормализоваться за счет обеспечения более адекватных в функциональном отношении условий для работы толстой кишки. К сожалению операции, которая полностью могла бы обеспечить выполнение этих условий, в настоящее время нет. Это во многом является следствием недостаточной изученности этиопатогенеза ХМТК.

Таким образом, имеющиеся литературные данные, позволяют заключить, что до настоящего времени вопрос о выборе наиболее эффективного метода хирургического лечения больных ХМТК, остается дискуссионным, а поиск новых возможностей лечения этих пациентов является актуальной задачей современной медицины.

Список литературы

1. Авакимян В.А., Зорик В.В. Хирургическое лечение хронического толстокишечного стаза // Проктолог. – 2001. – № 3. – С. 52–58.
2. Алешин Д.В. Выбор метода хирургического лечения резистентных форм колостазов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Алешин. – М., 2007. – 24 с.
3. Анистратенко И.К. Клиника и лечение аномалий развития толстого кишечника. – Киев: Здоровья, 1969. – 129 с.
4. Ачкасов С.И., Саламов К.Н., Капуллер Л.Л. и др. Запоры при аномалиях развития и положения толстой кишки

- у взрослых // Росс. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. 2000. – № 2. – С. 58–63.
5. Белоусова Е.А. Возможности лечения запора у пожилых пациентов // Врач. – 2002. – № 5. – С. 47–49.
6. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзиторный запор: механизмы развития и возможности лечения // Фарматека. – 2010. – № 15. – С. 18–23.
7. Белоусова Е.А., Румянцев В.Г., Мишуровская Т.С. Новые возможности сандостатина (октреотида) в гастроэнтерологии // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 1. – С. 16–19.
8. Березов Ю.Е., Симонян К.С. Паранефроколопексия при неспецифическом язвенном колите // Тез. докл. 2-й конф. врачей-проктологов. – М., 1967. – С. 84–85.
9. Власов П.В. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения. – Видар, 2008. – 280 с.
10. Герцен П.А. О расширенной и подвижной слепой кишке // Мед. обозр. – 1911. – Т. 76, № 20. – С. 913.
11. Гуменюк С.Е., Потемин С.Н. Левосторонняя гемиколэктомия с фиксацией толстой кишки у больных с рефрактерными запорами медленного транзита // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/104-6804>.
12. Гурджиян Д.Д., Потемин С.Н., Гуменюк С.Е., Волколуп С.П., Баженов В.В., Глушкова И.В. Каушанский В.Б. Синдром хронического толстокишечного стаза как фактор риска в развитии колоректального рака // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар. – 1999. – № 4–5. – С. 44–45.
13. Гурджиян М.Д., Славов А.И., Евстафьева Т.Н. Гуменюк С.Е., Потемин С.Н. О терминологии и классификации так называемого хронического запора // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Тез. докл. 4 рос. гастроэнтерол. недели. – Москва. – 1998. – № 5. – С. 124–125.
14. Гурджиян М.Д., Славов А.И., Потемин С.Н., Гуменюк С.Е. Способ хирургического лечения хронического колостазы // Патент на изобретение № 2174370 от 10.10.01 г.
15. Джаважов Э. А. Хирургическое лечение хронического колостазы // Хирургия: Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 12. – С. 60 – 62.
16. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология 2006 – 2007. – М.: Геотар-Медиа, 2006. – 208 с.
17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.) Гастроэнтерология: Национальное руководство. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 754 с.
18. Карбовницкая Л.П., Савченко Ю.П. Хронический колостаз, клиника, диагностика, лечение. Краснодар. – 1998. – 80 с.
19. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): Справочник. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
20. Кольченко И.И. Оптимизация лечения функционального запора на основе критериев прогноза: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Москва, 2002. – С.20.
21. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. – М., 2006.
22. Лазебник Л. Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 68–73.
23. Литвиненко М.Д., Карбовницкая Л.П. Способ определения врожденных анатомо-функциональных особенностей толстой кишки антропоморфного типа: Авт. свид. № 700107 от 6.08.79.
24. Макоев С.Н. Анализ причин неудовлетворительных функциональных результатов хирургического лечения запоров электронный ресурс / С.Н. Макоев, С.И. Ачкасов, И.Н. Кабанова. Режим доступа: <http://www.proctolog.ru/articles/2005/03/05.htm>.
25. Махов В.М., Береснева Л.А. Системные факторы при хроническом запоре // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 40–44.
26. Мехдиев Д.И. Опыт лечения кологенных запоров/ электронный ресурс / Д.И. Мехдиев и [др.]. <http://www.it-med.ru/library/libarticle.php?id=333&l=&start=180&order=click>. 2002.
27. Наврузов С.Н. Лечение больных хроническим толстокишечным стазом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1988. – № 9. – С. 123–127.
28. Осипенко М.Ф., Фролова Н.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани и синдром раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 54–60.
29. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Потемин С.Н., Басов А.А. Павлюченко Е.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 5–6. – С. 164–165.
30. Парфенов А.И. Энтерология. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
31. Парфенов А.И. Три варианта патогенеза и терапии хронического запора // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. – №3. – С. 7–19.
32. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Сильвестрова С.Ю. Профилактика и лечение функциональных запоров в свете консенсуса Рим III // РМЖ. – 2006. – Том 8. – №2. – С. 109.
33. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого // Фарматека. – 2003. – №10. – С. 16–23.
34. Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. – № 2. – С. 24–30.
35. Потемин С.Н., Гуменюк С.Е., Гурджиян М.Д., Каушанский В.Б., Баженов В.В., Филиппов В.Л., Соляр М.Н., Сулейманова Н.А. Клинико-анатомические особенности толстой кишки и их значение в развитии колоректального рака // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар. – 2003. – № 1–2 (62–63). – С. 127–130.
36. Потемин С.Н., Гурджиян Д.Д., Гуменюк С.Е., Каушанский В.Б. Синдром хронического толстокишечного стаза как фактор риска в развитии колоректального рака // Кубанский научный медицинский вестник. – 1999. – № 4–5. – С. 44–45.
37. Потемин С.Н., Гурджиян Д.Д., Гуменюк С.Е., Павлюченко И.И., Семернин А.Н., Павлова Л.И., Басов А.А. Кологенная интоксикация при синдроме колостазы // Кубанский научный медицинский вестник. – 1999. – №8 (44). – С. 22–23.
38. Потемин С.Н., Казанцева М.В., Элизбарян К.С., Давиденко И.С., Давиденко О.В. Эпидемиология колоректального рака в Краснодарском крае // Современная онкология. – 2013. – №4 (14). – С. 53–55.
39. Резанов М.М. Пленчатые отложения в области проксимального отдела толстых кишек, как анатомическое образование – *ligamentum varioforme* // Хирургия. – 1913. – Т. 33, № 214. – С. 126–191.
40. Резанов М.М. Фиксация, конфигурация и топография толстых кишек в их взаимоотношении // Хирургия. – 1914. – Т. 36, № 214. – С. 341–429.
41. Романов П.А. Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстой кишки. – М.: Медицина, 1987. – 192 с.
42. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 46.
43. Смирнова-Гудкова Е.С. Некоторые закономерности в развитии забрюшинных портокавальных анастомозов // Вопросы морфологии: Сборник трудов Самаркандского мед. института. – 1965. – Т. 35, № 5. – С. 177.
44. Смотров, В.Н. К патогенезу и клинике хронического кишечного стаза / В.Н. Смотров, А.Е. Успенский // Терапевтический архив. – 1930. – Т. 8, вып. 4–5. – С. 495–511.
45. Фролькис А.В. Фармакологическая регуляция функций кишечника. – Л., Наука. – 1981. – 204 с.
46. Хавкин А.И. Хронические запоры. Подход к терапии // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14. – №3. – С.159–162.

47. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.
48. Шемеровский К.А. Возрастная брадиаритмия кишечника как фактор риска колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 38–41.
49. Шемеровский К.А. Рациональность хронофизиологического подхода к проблеме запора // Terra Medica. – 2015. – №3. – С. 14–19.
50. Шемеровский К.А. Хронофизиологический фактор риска запора // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 3. – С. 63–66.
51. Яремчук А.Я., Радолицкий С.Е., Топчий Т.В., Морозова Н.Л. Хронический колостаз – особенности клиники и диагностики // Вестник хирургии. – 1990. – № 7. – С.113–115.
34. Яфясов Р.Я. Патогенетическое обоснование показаний к хирургическому и консервативному лечению хронических запоров у детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук ВАК 14.00.35. УФА 2007.
52. Agachan F., Chen T., Pfeifer J., Reissman P., Wexner S.D. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients // Dis Colon Rectum 1996;39:681–685.
53. Akkermans L.M.A., van der Heide D., Kamm M.A. et al. Metabolic and endocrine factors in constipation // Constipation 1994:59–64.
54. Aldulaymi B.H., Rasmussen O., Christiansen J. Long-term results of subtotal colectomy for severe slow-transit constipation in patients with normal rectal function // Colorectal Dis. 2001;3(6):392–5.
55. Arce D.A., Ermocilla C.A., Costa H. Evaluation of constipation // Am Fam Physician 2002; 65: 2283–2290.
56. Bannister J.J., Gibbons C., Read N.W. Preservation of faecal continence during rises in intra-abdominal pressure: is there a role for the flap valve? // Gut. – 1987. – V. 28, № 10. – P. 1242–1245.
57. Barnes P.R.H., Lennard-Jones J.E., Hawley P.R., Todd I.P. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon in adults and adolescents // Gut 1986; 27: 534–541.
58. Bassotti G, de Roberto G, Castellani D, Sediari L, Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation // World J Gastroenterol 2005;11: 2691–6.
59. Bassotti G., de Roberto G., Chistolini F., Sietchiping-Nzepa F., Morelli O., Morelli A. Twenty-four-hour manometric study of colonic propulsive activity in patients with diarrhea due to inflammatory (ulcerative colitis) and non-inflammatory (irritable bowel syndrome) conditions // Int J Colorectal Dis 2004;19:493–7.
60. Bassotti G., Villanacci V., Creoiu D., Creoiu S.M., Becheanu G. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out // World J Gastroenterol. 2013 Jul 14;19(26):4099–105.
61. Bassotti G., Villanacci V. Can «functional» constipation be considered as a form of enteric neuro-gliopathy? // Glia. 2011;59(3):345–50.
62. Bassotti G., Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy // World J Gastroenterol. 2006. 7;12(29):4609–13.
63. Bassotti G., Chiarioni G., Vantini I. et al. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation // Dig Dis Sci 1994; 39: 1558–1564.
64. Bellini M., Gambaccini D., Usai-Satta P., De Bortoli N., Bertani L., Marchi S., Stasi C. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: Fact and fiction // World J Gastroenterol. 2015, 28; 21(40): 11362–11370.
65. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation // Gastroenterology. 2013. – 144(1). – P. 218–238.
66. Brown S.A., Schibler U. The ins and outs of circadian timekeeping // Curr Opin Genet Dev 9: 588–594, 1999.
67. Brummer P., Seppala P., Wegelius U. Redundant colon as a cause of constipation // Gut, 1962, 3, 140.
68. Bueno L., Fioramonti J., Kamm M.A., et al. Central control of colonic motility: possible involvement in constipation // Constipation 1994: 51–58.
69. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders // Aliment Pharmacol Ther. 2004;20 Suppl 7:31–9.
70. Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988–2003 // Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(11–12):1521–1528.
71. Christensen J, Kamm MA, Lennard-Jones JE. Morphology of the innervation of large intestine and the neuropathology of constipation // Constipation 1994:33–40.
72. Clemens C.H., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome // Dig Dis Sci 2003;48:74–82.
73. Cook I.J., Furukawa Y., Panagopoulos V., Collins P.J., Dent J. Relationships between spatial patterns of colonic pressure and individual movements of content // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000;278(2):G329–41.
74. Cortesini C., Cianchi F., Infantino A., et al. Nitric oxide synthases and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic constipation // Dig Dis Sci 1995;40(11):2450–55.
75. Couturier D., Chaussade S. Total and segmental colonic transit times. Measurements by radio-opaque markers // Presse Med. 1988. 23;17(2):69–73. Review.
76. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation // Neurogastroenterol Motil. 2009. 21(2). P. 20–30.
77. Dinning P.G., Bampton P.A., Andre J., Kennedy M.L., Lubowski D.Z., King D.W., Cook I.J. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation // Gastroenterology 2004;127:49–56.
78. Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. Best Pract Res Clin // Gastroenterol. – 2011. V.25(1). P. 89–101.
79. Dinning PG, Szczesniak MM, Cook IJ. Proximal colonic propagating pressure waves sequences and their relationship with movements of content in the proximal human colon // Neurogastroenterol Motil. 2008;20(5):512–20.
80. Drossman D. A. Introduction. The Rome Foundation and Rome III // Neurogastroenterol Motil (2007) 19, 783–786
81. Drossman D.A. Rome III: the new criteria. Review // Chin J Dig Dis. 2006. – 7(4). – P. 181–185.
82. Drossman D.A., Sandler R.S., McKee D.C., Lovitz A.J. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction // Gastroenterology. 1982. – 83(3). – P.529–534.
83. Dudekula A., Huftless S., Bielefeldt K. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998–2011 // Aliment Pharmacol Ther. 2015 V.42(11–12). – P. 1281–93. doi: 10.1111/apt.13415.
84. Duthie G.S., Bartolo D.C. Anismus: the cause of constipation? Results of investigation and treatment // World J Surg. – 1992. – V. 16. – P. 831–835.
85. El-Salhy M., Norrgard O., Spinnell S. Abnormal colonic endocrine cells in patients with chronic idiopathic slow transit constipation // Scand J Gastroenterol 1999;34:1007–11.
86. Enck P., Leinert J., Smid M., Kohler, Schwille-Kiuntke J. Prevalence of constipation in the German population – a representative survey (GECCO) // United European Gastroenterology Journal 2015 0(0)P. 1–9.
87. Fischer AW (1923) Über eine neue röntgenologische Untersuchungsmethode des Dickdarms: Kombination von Kontrasteinlauf und Luftaufblähung. Klin Wochenschr 2: 1595–1598.
88. Gao F., Xu M., Wu W., Yang Z., Zhang X. Subtotal colectomy with cecorectal end-side anastomosis in the treatment

