

**ЛИМФОИДНАЯ СИСТЕМА – ЦИРКАДИАННАЯ ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ДЕСИНХРОНОЗ****Валерий Алексеевич ТРУФАКИН<sup>1</sup>, Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА<sup>2</sup>,  
Светлана Викторовна МИЧУРИНА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБУ НИИ физиологии СО РАМН  
630711 Новосибирск, ул. Тимакова, 4<sup>2</sup>ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН  
630711 Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Дана характеристика лимфатического региона печени и клеток лимфоидных органов при круглосуточном освещении. В лимфатическом регионе печени в этих условиях отмечены застойные явления, нарушения гемо- и лимфоциркуляции, деструктивные явления в клетках регионарных лимфоузлов. В тимусе и соматических (паховых) лимфоузлах нарушаются суточные ритмы клеточного состава, активности окислительно-восстановительных ферментов, в лимфоцитах крови и лимфатических узлов меняется соотношение эу- и гетерохроматина. Эти изменения ассоциированы со снижением гуморального иммунного ответа. Сделано заключение, что нарушение светового режима через рассогласование деятельности эндокринных желез приводит к расстройствам регуляции лимфоидной системы. Как следствие, развиваются нарушения лимфоциркуляции, лимфодренажа, иммунные дисфункции, дисбаланс клеточного состава лимфатических регионов организма, в том числе и лимфатического региона печени.

**Ключевые слова:** лимфоидная система, суточные ритмы, лимфоцит, печень, дегидрогеназы, хроматин.

Ритмичность функционирования – фундаментальное свойство всех живых систем, играющее важнейшую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности. На основании биологических ритмов строятся периодические программы, обеспечивающие необходимый порядок протекания биопроцессов, оптимальный уровень функционирования организма в каждый данный момент времени [1, 2], реализуются адаптивные реакции и т. д. В течение последних лет наши взгляды на временную организацию лимфоидной системы претерпели определенную эволюцию. Стало ясно, что регистрация биоритмов ее отдельных параметров не может дать полной информации о значимости фактора времени для обеспечения нормального функционирования системы как целостного комплекса. Еще в 1984 г. был введен термин «внутренняя временная упорядоченность», которая является комплексом биологических ритмов различных органов и систем организма, определенным образом синхронизированных между собой [3]. Нашими исследованиями установлено существование структурно-временной организации

лимфоидной и иммунной систем [1, 4], представленной биоритмами процессов пролиферации, дифференцировки, миграции, метаболизма и апоптоза их клеточных элементов, дренажных функций лимфатического аппарата, состоящих в определенных фазовых взаимоотношениях между собой и находящихся под контролем эндокринной и нервной систем. Однако до настоящего времени нет четкого ответа на вопрос, какова роль этой «временной упорядоченности» для обеспечения оптимального функционирования системы и что происходит при ее разрушении. Временная организация живых систем, в том числе и лимфоидной, является эндогенной и генетически обусловленной, но, тем не менее, стабилизируется под действием периодических факторов внешней среды – синхронизаторов, или «времяздателей». Известно, что световой режим – один из самых сильных синхронизаторов суточных биологических ритмов у млекопитающих. Его нарушение вызывает состояние десинхроноза и искажение периодической программы [3, 5]. Это расценивается как значительный стрессовый фактор, который может

*Труфакин В.А.* – д.м.н., проф., академик РАМН, директор, e-mail: [trufakin@physiol.ru](mailto:trufakin@physiol.ru)  
*Шурлыгина А.В.* – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: [anna\\_v\\_s@mail.ru](mailto:anna_v_s@mail.ru)  
*Мичурина С.В.* – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: [ad\\_belkin@mail.ru](mailto:ad_belkin@mail.ru)

привести к развитию той или иной патологии, особенно если к ней есть предрасположенность или адаптационные возможности организма ослаблены [6].

В этих условиях значительная нагрузка ложится на протективные системы организма, важнейшей из которых является лимфоидная система, в которой можно выделить несколько уровней. Первый – лимфатический регион, который охватывает регионарный лимфатический аппарат органа (части тела) и бассейн его лимфосбора [7]. Сюда входят корни лимфатической системы, лимфатические капилляры, сосуды, регионарные лимфатические узлы, лимфоидные (иммунокомпетентные) клетки, находящиеся в интерстиции органа, а также образующие паренхиму регионарных лимфоузлов. Второй – центральное звено, общее с иммунной системой, поставляет клетки в лимфатические регионы разных органов. Из сказанного становится ясно, что лимфатическая и иммунная системы работают как единое целое, причем областью их «пересечения» является пул клеточных элементов. В более ранних работах нами было показано существование суточной ритмичности структурно-функциональных параметров иммунной и лимфатической систем, нарушение этой ритмичности при различных дестабилизирующих ситуациях [1], в том числе и при изменении светового режима. Однако до сих пор практически нет данных о комплексной реакции всех уровней лимфоидной/лимфатической системы на воздействия, вызывающие дезорганизацию суточных биоритмов (десинхроноз). По нашему мнению, только такой интегральный подход может дать более или менее определенный ответ на вопрос о значимости структурно-временной организации лимфоидной системы для обеспечения ее нормального функционирования и для состояния общей резистентности организма.

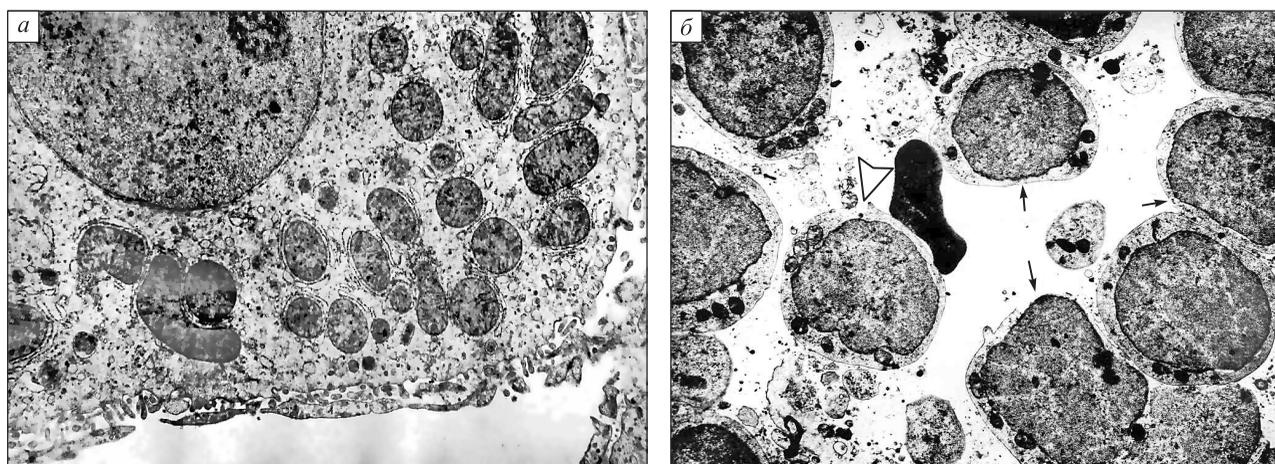
**Характеристика лимфатического региона печени при круглосуточном освещении.** Биоритмологическую организацию лимфатического региона в физиологических условиях и при десинхронозе целесообразно рассмотреть на примере лимфатического региона печени. Печень является основным органом детоксикации, своего рода гомеостатической системой, на которую ложится значительная нагрузка при действии неблагоприятных факторов внешней среды, к каковым относится десинхроноз. Печень работает в строго определенном ритме, который регулируется генами, контролирующими циркадианную ритмичность и экспрессирую-

щимися в клетках печени – *Clock, Bmal1, Cry1, Cry2, Per1, Per2, Per3* [8–10].

Нами установлено наличие суточных вариаций размеров ядер гепатоцитов, ядерно-цитоплазматического отношения, размеров коркового и мозгового вещества печеночных лимфатических узлов у мышей линии (СВА × С57ВL)F1, которые подвергаются значительным изменениям при содержании животных в условиях круглосуточного освещения [11]. Это свидетельствует о развитии внутреннего десинхроноза в системе паренхиматозных структур органа, гемоциркуляции и элементов лимфатической системы. В печени крыс при круглосуточном освещении выявлены изменения со стороны как клеточного, так и циркуляторного компартмента [12]. На плазмалеммах отдельных гепатоцитов образуются гипоксические пузыри. В цитоплазме гепатоцитов каналы гранулярной эндоплазматической сети расширены, наблюдается утрата части рибосом. В митохондриях отмечена дезорганизация крист, неравномерность плотности матрикса, что указывает на нарушение энергообеспечения клеток печени. В ядрах гепатоцитов исчезает гетерохроматин, эухроматин приобретает глыбчатую структуру, появляются мелкие осмиофильные включения. Ядрышки теряют гранулярный компонент, что свидетельствует о снижении наработки прерибосом. Все это можно расценивать как нарушение белоксинтетической функции гепатоцитов, их энергообеспечения и состояние гипоксии (рис. 1, а).

Отмечены застойные явления в междольковых артериях, венах и желчных протоках, расширение лимфатических пространств Малла, что свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой несосудистой микроциркуляции. В расширенных прелимфатиках и лимфатических сосудах печени наблюдается значительное число лимфоцитов и макрофагов. Вокруг кровеносных и лимфатических сосудов образуются периваскулярные инфильтраты. Это может быть проявлением воспалительной реакции в условиях деструкции гепатоцитов. В печеночных дольках выявлено достоверное увеличение площади кровеносных синусоидных капилляров, расширение их просветов с разрушением части эндотелиальных клеток, что свидетельствует о нарушении гематолимфатического барьера печени [12–14].

Увеличение показателей объемной плотности кровеносных синусоидных капилляров печени сопровождается синхронным увеличением суммарной объемной плотности синусной системы регионарных лимфатических узлов. В них



**Рис. 1.** а – ультраструктурные изменения в гепатоцитах при воздействии круглосуточного освещения: уплотненный матрикс митохондрий, каналы гранулярной эндоплазматической сети расширены, наблюдается утрата части рибосом, ув.  $\times 5000$ ; б – ультраструктурные изменения клеток регионарного лимфатического узла печени у крыс в условиях круглосуточного освещения (дефекты плазмалемм лимфоидных клеток, наличие эритроцитов), ув.  $\times 6600$

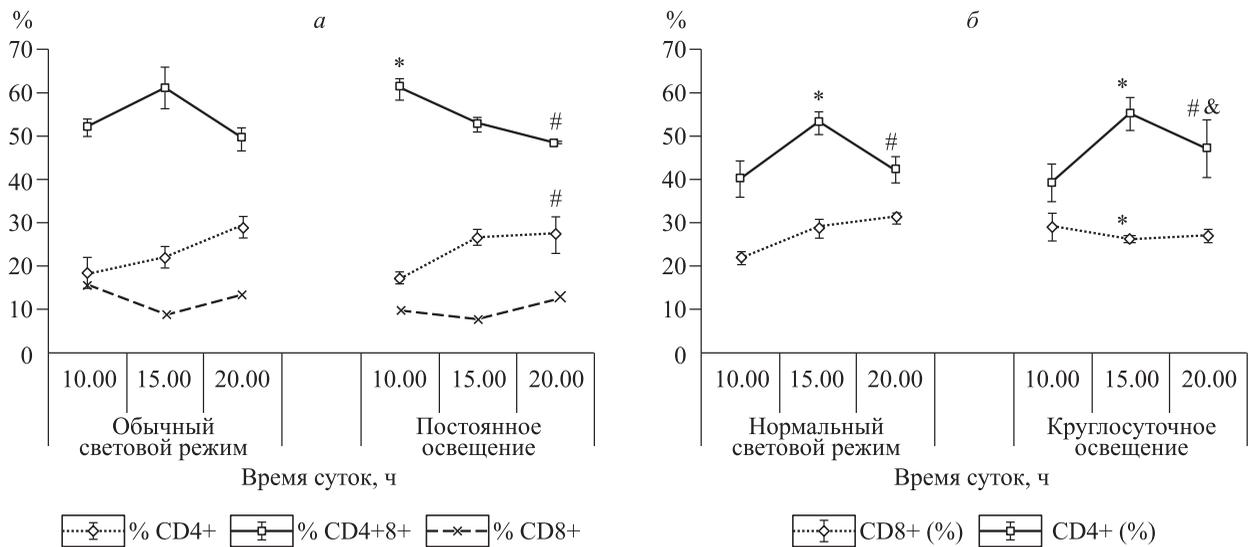
происходит усиленное образование вторичных фолликулов с увеличением площади герминативных центров. В мозговом веществе выявляется достоверное возрастание мозговых тяжей, переполненных плазматическими клетками. В печеночных лимфатических узлах выявляются сквозные дефекты плазмалемм лимфоцитов, некротический детрит разрушенных клеток в пограничной области между тимусзависимой зоной и мозговым веществом, эритроциты, эозинофилы (рис. 1, б) [15].

Таким образом, при круглосуточном освещении происходит нарушение гемо- и лимфоциркуляции в лимфатическом регионе печени, сопровождающееся изменением состояния корней лимфатической системы, что приводит к нарушению гематолимфатического барьера, белоксинтетического и энергетического аппарата клеток, энергообеспечения клеток, к развитию гистотоксической гипоксии, ухудшению дренажа желчи и, в ряде случаев, гибели клеток. Приведенные данные свидетельствуют о том, что внутренний десинхроноз, возникающий в этих условиях, влияет на все звенья лимфатического региона печени, приводя к нарушению его дренажно-детоксикационного и клеточного компартмента.