- of slow transit constipation // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2014. 25;17(7):680–2.
89. Gattuso J.M., Kamm M.A. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon // *Gut*, 1997, 41:1, 93–9.
90. Ghosh S., Papachrysostomou M., Batool M., Eastwood M.A. Long-term results of subtotal colectomy and evidence of noncolonic involvement in patients with idiopathic slow-transit constipation // *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31:11, 1083–91.
91. Grossi U., Carrington E.V., Bharucha A.E., Horrocks E.J., Scott S.M., Knowles C.H. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation // *Gut*. 2016;65(3):447–55.
92. Guérin A., Mody R., Fok B., Lasch K.L., Zhou Z., Wu E.Q., Zhou W., Talley N.J. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):83–92.
93. Guiyun S., Chang S.Y., Chan W.K. et al. Surgical outcomes after total colectomy with ileorectal anastomosis in patients with medically intractable slow transit constipation // *J Korean Soc Coloproctol*. 2011. 27(4). P. 180–187.
94. Gyr R., Meier R. Pharmacodynamic effects of Sandostatin in the gastrointestinal tract // *Digestion* 1993;54(1):14–19.
95. Hagger R., Kumar D., Benson M., Grundy A. Colonic motor activity in slow-transit idiopathic constipation as identified by 24-h pancolonic ambulatory manometry // *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:515–22.
96. Hagger R., Gharai S., Finlayson C., Kumar D. Distribution of the interstitial cells of Cajal in the human anorectum // *J Auton Nerv Syst*, 1998 Nov 10, 73:23, p. 759.
97. Hasler W.L., Saad R.J., Rao S.S., Wilding G.E., Parkman H.P., Koch K.L., McCallum R.W., Kuo B., Sarosiek I., Sitrin M.D., Semler J.R., Chey W.D. Heightened colon motor activity measured by a wireless capsule in patients with constipation: relation to colon transit and IBS // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G1107–14.
98. He C.L., Burgart L., Wang L., Pemberton J., Young-Fadok T., Szurszewski J., Farrugia G. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation // *Gastroenterology*. – 2000. – №118. – P. 14
99. Heaton K.W., J Radvan, H Cripps, R A Mountford, F E Braddon, Hughes A.O. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study // *Gut*. 1992 June; 33(6): 818–824.
100. Heaton K.W., O'Donnell L.J., Braddon F.E., Mountford R.A., Hughes A.O., Cripps P.J. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consultants and nonconsultants // *Gastroenterology*. 1992 Jun;102(6):1962–7.
101. Heredia D.J., Dickson E.J., Bayguinov P.O., Hennig G.W., Smith TK. Colonic elongation inhibits pellet propulsion and migrating motor complexes in the murine large bowel // *J Physiol*. 2010 Aug 1;588(Pt 15):2919–34.
102. Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, Aframian R, Kuznitz D, Reichman S. Constipation: a different entity for patients and doctors // *Fam Pract* 1996; 13: 156–159 [PMID: 8732327]
103. Higashi M., Ieiri S., Taguchi T. Hirschsprung's disease patients diagnosed at over 15 years of age: an analysis of a Japanese nationwide survey // *Pediatr Surg Int*. – 2009. – 25(11). – P. 945.
104. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review // *Am J Gastroenterol* 2004; 99:750–759
105. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Regulatory Peptides* 2009;155(1–3):11– 13.
106. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgeto a possible new prokinetic therapy in humans // *Neuroscience Letters*. 2004;361 (1–3):192–195.
107. Hoogerwerf W.A. Role of clock genes in gastrointestinal motility // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299(3): G549–G555.
108. Hurst A.F. An Address on the sins and sorrows of the colon: Delivered before the Harrogate Medical Society on November 26th, 1921 // *Br Med J*. 1922, 17;1(3207):941–3.
109. Indrajit, G., Sudeshna, M., & Subhra, M. A redundant loop of descending colon and right sided sigmoid colon // *International Journal of Anatomical Variations*, 2012, 5, P. 11–13.
110. Jabari S., de Oliveira E.C., Brehmer A., da Silveira A.B. Chagasic megacolon: enteric neurons and related structures // *Histochem Cell Biol*. 2014;142(3):235–44.
111. Johns Hopkins Med Letter Health After 50. Relief for everyday constipation: the inside tract. 2013;25(3):3.
112. Kalbassi M.R1, Winter D.C., Deasy J.M. Quality-of-life assessment of patients after ileal pouch-anal anastomosis for slow-transit constipation with rectal inertia // *Dis Colon Rectum*. 2003;46(11):1508–12.
113. Kamm MA, Lennard-Jones JE. Colonic motor activity in constipation // *Constipation* 1994:65–72.
114. Kantor, J.L. Anomalies of the colon: Their roentgen diagnosis and clinical significance // *Radiology*, 1934,23, 651–662.
115. Klauser A.G., et al: Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned? // *Dig Dis Sci* 1990;35(10):1271–1275.
116. Knowles C., Scott S.M., Wellmer A., Misra V.P., Pilot M.A., Williams N.S., Anand P. Sensory and autonomic neuropathy in patients with idiopathic slow-transit constipation // *Br J Surg*. – 1999. – V. 86 (1) – P. 54 – 60.
117. Knowles C.H., Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(1):43–57.
118. Knowles C.H., Eccersley A.J., Scott S.M., Walker S.M., Reeves B., Lunniss P.J. Linear discriminant analysis of symptoms in patients with chronic constipation: validation of a new scoring system (KESS) // *Dis Colon Rectum* 2000;43:1419–1426.
119. Knowles CH, Martin JE. Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. Review of possible aetiologies // *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12(2):181–96.
120. Koch T.R., Carney J.A., Go L., Go VL. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide // *Gastroenterology*. 1988; 94(2):300–10.
121. Lane W.A. The results of the operative treatment of chronic constipation // *Br. Med. J.* – 1908. – V. 1. – P. 1125–1128.
122. Lincoln J., Crowe R., Kamm M.A., Burnstock G., Lennard-Jones J.E. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid are increased in the sigmoid colon in severe idiopathic constipation // *Gastroenterology* 1990. – 98 (51): 1219–25.
123. Lluís F, Thompson JC. Neuroendocrine Potential of the Colon and Rectum // *Gastroenterology* 1988;94:832–44.
124. Lundin E, Graf W, Garske U, Nilsson S, Maripuu E, Karlbom U. Segmental colonic transit studies: comparison of a radiological and a scintigraphic method // *Colorectal Dis*. 2007;9(4):344–51.
125. Lyford G.L., He C-L., Softer E., et al. Pancolonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation // *Gut* 2002;51:496–501.
126. Lyonnet S., Bolino A., Pelet A., et al. A gene for Hirschsprung's disease maps to the proximal long arm of chromosome 10 // *Nature Genet* 1993;4:346–50.
127. Marchesi F., Sarli L., Percalli L. et al. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis in the treatment of slow-transit constipation: long-term impact on quality of life // *World J Surg* 2007; 31: 8: 1658–1664.
128. Marquis P., De La Loge C., Dubois D., McDermott A., Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire // *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(5):540–51.

129. McCrea G.L., Miaskowski C., Stotts N.A., et al. Pathophysiology of constipation in the older adult // *World J Gastroenterol* 2008, 7, 14(17): P. 2631–2638.
130. McCrea G.L., Miaskowski C., Stotts N.A., Macera L., Varma M.G. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America // *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(4):737–45.
131. McKinley A.J., Keenan R.A. Restorative proctocolectomy. Review // *J R Coll Surg Edinb*. 2001;46(1):20–8.
132. McNamara R.F., Cusack S., Hallihan P. Chilaiiditi's Syndrome // *West J Emerg Med*. 2009. – 10(4). – P. 250.
133. McShane R.E., McLane A.M. Constipation: consensual and empirical validation // *Nurs Clin North Am* 1985; 20: 801–808.
134. Metcalf A.M., Phillips S.F., Zinsmeister A.R. et al. Simplified assessment of segmental colonic transit // *Gastroenterology*. 1987. – 92(1). – P. 40–47.
135. Meunier P. Physiologic study of the terminal digestive tract in chronic painful constipation // *Gut*, 1986, 27, 1018–1024
136. Moaven O., Hodin R.A. Chilaiiditi Syndrome: A Rare Entity with Important Differential Diagnoses // *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012. – 8(4). – P. 276–278.
137. Mugie S.M.1, Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3–18.
138. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation // *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):232–42. Review.
139. Nyam D.C., Pemberton J.H., Ilstrup D.M., Rath D.M. Long-term results of surgery for chronic constipation (published erratum appears in *Dis Colon Rectum* 1997, 40(5): 529 // *Dis Colon Rectum*, 1997, 40:3, 273–9.
140. Nylund G1, Oresland T, Fasth S, Nordgren S. Long-term outcome after colectomy in severe idiopathic constipation // *Colorectal Dis*. 2001;3(4):253–8.
141. Penning C., Gielkens H., Lamers C., Masclee A., Delemarre J. Gall bladder emptying in severe idiopathic constipation // *Gut*. – 1999. – V. 45 (2). – P. 264 – 268.
142. Peracchi M., Basilisco G., Tagliabue R., et al. Postprandial Gut Peptide Plasma Levels in Women with Idiopathic Slow-Transit Constipation // *Scand J Gastroenterol* 1999;34(1):25–28.
143. Picon, L., Lemann M., Flourie B., Rambaud J.C., Rain J.D., and R. Jian. Right and left colonic transit after eating assessed by a dual isotopic technique in healthy humans // *Gastroenterology* 103: 80–85, 1992.
144. Pinedo G., Zarate A.J., Garcia E., Molina M.E., Lopez F., Zúñiga A. Laparoscopic total colectomy for colonic inertia: surgical and functional results // *Surg Endosc*. 2009;23(1):62–5.
145. Platell C., Scache D., Mumme G., Stütz R.A. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for chronic idiopathic constipation // *Aust N Z J Surg*. 1996;66(8):525–9.
146. Pluta H., Bowes K.L., Jewell L.D. Long-term results of total abdominal colectomy for chronic idiopathic constipation. Value of preoperative assessment // *Dis Colon Rectum*, 1996, 39:2, p. 160–6.
147. Potemin S.N., Gurdjian M.D., Gumeniuk S.E., Kaushansky V.B., Anikin V.A. Modified left hemicolectomy with colonic fixation for chronic constipation syndrome // *The Internet Journal of Surgery*. – 2002. – V.3. – No 2.
148. Prather CM. Subtypes of constipation: sorting out the confusion // *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4(Suppl 2):S11–6.
149. Preston D.M., Lennard-Jones J.E. Severe chronic constipation of young women: idiopathic slow transit constipation // *Gut*. 1986. V. 27. P. 41–48.
150. Raahave D., Christensen E., Loud F.B., Knudsen L.L. Correlation of bowel symptoms with colonic transit, length, and faecal load in functional faecal retention // *Dan Med Bull*. 2009;56(2):83–8.
151. Raethjen J., Pilot M.A., Knowles C., Warner G., Anand P., Williams N. Selective autonomic and sensory deficits in slow transit constipation // *J Auton Nerv Syst*. – 1997. – V.66(1–2). – P. 46–52.
152. Rao S.C., Go J.T. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options // *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 163–171.
153. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation // *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2405–16.
154. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, et al. Ambulatory colonic manometry in healthy humans // *Am J Physiol*. 2001;280:G629–39.
155. Reshef A, Alves-Ferreira P, Zutshi M, Hull T, Gurland B. Colectomy for slow transit constipation: effective for patients with coexistent obstructed defecation // *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(6):841–7.
156. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain // *Dis Colon Rectum*. 2011. 54(12). P. 1560–1569.
157. Ripetti V., Caputo D., Greco S., Alloni R., Coppola R. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? // *Surgery*. 2006;140(3):435–40.
158. Riss S., Herbst F., Birsan T., Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation – is surgery an appropriate approach? // *Colorectal Dis*. 2009. 11(3). P. 302–307.
159. Roberts D.J., Johnson R.L., Burke A.C., et al. Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut // *Development* 1995;21:3163–74.
160. Salomon ft, Attie T, Pelet A, et al. Germline mutations of the RET ligand GDNF are not sufficient to cause Hirschsprung's disease // *Nature Genet* 1996;14:345–7.
161. Sanders K.M. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract // *Gastroenterology* 1996;111:492–515.
162. Sama S.K. Colonic Motility: From Bench Side to Bedside. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
163. Schouten W.R., Briel J.W., Auwerda J.J., et al. Anismus: fact or fiction? // *Dis Colon Rectum*. – 1997. – V. 40. – P. 1033–1041.
164. Shah N.D., Chitkara D.K., Locke G.R. et al. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993–2004 // *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1746–1753.
165. Sharma S, Agarwal BB. Scoring Systems in Evaluation of Constipation and Obstructed Defecation Syndrome (ODS) // *JIMSA* 2012 Vol. 25 No. 1.
166. Sijp van der J.R.M., Kamm M.A., Nightigale J.M.D., et al. Circulating gastrointestinal hormone abnormalities in patients with severe idiopathic constipation // *Amer J Gastroenterol* 1998; 93(8):1351–56.
167. Siproudhis L., Pigot F., Godeberge P., Damon H., Soudan D., Bigard M.A. Defecation disorders: a French population survey // *Dis Colon Rectum*. 2006;49(2):219–27.
168. Slater B.J., Varma J.S., Gillespie J.I. Abnormalities in the contractile properties of colonic smooth muscle in idiopathic slow transit constipation // *Br J Surg*. 1997. – V. 84(2). – P. 181–184.
169. Smith E.A., Macfarlane G.T. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism // *J Appl Bacteriol*. 1996;81(3):288–302.
170. Southwell B.R. Colon lengthening slows transit: is this the mechanism underlying redundant colon or slow transit constipation? // *J Physiol* 588.18 (2010) p 3343
171. Stach W. Der plexus entericus extremus des Dickdarmes und seine Beziehungen zu den interstitiellen Zellen (Cajal) // *Z Mikrosk Anat Forsch* 1972;85:245–72.
172. Surrenti E, Rath DM, Pemberton JH, Camilleri M. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice // *Am J Gastroenterol* 1995;90:1471–5.

173. Tack J., Muller-Lissner S., Stanghellini V. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective // *Neurogastroenterol Motil* (2011) 23, 697–710.
174. Van den Berg M.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review // *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(10):2401–9.
175. Vazquez R. M., Bouras E.P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients // *Clin Interv Aging*. 2015, 2;10:919–30.
176. Vergara-Fernandez O., Mejia-Ovalle R., Salgado-Nesme N., Rodriguez-Dennen N., Perez-Aguirre J., Guerrero-Guerrero V.H., Sanchez-Robles J.C., Valdovinos-Diaz M.A. Functional outcomes and quality of life in patients treated with laparoscopic total colectomy for colonic inertia // *Surg Today*. – 2014. – 44(1). – P. 34–38.
177. Vorobyov G.I., Achkasov S.I., Biryukov O.M. Hirschsprung's disease in adults // *Acta Chir Jugosl*. 2006;53(2):113–6.
178. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):917–930.
179. Wald A., Kamm M., Mueller-Lissner S., Scarpignato C., Marx W. and Schioj C. An international survey of community prevalence of constipation and laxative use in adults. 2010.
180. Wan Saudi W.S., Halim M.A., Rudholm-Feldreich T. et al. Neuropeptide S inhibits gastrointestinal motility and increases mucosal permeability through nitric oxide // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015, 23:ajpgi.00104.2015.
181. Welin S. Results of the Malmo technique of the colon examination // *JAMA* 1967. 199: 369–371.
182. Whorton J. Civilisation and the colon: constipation as the «disease of diseases» // *BMJ*. 2000 December 23; 321(7276): 1586–1589.
183. You Y.T., Wang J.Y., Changchien C.R., Chen J.S., Hsu K.C., Tang R., Chiang J.M., Chen H.H. Segmental colectomy in the management of colonic inertia // *Am Surg*, 1998 Aug, Vol. 64:8, 775–7.
184. Zhao R.H., Baig M.K., Mack J, et al. Altered serotonin immunoreactivities in the left colon of patients with colonic inertia // *Colorectal Disease* 2000;4:56–60.
185. Zhao R.H., Baig M.K., Thaler K.J., Mack J., Abramson S., Woodhouse S., Tamir H., Wexner S.D. Reduced expression of serotonin receptor(s) in the left colon of patients with colonic inertia // *Dis Colon Rectum*. 2003; 46(1):81–86.