**Влияние круглосуточного освещения на морфофункциональные характеристики клеток лимфоидных органов.** Циркадианные ритмы имеют чрезвычайную значимость и в регуляции функций клеточного звена лимфоидной системы [16]. На протяжении суток закономерно и циклично меняются метаболический статус, субпопуляционный состав клеточных элементов

центральных и периферических лимфоидных органов, пролиферация лимфоидных клеток и продукция ими цитокинов [1, 17]. Нарушение ритма чередования света и темноты оказывает десинхронизирующее действие на суточные биоритмы центральных и периферических лимфоидных органов и на иммунные функции [1, 11, 18]. Круглосуточное освещение вызвало определенные изменения клеточного состава центральных и периферических органов лимфоидной системы. Выявлено увеличение количества клеток в тимусе. В печеночном лимфоузле повысился процент малых лимфоцитов и снизился процент бластов, что позволяет предположить снижение интенсивности процессов пролиферации клеток либо увеличение скорости клеточной дифференцировки, связанной с активизацией иммунных реакций в ответ на антигенную стимуляцию продуктами клеточного распада, поступающими из печени и образующимися непосредственно в самих лимфоузлах [12].

У мышей круглосуточное освещение приводит к изменению суточных вариаций субпопуляционного состава клеток лимфоидных органов – тимуса и паховых лимфатических узлов (рис. 2, а). В тимусе наблюдается повышение относительного содержания малодифференцированных дубльпозитивных клеток ( $CD4^+8^+$ ) в утреннее время суток и изменяется характер суточных вариаций количества всех исследованных субпопуляций, что может свидетельствовать о нарушении процессов центральной дифференцировки Т-лимфоцитов (см. рис. 2, а). В паховых лимфатических узлах наряду с изменением характера суточных вариаций суб-



**Рис. 2.** а – суточные колебания субпопуляционного состава лимфоцитов тимуса мышей при нормальном и постоянном освещении (среднее  $M \pm$  стандартная ошибка SE). \* – достоверные отличия от группы с обычным световым режимом (здесь и в таблице), # – достоверные отличия от значений в 10.00 ч, + – достоверные отличия от значений в 15.00 ч; б – суточные колебания клеточного состава паховых лимфоузлов мышей при нормальном и круглосуточном режиме освещения ( $M \pm SE$ ). \* – достоверное отличие от значения в 10.00 ч; # – достоверное отличие от значения в 15.00 ч; & – достоверное отличие от значения контрольной группы ( $p < 0,05$ )

популяционного состава клеток повышалось процентное содержание  $CD4^+$ -лимфоцитов в вечернее время суток (см. рис. 2, б). Таким образом, нарушение светового режима приводит к изменению циркадианной организации клеточной пролиферации, дифференцировки и миграции в лимфоидной системе [19]. Возможно, это связано с ослаблением иммунорегулирующего влияния мелатонина, продукция которого в эпифизе резко снижается при круглосуточном освещении [20, 21].

Известно, что функциональная активность лимфоцитов определяется интенсивностью протекающих в них окислительно-восстановительных процессов. Активность окислительно-восстановительных ферментов, участвующих в процессах дыхания и энергообеспечения, дает возможность судить о функциональном состоянии клетки при физиологических и патологических процессах [22].

Выявлено, что в утреннее время суток в лимфоцитах крови крыс на более высоком уровне находится активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Это свидетельствует о преобладании анаэробного гликолиза в энергообеспечении иммунокомпетентных клеток. Данный путь ресинтеза АТФ характерен для клеток, коммитированных к делению [23], что совпадает с литературными сведениями о том, что в утреннее время в иммунной системе лабораторных грызунов преобладают процессы клеточной пролиферации [1].

Круглосуточное освещение оказало стимулирующее влияние на активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови крыс с одновременным снижением активности ЛДГ.

Изучение суточных вариаций ферментативного спектра лимфоцитов крови показало, что у интактных крыс существуют значимые суточные вариации активности СДГ и НАДФ-диафоразы, которые имели противоположный характер, что соответствует взаимоотношениям данных ферментов в цикле Кребса. При круглосуточном освещении появляются достоверные суточные изменения активности ЛДГ с максимальным значением в утренние часы и минимальным – в вечерние. При этом утром активность ЛДГ становится выше контроля, а НАДФ-диафоразы – ниже, днем снижена активность НАДФ-диафоразы, а вечером – ЛДГ (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в периферических лимфоцитах при воздействии круглосуточного освещения меняется суточная динамика соотношения аэробных процессов и анаэробного пути энергопродукции. Так, в утреннее время суток активируется гликолиз, вероятно, в связи с необходимостью метаболического обеспечения пролиферации лимфоцитов, максимум которой приходится на эту фазу суточного цикла. Подъем активности ЛДГ выше контрольных цифр можно объяснить снижением активности НАДФ-диафоразы, которая является одним из ключевых фермен-

тов цикла Кребса. В условиях недостаточности аэробного ресинтеза АТФ гликолитические процессы могут брать на себя компенсаторную функцию в энергообеспечении клетки. В дневное время снижается активность обоих ферментов, что можно рассматривать как проявление напряженности в энергетическом метаболизме лимфоцитов и ограничения его резервных возможностей. В это же время наблюдается достоверный подъем активности СДГ (в отличие от контроля, где регистрировалась лишь тенденция к этому). Возможно, данный фермент берет на себя определенную компенсаторную функцию, обеспечивая тканевое дыхание в условиях подавления других ферментных путей. Снижение активности ЛДГ в данной ситуации можно рассматривать как ограничение резервных возможностей окислительно-восстановительного метаболизма лимфоидных клеток [24]. К вечеру восстанавливается до контрольного уровня активность ферментов окислительного фосфорилирования, но еще больше снижается активность ЛДГ, что свидетельствует о дальнейшем уменьшении степени выраженности резервных путей энергообеспечения. Данный характер метаболической реакции лимфоцитов крови на круглосуточное освещение, в общем, можно рассматривать как проявление гипоксического состояния клеток лимфоидной системы, что согласуется с приведенными выше данными о развитии гипоксических изменений в клетках печени и ее лимфатического региона.

Выявлено, что у животных, находившихся в условиях круглосуточного освещения, изменяется структура ядерного хроматина лимфоцитов крови и брыжеечных лимфатических узлов (см. таблицу), причем наиболее выраженные изменения были отмечены для лимфоцитов крови.

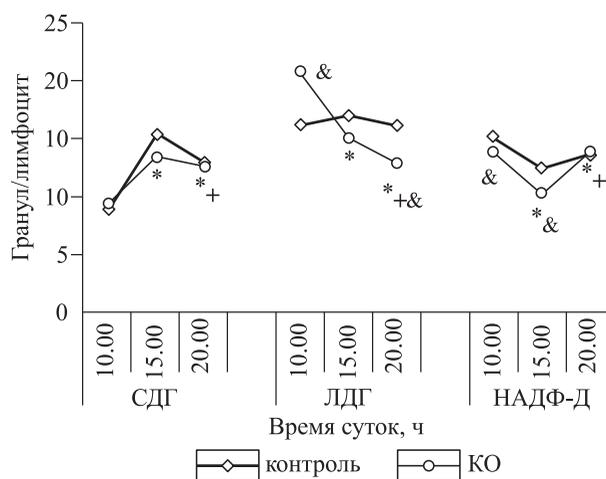


Рис. 3. Суточные вариации активности дегидрогеназ лимфоцитов крови крыс при нормальном световом режиме и круглосуточном освещении. \* – достоверные отличия от значения в 10.00 ч; + – достоверные отличия от значения в 15.00 ч; & – достоверные отличия от контроля

В их ядрах увеличивались периметр и площадь структур, занимаемых как конденсированным, так и деконденсированным хроматином, а также возрастала общая площадь ядер при сохранении интегральной оптической плотности на уровне контрольных животных. Это можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на поддержание оптимальных ядерно-цитоплазматических взаимоотношений [25]. С другой стороны, поскольку круглосуточное освещение является значительным стрессом для животных, можно предположить, что увеличение ядер лимфоцитов крови является следствием стрессового повышения продукции глюкокортикоидов [26]. В ядрах клеток лимфатических узлов при круглосуточном освещении уменьшились площадь, занимаемая

Таблица

Денситогеометрические характеристики ядерного хроматина лимфоцитов крови и брыжеечных лимфоузлов мышей при нормальном световом режиме и круглосуточном освещении ( $M \pm SE$ )

Показатель	Нормальный световой режим	Круглосуточное освещение
<b>Лимфоциты крови</b>		
Периметр деконденсированного хроматина, мкм	17,638 ± 0,272	19,520 ± 0,599 *
Периметр конденсированного хроматина, мкм	13,325 ± 0,248	15,030 ± 0,319 *
Площадь распределения деконденсированного хроматина, мкм <sup>2</sup>	9,428 ± 0,245	11,275 ± 0,579 *
Площадь распределения конденсированного хроматина, мкм <sup>2</sup>	9,553 ± 0,245	11,682 ± 1,010 *
Общая площадь распределения хроматина, мкм <sup>2</sup>	18,978 ± 0,383	21,036 ± 0,372 *
Интегральная оптическая плотность хроматина, усл. ед.	7,910 ± 0,383	8,715 ± 0,383
<b>Лимфоциты брыжеечных лимфоузлов</b>		
Площадь распределения деконденсированного хроматина, мкм <sup>2</sup>	14,662 ± 0,990	12,475 ± 0,356*
Интегральная оптическая плотность деконденсированного хроматина, усл. ед.	2,400 ± 0,175	1,970 ± 0,030*

деконденсированным хроматином, и количество деконденсированного хроматина, что может свидетельствовать о компактизации хроматина. Однако, по-видимому, этот процесс не связан ни с апоптозом, ни с продвижением клеток по пролиферативному циклу, так как не меняется общее количество ДНК. Возможно, уменьшение доли эухроматина в ядрах клеток лимфатических узлов свидетельствует о снижении транскрипционной активности и синтетических процессов с участием ДНК.

Таким образом, нарушение светового режима отражается на состоянии ядерного аппарата клеток иммунной системы, что может приводить к снижению их функциональной активности.

Можно сделать заключение, что лимфоидная система в условиях нарушенного светового режима реагирует как единый комплекс, причем недостаточность и рассогласование во времени энергетических процессов в ее клеточных элементах и тканевых структурах служит типичным проявлением этой реакции.

С другой стороны, изменение ферментного спектра лимфоцитов при круглосуточном освещении может свидетельствовать о десинхронизации суточных ритмов клеточной пролиферации и дифференцировки в лимфоидной системе, приводящей к нарушению субпопуляционного состава лимфоцитов в центральных и периферических лимфоидных органах. Это предположение базируется на сведениях о том, что энергообеспечение процессов клеточного деления и созревания идет по разным метаболическим путям [23, 27].

Изменения суточной динамики клеточного состава, ферментного спектра, структуры ядерного хроматина лимфоцитов лимфоидных органов и крови при круглосуточном освещении сочетались с супрессией гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген – эритроциты барана, что свидетельствует о снижении функций иммунитета на системном уровне [12].

Круглосуточное освещение животных в течение 14 дней вызывает состояние десинхронизации во всех компонентах лимфоидной системы – лимфатическом регионе, центральных и периферических лимфоидных органах и крови. Его структурный след проявляется в печени и ее регионарных лимфатических узлах, а также в характеристиках иммунокомпетентных клеток (клеточный состав органов иммунной системы, активность ферментов энергетического метаболизма лимфоцитов крови) и в функциональной активности иммунной системы (снижение гуморального иммунного ответа на тимус-зависимый антиген). Это свидетельствует о том,

что ритм чередования света и темноты является значимым фактором в поддержании структурно-временной организации лимфоидной системы. Синхронизирующее влияние суточного режима освещенности на иммунную систему и лимфатический регион печени, по-видимому, в основном опосредуется мелатонином – эпифизарным гормоном, продукция которого имеет четкий суточный ритм и приурочена к темному времени суток [28]. Показано, что постоянное освещение драматично подавляет синтез мелатонина, так что данную модельную ситуацию можно рассматривать как функциональную эпифизэктомия [29]. Освещение в ночное время суток приводит к рассогласованию суточных ритмов мелатонина, кортикостероидов, тиреотропного и тиреоидных гормонов [13, 30], а также к нарушению ритмов экспрессии «часовых» генов в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, эпифизе и надпочечниках, что можно рассматривать как проявление десинхроноза в нейроэндокринной системе, реализующееся на уровне генетического аппарата клеток [31].