УДК 616.89

ОЦЕНКА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ СВЕДЕНИЙ ПО РАЗВИТИЮ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ**Софронова Е.Е., Муравьева Е.А., Цыганова А.А.***Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Иваново;
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России», Иваново*

В статье рассматривается вариант создания диагностической анкеты для оценки анамнестических сведений по развитию психических нарушений при эпилепсии. Данный инструментальный позволит не только подробно собрать анамнез при непосредственном обследовании пациента, но и ретроспективно анализировать медицинскую документацию. Анкета функционально состоит из четырех частей. Первая часть классически содержит сведения о паспортных данных пациента, половой принадлежности, возрасте на момент оценки данных. Вторая часть включает сведения об эпилептическом процессе, лежащем в патогенезе развития психических нарушений у пациента. Третья часть анкеты дает оценку социальному статусу пациента. Это уровень образования (высшее, среднее специальное, среднее общее, незаконченное среднее) и семейное положение (имеет семью, не имеет). Четвертым, самым большим разделом является описание психической сферы пациента. В первую очередь, идет оценка состояния сознания, ориентировки во времени, в пространстве, личности, контактность пациента. Описывается сохранность или измененность сферы ощущений и восприятия, а также мышления – по темпу, логической направленности, содержанию. Важной составляющей является оценка когнитивной сферы – нарушения памяти, интеллекта, критики к собственному состоянию, характеристика внимания (концентрация, истощаемость, отвлекаемость). Одним из компонентов оценки психического статуса пациента в анкете является оценка преобладающего фона настроения (склонность к колебаниям), адекватность эмоций (их выраженность и устойчивость), а также оценка волевой сферы и расстройств влечений. В целом, анкета информативна, проста в использовании, функциональна и может стать надежным подспорьем врачу в практической деятельности.

Ключевые слова: эпилепсия, психические нарушения, диагностическая оценка**ASSESSMENT OF ANAMNESTIC DATA ON DEVELOPMENT MENTAL VIOLATIONS AT EPILEPSY****Sofronova E.E., Muravyeva E.A., Tsyganova A.A.***Regional clinical psychiatric hospital «Bogorodskoye», Ivanovo;
Ivanovo state medical Academy, Ivanovo*

In article the option of creation of the diagnostic questionnaire for an assessment the anamnestic data on development of mental violations is considered at epilepsy. These tools will allow not only to collect in detail the anamnesis at direct inspection of the patient, but also to retrospectively analyze medical documentation. The questionnaire functionally consists of four parts. The first part classically contains data on passport data of the patient, a sex, age at the time of an assessment of data. The second part includes data on the epileptic process lying in pathogenesis of development of mental violations in the patient. The third part of the questionnaire gives an assessment to the social status of the patient. It is education level (the highest, average special, average general, incomplete average) and marital status (has a family, has no). The fourth, biggest section is the description of the mental sphere of the patient. First of all, there is an assessment of a condition of consciousness, orientation in time, in space, the personality, the patient's sociability. Safety or an izmenenmost of the sphere of feelings and perception, and also thinking – on speed, a logical orientation, contents is described. An important component is the assessment of the cognitive sphere – violation of memory, intelligence, criticism to own state, the characteristic of attention (concentration, an exhaustion, an otvlekayemost). One of components of an assessment of the mental status of the patient in the questionnaire is the assessment of the prevailing mood background (tendency to fluctuations), adequacy of emotions (their expressiveness and stability), and also an assessment of the strong-willed sphere and frustration of inclinations. In general, the questionnaire is informative, simple in use, is functional and can be reliable help to the doctor in practical activities.

Keywords: epilepsy, mental violations, diagnostic assessment

В настоящее время, когда благодаря современному лечению, примерно две трети больных эпилепсией могут быть свободны от эпилептических приступов, становится очевидной важность других составляющих эпилепсии, которые также значимы для пациента.

Это дисфории, а также когнитивные дисфункции, которые поддаются лечению хуже, чем судороги, а беспокоят больных существенно чаще.

Когнитивные расстройства существенно снижают качество жизни больных. На развитие того или иного типа расстройств при эпилепсии влияет ряд факторов такие как: этиология заболевания, локализация патологического процесса в веществе головного мозга, характер поражения, возраст пациента, гендерные различия, тип, частота и время возникновения приступов, наследственные, психосоциальные факторы, парадоксальное ухудшение течения эпилепсии.

лепсии в результате фармакотерапии. (Шомахова М.М., Лебедев А.В., Ершов А.В., Хомутов В.Е., Гудков А.А., 2011 [1], Калинин В.В., Железнов Е.В., Земляная А.А., 2006, [2], Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А., 2013 [3], Зенкова А.А., Шатенштейн С.С. 2014 [4].

Нарушение мнестико-интеллектуальной сферы происходит постепенно. На ранних стадиях наблюдается преобладание признаков парциальности поражения психических функций, происходит акцентуирование свойственных больным черт личности, возникает выраженный дефицит внимания, снижается когнитивная гибкость и способность к распределению ресурсов. После чего присоединяются признаки тотальности поражения. Наступает консолидация черт эпилептической личности, которая проявляется полярностью аффекта, прямолинейностью и категоричностью суждений, аккуратностью и старательностью. Наиболее тяжелое проявление нарушения когнитивных расстройств при эпилепсии наблюдается при развитии энцефалопатии, сопровождающейся деменцией, обусловленная накоплением у больных признаков тотального слабоумия. Причем чаще всего этот феномен связывают с естественным старением мозга, выражающемся в цереброваскулярных и нейродегенеративных расстройствах. Таким образом, имеет место иерархичность психических изменений, происходящих на социально-психологическом, психическом, психотическом и психоорганическом уровнях (Бурчинский С.Г., 2013 [5], Менделевич Д.М., Василевская Е.А., 2010 [6], Волов В.В., 2007 [7], Усюкина М.В., Фролова А.В., 2010 [8], Гребенюк Е.Ю., Казенных О.В., 2007 [9]).

В настоящее время явление когнитивного дефицита встречается в 45–50% случаев эпилепсии, среди них 6% пациентов страдают тяжелой формой деменции. Средняя заболеваемость составляет 11,78 на 100000 человек (у мужчин – 13,66 на 100000, у женщин – 8, 46). (Неврология: национальное руководство, 2009 [10]).

Ранняя диагностика когнитивных нарушений предупреждает формирование психического дефекта, который является основным фактором дезадаптации пациента. (Громов С.А., Якунина О.Н., 2015 [11]).

Систематизация структуры заболеваемости деменцией при эпилепсии может оказать существенную помощь в диагностике психических нарушений. Доказательство наличия связи между полом, степенью и формой проявлений когнитивного дефицита позволит специалистам обращать внимание на конкретные черты расстройства

и прогнозировать определенный исход наиболее достоверно.

Для проведения анализа мы разработали анкету оценки анамнестических данных, которая позволила бы проанализировать различные клинические аспекты проблемы.

Данный инструментарий позволит не только подробно собрать анамнез при непосредственном обследовании пациента, но и ретроспективно анализировать медицинскую документацию.

Анкета функционально состоит из четырех частей.

Первая часть классически содержит сведения о паспортных данных пациента, половой принадлежности, возрасте на момент оценки данных.

Вторая часть включает сведения об эпилептическом процессе, лежащем в патогенезе развития когнитивных нарушений у пациента.

Оценивается наличие парциальных приступов – простых (не сопровождающихся нарушением сознания) и сложных (с нарушением сознания), а также первично-генерализованных (абсансы, клонические, тонико-клонические, тонические, миоклонические, атонические). В этой же части анкеты также фиксируется предполагаемая локализация очага – лобная, теменная, височная, затылочная доли, иная область или отсутствие информации о локализации.

Третья часть анкеты дает оценку социальному статусу пациента. Это уровень образования (высшее, среднее специальное, среднее общее, незаконченное среднее) и семейное положение (имеет семью, не имеет).

В этот раздел мы отнесли и возраст дебюта заболевания (до 20 лет, до 60 лет, старше 60 лет). С одной стороны, это чисто клинический момент, во многом определяющий картину формирования когнитивных нарушений при эпилепсии, а с другой стороны – социальный показатель, качественно влияющий на социальное функционирование пациента. Как указывают В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова (2014, [12]): «...В младшей возрастной группе чаще достигается ремиссия эпилепсии, реже наблюдается абсолютная резистентность, за исключением раннего детского возраста с катастрофическими по течению эпилепсией и эпилептическими синдромами. В старшей возрастной группе количество ремиссий меньше, значительно больше пациентов с относительной и абсолютной резистентностью и редкими припадками. Эпилепсия у молодых пациентов является «эпилепсией незрелого мозга», а эпилепсию зрелого возраста («поздняя эпилепсия») це-

лесообразно рассматривать как «эпилепсию инволюционного мозга». Кроме того, авторы указывают, что «наиболее доброкачественно протекает эпилепсия у заболевших в юношеском и зрелом возрасте, имеющих минимальные структурные изменения головного мозга по данным МРТ. Выраженные морфологические изменения головного мозга наиболее часто определяют медикаментозно-резистентное течение эпилепсии с манифестацией в раннем детском и в пожилом возрасте».

Четвертым, самым большим разделом является описание психической сферы пациента.

В первую очередь, идет оценка состояния сознания, ориентировки во времени, в пространстве, личности, контактность пациента.

Описывается сохранность или измененность сферы ощущений и восприятия, а также мышления – по темпу, логической направленности, содержанию.

Важной составляющей является оценка когнитивной сферы – нарушения памяти, интеллекта, критики к собственному состоянию, характеристика внимания (концентрация, истощаемость, отвлекаемость). При исследовании мнестических процессов Т.А.Рогачева, Т.С. Мельникова, И.А.Лапин, Н.В. Гучек, Н.А.Тушмалова (2010, [13]) выявили зависимость когнитивных нарушений от длительности заболевания, вида и количества перенесенных приступов, а также длительности ремиссии. По данным авторов « ... наиболее «чувствительными» типами памяти оказались ассоциативная и смысловая. Наилучшими оказались показатели зрительной и образной форм памяти. Исследование свойств внимания на стадии ремиссии приступов позволило характеризовать его как неустойчивое, с отчетливым снижением способности к концентрации внимания. ... Анализ показателей памяти и внимания у лиц с различными формами эпилепсии обнаружил, что при генерализованной эпилепсии в наибольшей степени страдает функция внимания, в то время как при парциальных формах с височной и теменной локализацией нарушается память».

Важность оценки когнитивных составляющих значима не только для самой клинической оценки, но и для своевременного и эффективного проведения медицинских мероприятий. Это в первую очередь самоорганизационное обеспечение оказания помощи пациентам с когнитивными нарушениями – амбулаторное наблюдение, лекарственное обеспечение, своевременное стационарирование больных (Руженская Е.В. 2006, С.59–63, [14]). Кроме того,

актуальны и немедикаментозные реабилитационные программы, включающие адекватную физическую активность (Лечебная физическая культура в гериатрии, 2011 [15]), а также специфическое психокоррекционное воздействие (например, технологии когнитивных тренингов, Руженская Е.В., 2006, С. 81–86, [16]).

Одним из компонентов оценки психического статуса пациента в анкете является оценка преобладающего фона настроения (склонность к колебаниям), адекватность эмоций (их выраженность и устойчивость), а также оценка волевой сферы и расстройств влечений. Это является крайне значимым для оценки общего функционирования больного человека. Так, С.В. Трекин, О.В. Береснева (2014, [17]) предлагают внести изменения в порядок установления III группы инвалидности при эпилепсии, основанный не на подсчете документально зафиксированных приступов, а на установлении медицинским психологом бюро медико-социальной экспертизы степени эмоционально-волевых нарушений.

В целом, предложенная нами анкета информативна, проста в использовании, функциональна и может стать надежным подспорьем врачу в одномоментной формализованной оценке состояния пациента, а также для сравнения его психического и функционального статуса в динамике.

Список литературы

1. Шомахова М.М., Лебедев А.В., Ершов А.В., Хоматов В.Е., Гудков А.А. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. Т.111. – С. 65–71.
2. Калинин В.В., Железнов Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии: приложение. – 2006. – №1. – С.64–70.
3. Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №4. – С. 66–70.
4. Зенкова А.А. Шатенштейн С.С. Влияние эпилепсии на когнитивные функции пациента (Обзор литературы) // Вестник эпилептологии. – 2014. – № 1–2. – С. 29–35.
5. Бурчинский С.Г. Когнитивные нарушения при эпилепсии и проблема выбора антиконвульсанта: возможности ламотриджина // Международный неврологический журнал. – 2012. – Т.1(47). – С. 50–53.
6. Менделевич Д.М., Василевская Е.А. Психические расстройства при эпилепсии: Методическое пособие для интернов, ординаторов и студентов. – Казань: КГМУ, 2010. – 35 с.
7. Волов В.В. Психические изменения при эпилепсии и эпилептиформных расстройствах // Вестник Самарской гуманитарной академии. Серия: Психология. – 2007. – №1. – 148–154 с.
8. Усюкина М.В., Фролова А.В. Клинико-психопатологические особенности слабоумия при эпилепсии // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 6. – С. 41–48.
9. Гребенюк Е.Ю., Казенных О.В. Когнитивная дисфункция при парциальной эпилепсии у взрослых // Вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 1. – С. 32–35.

-
10. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с.
11. Громов С.А., Якунина О.Н. Непсихотические психические расстройства и изменения личности на начальных стадиях эпилепсии (клинико-психологическое исследование) // Эпилепсия. – 2015. – №2. – С. 18–24.
12. Калинин В.А., Якунина А.В., Повереннова И.Е. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № S1. – С. 26–30.
13. Рогачева Т.А., Мельникова Т.С., Лапин И.А., Гучек Н.В., Тушмалова Н.А. Мнестические нарушения при эпилепсии // Функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 35–40.
14. Руженская Е.В. Организация амбулаторной геронтопсихиатрической помощи: опыт работы, проблемы, перспективы развития // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. № 11. – С. 59–63.
15. Лечебная физическая культура в гериатрии / Т.В. Карасева, С.Н. Толстов, А.С. Махов, Н.Н. Нежкина, А.И. Замогильнов, С.Ю. Толстова, Е.В. Перевозчикова, А.Н. Нестеров, А.М. Лошаков, Е.В. Руженская: учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 032102.65 Физическая культура для лиц с отклонениями в состоянии здоровья (адаптивная физическая культура). – Шуя, 2011.
16. Руженская Е.В. Организация тренинга по поддержанию и восстановлению когнитивных функций пожилых пациентов // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. № 11. – С. 81–86.
17. Трекин С.В., Береснева О.В. Предложения по проведению медико-социальной экспертизы при эпилепсии // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – Т. 17. № 3. – С. 29–32.

УДК 616.346.2–002.1

АППЕНДИЦИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИЗНАКИ, СИМПТОМЫ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**Стяжкина С.Н., Борисова И.Н., Ефремова Н.С.***Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, e-mail: tf94@bk.ru*

Аппендицит – самая частая причина неотложных хирургических операций у беременных. Так среди всех беременных женщин встречается от 2 до 5% женщин, у которых все же развивается такое состояние как аппендицит. Основным предрасполагающим фактором может выступать резкое увеличение матки в своем объеме, что, конечно же, может вызывать некоторое смещение всего червеобразного отростка и как следствие нарушение его нормального кровоснабжения. А уже это, в свою очередь, и может приводить к различным воспалительным процессам. Надо сказать, что существует и ряд других реальных причин для развития аппендицита в период беременности. А это: и склонность к запорам, и смещение слепой кишки, и различные сбои во всей иммунной системе женщины, что может приводить к изменениям общих свойств крови. В исследовании были включены 12 историй болезней беременных с диагнозом острый аппендицит. Наиболее часто встречался катаральный аппендицит – 50% в III триместре беременности – 67%. В большинстве случаев при поступлении больные отмечали боль в правой подвздошной области, в наименьшей степени тошноту, рвоту и повышение температуры.

Ключевые слова: аппендицит при беременности, симптомы, лечение**APPENDIX IN PREGNANCY: SIGNS, SYMPTOMS, TREATMENT STRATEGY****Styazhkina S.N., Borisova I.N., Efremova N.S.***Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: tf94@bk.ru*

Appendix is the most common cause of emergency surgical operations in pregnant women. 2 – 5% pregnant women have appendix. The main predisposing factor is a sharp increase in uterus in the volume, which may cause some displacement of all of the appendix and as the result of a violation of its normal blood supply. In turn, can lead to various inflammatory processes. Also there are other real reasons for the development of appendicitis during pregnancy. For example, a tendency to constipation and the displacement of the cecum, and various failures in the entire immune system of the woman, which may lead to changes in the general properties of the blood. An acute appendix is the most common ectopic emergency surgical pathology of pregnant. In the research there are 12 histories of pregnant women with a diagnosis of acute appendicitis. The most common is the catarrhal appendix – 50%. The pregnant have appendix in III trimester – 67%. In most cases, patients have pain in the right iliac region. The least they have nausea, vomiting and fever.

Keywords: appendix during pregnancy, symptoms, treatment

По данным различных авторов, частота острого аппендицита колеблется от 0,38 до 1,41 на 1000 беременных. Однако в целом частота острого аппендицита у беременных не повышается. Диагноз острого аппендицита у беременных поставить довольно сложно, особенно в III триместре беременности. Главные трудности состоят в том, что тошнота, рвота и неясные боли в животе часто отмечаются во время беременности. Пальпацию живота выполнять также значительно труднее вследствие увеличения матки. Защитное напряжение мышц передней брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины встречаются реже, поскольку мускулатура живота в значительной степени ослаблена. Кроме того, постановка диагноза острого аппендицита у беременных женщин осложняется тем, что слепая кишка и червеобразный отросток смещены увеличенной маткой.

Клинический пример. Пациентка Н. 21 год проживающая в городе Ижевск неработающая.

20.10.12 г. экстренно поступила в родильный дом №5 г. Ижевска с жалобами

на боли в правом фланге, схваткообразного характера с иррадиацией в поясничную область справа. Тошноты, рвоты нет. Температура тела 36,6°C. Заболела примерно в 15.30 20.10.12 г. без видимых причин, впервые. Положение активное, беспокойна, не находит себе место, «придерживает» правый бок. Кожа физиологической окраски, язык влажный, имеется белый налет. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, болезненный в правом фланге. Симптом Щеткина–Блюмберга, аппендикулярные симптомы отрицательны. Симптом сотрясения слабо положительен справа. Перистальтика выслушивается. Симптом Мейо-Робсона отрицательный. Заключение: на момент осмотра данные за экстренную хирургическую патологию в брюшной полости сомнительные. Кишечная колика, почечная колика справа.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

1. УЗИ и УЗДГ. Заключение: беременность 31–32 недели. Преэклампсия легкой степени. Подозрение на острый аппендицит. Под вопросом перекут ножки кисты,

почечная колика, преждевременная отслойка плаценты.

2. Осмотр хирургом : данных за острый аппендицит нет; урологом: данных за почечную колику нет; гинекологом: данных за перекрут кисты и преждевременной отслойки плаценты нет.

21.10.12 г. экстренно поступила в дежурную хирургию 1 РКБ, где находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении с 21.10.12 г. по 27.10.12 г. с диагнозом: Катаральный аппендицит. Беременность 29–30 недель.

Жалобы при поступлении: на боли в правом фланге с радиацией в поясничную область справа. Двухкратная рвота желчью. Боли постоянные. Мочеиспускание в норме. Температура тела 37,5 С. Состояние средней степени тяжести. Положение активное. Кожа физиологической окраски, язык влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, болезненный в правом фланге и подвздошной области. Аппендикулярные симптомы положительные. Диагноз: острый аппендицит.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: в анализе крови (21.10.2012 г.) лейкоцитоз и увеличение СОЭ 17 мм/ч.

Выполнено оперативное вмешательство под наркозом, разрезом Волковича-Дьяконова вскрыта брюшная полость, брюшина блестящая, выпота нет. Купол слепой кишки выведен в рану. Аппендикс 9·1,0 см. Расположен медиоцикально, выведен в рану, сероза тусклая, утолщена, сосуды инъецированы. Брыжейка аппендикса поэтапно перевязана, пересечена. Аппендикс пережат у основания, перевязан кетгутом, отсечен. Культия его погружена в стенку слепой кишки кистетным и Z-образным швом. Контроль гемостаза – сухо. В малом тазу серозный экссудат – осушен. Послойно швы на рану, спиртовая асептическая повязка.

Методы и материалы исследования. Проведен анализ 12 историй болезни среди беременных, находящихся в хирургическом отделении в 2012 году.

Возраст беременных: 20–24 года – 3 человека, 25–29 лет – 4 человека, 30–34 года – 3 человека, 35–40 лет – 2 человека. Триместр беременности:

I триместр – 2 человек, II триместр – 2 человека, III триместр – 8 человек.

Частота встречаемости определенных видов аппендицитов: катаральный аппендицит – 50%, флегманозный аппендицит – 25%, гангренозный перфоративный аппендицит – 8,3%, К38.9 Болезнь аппендикса неуточненная – 8,3%, некроз участка большого сальника – 8,3%.

7 из 12 беременных при поступлении предъявляли жалобы на постоянные ноющие боли в правой подвздошной области. У 5 из 12 беременных была температура в пределах 37,5–38,0°C. Тошнота и рвота наблюдалась у 4 из 12.

Оперативные вмешательства: аппендэктомия (азрез по Волковичу-Дьяконову) – 9 беременных; лапаротомия, кесарево сечение, аппендэктомия, экстирпация матки с трубами, санация, дренаж брюшной полости – 1 беременная; лапаротомия, кесарево сечение, резекция некротического участка большого сальника, дренаж брюшной полости – 1 беременная; выписана на стационарное лечение в родильном доме – 1 человек.

Вывод. Проанализировав истории болезни и проблему аппендицита во время беременности, мы сделали вывод, что при беременности аппендицит может протекать со «стертой» клиникой, поэтому такие пациентки при жалобах на боли в животе, повышение температуры тела, тошноту и рвоту, должны быть обязательно госпитализированы, полностью обследованы. А в последующем получить правильное лечение.

Список литературы

1. Введенский К.К. Острый аппендицит и беременность // Акушерство и гинекология. – 1953. – №1. – С.68–71.
2. Греков И.И. Об аппендиците и беременности // Избранные труды. – Л., 1952. – С. 187.
3. Дехтярь Е.Г. Острый аппендицит у женщин. – М., Медицина, 1971. – С.192.
4. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Климентов М.Н. Острый аппендицит: учебное пособие. – Ижевск, 2012. – С. 50.
5. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева., Е.В. Третьякова, В.И. Коробейников, В.М. Виноходова, М.Л. Черненкова, М.В. Султанова // Анналы хирургической гепатологии. – 2013., Т. 18. – №1.
6. Стяжкина С.Н., Максимов С.Ю., Кабанова Е.П., Акимов А.А. Хронический панкреатит – причины панкреонекроза у беременных и в послеродовом периоде // Успехи современного естествознания. – 2013. – №9.

УДК 616.314–089.23

ИЗГОТОВЛЕНИЕ БЮГЕЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ СОВРЕМЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Ушакова В.А.*ГБОУ ВПО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград,
e-mail: aser-tonn@mail.ru*

Литературный обзор посвящен изучению современных высокоэффективных конструкционных стоматологических материалов, а именно будут рассмотрены одни их представителей термопластических полимерных материалов – ацетатная пластмасса и белая пластмасса «Dental-D», применяемых для изготовления бюгельных протезов. Он содержит в себе информацию о фундаментальных понятиях и теоретических аспектах в этой области. В обзорной статье была дана подробная характеристика рассматриваемых материалов, а также были указаны свойства данных химических соединений, их основные преимущества и недостатки. Данные материалы обладают целым рядом важнейших показателей: биосовместимость, а также гипоаллергенность. Из недостатков стоит отметить их высокую стоимость. Использование высокотехнологичных материалов позволяет изготовить не только функциональные, но и высоко эстетичные ортопедические конструкции, которые просты и удобны в использовании.

Ключевые слова: бюгельный протез, ацетатная пластмасса, белая пластмасса «Dental-D»

MANUFACTURING PARTIAL DENTURE MADE OF MODERN MATERIALS

Ushakova V.A.*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: aser-tonn@mail.ru*

Literature review is devoted to the study of modern high-performance structural dental materials, namely, to be considered one of their representatives thermoplastic polymeric materials – plastic acetate and white «Dental-D» plastic used for the manufacture of clasp dentures. It contains information about the basic concepts and theoretical aspects in this area. In a review article has given a detailed description of the materials and the properties were listed chemicals data, their main advantages and disadvantages. These materials have a number of important factors: biocompatibility and hypoallergenic. The disadvantage is its high cost. Using high-tech materials allows us to produce not only functional but also a highly aesthetic orthopedic designs that are simple and easy to use.

Keywords: clasp prosthesis, acetate plastic, white plastic «Dental-D»

Появление инновационных технологий и современных материалов позволяет повысить эффективность стоматологического лечения пациентов с частичным отсутствием зубов, обеспечить хорошую фиксацию и стабилизацию протезов в полости рта, соблюдая при этом эстетичность и естественность здоровой улыбки [8,9].

В настоящее время на отечественном стоматологическом рынке уже активно предлагаются новые базисные материалы, на основе эластических термопластических полимеров [13].

Благодаря разработке новых материалов и оборудования, спектр возможностей ортопедического лечения постоянно увеличивается. Выбор конкретного решения в каждом индивидуальном случае определяется медицинскими показаниями, особенностями пациента, его финансовыми возможностями, а также уровнем технического оснащения лечебного учреждения [8].

Из наиболее известных термопластических полимерных материалов для базисов съемных протезов и систем инъекторной технологии можно отметить: «DentalD», QuattroTi, Италия, «Acetal», Германия «Flexiplast», Bredent, Германия; «Flexu-Nylon», «Aceplast» Израиль [13].

В этой работе будут рассмотрены такие виды материалов, как «Dental D», QuattroTi, Италия и «Acetal», Германия.

Цель. Провести изучение современных стоматологических материалов, применяемых для изготовления бюгельных протезов, выявить их преимущества и недостатки.

Обзор литературы. В начале обзора для более точного понимания содержания работы нам потребуется пояснить значение некоторых понятий, чтобы глубже вникнуть в суть исследуемой темы.

Как известно, бюгельные протезы – одна из наиболее часто рекомендуемых съемных конструкций при серьезных нарушениях жевательной функции. Они радикально отличаются от съемных пластиночных протезов, поскольку его основой является цельнолитой металлический каркас [14].

Значение этого термина следующее: бюгельный протез (от нем. *bugel* – дуга) – это съемный протез, состоящий из двух основных элементов: каркаса (дуги с опорноудерживающими элементами) и пластмассовой базиса (пластинки, имитирующей десну) с искусственными зубами [14, 15].

Использование бюгельного протеза возможно в случае значительного, но не полного отсутствия зубов. Здесь значительная

часть пластмассового базиса заменена более компактной металлической основой. В результате протез становится более изящным, комфортным и прочным [10,15].

Следует отметить, что важным преимуществом бюгельного протеза является возможность передачи жевательного давления не только на слизистую, но и на опорные зубы, поэтому жевательная функция при использовании данной конструкции восстанавливается практически полностью [15]. Но, как и у любой другой конструкции, у бюгельного протеза имеются свои недостатки. Так, например, раньше главным недостатком бюгельного протезирования считали недостаточную эстетичность, и это вполне легко объяснить: когда человек улыбается или открывает рот, то сразу видно, что на зубах есть какие-то металлические скобки [6,14,16,18,19,25].

Данный эстетический недостаток устраняется при изготовлении бюгельных протезов на микрозамковых креплениях (на аттачменах). Они фиксируются на искусственных коронках, которые находятся на соседних с дефектов зубах. При таком расположении креплений, они полностью незаметны [6]. Однако и этот вид протезов недостаточно идеален. Основными недостатками данного вида съемных протезов можно назвать необходимость препарирования соседних дефектов зубов под искусственные коронки. Соответственно, цена такого вида протезирования значительно увеличивается [11,17,18,23].

Поэтому, исходя из вышесказанного, следует выделить ряд требований, предъявляемых к будущему бюгельному протезу.

С целью сохранения целостности естественных зубов следует отказаться от использования искусственных коронок. Помимо этого, протез должен обладать хорошей эстетикой, а также прочностью, чтобы справляться с жевательной нагрузкой. Должен хорошо фиксироваться на опорные зубы и не балансировать во время жевания. Вдобавок, иметь длительный срок эксплуатации и не оказывать вредного воздействия на организм и прилегающие ткани. Также быть химически, физически и механически устойчивым при взаимодействии со средой полости рта, обладать минимальным объемом. Кроме этого, эти ортопедические конструкции должны быть простыми в технологии изготовления и, следовательно, иметь низкую себестоимость [2,3,4,29].

Совершенствование съемного бюгельного протезирования во многом связано с разработкой и внедрением современных высокоэффективных конструктивных материалов и технологий [14,12].

Кстати говоря, ортопедические конструкции, выполненные из современных материалов, обладают целым рядом преимуществ. Помимо того, что они в полной мере обладают необходимой эстетикой, важно отметить свойства самих материалов, которые дают гораздо больше возможностей стоматологам и более высокую степень комфорта пациента [1,6,10,11].

Итак, рассмотрим интересующие нас стоматологические материалы.

Бюгельные протезы из ацетатной пластмассы

В последнее время большое распространение получили бюгельные протезы из ацетатной пластмассы. Этот материал чаще всего так и называют-ацетал, однако он имеет также другие названия – полиформальдегид, полиацеталь, полиоксиметилен [9].

В данном случае логично будет рассказать о свойствах этого химического соединения.

Для ацетала характерна повышенная стойкость к различным механическим повреждениям, к нагрузкам большой интенсивности (в том числе ударным), к истиранию. Кроме того, материал не подвержен влиянию растворителей и масел органического происхождения, а также легко поддается обработке [13,32,34,35].

Ацетал сейчас производится в широком ассортименте цветовых оттенков. Семнадцать из них можно найти в применяемой как в Европе, так и в России, стандартизированной шкале оттенков зубов «Vita». Также добавлены три розовых оттенка для имитации части десен и неба. [9,2].

На данный момент новые технологии позволили изготовить полностью все части, включая каркас из ацетала (рис. 1,2). Такая конструкция имеет меньший вес и большую гибкость [9].



Рис. 1. Бюгельный протез из ацетатной пластмассы на верхнюю челюсть



Рис. 2. Бюгельный протез из ацетальной пластмассы на нижнюю челюсть

Теперь перейдём к преимуществам использования ацетала при изготовлении бюгельных протезов. Бюгельные протезы и кламмеры из T.S.L. ACETAL превосходят металлические по эстетике, а также имеют минимальный объем. Из-за особой формы они не закрывают небо полностью, оставляя свободной большую часть, в отличие от, например, классических протезов, выполненных из акрила. Положительные качества ацетала позволяют сохранить собственные зубы, что, в свою очередь, позволяет не прибегать к использованию коронок.