Можно сделать заключение, что нарушение светового режима через рассогласование деятельности эндокринных желез приводит к расстройствам регуляции лимфоидной системы. Как следствие, развиваются нарушения лимфоциркуляции, лимфодренажа, иммунные дисфункции, дисбаланс клеточного состава лимфатических регионов организма, в том числе и лимфатического региона печени.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Летыгин А.Ю., Шурлыгина А.В. Циркадные биоритмы иммунной системы. Новосибирск, 1992. 208 с.  
*Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Letyagin A.Yu., Shurlygina A.V. Circadian biorhythm of immune systems. Novosibirsk, 1992. 208 p.*
2. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Литвиненко Г.И., Дергачёва Т.И. Структурно-временная организация иммунной системы // Бюл. СО РАМН. 1997. (2). 36–41.  
*Trufakin V.A., Shurlygina A.V., Litvinenko G.I., Dergacheva T.I. Structural-temporary organization of immune system // Byul. SO RAMN. 1997. (2). 36–41.*
3. Биологические ритмы / Ред. Ю. Ашофф. М.: Мир, 1984. 414 с.  
*Biological rhythms / Ed. Yu. Aschoff. M.: Mir, 1984. 414 p.*
4. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы // Иммунология. 2002. (1). 4–8.  
*Trufakin V.A., Shurlygina A.V. Problems of immune system histophysiology // Immunologiya. 2002. (1). 4–8.*

5. Хронобиология и хрономедицина. Руководство / *Ред. Ф.И. Комаров*. М., 1989. 400 с.
- Chronobiology and chronomedicine / *Ed. F.I. Komarov*. M., 1989. 400 p.
6. *Borugian M.J., Gallagher R.P., Friesen M.C. et al.* Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers // *J. Occup. Environ. Med.* 2005. 47. (12). 1268–1275.
7. *Бородин Ю.И.* Лимфатический регион и регионарная лимфодетоксикация // *Хирургия, морфология, лимфология*. Бишкек, 2004. 1. (2). 5–6.
- Borodin Yu.I.* Lymphatic region and regional lymphodetoxication // *Surgery, morphology, lymphology*. Bishkek, 2004. 1. (2). 5–6.
8. *Balsalobre A., Brown S.A., Marcacci L. et al.* Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling // *Science*. 2000. 289. (5488). 2344–2347.
9. *Doi R., Oishi K., Ishida N.* CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of *Gys2* // *J. Biol. Chem.* 2010. 285 (29). 22114–22121.
10. *Zhang E.E., Liu Y., Dentin R. et al.* Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis // *Nat. Med.* 2010. 16. (10). 1152–1156.
11. *Шурлыгина А.В., Мичурина С.В., Верbitsкая Л.В. и др.* Влияние экспериментального десинхроноза на иммунотоксичность бенз(а)пирена у мышей (CBA x C57BL) F1 // *Бюл. экспер. биол. мед.* 2005. 139. (2). 223–227.
- Shurlygina A.V., Michurina S.V., Verbitskaja L.V. et al.* Effect of experimental desynchronization on immunotoxicity of benz(a)pyrene in (CBAxС57Bl)F1 mice // *Byul. eksper. biol. med.* 2005. 139. (2). 223–227.
12. *Мичурина С.В., Шурлыгина А.В., Белкин А. Д. и др.* Изменения печени и некоторых параметров иммунной системы животных в условиях круглосуточного освещения // *Морфология*. 2005. 128. (4). 65–69.
- Michurina S.V., Shurlygina A.V., Belkin A.D. et al.* Changes of a liver and some parameters of animal immune system in conditions of round-the-clock illumination // *Morphologiya*. 2005. 128. (4). 65–69.
13. *Мичурина С.В., Бородин Ю.И., Белкин А. Д. и др.* Морфология лимфатического региона печени и содержание гормонов щитовидной железы при отдельных и сочетанных воздействиях светового десинхроноза и бенз(а)пирена // *Вестн. лимфол.* 2008. (2). 29.
- Michurina S.V., Borodin Yu.I., Belkin A.D. et al.* Morphology of a liver lymphatic region and thyroid hormones contents at separate and combined influences of light desynchronization and benz[a]pyrene // *Vestn. limfol.* 2008. (2). 29.
14. *Мичурина С.В., Бородин Ю.И., Иценко И. Ю. и др.* Лимфатический регион печени крыс Вистар в условиях сочетанного влияния алкогольной интоксикации и круглосуточного освещения // *Бюл. СО РАМН*. 2008. (5). 44–49.
- Michurina S.V., Borodin Yu.I., Ischenko I.Yu. et al.* Lymphatic liver region of Wistar rats exposed to alcoholic intoxication combined with twenty-four-hour illumination // *Byul. SO RAMN*. 2008. (5). 44–49.
15. *Мичурина С.В., Битхаева М.В., Шантурова Т.В., Белкин А.Д.* Морфологическое исследование микрорайона печени и регионарных лимфатических узлов крыс Вистар в условиях влияния магнитного поля // *Лимфология*. Узбекистан. 2009. (1–2). 27–28.
- Michurina S.V., Bitchaeva M.V., Shanturova T.V., Belkin A.D.* Morphological research of liver microarea and regional lymph nodes Wistar rats in conditions of influence of a magnetic field // *Limfologiya*. Uzbekistan. 2009. (1–2). 27–28.
16. *Труфакин В.А., Шурлыгина А.В.* Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина // *Вестн. РАМН*. 2006. (9–10). 121–127.
- Trufakin V.A., Shurlygina A.V.* The problems of the central regulation of immune system biorhythms: the role of exogenous and endogenous melatonin // *Vestn. RAMN*. 2006. (9–10). 121–127.
17. *Ковшик И.Г.* Суточные вариации морфофункциональных параметров лимфоцитов у мышей в норме и после введения интерлейкина-2: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
- Kovshik I.G.* Daily variations of lymphocyte morphofunctional parameters at normal mice and after introduction of interleukin-2 : abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2005.
18. *Depres-Brummer P., Bourin P., Pages N. et al.* Persistent T-lymphocyte rhythms despite suppressed circadian clock outputs in rats // *Am. J. Physiol.* 1997. 273. (6, Pt. 2). 1891–1899.
19. *Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Верbitsкая Л.В. и др.* Суточная динамика клеточного состава тимуса и лимфатических узлов мышей в норме, при постоянном освещении и при введении мелатонина // *Бюл. экспер. биол. мед.* 2005. 140. (2). 213–216.
- Litvinenko G.I., Shurlygina A.V., Verbitskaya L.V. et al.* Circadian dynamics of cell composition of the thymus and lymph nodes in mice normally, under conditions of permanent illumination, and after melatonin injection // *Byul. eksper. biol. med.* 2005. 140. (2). 213–216.
20. *Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К.* Суточные ритмы в клинике внутренних болезней // *Клин. мед.* 2005. 83. (8). 8–12.
- Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaja N.K.* Diurnal rhythms in internal medicine // *Klin. med.* 2005. 83. (8). 8–12.
21. *Yu H.S., Reiter R.J.* Melatonin. Biosynthesis, physiological effects and clinical applications. Boca Raton: CRC Press, 1992. 560 p.

22. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунных нарушений у детей с заболеваниями органов дыхания. Новосибирск, 2001. 108 с.

*Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Manchuk V.T.* Metabolic aspects of immune disruption at children with respiratory organs diseases. Novosibirsk, 2001. 108 p.

23. Polgar P.R., Foster J.M., Cooperband S.R. Glycolysis as an energy source for stimulation of lymphocytes by phytohemagglutinin // *Exp. Cell. Res.* 1968. 49. 231–237.

24. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // *Бюл. экспер. биол. мед.* 1997. 124. (9). 244–254.

*Lukyanova L.D.* Bioenergetic hypoxia: concept, mechanisms and ways of correction // *Byul. eksper. biol. med.* 1997. 124. (9). 244–254.

25. Оганджян Э.Е., Погосян А.С., Саакян Д.Г. и др. Клиническая апробация метода биоиндикации малых уровней радиации денсито-геометрическим параметрам лимфоцитов периферической крови // *Мед. радиол.* 1991. 36. 21–23.

*Ogandzhanyan E.E., Pogosyan A.S., Saakyan D.G. et al.* Clinical approbation of a method of bioindication of small levels of radiation to densitometric parameters of blood lymphocytes // *Med. radiol.* 1991. 36. 21–23.

26. Торбек В.Э. Влияние нейроэндокринных и иммунологических факторов на развитие лимфо-

идных органов и морфофункциональное состояние лимфоцитов в эмбриогенезе : автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1986.

*Torbek V.E.* Influence of the neuroendocrine and immunological factors on the lymphoid organs development and lymphocytes morphofunctional condition in embryogenesis : abstract of thesis ... doctor of medical sciences. M., 1986.

27. Roberts P.J., Cross A.R., Jones O.T.G., Segal A.W. Development of cytochrome B and an active oxydase system in association with maturation of human promyelocytic (HC-60) cell line // *J. Cell. Biol.* 1982. 95. 720–726.

28. Arendt J. Human responses to light and melatonin // *Adv. Pineal Res.* 1994. 8. 439–441.

29. Stevens R.G. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer // *Cancer Causes Control.* 2006. 17. 501–507.

30. Palinkas L.A., Reedy K.R., Shepanek M. et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of thyroxine and triiodothyronine and short-term exposure to bright light in prevention of decrements in cognitive performance and mood during prolonged Antarctic residence // *Clin. Endocrinol.* 2010. 72. (4). 543–550.

31. Rahman S.A., Kollara A., Brown T.J., Casper R.F. Selectively filtering short wavelengths attenuates the disruptive effects of nocturnal light on endocrine and molecular circadian phase markers in rats // *Endocrinology.* 2008. 149. (12). 6125–6135.

## LYMPHOID SYSTEM – CIRCADIAN TEMPORARY ORGANIZATION AND DESYNCHRONOSIS

Valeriy Alekseevich TRUFAKIN<sup>1</sup>, Anna Veniaminovna SHURLYGINA<sup>2</sup>,  
Svetlana Viktorovna MICHURINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology SB RAMS*  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

<sup>2</sup>*Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS*  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

The characteristic of liver lymphatic region and lymphoid organs cells has been given at round-the-clock illumination. The stagnant phenomena, disorders of haemo- and lymphocirculation and destruction of cells of regional lymph nodes have been revealed in liver lymphatic region at these conditions. In the thymus, somatic lymphatic nodes and blood the daily rhythms of the cell content and dehydrogenase activity have been broken, in the blood and lymph node lymphocytes the ratio eu- and heterochromatin varies. These changes are associated with decrease of humoral immune response. It has been concluded that the disruption of the light mode through the mismatch of hormonal activity results in disarrangement of lymphoid system regulation. As a consequence, the diseases of lymph circulation, immune function, cell structure of lymphatic regions including liver lymphatic region are developed.

**Key words:** lymphoid system, daily rhythms, lymphocyte, liver, dehydrogenases, chromatin.

*Trufakin V.A.* – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, director,  
e-mail: [trufakin@physiol.ru](mailto:trufakin@physiol.ru)

*Shurlygina A.V.* – doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: [anna\\_v\\_s@mail.ru](mailto:anna_v_s@mail.ru)

*Michurina S.V.* – doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: [ad\\_belkin@mail.ru](mailto:ad_belkin@mail.ru)

## ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ: ОТ ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ К ЭКОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ СЕВЕРА ДО МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

Вера Георгиевна СЕЛЯТИЦКАЯ

*ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Показана роль глюкокортикоидных гормонов в процессах адаптации организма к действию экологических факторов Севера. Обосновано предположение об их дизадаптивной роли в формировании метаболических нарушений при длительном действии стресс-факторов. Обсуждаются вопросы участия глюкокортикоидных гормонов в развитии диабета.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидные гормоны, надпочечники, стресс, адаптация, диабет.

В стресс-реакции организма на острое действие каких-либо сильных раздражителей, а также в процессах адаптации к длительному действию внешних факторов глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) принадлежит ключевая роль. Это обусловлено их влиянием на энергетический обмен, ингибированием синтеза белков в соединительной ткани и мышцах, усилением синтеза ферментов обмена аминокислот и глюконеогенеза в печени, стимуляцией липолиза. Они участвуют в регуляции активности иммунной системы и в торможении половой функции, поддерживают перmissive взаимоотношения с гормонами и медиаторами, также оказывающими влияние на процессы метаболизма в организме. Основываясь на представлении о том, что мобилизация ГКГ является обязательным компонентом любой приспособительной реакции организма, при изучении процессов адаптации человека в условиях Сибири и Крайнего Севера в Институте клинической и экспериментальной медицины в 70–90-е годы XX века проведены комплексные исследования состояния эндокринной системы у пришлых и коренных жителей Севера.

В статье В.П. Казначеева, Ю.П. Шорина [1] суммированы результаты изучения глюкокортикоидной функции надпочечников, а также других отделов эндокринной системы, у пришлых жителей Севера в динамике их пребывания в экстремальных условиях среды и у экспериментальных животных, перевезенных в Заполярье самолетом. Было показано, что классическую

картину острого стресса не удавалось выявить уже в первые недели и месяцы после переезда. Уровни исследованных показателей состояния глюкокортикоидной функции надпочечников у вновь прибывших в Заполярье изменялись в зависимости от сезона года, однако амплитуда этих колебаний не выходила за пределы норм для средних широт. Наиболее значимыми и систематически выявляемыми отклонениями в состоянии глюкокортикоидной функции были изменения фазовой структуры циркадных ритмов, которые носили характер внутри- и межсистемных десинхронозов. При этом изменения в эндокринной системе у пришлого населения имели характер многолетнего циклического процесса: в первые 6 месяцев – 3 года проявлялись разнонаправленные сдвиги в уровнях различных гормонов, в последующие 10–15 лет признаки напряжения в эндокринной системе исчезали и выявлялась тенденция к снижению секреции ряда гормонов. Через более продолжительные сроки (свыше 10–15 лет) отмечали новое возрастание секреторной активности надпочечников.

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению глюкокортикоидной функции надпочечников в динамике длительного пребывания животных в условиях умеренного охлаждения (+5 °С), по экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой было показано, что значительное повышение его содержания в моче отмечено только в несколько первых суток действия холода, затем

величина этого показателя нормализовалась. В течение дальнейшего пребывания животных в условиях охлаждения выявлено еще несколько фаз повышения экскреции кортикостерона, что указывало на колебательный характер динамики адаптивного процесса [2] и соответствовало литературным сведениям [3, 4].

Важные результаты были получены при обследовании советских волонтеров и индусов при их переезде в условия Заполярья в ходе проведения совместной международной комплексной советско-индийской программы по изучению медико-экологических аспектов адаптации жителей тропиков в Арктике [5]. У советских волонтеров переезд в Заполярье вызывал умеренную стресс-реакцию со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы, не затрагивая существенно другие гормональные системы, при этом к 50 суткам после переезда активность гипофизарно-надпочечниковой системы нормализовалась. У индусов переезд в Заполярье вызывал выраженную реакцию со стороны разных гормональных систем, и к 50 суткам уровень кортизола в крови хотя и снижался относительно величин этого показателя в первые недели, но оставался повышенным по сравнению с исходной величиной более чем в два раза. На этом фоне содержание тестостерона, которое уменьшалось почти в два раза в начальные сроки пребывания индусов в Заполярье, возрастало до значений, превышающих исходные величины. Полученные результаты позволили высказать предположение о наличии генетически обусловленных программ реагирования нейроэндокринной системы на действие экологических факторов Севера.

Разные типы адаптивных реакций со стороны эндокринной системы могут быть обусловлены не только генетическими механизмами, но и программирующими воздействиями на организм в критические периоды онтогенеза. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что в основе повышенной устойчивости к холоду взрослых животных, подвергавшихся в первые дни жизни кратковременным охлаждениям, лежит стабильная «адаптивная модификация» [6] как центральных, так и периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, гормоны и медиаторы которых участвуют в регуляции процессов физической и химической терморегуляции [7]. Она проявляется на разных уровнях: физиологических показателей целостного организма, функциональных систем, активности отдельных ферментов и лежит, по-видимому, в основе такого явления, как «вегетативный импринтинг»

[8]. В коре надпочечников крыс, подвергавшихся охлаждениям в раннем постнатальном онтогенезе, выявлено изменение путей стероидогенеза в сторону усиления синтеза глюкокортикоидов и снижения синтеза минералокортикоидов и дегидроэпиандростеронсульфата. Содержание кортикостерона в крови у них было в два раза выше по сравнению с интактными крысами, но при этом уровень тестостерона также показывал тенденцию к увеличению. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы сопровождалось у взрослых крыс, подвергавшихся действию холода в раннем постнатальном онтогенезе, возрастанием устойчивости к умеренным и экстремальным охлаждениям, однако при этом у них снижались физическая выносливость и резистентность к гипоксии [9]. По данным Н.А. Агаджаняна и др. [10], именно особенности реакции на гипоксию в значительной мере характеризуют резервные приспособительные возможности организма при действии различных неблагоприятных факторов. Следовательно, можно говорить о том, что перестройка в нейрогормональной системе со стабильной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы была ассоциирована со снижением приспособительных резервов организма.

При изучении приспособительных реакций у человека было показано, что при его переезде на Крайний Север меняется не только синтез ГКГ и их секреция в кровь, но и чувствительность клеток-мишеней к этим гормонам. Так, в работе В.П. Лозового с соавторами [11] было показано, что в динамике пребывания на Крайнем Севере у человека изменяется реакция лимфоидных клеток на ГКГ. Это важный феномен, поскольку воспалительные и иммунные ответы на внешние стимулы могут стать разрушительными при изменении контроля со стороны ГКГ, которые предотвращают чрезмерную активацию защитных механизмов при стрессе и адаптации.

Взаимоотношения эндокринной и лимфоидной систем в динамике адаптивных реакций были изучены также в экспериментальных исследованиях [12]. Показано, что в начале стрессорной реакции высокий уровень ГКГ выступает необходимым условием активации адаптивной перестройки в лимфоидных органах, которая на первом этапе реализуется в виде деструкции лимфоидной ткани. Вторая стадия перестройки лимфоидных органов при долговременной адаптации к действию умеренного по силе стресс-фактора заключается в усилении процессов пролиферации и дифференцировки

сначала В-лимфоцитов, а затем и Т-лимфоцитов. Отличительной чертой этой стадии является то, что процессы пролиферации, дифференцировки, миграции лимфоцитов и вспомогательных нелимфоидных клеток, лежащие в основе функционирования лимфоидных органов, протекают на фоне высоких концентраций ГКГ в крови, в результате чего меняется популяционный состав лимфоидных клеток и начинают преобладать резистентные к ГКГ формы. Третья стадия эндокринно-лимфоидных отношений – это стабилизация на новом уровне функциональной активности как коры надпочечников, так и лимфоидных органов. Следует отметить, что у взрослых крыс, подвергавшихся охлаждению в раннем постнатальном онтогенезе, на фоне стабильно увеличенного в крови уровня ГКГ также отмечены структурные особенности лимфатических узлов, свидетельствующие об их высокой функциональной активности [13].

При долговременной адаптации человека к экологическим условиям Крайнего Севера меняется как функциональное состояние адrenoкортикальной системы, так и взаимоотношения ГКГ с другими гормонами, участвующими в поддержании энергетического обмена в организме, в частности, с инсулином. В работах Л.Е. Панина с сотрудниками [14, 15] было показано, что на Крайнем Севере у человека концентрация ГКГ в крови незначительно выше по сравнению с людьми, проживающими в других более мягких климатических районах страны. Однако при этом было выявлено, что организм использует еще один дополнительный механизм реакции на стресс – снижает содержание инсулина в крови, который играет роль контргормона по отношению к ГКГ. Такой экологически обусловленный транзиторный диабет был назван «диабетом напряжения». Было определено, что гормональные перестройки, лежащие в основе формирования «диабета напряжения», являются основой переключения энергетического обмена в организме человека с углеводного типа на липидный в экстремальных условиях Крайнего Севера. При этом основным источником углеводов, необходимых для мозга и других тканей, становятся процессы глюконеогенеза – образования глюкозы из белков и частично жиров, которые протекают в печени [14, 15].

Таким образом, полученные в ходе исследований процессов адаптации человека на Севере и при их моделировании в экспериментах результаты показали, что изменения синтеза и секреции ГКГ в кровь являются пусковым моментом и одним из механизмов формирования

долговременных приспособительных реакций в организме.

В то же время стало ясным, что стойкие изменения активности и реактивности к стрессу гипоталамо-надпочечниковой системы способны выступать факторами риска развития дизадаптивных и патологических состояний организма. Понимание этого феномена чрезвычайно важно в настоящее время, когда резко ускорившийся темп жизни, неустойчивость социальной и экономической обстановки, широко распространенные информационные нагрузки, метаболические стрессы, обусловленные неадекватным по качеству и количеству принимаемой пищи питанием, дисбалансом витаминов и микроэлементов, вызывают у людей долговременные изменения активности гипоталамо-надпочечниковой системы, соответствующие состоянию хронического стресса. По мнению Л.Е. Панина, выживание в условиях длительного психоэмоционального напряжения невозможно без включения в процесс регуляции не только стероидных гормонов, но и гормонов поджелудочной железы [16]. Однако, как уже было сказано выше, дисбаланс уровней этих гормонов приводит к развитию «диабета напряжения» и переключению углеводного типа обмена на жировой [14, 15]. Отсюда особую актуальность в настоящее время приобретают исследования роли ГКГ в механизмах развития ожирения и сахарного диабета (СД), распространенность которых в развитых странах в XXI веке приобрела характер пандемии.

Основными патогенетическими механизмами СД являются либо недостаточная секреция инсулина (СД типа 1), либо недостаточная физиологическая эффективность этого гормона, обусловленная резистентностью к нему клеток различных органов и тканей (СД типа 2). В то же время известно, что при СД возрастает функциональная активность гипоталамо-надпочечниковой системы, в коре надпочечников усиливается синтез кортикостероидов, в циркуляции повышается содержание контринсулярных ГКГ. Так, в клинических исследованиях при некомпенсированном сахарном диабете наблюдали повышение содержания адrenoкортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, изменение суточного ритма концентрации этого глюкокортикоидного гормона в крови, повышение экскреции свободного кортизола и его метаболитов с мочой [17].

Нами было показано, что при сахарном диабете, вызванном введением аллоксана (способствует гибели  $\beta$ -клеток в результате активации процессов свободнорадикального окисления)

у животных увеличивалась активность стероидогенеза как в пучковой, так и в клубочковой зонах надпочечника, с преимущественным накоплением в надпочечниках и крови высокоактивного глюкокортикоидного гормона кортикостерона. Нарастание содержания в сыворотке крови низкоактивной формы кортикостерона, 11-дегидрокортикостерона, также указывало на повышение образования кортикостерона в надпочечниках. У крыс с аллоксановым диабетом уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови снижался в полтора раза, но при этом содержание глюкозы возрастало более чем в три раза. Результаты позволили сделать вывод о значительном вкладе в тяжесть патологического процесса повышенного синтеза в надпочечниках и секреции в кровь основного физиологически активного контринсулярного гормона – кортикостерона. На это указывало и повышение в два раза в печени крыс с диабетом активности тирозинаминотрансферазы – фермента, участвующего во включении аминокислоты тирозина в глюконеогенез [18]. Следует отметить, что увеличение активности тирозинаминотрансферазы в печени под действием глюкокортикоидов является хорошо изученным примером гормональной индукции активности ферментов.

Подтверждением важной роли ГКГ в патогенезе СД служит такое патологическое состояние, как индуцированный стероидами диабет, представляющий собой вторичное нарушение толерантности к глюкозе, и инсулинорезистентность. Нами было показано, что выраженность инсулинорезистентности прямо связана с длительностью введения крысам глюкокортикоидных гормонов, таких как гидрокортизон и дексаметазон, относящихся к группам ГКГ с короткой и длительной биологической активностью. При долговременном введении гормонов уровень инсулина в крови превышал исходный в три раза [19].

Механизмы нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СД изучены недостаточно. Высказывается мнение, что комплекс возникающих при абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности гормональных, метаболических, осмотических нарушений, особая роль в котором отводится гипергликемии, является метаболическим стрессором, способным вызывать указанные нарушения [17]. При СД типа 1 с инсулиновой недостаточностью уменьшение содержания инсулина и повышение уровня ГКГ в циркуляции, т. е. дисбаланс этих двух основных гормональных систем, участвующих в ре-

гуляции энергетического метаболизма, может приводить к дополнительной активации глюконеогенеза за счет снижения ингибирующего действия инсулина на синтез его ключевых ферментов. Однако вызванная инфузией инсулина гиперинсулинемия, которая, как правило, сопровождается сахарным диабетом типа 2 и ожирением, у здоровых людей также увеличивает секреторную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [20].

Высказывается мнение, что СД типа 2 представляет собой заболевание, в основе которого лежит неадекватная и/или избыточная продукция ГКГ, а инсулинорезистентность, которая в настоящее время рассматривается как ведущее патогенетическое звено СД типа 2, является лишь приспособительной реакцией, предназначенной для усиления и перераспределения потоков энергетических субстратов в клетки [21, 22]. Переходу физиологического (адаптивного) характера инсулинорезистентности в патологический способствуют индивидуальные генетически детерминированные, а также возрастные особенности индивидуума, определяющие способность клеток адекватно усиливать свой метаболизм при повышенных нагрузках.

На изменение активности определенных этапов стероидогенеза при ожирении и СД типа 2 указывают результаты проведенного нами определения кортикостероидного профиля сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [23]. Нарастающее при увеличении тяжести нарушений углеводного обмена снижение содержания 11-дезоксикортизола в крови, отражающее повышение активности 11 $\beta$ -гидроксилазы в корковом веществе надпочечников, может быть звеном одного из патогенетических механизмов развития сахарного диабета типа 2 на фоне ожирения у женщин в климактерическом периоде онтогенеза.

Нами также была исследована активность адренкортикальной системы у экспериментальных животных с ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью, т. е. на модели сахарного диабета типа 2 [24]. Концентрация кортикостерона в крови крыс с ожирением не отличалась от величины этого показателя у животных из контрольной группы, синтез прогестерона и кортикостерона срезами надпочечников крыс с ожирением *in vitro* относительно контрольных животных был снижен, но при добавлении к среде инкубации адренкортикотропного гормона эти различия исчезали. У крыс с ожирением в ответ на введение адренкортикотропного

гормона *in vivo* содержание кортикостерона в крови увеличивалось в 8 раз, а у контрольных животных – только в 4,5 раза. Полученные результаты указывали на повышение чувствительности коры надпочечников крыс с алиментарным ожирением к стимулирующим влияниям со стороны аденокортикотропного гормона.

При изучении вопросов патогенеза СД и разработке подходов к его лечению в последнее время большое внимание уделяют исследованию свойств фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 – основного регулятора действия ГКГ на тканевом уровне. Этот фермент экспрессируется во многих тканях и усиливает действие ГКГ путем превращения неактивной формы гормона (кортизона у человека или 11-дегидрокортикостерона у грызунов) в активный ГКГ (кортизол или кортикостерон соответственно). Тем самым этот фермент способствует развитию метаболического синдрома и СД типа 2, а также модулирует иммунный ответ [25]. Эти свойства фермента послужили веским основанием для разработки подходов к лечению СД типа 2 путем применения его селективных ингибиторов [26, 27].

Другой подход к разработке новых средств лечения СД основан на современных представлениях о том, что в основе действия ГКГ на энергетический метаболизм, их способности регулировать многие функции центральной нервной системы, активность иммунных реакций и воспаления, лежит связывание этих гормонов с глюкокортикоидными рецепторами. При этом регулировать специфичные для разных клеток функции позволяют многие факторы, такие как доступность лиганда, множественные изоформы рецепторов ГКГ, возможность ассоциации с промотором, связывание с кофакторами, удаление рецептора из генной мишени и т. д. [28]. Показано, что блокада глюкокортикоидных рецепторов предотвращает острые эффекты кортизола на метаболизм глюкозы и лейцина у человека [29], снижение числа тучных клеток в тонком кишечнике крыс с аллоксановым диабетом, а также угнетение в них синтеза интерлейкина-3 [30]. С использованием блокады глюкокортикоидных рецепторов исследованы механизмы стресс-индуцируемой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [31], связь ГКГ со стресс-индуцируемыми изменениями температуры тела, гипергликемией и иммуносупрессией [32], становление стресс-реактивности гипоталамо-надпочечниковой системы в раннем постнатальном онтогенезе [33].