Следующим достоинством исследуемого материала служит то, что он не вызывает у пациентов аллергических реакций и раздражения. Важно отметить: ацетал практически не уступает металлу в прочности, поэтому конструкции из данного материала с легкостью и без каких-либо изменений переносят жевательные и другие нагрузки. Следует сказать о таком качестве как гибкость, которая дает возможность протезу плотнее примыкать к деснам и небу, что обеспечивает не только хорошую фиксацию. В связи с вышесказанным пациенты намного быстрее привыкают к новой конструкции в ротовой полости, что сокращает реабилитационный период. Абсолютная негигроскопичность термопластмассы препятствует проникновению в толщу протеза бактерий и пищевых частиц, поэтому гигиена протезов из T.S.M. Acetal Dental выше, чем у акриловых. Далее уместно будет

сказать о том, что использование бюгельных протезов из ацетала практически не приносит неудобств во время ношения. Исключением может являться период привыкания, который очень быстро проходит, как было сказано выше. Отсутствие металла позволяет сделать конструкцию очень легкой, что тоже способствует комфорту ношения. Также одним из преимуществ является, что данные конструкции менее трудоемки в ра-

боте, поскольку отсутствует этап отливки металла [2,3,30,31,35].

Говоря о недостатках, в первую очередь следует отнести низкую упругость. Слишком маленькая толщина в некоторых случаях может привести к уменьшению стабилизационных свойств протеза. Кроме того, в данном контексте будет уместно сказать о высокой стоимости. Перебазировка конструкции слишком сложна, ее проведение может в некоторых случаях приравняться по стоимости к новой. [2, 26,27,28].

Итак, ацеталовые бюгельные съёмные протезы являются на сегодняшний день лучшими в своём классе. Но одновременно с этим неоспорим и тот факт, что они ещё далеки от совершенства и обладают своими минусами, хоть и немногочисленными.

Еще одним из представителей современных стоматологических материалов является – белая пластмасса «Dental D»

Для изготовления каркаса бюгельных протезов итальянская фирма «QuattroTi» представляет на рынке стоматологических материалов термоинъекционную систему для безмономерного литья пластмассы [2].

Речь идёт о материале под названием Dental D – это такой технологический полимер на основе полукристаллической структуры полиоксиметилена. Важно упомянуть, что правильная молекулярная структура, очень схожая с кристаллической, делает Dental D технологическим полимером с самыми высокими физическими и механическими свойствами. Кроме того, их сочетание с исключительным физиологическим поведением описываемого материала позволяет заменить металлы и акриловые пластмассы, используемые во многих областях зубопротезирования. К тому же материал Dental D «QuattroTi» обладает эстетичным внешним видом (Рис. 3), и производится в спектре 10-цветной расцветки, близкой к шкале «VITA» [5,2].



Рис. 3. Бюгельный протез из белой пластмассы «Dental D» на верхнюю челюсть

Сейчас остановимся на свойствах материала Dental D. К ним относятся высокая прочность, которая в 15 раз выше, чем у акриловой пластмассы (3200 ед. против 200 ед.), исключительная тракция и ударная вязкость. Для него характерно оптимальное сочетание жесткости и клейкости, гибкость, сопротивление ползучести, а также низкий коэффициент статического и динамического трения. Важными преимуществами являются и оптимальная стабильность сохранения размеров, эластичность и амортизирующая способность, особая высокая износоустойчивость, подтвержденная биосовместимость, стандарт ISO 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий». Настоящий стандарт является основополагающим в серии стандартов ISO 10993, а также руководящим документом по выбору методов оценки биологического действия в соответствии с требованиями безопасности применения медицинских изделий и материалов. Весьма значительным показателем служит то, что материал одобрен клиническими испытаниями, которые были проведены за последние 10 лет в Европе, США и Канаде.

Продолжая разговор о физических достоинствах, уточним, что бюгельный протез, выполненный из материала Dental D, славится отсутствием коррозии, гальванизации и мономера, вследствие чего у пациента не возникает аллергии.

Напоследок следует отметить, что упрощён процесс изготовления и починки протеза [5,17,19,20].

Подведём промежуточные итоги, анализируя вышеизложенное. Бюгельные протезы из пластмассы «Dental D» отвечают высоким эстетическим требованиям. В то же время пациент быстро привыкает к ним: отсутствует дискомфорт, натирание десен или изменение речи. Использование данного вида материала позволяет сохранить естественные зубы и избежать таким образом предварительной обточки. Описываемый протез не оказывает аллергического и токсического воздействия.

С другой стороны, в полости рта создается надежная фиксация за счет эластичности материала. Помимо этого, конструкция имеет существенно меньший объем в сравнении с акриловыми и нейлоновыми аналогами. Благодаря оптимизации состава, бюгельные протезы из этого материала с легкостью выдерживают повышенные функциональные нагрузки [8,13].

Но тут же следует отметить, что протезы не подходят для очень сильных нагрузок,

которые, как правило, приводят к потере и собственных зубов. Этот недостаток хоть и относительный, но немаловажный.

Следующим минусом является высокая стоимость, обусловленная особенностями материала для их изготовления – это не всегда отвечает финансовым возможностям пациента.

И последнее, о чём следует сказать. Хранение и уход за протезами рекомендуется осуществлять с использованием специальных растворов, что поможет продлить срок их службы [7,13]

Заключение

Таким образом, бюгельные протезы из современных стоматологических материалов, таких как ацетатная пластмасса и белая пластмасса «Dental-D», более эстетичны и более удобны в изготовлении, чем обычные пластиночные протезы, кроме того, они ничем не уступают в функциональном отношении бюгельным протезам с металлическим каркасом. К тому же, применение эластических термопластических полимеров в качестве конструкционных материалов качественно улучшает ситуацию в сроках адаптации больных к съёмным протезам, позволяет комфортно ими пользоваться, что, безусловно, улучшает качество жизни пациентов в целом [8,9,13]

Вывод

Использование высокотехнологичных материалов, описанных в литературном обзоре, при изготовлении протезов позволяет изготовить не только функциональные, но и высоко эстетичные ортопедические конструкции, которые просты и удобны в использовании [3,8].

Список литературы

1. Аксаментов А.Д., Ишутина Н.В. Некоторые вопросы ценообразования и экономическая эффективность замещения концевых дефекта бюгельным протезом // Сб. трудов. – М., 2000. – 63 с.
2. Варес Э.Я., Варес Я.Э, Нагурный В.Н. Дорогу термопластам в стоматологическую ортопедию // Стоматология сегодня. – №8. – 2003. – С. 59–64.
3. Варес Э.Я., Нагурный В.А. Руководство по изготовлению стоматологических протезов и аппаратов медицинской частоты. – Донецк, 2002. – 276 с.
4. Ворожко А.А. Новое поколение стоматологических материалов в клинике ортопедической стоматологии // Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – 2014. – №1. – С. 98–101
5. Жолудев С.Е., Олешко В.П., Стрижаков В.А., Ворожцов Ю.Д., Шустов Е.Л., Трифонов И.Д., Серебряков А.А. Опыт применения технополимера Dental-D в ортопедической стоматологии // Стоматология 21 века: вопросы профилактики. Материалы I общероссийского конгресса стоматологов. Пермь 23–25 мая 2001. – Пермь. - 2001/
6. Каливрадджян Э.С. Протезирование с применением замковых креплений // Современная ортопедическая стоматология. – 2005. – № 4.– С. 2–3.

7. Кедровский Г.И. Практическое руководство по изготовлению зубных протезов из термопластов / Г.И. Кедровский, Э.Я. Варес. – Запорожье, 2009. – 90 с.
8. Лебеденко И.Ю., Серебров Д.В., Коваленко О.И. Использование термопластов в клинике ортопедической стоматологии // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 58–60.
9. Пичугина Е.Н. Современные аспекты съемного протезирования при частичном отсутствии зубов с использованием биогельных протезов из T.S.M. ACETAL // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 11. – С. 1215–1215.
10. Попков В.А. Стоматологическое материаловедение: Учебное пособие. / В.А. Попков, О.В. Нестерова, В.Ю. Решетняк. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 23–94.
11. Данилина Т.Ф. и др. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза // Патент на полезную модель РФ. – №. 119601.
12. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Литые в ортопедической стоматологии: монография. – Волгоград, 2011.
13. Данилина Т.Ф. и др. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
14. Данилина Т.Ф. и др. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 3.
15. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.
16. Данилина Т.Ф. и др. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – №. 1. – С. 260.
17. Данилина Т.Ф. и др. Диагностические возможности гальваноза полости рта у пациентов с металлическими ортопедическими конструкциями // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №. 2.
18. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта // Вестник ВМА. – 2004. – №. 12. – С. 80–81.
19. Данилина Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10. – №. 4.
20. Шемонаев В. И. и др. Способ временного протезирования на период остеоинтеграции дентального имплантата // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
21. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.
22. Данилина Т.Ф. и др. Способ профилактики гальваноза в полости рта / Т.Ф. Данилина, Д.В. Михальченко, А.В. Порошин, А.В. Жидовинов, С.Н. Хвостов: патент на изобретение RUS. – 2011. – Т. 2484767. – №. 23.12.
23. Данилина Т.Ф. Литые в ортопедической стоматологии. Клинические аспекты: монография / Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. – Волгоград, 2014.
24. Гумилевский Б.Ю. и др. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта // Фундаментальные исследования. – 2014. – №. 7–2.
25. Мануйлова Э.В. и др. Использование дополнительных методов исследования для оценки динамики лечения хронического верхушечного периодонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6.
26. Жидовинов А.В., Павлов И.В. Изменение твердого неба при лечении зубочелюстных аномалий с использованием эджвайз-техники // Сборник научных работ молодых ученых стоматологического факультета ВолГМУ: Материалы 66-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых / Редакционная коллегия: С.В. Дмитриенко (отв. редактор), М.В. Кирпичников, А.Г. Петрухин (отв. секретарь), 2008. – С. 8–10.
27. Михальченко Д.В. и др. Социальные проблемы профилактики стоматологических заболеваний у студентов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 5. – С. 474.
28. Михальченко Д.В. и др. Мониторинг локальных адаптационных реакций при лечении пациентов с дефектами краниофациальной локализации съемными протезами // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4.
29. Медведева Е.А., Федотова Ю.М., Жидовинов А.В. Мероприятия по профилактике заболеваний твердых тканей зубов у лиц, проживающих в районах радиоактивного загрязнения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12–1. – С. 79–82.
30. Поройский С. В. и др. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 3 (55).
31. Шемонаев В.И., Михальченко Д.В., Порошин А.В., Величко А.С., Жидовинов А.В. Эффективность применения боров фирмы «рус-атлант» при препарировании зубов под металлокерамические коронки // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 1 (37). – С. 45–46.
32. Жидовинов А.В. и др. Проблема выбора метода очистки провизорных конструкций на этапах ортопедического лечения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3.
33. Михальченко Д.В. и др. Динамика иммунологических показателей в процессе адаптации к несъемным ортопедическим конструкциям // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4.
34. Данилина Т.Ф. и др. Качество жизни пациентов с гальванозом полости рта // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т.14. – №. 2. – С. 134.
35. Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Mikhalchenko A.V., Danilina T.F. The local immunity of dental patients with oral galvanosis // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. – № 5. – С. 712–717.

УДК 616. 31: 615. 214. 24

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕДАЦИИ В СТОМАТОЛОГИИ

Цокарев Д.С.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград,
e-mail: zokarev@mail.ru*

Литературный обзор посвящён вопросам современных технологий седации в стоматологии. Он представляет собой основную информацию о научных исследованиях по данной теме. В обзорной статье описаны методы седации, которые обеспечивают комфортное состояние пациента и создают оптимальные условия для работы врача-стоматолога. Мы изучили классификацию и виды седации, основные показания к седации, препараты, которые используются в современной стоматологии для придания пациенту седативного эффекта. Выяснилось, что немаловажным аспектом остается ингаляционная и инъекционная седация, рассмотрели основные отличия данных методов, их положительные и отрицательные стороны, а так же механизмы воздействия. Разобрали побочные действия седативных препаратов, их влияние на пациентов с различными заболеваниями. В ходе исследования выявили противопоказания к седации.

Ключевые слова: седация в стоматологии, глубина седации, показания к седации с сохраненным сознанием

MODERN TECHNOLOGY IN DENTISTRY SEDATION

Tsokarev D.S.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: zokarev@mail.ru

Literature review is devoted to the issues of modern technology in sedation dentistry. It is a basic information about the research on this topic. In a review article describes the sedation methods that provide a comfortable state of the patient and create optimal working conditions for the dentist. We examined the classification and types of sedation, the main indications for sedation drugs, which are used in modern dentistry to give the patient a sedative effect. It turned out that an important aspect is the injection and inhalation sedation, considered the main differences between these methods, their advantages and disadvantages, as well as mechanisms of action. Disassembled side effects of sedation, and their impact on patients with various diseases. The study revealed contraindications to sedation.

Keywords: sedation dentistry, sedation depth, indications for conscious sedation

Одной из важнейших проблем в стоматологии являются боль и волнение перед стоматологическими вмешательствами. На данный момент основным методом снижения уровня тревожных состояний у больных в стоматологии признана седация. Ведутся активные работы по поиску критериев оценки психофизиологических особенностей пациентов с учетом их уровня тревожности, индивидуальных особенностей, и присутствующие заболевания у пациента [6].

Под понятием седация понимается – метод, в результате которого происходит снижение активности центральной нервной системы, которая позволяет проводить лечение и манипуляции, но в период которой сохраняется контакт с пациентом и последний в состоянии понимать. Следует отметить, что седация – это именно контролируемое медикаментозное подавление сознания с сохранением рефлексов, а также функции самостоятельного дыхания, с возможностью давать ответ на физическую стимуляцию и вербальные команды [4,5,6].

Для этого необходимо внедрение в клиническую практику более совершенных способов седации, которые будут обеспечивать комфортное состояние пациенту, а так-

же создавать оптимальные условия для работы врача-стоматолога [9].

Цель работы: изучить современные технологии применения седации в стоматологии. Обзор литературы. В начале обзора для более полного понимания о седативном эффекте, необходимо разобраться с его классификациями. Согласно классификации «Американского общества анестезиологов» (ASA) седация подразделяется на следующие уровни:

1) Легкая седация – пациент находится в состоянии бодрствования, контактирует с врачом, но его информативная функция и координация могут быть снижены. Данный уровень соответствует от 0 до – 2 баллов по Ричмондской шкале агитации-седации.

2) Средняя седация – депрессия сознания, при которой пациенты реагируют на легкий тактильный стимул, способны взаимодействовать с врачом, не требуется поддержки проходимости дыхательных путей, адекватное спонтанное дыхание и функция сердечно-сосудистой системы сохранены. Данный уровень соответствует 3 баллам по Ричмондской шкале агитации-седации.

3) Глубокая седация – пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют

на повторный или болезненный стимул, может потребоваться поддержка проходимости дыхательных путей, спонтанное дыхание может быть нарушено, функция сердечно-сосудистой системы сохранена. Данный уровень соответствует -4 баллам по Ричмондской шкале ажитации-седации [3].

Шкала возбуждения седации Ричмонда (RASS) – наиболее точная оценка седации у пациентов.

параты, они в свою очередь могут быть ингаляционными (закись азота, сеوران) и неингаляционными (тенотен, люминал).