В работе [34] авторы показали, что блокада глюкокортикоидных рецепторов снижает кон-

центрацию глюкозы в крови натощак и после глюкозной нагрузки, содержание мРНК фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы в печени, а также мРНК 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 в эпидидимальном жире. Результаты этой работы свидетельствуют о влиянии антагонистов глюкокортикоидных гормонов на широкий спектр метаболических проявлений диабета и экспрессию генов и иллюстрируют их терапевтический потенциал. Учитывая высокую актуальность проблемы лечения заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом, таких как синдром Кушинга, психическая депрессия, тучность, нейродегенеративные заболевания, глаукома, проводятся исследования по созданию и других блокаторов глюкокортикоидных рецепторов, в частности, нестероидных антагонистов ГКГ [35].

Еще одним возможным подходом к снижению активности аденокортикальной системы и облегчению, таким образом, тяжести метаболических нарушений при сахарном диабете могут быть опосредованные через модуляцию активности иммунной системы воздействия. Хорошо известно, что между этими двумя регуляторными системами организма имеются тесные функциональные связи [36–38].

Основанием для такого рода предположения для нас послужили результаты проведенных экспериментальных исследований активности гипофизарно-надпочечниковой системы у животных с хроническим гранулематозным воспалением, индуцированным введением двуокиси кремния крысам с аллоксановым диабетом [39]. При аллоксановом диабете у крыс отмечали стойкое повышение содержания кортикостерона в крови, а при хроническом гранулематозном воспалении, вызванном введением двуокиси кремния, и при его сочетании с аллоксановым диабетом – постепенное развитие гипокортицизма после первоначального подъема уровня кортикостерона в крови. Результаты измерения содержания глюкозы в крови показали, что у крыс с сочетанием двух патологических процессов значительно снижалась концентрация глюкозы в крови относительно животных с диабетом, у которых выраженная гипергликемия отмечалась на протяжении всего эксперимента. Полученные результаты позволили предположить, что развивающийся у крыс с сочетанием патологических процессов гипокортицизм приводит к уменьшению вклада глюкокортикоидных гормонов в процессы синтеза глюкозы *de novo* в периферических тканях, что проявляется снижением ее уровня в крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в течение ряда лет исследования особенностей и закономерностей изменений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы позволили доказать не только позитивную роль ГКГ в процессах адаптации организма к действию экологических факторов Севера, но и обосновать предположение об их негативной дизадаптивной роли в формировании метаболических нарушений при длительном действии стресс-факторов. В настоящее время исследования направлены на изучение механизмов долговременной активации гипофизарно-надпочечниковой системы и поддержания высоких уровней физиологически активных глюкокортикоидных гормонов в организме при ожирении и сахарном диабете, результаты которых могут послужить основой для разработки новых подходов к снижению тяжести метаболических нарушений при этих заболеваниях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казначеев В.П., Шорин Ю.П. Роль эндокринных факторов в процессах адаптации к экстремальным условиям высоких широт // Вестн. АМН СССР. 1980. (7). 76–85.
2. Казначеев В.П., Шорин Ю.П. Role of endocrine factors in the adaptation to high latitudes // Vestnik AMN SSSR. 1980. (7). 76–85.
3. Селяницкая В.Г. Экскреция стероидных гормонов как показатель типа адаптивной реакции у животных при изменении температуры внешней среды // Эколого-физиологические проблемы адаптации: тез. докл. Всесоюз. симп. Красноярск, 1991. 124–126.
4. Selyatitskaya V.G. Steroid hormones excretion as adaptive reaction pattern index at animals under surroundings temperature deviations // Ecological and physiological adaptation problems: abstr. All-Russian symp. Krasnoyarsk, 1991. 124–126.
5. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986. 244 с.
6. Степанова С.И. Biorhythmology aspects of adaptation problems. М., 1986. 244 p.
7. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. 156 с.
8. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. Endocrine system and metabolism at humans in the North. Syktyvkar, 1992. 156 p.
9. Селяницкая В.Г., Шорин Ю.П. Реакция эндокринной системы у индусов и советских волонтеров на переезд в Заполярье // Медико-экологические аспекты адаптации жителей тропиков в Арктике (по материалам советско-индийского эксперимента). Новосибирск, 1994. 164–173.
10. Selyatitskaya V.G., Shorin Yu.P. Hindus and soviet volunteers endocrine system reaction on the Arctic removal // Medical and ecological aspects of the tropic people adaptation in the Arctic (by the Soviet-Indian experiment data). Novosibirsk, 1994. 164–173.
11. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М., 1968. 451 с.
12. Shmalgauzen I.I. Evolution factors. Stabilizing selection theory. М., 1968. 451 p.
13. Селяницкая В.Г. Вклад основных адаптивных гормональных систем в поддержание повышенной устойчивости к холоду взрослых животных, подвергавшихся кратковременным охлаждениям в раннем постнатальном онтогенезе // Бюл. СО РАМН. 1996. (1). 103–107.
14. Selyatitskaya V.G. The basic adaptive hormonal systems contribution into increased cold tolerance maintenance of adult animals exposed into short cooling at early postnatal ontogenesis // Byul. SO RAMN. 1996. (1). 103–107.
15. Слоним А.Д. О формировании температурных адаптаций в онтогенезе // Экологическая физиология животных (Руководство по физиологии). Ч. 3. Л., 1982. 56–59.
16. Slonim A.D. On the ontogenesis temperature adaptation forming // Ecological animals physiology (Physiology manual). Pt. 3. L., 1982. 56–59.
17. Селяницкая В.Г., Мошкин М.П., Ромашов Н.А. и др. Особенности терморегуляции у крыс, испытывавших воздействие холодом в ранний постнатальный период // Бюл. экспер. биол. мед. 1984. (9). 356–359.
18. Selyatitskaya V.G., Moshkin M.P., Romashov N.A. et al. Thermoregulation features of rats exposed into cooling at early postnatal ontogenesis // Bul. Exp. Biol. Med. 1984. (9). 356–359.
19. Агаджанян Н.А., Гневушкин В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. М., 1987. 186 с.
20. Agadzhanyan N.A., Gnevushkin V.V., Katkov A.Yu. Adaptation to hypoxia and bioeconomics of external respiration. М., 1987. 186 p.
21. Лозовой В.П., Шергин С.М., Туаев В.С. и др. Биоритмологические аспекты изучения иммунитета человека в Заполярье // Вестн. АМН СССР. 1979. (6). 39–49.
22. Lozovoy V.P., Shergin S.M., Tuaeov V.S. et al. Biorhythmology aspects of human immunity studies in the Arctic // Vestn. AMN SSSR. 1979. (6). 39–49.
23. Селяницкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокрино-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск, 2001. 168 с.

- Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A.* Endocrine-lymphoid correlations in dynamics of adaptive processes. Novosibirsk, 2001. 168 p.
13. *Бородин Ю.И., Седова Л.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П.* Сочетанная реакция лимфоидных органов и надпочечников на стресс у взрослых животных, испытавших воздействие холодом в раннем периоде постнатального онтогенеза // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. 1989. 96. (1). 73–78.
- Borodin Yu.I., Sedova L.A., Selyatitskaya V.G., Shorin Yu.P.* Joint reaction of lymphoid organs and adrenals to stress of adult animals exposed into cooling at early postnatal ontogenesis // Arkhiv anatomii, gistologii, embriologii. 1989. 96. (1). 73–78.
14. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983. 232 с.
- Panin L.E.* Biochemical mechanisms of stress. Novosibirsk, 1983. 232 p.
15. *Панин Л.Е.* Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. 2010. (3). 6–11.
- Panin L.E.* Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation) // Byul. SO RAMN. 2010. (3). 6–11.
16. *Панин Л.Е., Усенко Г.А.* Тревожность, адаптация и донозологическая диспансеризация. Новосибирск, 2004. 315 с.
- Panin L.E., Usenko G.A.* Anxiety, adaptation and prenosological dispensary. Novosibirsk, 2004. 315 p.
17. *Мазурина Н.К.* Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2007. (2). 29–34.
- Mazurina N.K.* Hypothalamic-pituitary-adrenal system disturbances at diabetes mellitus // Problemy endokrinologii. 2007. (2). 29–34.
18. *Selyatitskaya V.G., Cherkasova O.P., Pankina T.V., Palchikova N.A.* Functional state of adrenocortical system in rats with manifest alloxan-induced diabetes mellitus // Bull. Exp. Biol. Med. 2008. 146. (6). 708–710.
19. *Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Одищев С.В.* Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов // Бюл. экспер. биол. мед. 2002. (4). 394–396.
- Selyatitskaya V.G., Kuzminova O.I., Odintsov S.V.* The dynamics of insulin resistance forming in experimental animals at long-term glucocorticoids injection // Byul. exp. biol. med. 2002. (4). 394–396.
20. *Fruehwald-Schultes B., Kern W., Born J. et al.* Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans // Int. J. Obesity. 2001. 25. (Suppl. 1). 38–40.
21. *Rosmond R., Bjorntorp P.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke // J. Intern. Med. 2000. 247. (2). 188–197.
22. *Vicennati V., Pasquali R.* Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. 85. (11). 4093–4098.
23. *Ануфриенко Е.В., Черкасова О.П., Селятицкая В.Г.* Кортикостероидный профиль сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Бюл. СО РАМН. 2010. (5). 68–72.
- Anufrienko E.V., Cherkasova O.P., Selyatitskaya V.G.* Blood serum corticosteroid profile in women with obesity and carbohydrate exchange disorders // Byul. SO RAMN. 2010. (5). 68–72.
24. *Pankina T.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G.* Sensitivity of Adrenal Glands to Adrenocorticotrophic Hormone in Animals with Alimentary Obesity // Bull. Exp. Biol. Med. 2008. 146. (6). 711–713.
25. *Cooper M.S., Stewart P.M.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome and inflammation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. 94 (12). 4645–4654.
26. *Ge R., Huang Y., Liang G., Li X.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // Curr. Med. Chem. 2010. 17. (5). 412–422.
27. *Morton N.M., Seckl J.R.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity // Front. Horm. Res. 2008. 36. 146–164.
28. *Zanchi N.E., Filho M.A., Felitti V. et al.* Glucocorticoids: extensive physiological actions modulated through multiple mechanisms of gene regulation // J. Cell Physiol. 2010. 224. (2). 311–315.
29. *Garrel D.R., Moussali R., De Oliveira A. et al.* RU486 prevents the acute effects of cortisol on glucose and leucine metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. 80. (2). 379–385.
30. *Carvalho Vde F., Barreto Ede O., Farias-Filho F.A. et al.* Reduced expression of IL-3 mediates intestinal mast cell depletion in diabetic rats: role of insulin and glucocorticoid hormones // Int. J. Exp. Pathol. 2009. 90. (2). 148–155.
31. *Ginsberg A.B., Pecoraro N.C., Warne J.P. et al.* Rapid alteration of stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal hormone secretion in the rat: a comparison of glucocorticoids and cannabinoids // Stress. 2010. 13. (3). 248–257.
32. *Kainuma E., Watanabe M., Tomiyama-Miyaji C. et al.* Association of glucocorticoid with stress-

induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity // Psychoneuroendocrinology. 2009. 34. (10). 1459–1468.

33. Пивина С.Г., Акулова В.К., Ордян Н.Э. Влияние нарушения рецепторных механизмов действия глюкокортикоидов в раннем онтогенезе на активность гипофизарно-адренкортикальной системы и поведение самцов крыс // Рос. физиол. журн. 2010. (1). 69–76.

Pivina S.G., Akulova V.K., Ordyan N.E. The impact of early developmental impairment of the receptor-dependent glucocorticoid action on the pituitary adrenal axis activity and behavior of male rats // Ros. fiziol. zhurn. 2010. (1). 69–76.

34. Taylor A.L., Frizzell N., McKillop A.M. et al. Effect of RU486 on hepatic and adipocyte gene expression improves diabetes control in obesity-type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. 2009. 41. (12). 899–904.

35. Li Q.Y., Zhang M., Hallis T.M. et al. Characterization of a novel non-steroidal glucocorticoid receptor antagonist // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. 391. (3). 1531–1536.

36. Тумов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофи-

зарной системы // Клин. лаб. диагностика. 2003. (12). 3–10.

Titov V.N. Role of macrophages in inflammation formation, interleukin-1, interleukin-6 action and hypothalamic-pituitary system activity // Klin. lab. diagnostika. 2003. (12). 3–10.

37. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов // Иммунология. 2010. (6). 334–337.

Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Glucocorticoids action molecular basis and their immunomodulation effects // Immunologiya. 2010. (6). 334–337.

38. Holsboer F., Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy // Annu. Rev. Psychol. 2010. 61. 81–109.

39. Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шкурупий В.А. Реакция адренкортикальной системы на индукцию воспаления диоксидом кремния у крыс с аллоксановым диабетом // Бюл. экспер. биол. мед. 2010. (6). 631–634.

Kuznetsova N.V., Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Shkurupiy V.A. Adrenocortical system reaction to induction of silica inflammation in rats with alloxan diabetes // Bul. exper. biol. med. 2010. (6). 631–634.

## GLUCOCORTICOID HORMONES: FROM ADAPTATION PROCESSES TO NORTHERN ECOLOGY FACTORS UP TO METABOLIC DISTURBANCES AT DIABETES

Vera Georgievna SELYATITSKAYA

Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

The role of glucocorticoid hormones in the processes of organism adaptation to the Northern environmental factors has been revealed. The assumption on its dysadaptive role in metabolic disturbances forming at long-term stress-factors action has been validated. The problems of glucocorticoid hormones participate in diabetes development have been discussed.

**Key words:** glucocorticoids, adrenals, stress, adaptation, diabetes.

*Selyatitskaya V.G.* – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for endocrinology, deputy director on scientific work

**ТЕОРИЯ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ****Александр Михайлович ДЫГАЙ, Вадим Вадимович ЖДАНОВ***ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН  
634028, г. Томск, просп. Ленина, 3*

Показано, что наблюдаемые при действии различных по своей природе болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, во многом однотипны. Однако конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя вследствие специфических изменений функционирования регуляторных структур. Так, наряду с равномерной стимуляцией различных ростков костномозгового кроветворения при стрессе, при воспалении преобладают изменения со стороны белой, а при гипоксиях – красной крови. Депривация парадоксального сна, в отличие от конфликтной ситуации, сопровождается выраженной депрессией эритронов, что связано с истощением центральных моноаминергических систем на этой модели невроза. На различных моделях миелосупрессий (облучение, введение различных по механизмам действия цитостатических препаратов) показано, что развитие гипоплазии кроветворной ткани и динамика восстановления гемопоэза, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется характером нарушения регуляции кроветворения, и в первую очередь отдельных регуляторных элементов, составляющих гемопоэзиндуцирующее микроокружение.

**Ключевые слова:** кроветворение, регуляция, экстремальные воздействия, миелосупрессии, гемопоэзиндуцирующее микроокружение.

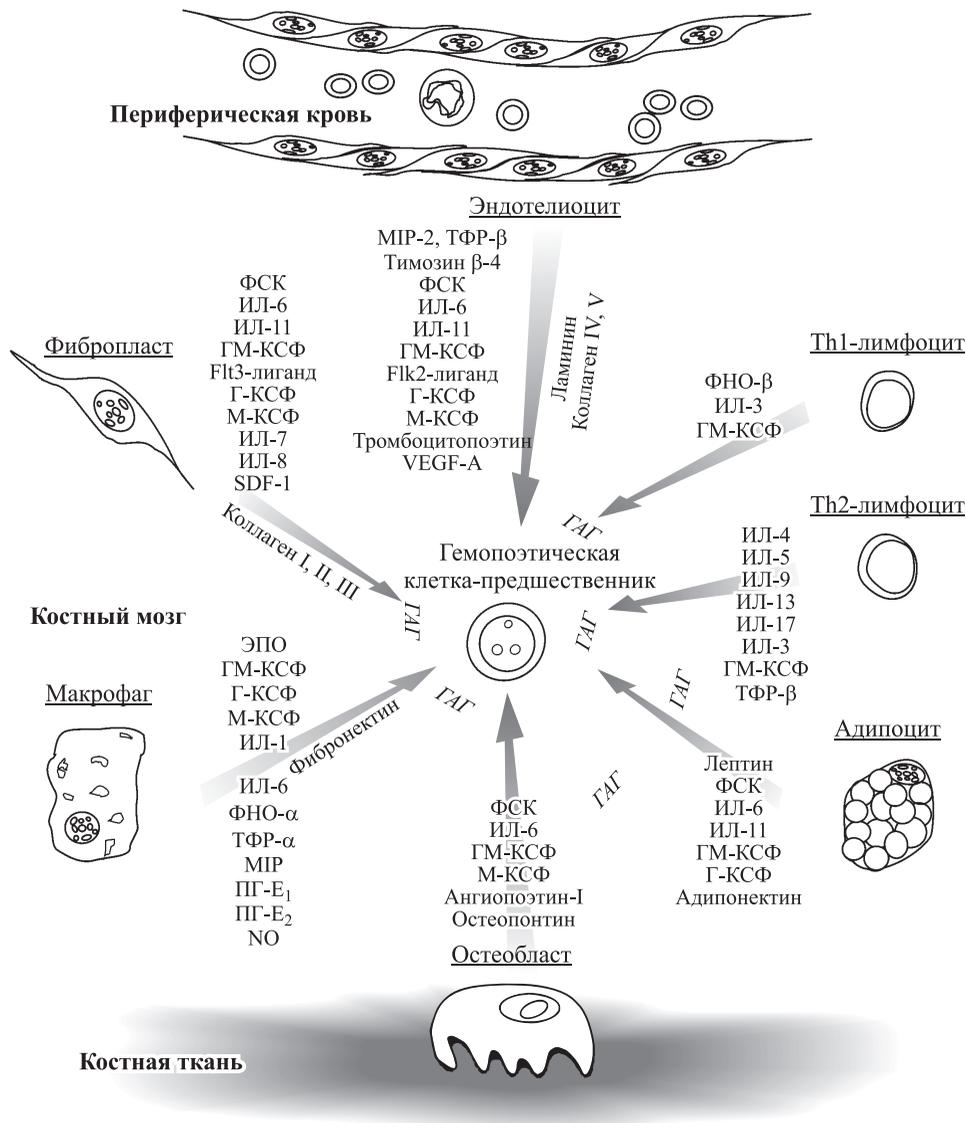
Как известно, основной функциональной чертой гемопоэза является продукция огромного количества клеточных элементов в единицу времени, что объясняется гибелью соответствующего числа клеток крови в процессе жизнедеятельности и выполнения ими своих функций [1, 2]. Дополнительная потребность в зрелых клетках, возникающая при разных видах патологии, приводит к повышенному напряжению системы крови и, в частности, к массивному потреблению гемопоэтических предшественников, необходимых для возмещения убыли клеток в ее нижележащих по иерархии отделах [1, 3]. Функционирование кроветворной ткани, адекватное запросам организма в различных условиях, возможно благодаря существованию строго организованных дистантных и короткоранговых систем контроля [4–9]. В частности, сейчас понятен физиологический смысл существования локальных механизмов, обеспечивающих количественную регуляцию гемопоэза на уровне коммитированных и частично детерминированных предшественников и ограничивающих реакцию полипотентных стволовых кро-

ветворных клеток на дальноранговые нервные и гуморальные стимулы [4, 10, 11]. Роль такой локальной регуляторной системы выполняет комплекс клеточных, экстрацеллюлярных и гуморальных факторов, расположенных в непосредственной близости от гемопоэтических элементов, и носящих название кроветворного, или гемопоэзиндуцирующего, микроокружения (ГИМ). Элементы ГИМ осуществляют контроль над процессами кроветворения как через продуцируемые компоненты экстрацеллюлярного матрикса (цитокины и гликозаминогликаны), так и благодаря непосредственным контактам с гемопоэтическими клетками [8, 12, 13] (рис. 1).

Имеющиеся данные о функционировании системы крови в норме и при патологии свидетельствуют о том, что в условиях сбалансированного гемопоэза нейроэндокринные субстанции не оказывают прямого влияния на пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток. В таких условиях система работает во многом автономно, и основную роль в ее регуляции играют локальные механизмы [3, 12, 14, 15]. При экстремальных же состояниях, со-

*Дыгай А.М.* – д.м.н., проф., академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор,  
e-mail: amd@pharm.tsu.ru

*Жданов В.В.* – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru



**Рис. 1.** Роль гемопоэзидуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения.

Здесь и на рис. 2: ФСК – фактор стволовой клетки (фактор Стила); ИЛ – интерлейкины (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 17); Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; ЭПО – эритропоэтин; SDF-1 – фактор, продуцируемый стромальными клетками – 1; ФНО-α (β) – фактор некроза опухолей α (β); ТФР-α (β) – трансформирующий фактор роста α (β); МІР – макрофагальный воспалительный белок; ПГ – простагландины; NO – оксид азота; VEGF – везикулярный эндотелиальный ростовой фактор

проводящихся развитием компенсаторных процессов в системе крови, ведущее значение в поддержании гемопоэза на повышенном уровне принадлежит нейроэндокринным контролирующим структурам.

Однако до настоящего времени остается во многом открытым вопрос о закономерностях функционирования кроветворной ткани как единой системы, адекватно реагирующей на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Работая в указанном направлении, мы в

своих исследованиях на протяжении многих лет использовали самые разнообразные экспериментальные модели патологических процессов (иммобилизационный стресс, острая и хроническая кровопотеря, инфекционное воспаление, цитостатические и лучевые миелосупрессии, энцефалопатии различного генеза, экспериментальные неврозы, спонтанный лейкоз) [3, 4, 8, 12, 14, 16–19]. При этом оценивали функционирование клеток основных отделов кроветворной ткани (с использованием классических гемато-

логических и клональных методов), а также активность регуляторных систем: как локальных, так и дальноранговых, в их взаимодействии.

Одной из основных моделей в наших экспериментах явилась длительная иммобилизация, воспроизводимая путем 6–10-часовой фиксации мышцей в положении лежа на спине. При этом в период с 4-х по 8-е сут закономерно развивается выраженная активация процессов костномозгового кроветворения, преимущественно за счет стимуляции эритро- и грануломоноцитопоза [15, 20, 21]. В основе активации гемопоэза при иммобилизации лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг. Т-клетки повышают функциональную активность резидентных макрофагов и стромальных макрофагов и совместно с ними стимулируют пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов и межклеточных взаимодействий, приводящих к увеличению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических островков), в результате чего возрастает клеточность костного мозга и периферической крови. При этом одной из наиболее ранних реакций ГИМ, наблюдаемых при экстремальных воздействиях, является увеличение продукции интерлейкинов 1 и 3 [14, 22].

Не вызывает сомнения тот факт, что наблюдаемые при действии различных болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, во многом неспецифичны и однотипны. Тем не менее конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя.

Так, если в условиях иммобилизационного стресса имеет место «равномерная» стимуляция костномозгового эритро- и грануломоноцитопоза, то при воспалении преобладают изменения со стороны белой крови, что объясняется ключевой ролью нейтрофилов, тучных клеток и моноцитов в развертывании и разрешении воспалительного процесса [12, 23–26]. Активация гранулоцитопоза обусловлена в значительной степени повышением колониестимулирующей активности периферической крови и наряду с этим – усилением секреции соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами, фибробластами и макрофагами. Под их действием возрастает пролиферативная активность гранулоцитомакрофагальных предшественников, повышается их содержание в костном мозге, что в дальнейшем приводит к гиперплазии гранулоцитарного ростка. Однако острое воспаление, как и другие стрессорные реакции, сопровождается также ак-

тивацией эритропоэза, в основе которой лежит усиление функциональной активности ГИМ (увеличение продукции короткоранговых гуморальных стимуляторов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников) и системы эритропоэтина сыворотки крови [12, 24, 25].

С другой стороны, при гипоксиях различного генеза отмечается активация эритрона. Кроме закономерного повышения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови происходит активация Т-лимфоцитарных и макрофагальных механизмов регуляции эритропоэза в их взаимодействии. Имеющая также место стимуляция процессов грануломоноцитопоза протекает в условиях разобщения процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцитомакрофагальных клеток-предшественников, в связи с чем наблюдается картина «неэффективного гранулоцитопоза» [21, 27]. Напротив, при тяжелых гипоксиях, сопровождающихся развитием энцефалопатии, на фоне нарушения процессов эритропоэза ускоряется созревание гранулоцитарных прекурсоров, что ведет к активации гранулоцитопоза в целом. Применение в этих условиях препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволяет нормализовать соотношение указанных процессов [27]. В основе этого феномена лежит восстановление функций центральной нервной системы за счет стимуляции регионарных предшественников, а также благодаря миграции и хомингу мезенхимальных стволовых клеток в головной мозг и их дифференцировке в тканеспецифические нейральные прекурсоры.

На примере невротических воздействий (конфликтная ситуация и депривация парадоксального сна) установлено, что в условиях действия экстремальных факторов контроль за пластической перестройкой системы крови осуществляется посредством целого спектра нейромедиаторов (норадреналин, дофамин, серотонин и ацетилхолин). Причем если интенсивность эритропоэза сопряжена, прежде всего, с серотонинергической регуляцией, то изменения содержания гранулоцитов в костном мозге зависят от центральных адренергических и М-холинергических структур. Именно поэтому при депривации, в отличие от конфликтной ситуации, наблюдается выраженная депрессия эритрона, что связано с истощением центральных моноаминергических систем на этой модели невроза [8].

Удобными моделями для изучения механизмов компенсации как структуры, так и функ-

ции системы крови являются экстремальные воздействия, вызывающие развитие гипоплазии кроветворной ткани. Нами было показано, что при облучении, введении различных по механизмам действия цитостатических препаратов в эквивалентных по общебиологическому эффекту дозах восстановление кроветворения протекает по-разному. Так, наиболее глубокая и продолжительная депрессия как общего количества миелокариоцитов, так и клеточности отдельных ростков гемопоэза развивается после введения 5-фторурацила. Активное восстановление числа костно-мозговых нейтрофилов наблюдалось у животных, получавших адриамицин либо циклофосфан. В последнем случае регенерация гранулоцитарного ростка происходила особенно бурно. Эритроидный росток костного мозга восстанавливался значительно быстрее у мышей, которым вводили адриамицин, по сравнению с животными других групп [16, 18].

Мы установили, что характер развития компенсаторных процессов в системе крови, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется повреждениями регуляторных систем, и в первую очередь отдельных элементов, составляющих ГИМ.

В частности, длительное угнетение гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга под действием фторпиримидинового антиметаболита 5-фторурацила сопровождается увеличением числа коммитированных прекурсоров в кроветворной ткани, вызванным нарушением процессов их созревания. Указанное явление обусловлено стимуляцией пролиферации гемопоэтических прекурсоров на фоне невосстановленной (в результате выраженной диссоциации предшественников и стромальных элементов микроокружения) структурно-функциональной организации костного мозга. При этом повышение пролиферативной активности клоногенных клеток происходит благодаря усилению секреции гемопоэтических ростовых факторов Т-клетками в поздние сроки эксперимента вследствие их накопления на кроветворной территории и взаимодействия с адгезирующими элементами [14, 16].