2) Немедикаментозная седация, имеется ввиду мероприятия, не связанные с введением лекарственных препаратов, которые обеспечивают покой и спокойствие пациента. К таким мероприятиям относятся: (тишина, музыка, хорошее освещение, беседы.)

RASS: Ричмондская шкала оценки ажитации и седации

+4	Пациент агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная ажитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Не достаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

Это является основной классификацией седации, стоит отметить, что седация классифицируется еще на другие уровни [1,2].

К таким уровням относят:

1) Медикаментозную седацию, при которой пациенту вводятся лекарственные пре-

Следует отметить, что немедикаментозная седация, может быть эффективнее, и, как минимум более безопасной для пациента [3,4].

Большое значение имеет необходимость седации пациенту (рис. 1).



Рис 1. Начальные мероприятия при возбужденном состоянии у пациента

Зачастую у пациентов наблюдается запущенное состояние полости рта, что обусловлено их боязнью посещать врача-стоматолога. Успешное лечение таких пациентов возможно с применением седации.

Не менее важным показанием к медикаментозной седации может быть желание пациента просто комфортно лечиться, комфортно находиться в стоматологическом кресле, не ощущать каких-либо неприятных моментов, связанных со стоматологическим лечением.

Еще одним показанием для проведения седации при стоматологическом лечении можно рассматривать повышенный рвотный рефлекс. Ряд пациентов тяжело и дискомфортно переносят какие-либо манипуляции в полости рта, и эффективный способ решения этой проблемы – именно проведение медикаментозной седации. И все же конкретными показаниями к седации являются: выраженная тревожность или депрессия, возбуждение, нарушение режима сна, бессонница [2,7].

Следует обратить внимание, что у седации, как и у других методик, применяемых в практике, есть ряд противопоказаний.

Противопоказания очень ограничены, но все же они есть. К ним относятся беременность, алкогольное опьянение, аллергия к препарату, но единственным серьезным противопоказанием является миастения. Повышенное артериальное давление, инсульты, инфаркты, являются основными причинами возникновений осложнений в процессе лечения [1,3,7].

Рассмотрим ряд препаратов которые используются при седации в современной стоматологии. По способам введения препараты разделяются на инъекционные и ингаляционные. Каждый препарат имеет свои особенности, которые описаны ниже [7,8].

Инъекционная седация.

К ним относят:

1) Бензодиазепины.

Механизм действия данных препаратов заключается в взаимодействии с рецепторами головного мозга. Такие препараты обладают в первую очередь седативным, противосудорожным, амнестическим эффектом. У препаратов данной группы есть ряд минусов. Бензодиазепины не обладают обезболивающим действием, могут вызывать угнетение дыхания, в некоторых случаях приводят к снижению артериального давления, имеют повышенную чувствительность у пожилых людей.

При длительном применении данного препарата происходит привыкание, снижается эффективность седативного действия. Требуется необходимость в увеличении

дозировки бензодиазепинов. Следует отметить, что бензодиазепины выводятся медленнее у пациентов с печеночной недостаточностью, так как препараты данной группы метаболизируются в печени [9,10].

2) Дексметомидин.

Препарат обладает седативным эффектом, ослабляет симпатическую часть вегетативной нервной системы, в отличие от препаратов ряда бензодиазепинов обладает легким обезболивающим эффектом. Не повышает риск снижения артериального давления, и сердечно-сосудистых осложнений в целом.

Единственным побочным эффектом оказалось повышение риска брадикардий. При назначении данного препарата наблюдаются определенные особенности: пациенты не спят, способны взаимодействовать с персоналом, но более важной особенностью является то, что признаки угнетения дыхания выражены минимально, к тому же после прекращения седации, дексметомидин не оказывает осложнения на дыхательную систему [3].

Отличительными особенностями ингаляционной седации являются: более высокая скорость пробуждения, отсутствие галлюцинаций и аффекта [10].

Первым ингаляционным препаратом для седации стал эфир. Особенностью ингаляционной седации было гипотоническое воздействие. В качестве примера можно разобрать препарат «Изофлуран» Он снижает темп дыхания, не вызывает аритмию. При анестезии изофлураном возможно развитие гипотензии. Ингаляционный анестетик потенцирует действие недеполяризующих мышечных релаксантов. Этот препарат рекомендуют пациентам с почечной или печеночной недостаточностью [5].

На данный момент самым распространенным средством для ингаляционной седации является закись азота. При нормальной температуре это бесцветный негорючий газ с приятным сладковатым запахом и привкусом. Иногда называется «веселящим газом» из-за производимого им опьяняющего эффекта. В определенном соотношении с кислородом, закись азота обеспечивает безопасную седацию для пациента.

Введение в состояние седации начинается с подачи 100%-го кислорода со скоростью 4–6 л/мин., с постепенным добавлением закиси азота. Максимальная концентрация составляет 50%. Самым оптимальным соотношением является 30% N₂O и 70% O₂. Отличительной особенностью данного средства является быстрое наступление нужного эффекта.

У пациента наблюдается расслабленное состояние, заторможенное движение, снижается двигательная активность, дыхание становится более углубленным.

Следует отметить, что закись азота обладает анальгетическим свойством. При любой ингаляционной седации выход из нее должен быть плавным, завершаясь 100% ингаляцией кислорода в течение 7–10 минут [1,8,10]

Результаты и обсуждение. Как выяснилось в ходе обзорного исследования, для комфортного состояния пациента и оптимальных условий работы врача-стоматолога необходимо применение седации.

Проанализировав современную литературу, мы изучили классификацию и виды седации, препараты, которые используются в современной стоматологии для придания пациенту седативного эффекта и механизмах их действия.

Проблема побочного действия седативных препаратов также не осталась без внимания. Немаловажным аспектом являются противопоказания к седации, которые следует учитывать врачу-стоматологу.

Вывод

Проанализировав большое количество научной литературы, можно прийти к выводу, что тема обзора изложена недостаточно и требует экспериментального подхода. Это связано не только с многообразием видов препаратов, но и с внедрением в стоматологическую практику более совершенных

способов седации, что даёт новый материал для изучения в лаборатории и клинике.

Список литературы

1. Данилина Т.Ф. и др. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза: Патент на полезную модель РФ. – №. 119601.
2. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Литье в ортопедической стоматологии: монография. – Волгоград, 2011.
3. Данилина Т.Ф. и др. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
4. Данилина Т.Ф. и др. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 3.
5. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.
6. Данилина Т.Ф. и др. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – №.1. – С. 260.
7. Данилина Т.Ф. и др. Диагностические возможности гальваноза полости рта у пациентов с металлическими ортопедическими конструкциями // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №. 2.
8. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта // Вестник ВМА. – 2004. – №. 12. – С. 80–81.
9. Данилина Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10. – №. 4.
10. Шемонаев В.И. и др. Способ временного протезирования на период остеоинтеграции дентального имплантата // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.

УДК 616.314-089.23

АДГЕЗИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕМЕНТОВ К СПЛАВАМ МЕТАЛЛОВ

Штерен А.Е.*ГБОУ ВПО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград,
e-mail: steren_anastasya@mail.ru*

Литературный обзор посвящён вопросам адгезии стоматологических цемента к сплавам металлов, применяемых в практике, с целью улучшения фиксации несъёмных ортопедических конструкций и дальнейшего успеха ортопедического лечения. Он представляет собой основную информацию о научных исследованиях по данной теме. В обзорной статье описаны механизмы адгезии стоматологических цемента, типы адгезионных связей на границе цемент – сплав металла, условия создания прочных адгезионных связей, лабораторные способы определения степени адгезии. Также в научном обзоре представлены ранее выявленные лабораторным методом способы увеличения прочности адгезионных связей между стоматологическими цементами и сплавами металлов, применяемых в клинике при ортопедическом лечении. В статье представлена классификация современных стоматологических цемента и кратко освещены их адгезионные свойства.

Ключевые слова: адгезия, стоматологический цемент, адгезив, сплавы металлов

ADHESION OF DENTAL CEMENTS TO METAL ALLOYS

Steren A.E.*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: steren_anastasya@mail.ru*

Literature review is devoted to the issues of dental cements adhesion to metal alloys used in practice, in order to improve fixation of non-removable prosthetic and orthopedic treatment continued success. It is a basic information about the research on this topic. In a review article describes the mechanisms of adhesion of dental cements, types of adhesive bonds at the interface cement – metal alloy, the conditions creating strong adhesive bonds, laboratory methods for determining the degree of adhesion. Also in the scientific review presents previously identified by laboratory methods for increasing the strength of adhesive bonds between dental cements and metal alloys, used in the clinic in orthopedic treatment. The article presents the classification of modern dental cements and briefly highlight their adhesive properties.

Keywords: adhesion, dental cement, adhesive, metal alloys

На сегодняшний день в стоматологии активно совершенствуются методы фиксации ортопедических конструкций, содержащих сплавы металлов. Это связано не только с широким применением сплавов металлов в качестве цельнолитых каркасов несъёмных и съёмных протезов – в России предпочтение отдаётся кобальтхромовым и никельхромовым сплавам, но и с расширением ассортимента стоматологических цемента [14].

Последнее диктует необходимость правильного выбора цемента, обеспечивающего фиксацию, как к тканям зуба, так и к материалу ортопедической конструкции. На качество краевого прилегания, кроме характеристик препарированной поверхности зуба, оказывает влияние материал для фиксации коронок и его поведение в системе зуб – цемент – коронка [10,13].

На основании изучения данных научных публикаций можно утверждать, что значительное количество (до 26,8% случаев) неудовлетворённых результатов лечения обусловлено нарушением фиксации протезов к культе опорного зуба [11,15,20,21,22,23]. А адгезия в зоне контакта тканей протезно-го ложа, конструкционного материала и сто-

матологического цемента как фиксирующего материала более чем на 50% определяет дальнейший успех ортопедического лечения несъёмными конструкциями [2,5,13,14,15].

Для решения данной проблемы в последнее время уделяется большое внимание совершенствованию адгезии стоматологических цемента не только к твёрдым тканям зуба, но и к сплавам металлов, содержащихся в ортопедических конструкциях.

Цель: изучить факторы, влияющие на адгезию стоматологических цемента к сплавам металлов, рассмотреть возможные способы повышения адгезии стоматологических цемента к сплавам металлов.

Обзор литературы. В начале обзора для более точного понимания темы необходимо изучить терминологию, что позволит всесторонне исследовать данную проблему.

Адгезия – это явление физико-химической природы, возникающее при соединении разных материалов, для разделения которых следует приложить усилие. Когда два материала приведены в такой близкий контакт друг с другом, при котором их поверхностные молекулярные слои способны образовывать химические связи, молекулы двух веществ испытывают взаимное физи-

ческое притяжение. Силы такого притяжения называются адгезионными силами или силами адгезии [1,16,17,18,19].

Следовательно, материал или слой, который наносят, чтобы получить адгезионное соединение, называют адгезивом. Материал, на который наносят адгезив, принято называть субстратом. Между молекулами адгезива и субстрата могут возникнуть различные по своей природе силы, начиная от слабых дисперсионных и заканчивая силами химической природы [1,8,16].

Теперь обратимся к термину «цемент». Цемент – это порошкообразный или пастообразный материал, который, при замешивании определенным количеством воды, образует тестообразную массу. Через некоторое время нахождения на воздухе или в воде (гидравлический тип цемента) масса превращается в твердое камневидное тело [16].

Классификация стоматологических цемента весьма разнообразна. Цементы для постоянной фиксации можно классифицировать по их химическому составу на поликарбоксилатные, цинк-фосфатные, стеклоиномерные, композитные и полимермодифицированные стеклоиномеры.

Наибольший интерес для нашего обзора представляет классификация цемента, по типу реакции, на которой основан процесс затвердевания:

- 1) цементы с кислотнo-основной реакцией затвердевания (цинк-фосфатные и стеклоиномерные);
- 2) цементы, отверждаемые реакцией полимеризации (композитные);
- 3) цементы, отверждаемые благодаря комбинации кислотнo-основной реакции

и полимеризации (полимермодифицированные стеклоиномеры) [1, 15, 16, 24, 25, 26].

В научной стоматологической литературе можно найти достаточно публикаций относительно показаний каждого из вышеуказанных цемента, поэтому для нашего обзора целесообразно и рационально будет перейти непосредственно к механизмам, свойствам и факторам адгезии цемента к сплавам металлов.

Большое значение имеет определение типа адгезионных связей, образующихся на границе цемента со сплавом металлов (рисунок).

На практике невозможно найти случай адгезионного соединения, в котором в чистом виде был бы представлен какой-либо из вышеуказанных типов адгезионных связей. В большинстве случаев при использовании материалов различной химической природы для ортопедического лечения имеет место адгезионное взаимодействие микромеханического, диффузионного и химического характера. На тип адгезионных связей в большей степени будет влиять тип реакции, на которой основан процесс затвердевания цемента [6, 17].

Адгезия зависит от природы контактирующих фаз, свойств их поверхностей и площади контакта. Адгезионная сила увеличивается, если одно или два тела электрически заряжены, если при контакте фиксируемых тел образуется донорно-акцепторная связь, а также вследствие капиллярной конденсации паров. Определяющую роль в адгезии имеет химическая природа адгезива и субстрата: количество и тип функциональных групп, способных к взаимодействию, степень их сродства друг к другу [2,6,7,29,30].

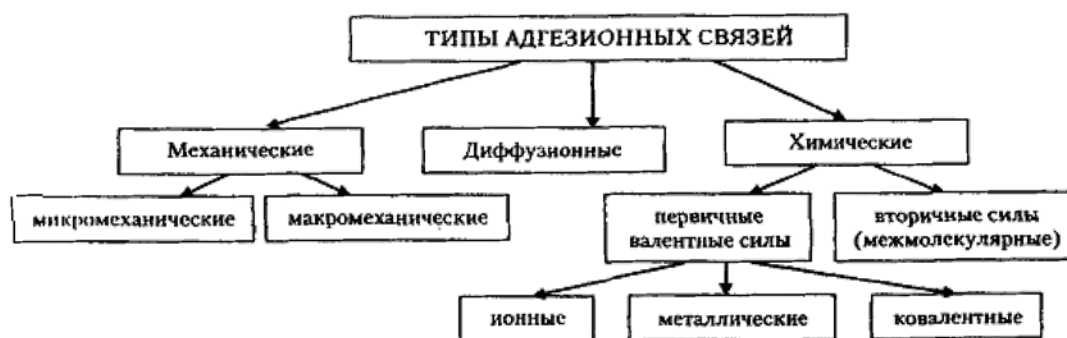


Рис. 1. Типы адгезионных связей на основе классификации WJ. O'Brien «Dental Materials and Their Selection», Quintessence Publ. Co., Inc, 3 изд., с. 66

В лабораторных условиях известно несколько методов определения адгезии: неравномерный отрыв, равномерный отрыв и сдвиг. Наиболее распространённым считается неравномерный отрыв, что обусловлено разнообразием опытов, простотой их проведения и достоверностью результата [6,17]. Для понимания обзора необходимо рассмотреть каждый из методов определения адгезии:

Общим признаком для методов неравномерного отрыва является нарушение связей между адгезивом и субстратом при наложении силы не к центру соединения, а к одному из его краёв. При этом связь нарушается постепенно. Отделение гибкого материала (цемента) от жёсткого (сплав металлов) будет называться отслаиванием. Распределение напряжений в системе зависит от угла приложения силы. Меняя угол приложения силы, можно получить чистый сдвиг, чистое расслаивание, либо их сочетание. Таким образом, метод неравномерного отрыва наиболее приближен к клинической ситуации при большой жевательной нагрузке [13,16,17].