Активация процессов дифференцировки коммитированных предшественников после введения антрациклинового антибиотика адриамицина и, как следствие, быстрая регенерация кроветворной ткани осуществляются благодаря опережающему восстановлению в костном мозге числа гемопоэтических островков и особенно – усиленному формированию их зрелыми

макрофагами, а также стимуляции сопряжения стромальных механоцитов с кроветворными прекурсорами. Высокий уровень их пролиферативной активности обусловлен при этом увеличением продукции гемопоэзстимулирующих веществ элементами микроокружения в ранние сроки исследования, чему способствует активное восстановление их популяции [4, 16].

Действие циклофосфана также приводит к быстрой репарации структурно-функциональной организации костного мозга и раннему повышению секреторной активности прилипающих миелокариоцитов в кооперации с Т-клетками, что обеспечивает ускоренный выход гранулоцитомакрофагальных прекурсоров в дифференцировку. Вследствие этого содержание нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге резко возрастает. В то же время продолжительная депрессия числа эритрокариоцитов объясняется, видимо, выраженным повреждающим действием алкилирующего агента непосредственно на коммитированные прекурсоры эритроидного ростка кроветворения [2, 16].

Ускорение созревания ранних гемопоэтических прекурсоров в предшественники эритро- и грануломоноцитопоэза после воздействия этопозида (производное подофиллотоксина) происходит одновременно с интенсивным восстановлением соответствующих ростков гемопоэза [28–30]. Данный процесс обусловлен усилением связывающей способности элементов микроокружения в отношении колониеобразующих клеток при повышенном уровне ростовых факторов в сыворотке крови и активной их продукции прилипающими клетками костного мозга.

В отсутствие адекватной реакции дистантных гуморальных систем (эритропоэтина) на цитостатическое повреждение при введении карбоплатина, который является нефротоксическим цитостатиком, происходит усиление секреции эритропоэзстимулирующих гуморальных факторов прилипающими клетками ГИМ. Такая активация локальных механизмов приводит к накоплению эритроидных предшественников в костном мозге, но не обеспечивает эффективно-го восстановления эритроидного ростка в целом [31].

Достаточно плавная, но не особенно интенсивная репарация гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга после воздействия ионизирующей радиации обусловлена тем, что тотальное облучение не вызывает существенных изменений функциональной активности элементов ГИМ. Повышение уровней сывороточных колониестимулирующей и эритропо-

этической активностей приводит к ускорению пролиферации соответствующих прекурсоров. Благодаря весьма стабильному структурно-функциональному состоянию кроветворной ткани отсутствуют резкие скачки в созревании гемопоэтических элементов. Стимуляция Т-клеточных механизмов регуляции эритропоэза, как непосредственных, так и опосредованных системой макрофагов, приводит к более быстрому восстановлению эритрона [32].

На моделях гипопластических состояний, вызванных введением циклофосфана или 5-фторурацила, нами вскрыты также механизмы взаимодействия между центральными адренергическими, дофаминергическими, серотонинергическими структурами и гемопоэтической тканью. В частности, установлено, что поступление инструктивной информации из центральной нервной системы к кроветворным клеткам осуществляется не только через альфа- и бета-адренергические, дофаминергические и серотонинергические рецепторы на эритроидных и грануломоноцитарных предшественниках, но и опосредованно через изменение активности клеточных элементов гемопоэзиндуцирующего микроокружения и системы эритропоэтина и колониестимулирующих факторов [8, 33].

Существование общих неспецифических моментов (миграция Т-лимфоцитов в костный мозг, активация ГИМ и кроветворных прекурсоров), характерных для реакции стресс, при супрессирующих гемопоэз экстремальных воздействиях, позволило нам говорить о наличии единых нейроэндокринных механизмов физиологической и репаративной регенерации кроветворной ткани [14, 16]. Действительно, нарушения регуляции при гемопоэзингибирующих воздействиях помимо значительных изменений структурно-функциональной организации кроветворной ткани включают выраженную нейроэндокринную составляющую, связанную с активацией стресс-реализующих систем организма. Однако в отличие от «чистой» реакции стресс разрушается позитивная причинно-следственная взаимосвязь симпато-адреналовой системы и системы крови. В частности, катехоламины в условиях применения высоких доз 5-фторурацила усиливают обусловленное цитостатиком подавление пролиферации и дифференцировки эритроидных и, в меньшей степени, гранулоцитарных предшественников. Кроме того, увеличивая функциональную активность Т-лимфоцитов, они в то же время тормозят восстановление поврежденных прилипающих клеток ГИМ, что нарушает кооперацию элементов микроокру-

жения в регуляции функционирования родоначальных клеток и обуславливает характерный для 5-фторурацила длительный период угнетения кроветворения [14]. Такой же регулирующий эффект катехоламинов в отношении гемопоэза наблюдается и при применении высоких доз циклофосфана [16].

Интегральный анализ результатов проведенных нами экспериментов и данных литературы позволяет заключить, что в организме существует единая сложноорганизованная система регуляции гемопоэза, включающая взаимосвязанные дистантные и локальные контролирующие структуры.

При действии на организм различных по своей природе экстремальных факторов, как обладающих миелоингибирующим действием, так и не вызывающих гипоплазии кроветворной ткани, происходит последовательная активация отдельных звеньев единого каскадного механизма регуляции кроветворения (рис. 2). Пусковым звеном, определяющим адаптивный ответ кроветворной ткани, при этом являются центральные нейро-эндокринные механизмы, реализующие свое влияние посредством универсальных стресс-реализующих (вегетативной, гипофиз-адреналовой, опиоидных пептидов) и стресс-лимитирующих систем (гамкергической, опиоидных пептидов и др.). Основным звеном, реализующим вегетативные влияния на гемопоэз, является симпато-адреналовая система (при этом существует определенная тропность бета-адренергических стимулов к эритроидным, альфа-адренергических – к гранулоцитомакрофагальным механизмам кроветворения). Активация гипофиз-адреналовой и симпато-адреналовой систем приводит к развитию феномена гиперплазии кроветворной ткани костного мозга и увеличению клеточности периферической крови. В основе активации гемопоэза при этом лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг под действием глюкокортикоидов и катехоламинов. Элементы ГИМ (макрофаги, стромальные механоциты) в кооперации с Т-лимфоцитами определяют пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов (цитокинов, гликозаминогликанов) и межклеточных взаимодействий, приводящих к усилению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических островков).

Справедливость представленной теории регуляции кроветворения подтверждается результатами прикладных исследований. Наши экспе-

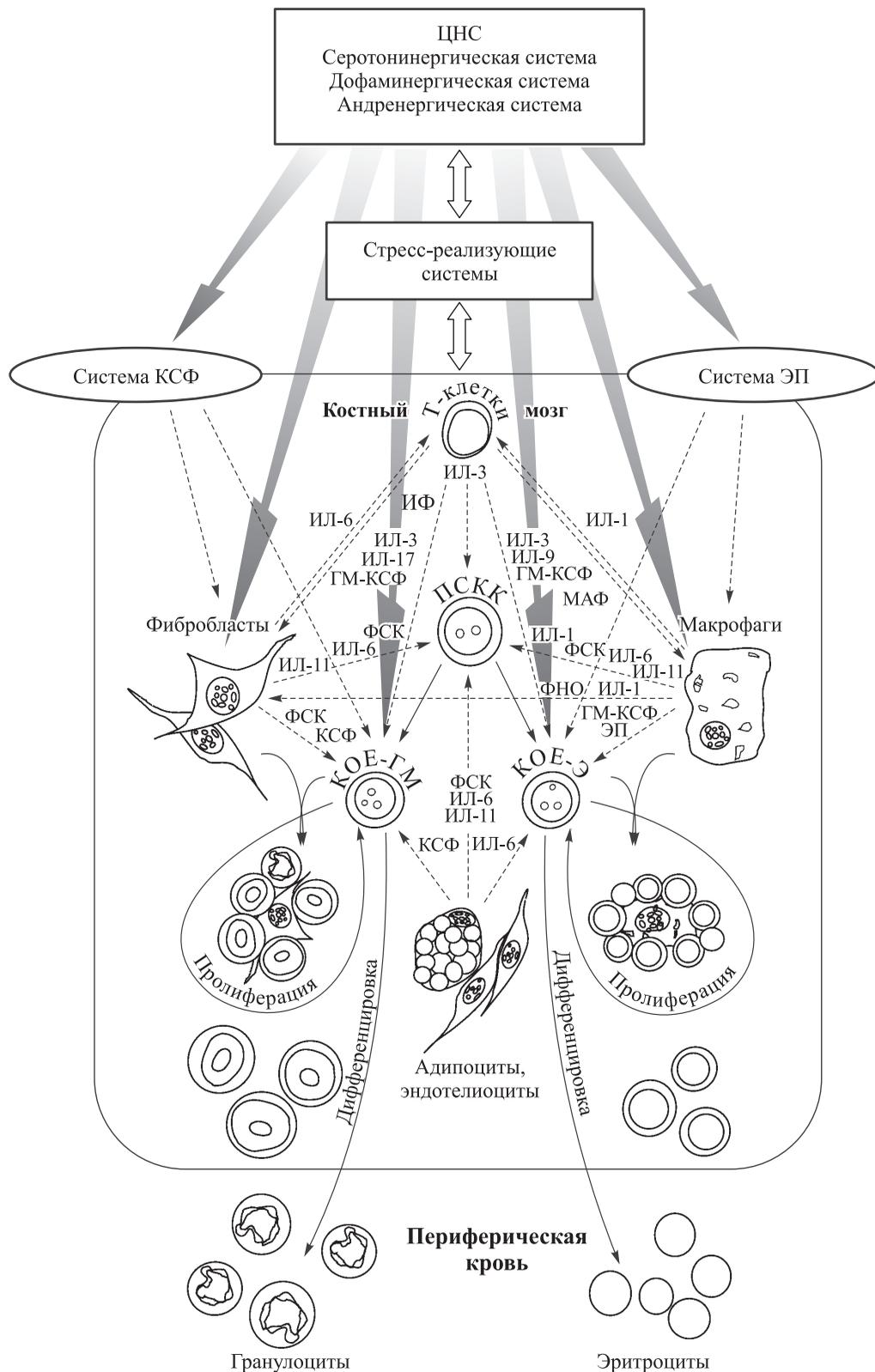


Рис. 2. Механизмы регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях. ИФ – интерферон-α; МАФ – макрофагаактивирующие факторы

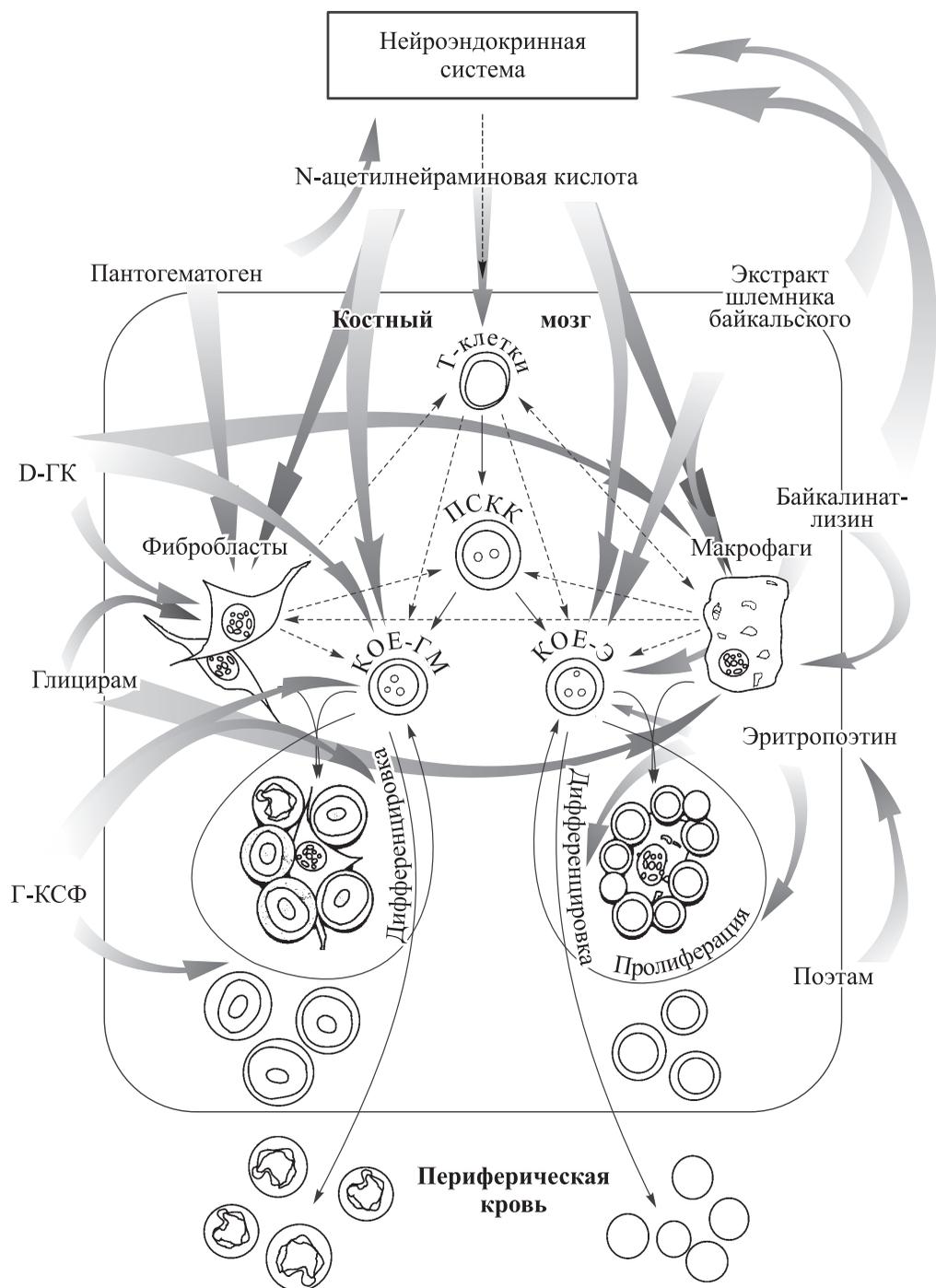


Рис. 3. Механизмы действия гемостимуляторов

рименты выявили возможные пути разработки патогенетически обоснованных методов коррекции патологии системы крови, основанных на принципе подражания естественным регуляторным системам макроорганизма. Так, предложены и апробированы в клинике методы терапии цитостатических миелосупрессий с помощью