Методом равномерного отрыва измеряют величину усилия, необходимого для отделения адгезива от субстрата одновременно по всей площади контакта. Усилие при этом прикладывается перпендикулярно системе адгезив-субстрат. Данный метод получил наименьшее распространение в лабораторных исследованиях при изучении адгезии стоматологических цементов [15,17,27,28,29].

Метод сдвига характеризуется наиболее кратковременным наложением силы на систему цемент-сплав металла и не применяется при определении адгезии цементов на водной основе [17].

Рассмотрев методы лабораторного определения адгезии, наибольшее внимание стоит уделить факторам, влияющим на адгезию стоматологических цементов к сплавам металлов при ортопедическом лечении.

Для контроля фиксации ортопедических конструкций были введены условия создания прочного адгезионного соединения:

1. На поверхности, на которую наносится цемент, не должно быть пыли, посторонних частиц и прочих загрязнений. Также культия зуба и поверхность сплава должны быть тщательно высушены.

2. Пенетрация (проникновение) жидкого адгезива в поверхность субстрата с вытеснением воздуха. Степень пенетрации зависит от способности адгезива смачивать поверхность субстрата. Отсюда вытекает преимущество использования цементов на водной основе.

3. Минимализация внутренних напряжений и усадки при твердении (отвержде-

нии) цемента на поверхности субстрата. Кроме того, соблюдение данного условия позволяет минимизировать болезненные ощущения у пациента.

4. Минимально возможные термические напряжения. Необходимо подобрать пары материалов с близким коэффициентом термического расширения для минимизации напряжения как в самих слоях цемента, так и между цементом и сплавом.

5. Возможная изоляция от влияния коррозионной среды. Среда полости рта является агрессивной для некоторых цементов, что обусловлено ее повышенной влажностью, присутствием остатков пищевых продуктов, изменчивым рН, непостоянной температурой и наличием микрофлоры. Действие этих раздражителей оказывает отрицательное влияние на надежность адгезионных соединений различных материалов в полости рта [1,3,9,11,13,16,17].

К сожалению, не все цементы способны покрыть потребности стоматолога-ортопеда при фиксации конструкций. С целью улучшения адгезии цемента к сплаву металлов были проведены некоторые эксперименты.

Увеличение площади контакта между адгезивом и субстратом приводит к повышению адгезии независимо от того, каким типом адгезии обусловлена связь между фазами. Высокая степень смачивания, способность цемента заполнять микротрещины и неровности сплава, увеличивают площадь взаимодействия адгезива и субстрата. Данный способ улучшения адгезии универсален для стоматологических цементов любой химической природы [7,9,13,16,31,32].

Создание оксидной пленки на внутренней поверхности сплавов не способствует увеличению адгезионной прочности, а в некоторых случаях значительно ухудшает ее. Адгезионная прочность на неравномерный разрыв на поверхности никель-хромового сплава была снижена при термической обработке сплава. Исключением стали стеклоиномерные цементы, большинство из которых показало незначительное увеличение силы адгезии [4,11,13,15,33,34].

При лечении пациентов несъёмными конструкциями зубных протезов на литой основе цинк-фосфатный цемент, модифицированный наноразмерными частицами кремния в соотношении 0,06% по массе к порошку, является материалом выбора для фиксации, в связи с улучшением его физико-механических свойств. Но стоит отметить, что адгезионная эффективность у представителей стеклоиномерных цементов выше, чем у цинк-фосфатных. В свою очередь стеклоиномерные цементы по степени адгезии к сплавам металлов уступают

полимермодифицированным стеклоиномерам, так как последние модифицированы дополнительными функциональными группами, способными воздействовать с субстратом, образуя дополнительные адгезионные связи [4,10,13,35].

При действии высокой жевательной нагрузки рекомендуется использовать цементы на водной основе, так как они обладают высокой степенью пенетрации и минимальной нагрузкой при отверждении [4, 7].

Результаты и обсуждение. Как выяснилось в ходе обзорного исследования, успех ортопедического лечения несъёмными конструкциями напрямую зависит от степени адгезии стоматологических цементов к сплавам металлов, так как последнее прямым образом влияет на степень фиксации конструкций. Проанализировав современную литературу, можно прийти к выводу, что на адгезию влияют химическая природа адгезива и субстрата – степень их сродства друг с другом; площадь контакта между ними. Также немаловажным аспектом является соблюдение правил создания прочного адгезионного соединения, которые следует принять во внимание стоматологу-ортопеду.

Возможность изучения степени адгезии лабораторными методами неравномерного и равномерного отрыва, сдвига способствует более глубокому изучению адгезионных свойств различных групп цементов. Это даёт возможность опытным способом выбрать цемент, удовлетворяющий требованиям в определённом клиническом случае.

Ученые, занимающиеся изучением способов улучшения фиксации ортопедических конструкций, предложили ряд способов увеличения адгезионной прочности цементов к сплавам металлов, многие из которых были описаны выше.

Вывод

Проанализировав большое количество научной литературы, можно прийти к выводу, что тема обзора освещена недостаточно и требует экспериментального подхода. Это связано не только с многообразием типов адгезионных связей на границе цемент-сплав металлов и их физико-химическим характеристикам, но и с внедрением в стоматологическую практику новых цементов с целью улучшения фиксации ортопедических конструкций, что даёт новый материал для изучения в лаборатории и клинике.

Список литературы

1. Андреева А.В. Основы физико-химии композитов: учеб. пособие для вузов / А.В. Андреева. – М.: Радиотехника, 2001 – С. 192.
2. Арутюнов С.Д., Жулев Е.Н., Казарин А.С., Бейтан А.В. // Рос. стоматологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 16-18.
3. Астафьев С.А. Адгезия полимеров // Рук-во к учебно-исследовательской работе по курсу «Физическая химия полимеров». – Саратов: Саратовск. политехн. ин-т, 1982. – С. 20.
4. Бейтан А.В. Клинико-лабораторное обоснование выбора цемента на водной основе для фиксации несъёмных протезов: дис.... канд. мед. наук / А.Н. Бейтан; МГМСУ. – М., 2006. – 127 с.
5. Белоед Л.В., Стадник М.И., Глинский И.М. Адгезионные свойства стоматологических цементов, используемых при фиксации металлокерамических и цельнолитых конструкций // Современная стоматология. – 2010. – №2. – С. 110-113.
6. Берлин А.А., Васин В.Е. Некоторые аспекты адгезионной прочности // Адгезия и прочность адгезионных соединений. – М., 1968. – С. 23-37.
7. Берлин А.А. Основы адгезии полимеров / А.А. Берлин, В.Е. Васин. – М.: Химия, 1984. – С. 319-321.
8. Вакула В.Л. Физическая химия адгезии полимеров / В.Л. Вакула, Л.М. Притыкин. – М.: Химия, 1984. – С. 224-226.
9. Гордеева Т.А., Крючков М.А. Оценка эффективности применения модифицированного цинк-фосфатного цемента в клинике ортопедической стоматологии // Молодой учёный. – 2015. – №5. – С. 78-81.
10. Доломатов М.Ю. Адгезия и фазовые переходы в сложных высокомолекулярных системах: учеб. пособие / М.Ю. Доломатов, М.Ю. Тимофеева, Н.Г. Будрина. – Уфа: Уфимск. технолог. ин-т. сервиса, 2001. – 41 с.
11. Данилина Т.Ф. и др. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза // Патент на полезную модель РФ. – №. 119601.
12. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Литье в ортопедической стоматологии: монография. – Волгоград, 2011.
13. Данилина Т.Ф. и др. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
14. Данилина Т. Ф. и др. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 3.
15. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.
16. Данилина Т.Ф. и др. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – №. 1. – С. 260.
17. Данилина Т.Ф. и др. Диагностические возможности гальваноза полости рта у пациентов с металлическими ортопедическими конструкциями // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №. 2.
18. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта // Вестник ВМА. – 2004. – №. 12. – С. 80–81.
19. Данилина Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10. – №. 4.
20. Шемонаев В.И. и др. Способ временного протезирования на период остеоинтеграции дентального имплантата // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №. 1.
21. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013.

22. Данилина Т.Ф. и др. Способ профилактики гальваноза в полости рта // Т.Ф. Данилина, Д.В. Михальченко, А.В. Порошин, А.В. Жидовинов, С.Н. Хвостов: патент на изобретение RUS. – 2011. – Т. 2484767. – №. 23.12.
23. Данилина Т.Ф. Литые в ортопедической стоматологии. Клинические аспекты: монография / Т.Ф. Данилина, Д.В. Михальченко, В.Н. Наумова, А.В. Жидовинов. – Волгоград, 2014.
24. Гумилевский Б.Ю. и др. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта // Фундаментальные исследования. – 2014. – №. 7–2.
25. Мануйлова Э.В. и др. Использование дополнительных методов исследования для оценки динамики лечения хронического верхушечного периодонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6.
26. Жидовинов А.В., Павлов И.В. Изменение твердого неба при лечении зубочелюстных аномалий с использованием эджуайз-техники // Сборник научных работ молодых ученых стоматологического факультета ВолГМУ: Материалы 66-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых / Редакционная коллегия: С.В. Дмитриенко (отв. редактор), М.В. Кирпичников, А.Г. Петрухин (отв. секретарь), 2008. – С. 8–10.
27. Михальченко Д.В. и др. Социальные проблемы профилактики стоматологических заболеваний у студентов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 5. – С. 474.
28. Михальченко Д.В. и др. Мониторинг локальных адаптационных реакций при лечении пациентов с дефектами краниофациальной локализации съёмными протезами // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4.
29. Медведева Е.А., Федотова Ю.М., Жидовинов А.В. Мероприятия по профилактике заболеваний твердых тканей зубов у лиц, проживающих в районах радиоактивного загрязнения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №. 12-1. – С. 79-82.
30. Поройский С. В. и др. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 3 (55).
31. Шемонаев В.И., Михальченко Д.В., Порошин А.В., Величко А.С., Жидовинов А.В. Эффективность применения боров фирмы «рус-атлант» при препарировании зубов под металлокерамические коронки // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – №. 1 (37). – С. 45-46.
32. Жидовинов А.В. и др. Проблема выбора метода очистки провизорных конструкций на этапах ортопедического лечения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 3.
33. Михальченко Д.В. и др. Динамика иммунологических показателей в процессе адаптации к несъёмным ортопедическим конструкциям // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4.
34. Данилина Т.Ф. и др. Качество жизни пациентов с гальванозом полости рта // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14. – №. 2. – С. 134.
35. Mikhhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Mikhhalchenko A.V., Danilina T.F. The local immunity of dental patients with oral galvanosis // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. – №. 5. – С. 712–717.

УДК 616.993.19

ТОКСОКАРОЗ, ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

¹Щевелёва Т.Н., ²Софьин В.С., ³Миронова Н.И., ⁴Каракотин А.А.

¹Пензенский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ, Пенза, e-mail: tatarumex@yandex.ru;

²Информационное агентство «SarMedInfo», Саратов, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

³ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского», Саратов, e-mail: mironovani@yandex.ru;

⁴НОУ ВПО Саратовский медицинский институт «Реавиз», Саратов, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

Инвазии, то есть поражения организма человека и животных паразитами эукариотами, представителями Царства Животные, представляют собой своеобразный айсберг, вершиной которого является официальная эпидемиологическая статистика, а реальная картина этого социально-биологического феномена скрыта. Показаны особенности эпидемиологического процесса распространения токсокароза, возбудителем которого является ксенопаразит *Toxocara canis*. Рост заболеваемости токсокарозом коррелирует с числом домашних животных и определяется гигиенической грамотностью населения. Заболеваемость токсокарозом имеет определенную цикличность, что связано с биологическими ритмами жизненного цикла паразита. Эпидемиологический паттерн заболеваемости токсокарозом имеет выраженную социально-экономическую очаговость. Серопозитивность населения в возрастной группе от 4 до 10 лет достигает 10,1 %.

Ключевые слова: глистные инвазии, *Toxocara canis*, токсокароз, эпидемиологический процесс, жизненный цикл развития паразитов

TOXOCARIASIS, ESPECIALLY EPIDEMIOLOGY (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

¹Scheveleva T.N., ²Sofin V.S., ³Mironova N.I., ⁴Karakotin A.A.

¹Institute of improvement of doctors of Ministry of health of the Russian Federation, Penza, e-mail: tatarumex@yandex.ru;

²Agency «SarMedInfo», Saratov, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

³Saratov city Clinical Hospital № 2 them. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: mironovani@yandex.ru;

⁴Non-state educational institution of higher professional education Saratov medical Institute «Reaviz», Saratov, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

Invasion, destruction of human and animal parasites eukaryotes, representatives of the Animal Kingdom, represent a kind of iceberg, the top of which is the official epidemiological statistics, and the real picture of this socio-biological phenomenon is hidden. The peculiarities of epidemiological process of the spread of toxocariasis, which is the causative agent of xenophrenic *Toxocara canis*. The rising incidence of toxocariasis correlates with the number allowed is determined by the hygiene and literacy. The incidence of toxocariasis has a cyclical nature, which is associated with biological rhythms of the life cycle of the parasite. Epidemiological pattern of morbidity with toxocariasis has pronounced socio-economic foci. The seropositivity of the population in the age group of 4 to 10 years increased to 10.1 %.

Keywords: helminthic infestations, *Toxocara canis*, toxocariasis, epidemiological process, the life cycle of the parasites

Инвазии, то есть поражения организма человека и животных паразитами эукариотами, представителями Царства Животные, представляют собой своеобразный айсберг, вершиной которого является официальная эпидемиологическая статистика, а реальная картина этого социально-биологического феномена скрыта [3,16].

Практические врачи, даже инфекционисты инвазионных болезней не знают, а порой и знать не хотят о протоинвазиях, гельминтозах, ксенопаразитах и о них вспоминают (если вспоминают) в последнюю очередь.

Между тем, по мнению ряда авторитетных специалистов инвазии очень распро-

странены в человеческих популяциях. Так, профессор Зрячкин Николай Иванович, приватно утверждает, что практически 100 % населения РФ или болели инвазионными заболеваниями, или болят или, обязательно заболеют. Авторы обзора практически согласны с этим мнением ведущего специалиста в области детских инфекций [19].

Такая картина обусловлена, на наш взгляд двумя обстоятельствами – первая это биологические особенности паразитов, животного происхождения. В отличие от инфекций как бактериальных, так и вирусных, практически все инвазии имеют длительный (до нескольких лет) период своей жизнедеятельности в организме хозяина с край-

не слабо выраженной манифестации, как клинической, так и лабораторной [7,9,10].

Паразиту «интеллектуалу» биологически не выгодно плохое состояние здоровья своего хозяина и тем более его смерть. Паразит «старается» как можно дольше не обнаруживать себя и это ему часто удается.

Второе, это низкая грамотность врачей в области биологии паразитов, их жизненных циклов, эволюции, явлений сверхпаразитизма, ксенопаразитизма и коадаптации. С другой стороны биологи, ветеринары занимающиеся изучением паразитов зачастую сторонятся врачей.

Наиболее осведомленными в этой области являлись санитарные врачи, но многочисленные потрясения санитарной службы страны привели к резкому ослаблению практического мониторинга и научных поисков в паразитологии.

Таким образом, изучение сложнейших механизмов эпидемиологических процессов распространения и резервации паразитарных инвазий, постоянный мониторинг этих процессов с привлечением математического аппарата и программного обеспечения, несомненно, будут способствовать повышению эффективности борьбы с глистными инвазиями, вплоть до девакации некоторых видов гельминтов, в том числе и *Toxocara canis*.

Сама история открытия и изучение гельминтов, резко отличающаяся от бурной и плодотворной истории микробиологии и вирусологии, свидетельствует об особом социально-биологическом статусе этого биологического феномена.

О том, что в организме человека и животных могут обитать довольно крупные черви, знали ещё в глубокой древности. Не было только ясности в том, как они попадают в организм. На этот счет высказывались самые фантастические представления, главным образом мистического характера.

Основоположником науки о паразитических червях – гельминтологии является немецкий ученый конца 18 века К. Рудольфи, который написал большую монографию о паразитических червях, украсив её богатейшей коллекцией гельминтов [15,18].

Уже в 19-м веке появляются фундаментальные работы по морфологии и таксономии гельминтов, окончательно формируется отдельное направление в зоологии – «Гельминтология».

В рамках этой научной дисциплины стали проводиться экспериментальные исследования, изучаться жизненные циклы этих паразитов, их медицинское и ветеринарное значение. В первую очередь это работы немецкого ученого Р. Кюхенмейстера, датского исследователя И. Стенсрупа и русского зоолога Н.А. Холодковского [18, 19].

На сегодня по данным ВОЗ, гельминтозы занимают 4-е место по степени ущерба, наносимого здоровью населения Земли [26].

Паразитарные болезни входят в число наиболее распространенных заболеваний на территории Российской Федерации по сле ОРВИ [13,15,16].

Удельный вес гельминтозов в структуре общей паразитарной заболеваемости населения в Российской Федерации составил 89,1%. [13].

На необходимость усиления борьбы и профилактики паразитарных болезней указывали Постановление правительства Российской Федерации №715 от 1 декабря 2004 г., решения Коллегий Роспотребнадзора, 2007 года и 2010 года..

Всё чаще человек становится случайным хозяином некоторых видов гельминтов животных. Феномен ксенопаразитизма или «гостепаразитизма» [17,19].

В 1921 году F. Fulleborn гипотизировал идею «гостепаразитизма», то есть заражения человека собачей аскаридой, а в 1952 году как утверждает ряд источников Р.Beaver обозначил инвазию собачьей аскаридой как токсокароз [20, В нашей стране токсокароз официально зарегистрирован в 1991 году [20].

Toxocara canis один из самых распространённых «гостепаразитов» человека. Человек для неё является каaptiveм хозяином и миграция личинок *Toxocara canis*, вызывает весьма противоречивую клиническую картину, нередко ставящую в тупик даже опытных клиницистов.

Классификация по МКБ-10: Классы МКБ -10 /А 00-В99/ В65-В83/ В83.0 Висцеральная форма заболеваний, вызываемых миграцией личинок гельминтов (висцеральная *Larva migrans*).

В «Номенклатуре медицинских услуг», утверждённой Приказом Минздравсоцразвития России № 1664н от 27.12.2011 г. в Разделе А26, предусмотрена услуга «Определение антител к токсокаре собак (*Toxocara canis*) в крови» и ей присвоен код А.26.06.080.

В последние годы в связи с прогрессивным ростом численности собак, их безнадзорным содержанием, доступностью к разным объектам и массивным загрязнением внешней среды инвазионным материалом – фекалиями, это заболевание стало серьезной медико-социальной проблемой для многих стран мира, включая и Российскую Федерацию [1,5].

Так, по данным О.П. Курносовой в Москве содержится миллиона домашних собак, которые выделяют в окружающую среду около 270 тонн фекальных масс. При этом

экстенсивность инвазий различного вида нематодами составляла 0,2% до 7%. Это, несомненно, явилось причиной роста зоонозных инвазий, в том числе токсокарозом [5, 11].

О токсокарозе как важной экологической проблеме для г. Киева свидетельствуют данные Л.А. Колос, которые показали, что пораженность токсокарами собак составила 21,9%, щенков – 87,4%, кошек – 9,5%. [1].

При полном гельминтологическом вскрытии собак установлена пораженность животных в 67% случаев. Высока загрязненность почвы, зелени, овощей, ягод яйцами токсокар [15].

Санитарно-гигиенические исследования выявили значительную загрязненность яйцами токсокар почвы игровых площадок в детских дошкольных учреждениях, парках, дворах [13, 15].

Возбудители токсокароза относятся к типу *Nemathelminthes*; классу *Nematoda Rudolphi*, 1809 г.; подотряду *Ascaridata Skrjabin*, 1915 г.; семейству *Anisakidae Skrjabin et Kokorkhin*, 1945 г.; роду *Toxocara Stiles*, 1905 г.

Известны два вида рода *Toxocara* – *T. canis* (Werner, 1782 г.) – гельминты главным образом семейства псовых, которые паразитируют у собак, лисиц, песцов, волков и *T. mystax* (Zeder, 1800 г.) – гельминты семейства кошачьих, которые паразитируют у кошек, львов, тигров и других представителей семейства. По современному представлению, основным возбудителем токсокароза человека является *T. canis*. Роль *T. mystax* обсуждается [21, 22, 23].

Средняя продолжительность жизни половозрелых особей *T. canis*, составляет 4 – 6 месяцев (сравните, у самки человеческой аскариды – год). За этот период самка откладывает до 200 тысяч яиц в сутки, которые выделяются в окружающую среду незрелыми и неинвазивными. Срок созревания яиц зависит от температуры и влажности почвы и колеблется от трёх недель до нескольких месяцев. При благоприятных условиях (температура не ниже + 14°C и влажности не ниже 70%) яйца этого гельминта могут сохранять инвазивность в течении года. Следует отметить, что собачья аскарида и человеческая имеют филогенетическое родство [1, 8, 11, 13, 14].

Заражение человека токсокарозом происходит при попадании инвазивных яиц токсокар в желудочно-кишечный тракт. Яйца могут быть занесены в рот загрязненными почвой руками овощами, ягодами [1, 8].

Не исключается возможность заражения человека при поедании в сыром или недостаточно термически обработанном виде мяса паратенических хозяев – цыплят, голубей, ягнят, свиней [12, 15].

Трансплацентарная и трансмаммарная передача токсокароза беременной или кормящей женщиной не доказана.

При пероральном заражении человека инвазивные яйца токсокар проходят желудок, и в проксимальном отделе тонкой кишки из них вылупляются личинки.

Они проникают через слизистую оболочку кишки в кровоток, заносятся в печень, оттуда в правую половину сердца.

Попав в легочную артерию, личинки проникают из легочных капилляров в легочную вену, достигают левой половины сердца и затем разносятся артериальной кровью по органам и тканям.

Личинки в процессе миграции, попав в узкие по диаметру капилляры (0,02 мм), застревают в паренхиме органов (печень, легкие, поджелудочная железа, скелетные мышцы, мозг, глаза и другие органы и ткани), где и оседают. Они не растут, не изменяются, но длительно – месяцы, годы сохраняют жизнеспособность [15, 18].

Исследования Т.А. Гасановой убедительно доказывают существование урогенитальной формы токсокароза, приводящей к формированию женского и мужского бесплодия [4].

Не исключается при этом возможность их активизации и продолжение миграции при ослаблении защитных сил организма. Постепенно личинки инкапсулируются и погибают.

За счёт совершенствования методов диагностики и других причин ежегодно увеличивается уровень заболеваемости этой инвазией. Так, в 2012 году заболеваемость в РФ увеличилась в 3 раза по сравнению с 1999 годом, и в 80 раз по сравнению с 1991 годом, показатель заболеваемости составил 0,8 на 100 тысяч населения. Особенно страдают от этой инвазии дети, на долю которых приходится по разным данным от 60 до 80% всех выявленных больных [15, 19].

Заражение токсокарозом происходит при контакте с животными и почвой обсеменёнными яйцами *T. canis*. Группами риска в отношении заражения токсокарозом являются дети 3–5 лет, интенсивно контактирующие с почвой, а также ветеринары, работники питомников для собак, продавцы овощных магазинов, владельцы приусадебных участков, садов, огородов.

Эпидемиологический паттерн заболеваемости токсокарозом имеет выраженную социально-экономическую очаговость [19, 22, 23].

Высокая заболеваемость и высокая серопозитивность населения наблюдается в районах с благополучной социальной обстанов-

кой и напротив в населенных пунктах и их районах с низким социальным уровнем [19].

На наш взгляд такая полярность объясняется тем, что в благополучных районах резко увеличивается количество домашних животных – кошек и собак, в неблагополучных наблюдается ярко выраженная антисанитария. Общим явлением, по нашим социологическим исследованиям является крайне низкий уровень гигиенических знаний всех слоев населения РФ.

Наибольшее число заболевших токсокарозом зарегистрировано на административных территориях Центрального, Уральского, Западно-Сибирского и Дальневосточного районов. Высок уровень заболеваемости населения в Еврейской автономной области (9,9), Республике Алтай (3,5), Удмуртской Республике (3,4), Тульской (2,7), Новгородской (1,9) областях, Чувашской Республике (1,9), Кемеровской (1,9), Пермской (1,8) и Сахалинской (1,8) областях при среднефедеративном показателе 0,33 на 100 тыс. населения. Серопозитивность населения в возрастной группе от 4 до 10 лет достигает 10,1% [8, 10, 11, 13, 17].

Следует учитывать, что истинная заболеваемость токсокарозом в Российской Федерации значительно выше официально показателя статистического наблюдения [13, 14, 16].

Это связано с недостаточной информированностью врачей, в первую очередь педиатров, об особенностях клинической картины заболевания и возможностях лабораторной диагностики токсокароза. Зачастую токсокароз проходит под различными диагнозами: аллергоз, хроническая пневмония, дерматит и пр. [1, 4, 5, 20].

Нами так же выявлена определенная цикличность заболеваемости токсокарозом, что вероятно связано с биологическими ритмами в системе «паразит-хозяин» [7, 18, 20].

Здесь бы хотелось несколько подробнее остановиться на этом понятии – система «паразит-хозяин». При всем разнообразии биотических связей, паразитизм, являясь древнейшей формой симбиозов, в тоже время наиболее сложное и наименее изученное явление.

Если учесть, что большинство паразитов размножается половым путем (даже у некоторых Простейших наблюдается чередование полового и бесполого размножения), то начинает усматриваться роль паразитов в эволюционных процессах [6, 12, 25].

Эволюция генетических рекомбинаций лежит в основе процессов коадаптации – взаимного приспособления организмов паразитов и организмов хозяев. Паразиты становятся недоступны для иммунной си-

стемы, так как их белки и белковые комплексы приобретают значительное сходство с белками организма хозяев. Это приводит к формированию устойчивых паразитарно-хозяйственных отношений, что значительно затрудняет борьбу с паразитами, вызывающими инвазионные заболевания у человека и животных [2, 3, 6, 9].

Выводы

1. В настоящее время наблюдается недооценка практическими врачами роли глистных инвазий в общей картине заболеваемости.

2. Происходят непрерывные микроэволюционные процессы, приводящие к коадаптации паразитов и хозяев, что существенно затрудняет диагностику, лечение и профилактику глистных инвазий.

3. Наблюдается определенная цикличность заболеваемости токсокарозом, что возможно связано с биологическими ритмами в системе «паразит-хозяин».

4. Наблюдается выраженная тенденция к увеличению заболеваемости токсокарозом по большинству регионов Российской Федерации.

5. Среди больных большинство относится к возрастной категории до 17 лет.

6. Среди заболевших токсокарозом преобладают пациенты мужского пола.

Список литературы

1. Бекиш О.Я.Л. Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты // Медицинские новости. – 2003. – №3. – С. 6-10.
2. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем: (молекулярно-генетические механизмы). – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
3. Видеркер М.А. Биобезопасность окружающей среды при формировании гельминтофаунистических комплексов паразитарных систем в Ульяновской области: дис...канд. биол. наук. – Ульяновск, 2005. – 171 с.
4. Гасанова Т.А. Токсокароз: распространение и влияние на репродуктивное здоровье // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 4. – С. 11-14.
5. Гузеева М.В. Современная ситуация по токсокарозу в Москве // Медицинская паразитология. – 2009. – №1. – С. 49-51.
6. Жигилева О.Н. Генетическая ковариация в паразитарных системах // Сборник материалов конференции молодых ученых памяти Н.В. Тимофеева-Ресовского. – Екатеринбург, 2000. – С. 93-102.
7. Кеннеди К. Экологическая паразитология. – М.: Мир, 1978. – 230 с.
8. Козырева Т.Г. Проблема токсокароза на Дальнем Востоке и пути ее решения // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – №3. – С. 16-18.
9. Король А.Б., Прейгель С.И. Взаимодействие хозяин-паразит как фактор эволюции генетической рекомбинации // Генетика. – 1988. – т. XXIV. – №6. – С. 1113.
10. Кузнецова В.Д., Азева Л.Н., Ренов С.Г., Агафонова Г.В. О случаях заболевания токсокарозом на Свердловской железной дороге // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – №1. – С. 5253.

11. Курносова О.П. Паразитарные заболевания домашних собак и кошек в мегаполисе Москва // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009. – № 4. – С. 31-35.
12. Нигматуллин Ч.М. К теории жизненных циклов паразитов // Современные проблемы паразитологии, зоологии и экологии. – Калининград. – 2004. – С. 96-119.
13. Онищенко Г.Г. О мерах по усилению профилактики паразитарных болезней в России // Медицинская паразитология. – 2003. – № 3. – С. 3–7.
14. Ошевская З.А., Державина Т.Ю., Терина Г.П. Токсокароз в Тульской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 1. – С. 30-33.
15. Романенко Н.А., Падченко И.К., Чебышев Н.В. Санитарная паразитология – М.: «Медицина», 2000. – С. 319.
16. Сергиев В.П. Регистрируемая и истинная распространенность паразитарных болезней // Мед. паразитол. – 1992. – №2. – С.3–5.
17. Сергиев В.П., Романенко Н.А., Лебедев М.Н. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 2003. – С.599-615.
18. Скрябин К.И., Шульц Р.С. Основы общей гельминтологии. – М., 1940. – 440 с.
19. Софьин В.С., Завьялов А.И., Карокотин А.А. Эпидемиологические аспекты токсокарозной инвазии в Саратовской области // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2013. – №4(12). – С. 19-21.
20. Холодняк Г.Е. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и новые подходы к терапии токсокароза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 22 с.
21. Buijs J. Toxocara infection and airway function an experimental and epidemiological study. Utrecht. – 1993. – 190 p.
22. Fok E., Rozgomyi F. Epidemiology and public health, consequence human
23. Toxocariasis as frequently occurring urban zoonosis // Ory. Hetill. 1999. – V.140(27). – P 1513.
24. Guerglio B., de-Gentile, Uguyen J et al., Epidemiologic approach to human toxocaris in western France // Parasitol.Res. – 1994. V. 80(6). – P. 6-7.
25. Jamison D.T., Mosley W.H., Measham A.R., Bobadilla J. – L Disease control priorities in developing countries. – Oxford: Oxford University Press, 1993. – 746 p.
26. Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.E.J. Risk factors for human disease emergence // Philosophical Transactions of the Royal Society. – 2001. – V.356. – P. 983-989.
27. WHO, 1996. Fighting disease, fostering development: The World Health Report. – Geneva: WHO, 1996. – 137 p.