нейрофармакологических средств. Создан ряд новых высокоэффективных гемостимуляторов на основе производных гликозоаминогликанов, дано патогенетическое обоснование применению рекомбинантных форм цитокинов и стимуляторов их продукции [8, 34] (рис. 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейл Р.П., Буттурини А. Стволовые клетки, клональность и лейкоз // Гематол. трансфузиол. 1994. 39. (6). 3–6.  
*Gale R.P., Butturini A.* Stem cells, clonality and leukaemia // *Gematol. transfuziol.* 1994. 39. (6). 3–6.
2. Кинетические аспекты гемопоэза / Ред. Г.П. Козинец, Е.Д. Гольдберг. Томск, 1982. 311 с.  
*Kinetic aspects of haemopoiesis / Eds. G.P. Kozinets, E.D. Goldberg.* Tomsk, 1982. 311 p.
3. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск, 1989. 224 с.  
*Dygai A.M., Shakhov V.P.* The role of intercellular interactions in haemopoiesis regulation. Tomsk, 1989. 224 p.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Хлусов И.А. Динамическая теория регуляции кроветворения // Бюл. экспер. биол. мед. 1999. 127. (5). 484–494.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Khlusov I.A.* Dynamic theory of haemopoiesis regulation // *Byul. exper. biol. med.* 1999. 127. (5). 484–494.
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / Ред. А.И. Воробьев. 3-е изд., перераб. и допол. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.  
*Vorobiev A.I.* Guide to Hematology: in 3 vol. Vol. 1 / Ed. A.I. Vorobiev. 3rd edition. M.: Newdiamed, 2002. 280 p.
6. Захаров Ю.М., Рассохин А.Г. Эритробластический островок. М.: Медицина, 2002. 280 с.  
*Zakharov Yu.M., Rassokhin A.G.* Erythroblastic islet. M.: Medicine, 2002. 280 p.
7. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Кузьмин А.И. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 150 с.  
*Yushkov B.G., Klimin V.G., Kusmin A.I.* Bone marrow vessels and haemopoiesis regulation. Yekaterinburg: UrO RAN, 2004. 150 p.
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Фармакологическая регуляция системы крови при экспериментальных невротических воздействиях. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 156 с.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. et al.* Pharmacological regulation of blood system under experimental neurotic exposures. Tomsk: Publ. house of Tomsk Univ., 2007. 156 p.
9. Wright E.G. Microenvironmental and genetic factors in haemopoietic radiation responses // *Int. J. Radiat. Biol.* 2007. 83. (11-12). 813–818.
10. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zakharova O., Shakhov V.P. The modulating influence of enkephalins on the bone marrow hemopoiesis in stress // *Folia Biol. (Praha).* 1990. 36. 319–331.
11. Tavassoli M. Studies on hemopoietic micro-environments // *Exp. Hematol.* 1975. 3. 213–226.
12. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск, 1992. 276 с.  
*Dygai A.M., Klimenko N.A.* Inflammation and hemopoiesis. Tomsk, 1992. 276 p.
13. Sakai T., Ohta M., Kawakatsu H. et al. Tenascin-C induction in Whitlock-Witte culture: a relevant role of the thiol moiety in lymphoid-lineage differentiation // *Exp. Cell. Res.* 1995. 217. (2). 395–403.
14. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск, 1997. 218 с.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Khlusov I.A.* The role of autonomic nervous system in hemopoiesis regulation. Tomsk, 1997. 218 p.
15. Дыгай А.М., Жданов В.В., Эпштейн О.И. и др. Роль гуморальных факторов в регуляции гемопоэза при иммобилизационном стрессе // Бюл. экспер. биол. мед. 2004. 137. (3). 244–248.  
*Dygai A.M., Zhdanov V.V., Epstein O.I. et al.* The role of humoral factors in hemopoiesis regulation under immobilization stress // *Byul. exper. biol. med.* 2004. 137. (3). 244–248.
16. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V.* The role of hemopoiesis inducing microenvironment in hemopoiesis regulation under cytostatic myelosuppressions. Tomsk: STT, 1999. 128 p.
17. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск, 1983. 160 с.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Karpova G.V.* The role of lymphocytes in hemopoiesis regulation. Tomsk, 1983. 160 p.
18. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: STT, 2000. 147 с.  
*Goldberg E.D., Dygai A.M., Sherstobojev E.U.* Mechanisms of local regulation of hemopoiesis. Tomsk: STT, 2000. 147 p.
19. Хлусов И.А., Ставрова Л.А., Фомина Т.И. и др. Активность симпатико-адреналовой системы и гибель миелокариоцитов в динамике старения мышечной линии АКР/ЖУ // Бюл. экспер. биол. мед. 2000. (6). 614–616.  
*Khlusov I.A., Stavrova L.A., Fomina T.I. et al.* Activity of sympathoadrenal system and the death of myelocaryocytes in the dynamics of aging in AKR/JY mice // *Byul. exper. biol. med.* 2000. (6). 614–616.
20. Goldberg E.D., Dygai A.M. Cytokines production by regenerating bone marrow cells after cytostatic action // *Pathophysiology.* 1994. 1. 3–23.

21. Дизрегуляторная патология системы крови / Ред. Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 432 с.
- Disregulatory pathology of blood system / Eds. E.D. Goldberg, G.N. Kryzhanovsky. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009. 432 p.
22. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. и др. Продукция костно-мозговыми клетками гуморальных факторов при экстремальных воздействиях различного генеза // Бюл. exper. биол. мед. 1993. (9). 244–246.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Khlusov I.A. et al. The production of humoral factors by bone marrow cells under extremal exposures of various origins // Byul. exper. biol. med. 1993. (9). 244–246.
23. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Клименко Н.А. и др. Влияние тучных клеток на Т-лимфоцитарные механизмы регуляции гемопоэза при воспалении // Бюл. exper. биол. мед. 1993. (6). 602–604.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Klimenko N.A. et al. The influence of mast cells on T-lymphocytic mechanisms of hemopoiesis regulation under inflammation // Byul. exper. biol. med. 1993. (6). 602–604.
24. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Абрамова Е.В. и др. Реакции системы крови при воспалении и механизмы их развития // Патол. физиол. exper. терапия. 1991. (6). 28–31.
- Dygai A.M., Klimenko N.A., Abramova E.V. et al. Reactions of blood system under inflammation and mechanisms of their development // Patol. fiziol. eksper. terapiya. 1991. (6). 28–31.
25. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Гумилевский Б.Ю. и др. Влияние тучных клеток на костно-мозговые механизмы регуляции гемопоэза при воспалении // Гематол. трансфузиол. 1992. (4). 16–19.
- Klimenko N.A., Dygai A.M., Gumilevsky B.Ju. et al. The influence of mast cells on bone marrow mechanisms of hemopoiesis regulation under inflammation // Gematol. transfuziol. 1992. (4). 16–19.
26. Goldberg E.D., Dygai A.M., Bogdashin I.V. On mechanism of haematopoiesis regulation after cytostatic action // AMSE Transactions. Scientific Siberian. Series A. Exact and Natural Sciences. 1993. 5. 168–181.
27. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Гипоксия и система крови. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. 142 с.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Zjuzkov G.N. Hypoxia and blood system. Tomsk: Publ. house of Tomsk Univ., 2006. 142 p.
28. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Тимина Е.А. и др. О миелотоксичности вепезида // Экспер. клин. фармакол. 1998. 61. (2). 51–53.
- Fomina T.I., Karpova G.V., Timina E.A. et al. About myelotoxicity of vepeside // Exper. klin. pharmacol. 1998. 61. (2). 51–53.
29. Удут Е.В., Жданов В.В., Гурьянцева Л.А. и др. Роль гемопоэтических ростовых факторов в регенерации кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением этопозида // Бюл. exper. биол. мед. 2001. 131. (5). 512–516.
- Udut E.V., Zhdanov V.V., Gurjantseva L.A. et al. The role of hemopoietic growth factors in hemopoiesis regeneration under myelosuppression, induced by etoposide injection // Byul. exper. biol. med. 2001. 131. (5). 512–516.
30. Дыгай А.М., Жданов В.В., Симанина Е.В. и др. Роль гуморальных факторов в регуляции эритропоэза при цитостатической миелосупрессии // Бюл. exper. биол. мед. 2003. 135. (6). 642–646.
- Dygai A.M., Zhdanov V.V., Simanina E.V. et al. The role of humoral factors in regulation of erythropoiesis under cytostatic myelosuppression // Byul. exper. biol. med. 2003. 135. (6). 642–646.
31. Дыгай А.М., Жданов В.В., Удут Е.В. Фармакологическая регуляция эритропоэза. М.: Изд-во РАМН, 2009. 176 с.
- Dygai A.M., Zhdanov V.V., Udut E.V. Pharmacological regulation of erythropoiesis. M.: Publ. house of RAMS, 2009. 176 p.
32. Агафонов В.И., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в постлучевой регенерации гемопоэза // Рад. биол. радиоэкол. 1994. 34. (1). 111–116.
- Agafonov V.I., Dygai A.M., Shakhov V.P., Goldberg E.D. The role of hemopoiesis inducing microenvironment in postradiation regeneration of hemopoiesis // Rad. biol. Radioekol. 1994. 34. (1). 111–116.
33. Скурихин Е.Г., Минакова М.Ю., Перишина О.В. и др. Особенности дофаминергической регуляции гранулоцитопоэза при цитостатических миелосупрессиях // Бюл. exper. биол. мед. 2007. 144. (9). 253–259.
- Skurikhin E.G., Minakova M.Ju., Pershina O.V., Dygai A.M., Goldberg E.D. Features of dopaminergic regulation of granulocytopoiesis under cytostatic myelosuppressions // Byul. exper. biol. med. 2007. 144. (9). 253–259.
34. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Теория регуляции кроветворения и создание на ее основе новых препаратов для терапии патологии системы крови // Бюл. exper. биол. мед. 2008. (Прил. 2). 6–13.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. et al. The theory of hemopoiesis regulation and development of new drugs for the treatment of diseases of the blood system based on it // Byul. exper. biol. med. 2008. (Suppl. 2). 6–13.

## **THE THEORY OF HEMOPOIESIS REGULATION IN HEALTH AND DISEASE**

**Aleksandr Mikhailovich DYGAI, Vadim Vadimovich ZHDANOV**

*Institute of Pharmacology SB RAMS  
634028, Tomsk, Lenin av., 3*

---

It has been shown, that the changes of blood system, which were observed under action of various in nature mor- bific factors and their basic mechanisms are considerable equitype. However the concrete reaction of blood system depends on the nature of acting agent due to specific changes of regulatory structures function. So, along with the equal stimulation of bone marrow different lineages under stress, there is a prevalence of changes of white blood at inflammation, and red blood – at hypoxias. Deprivation of paradoxical sleep, in contrast to conflict situation, is accompanied with the evident depression of erythron, due to the depletion of central monoaminergic systems on the neurosis model. It has been demonstrated at various myelosuppression models (irradiation, application of cytostatic drugs differ in action mechanism), that the development of hemopoietic tissue hypoplasia and dynamics of hemo- poietic recovery along with direct suppressing effects of toxic agents on hemopoietic cells is largely determined by the nature of the disorder of hemopoiesis regulation and primarily by individual regulatory elements composed the hemopoietic microenvironment.

---

**Key words:** hemopoiesis, regulation, extremal exposures, myelosuppression, hemopoietic microenvironment.

*Dygai A.M. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, Honored Scientist of the RF, director, e-mail: amd@pharm.tsu.ru*

*Zhdanov V.V. – doctor of medical sciences, professor, deputy director for science, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru*

## ТРАНСПОРТНЫЕ ФОРМЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ, ИХ СВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Лев Евгеньевич ПАНИН

ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Показано, что с липопротеинами крови переносится не менее 40 % стероидных гормонов, включая кортизол, кортикостерон, тестостерон, прогестерон. Константа связывания для этих гормонов составляет  $\sim 10^6 \text{ M}^{-1}$ . В липопротеинах высокой плотности белком, связывающим стероидные гормоны, является аполипопротеин А-I. Данная транспортная форма обладает высокой биологической активностью как транскрипционный фактор. В клетках печени она усиливает экспрессию генов и скорость биосинтеза белка. Свободная форма гормонов не может проникать через клеточные мембраны в связи с образованием водородных связей СО- и ОН-групп гормонов с ОН- и NH-группами как белков, так и липидов. Этому мешают также гидрофобные взаимодействия гормонов с липидной фазой мембран.

**Ключевые слова:** транспортные формы стероидных гормонов, липопротеины, аполипопротеин А-I, биологические мембраны, наноструктурные переходы.

Группа стероидных гормонов – самая многочисленная в организме. Она включает гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и андрогены), мужские и женские половые гормоны [1, 2]. Считается, что в периферической крови их переносят два белка-гликопротеина: транскортин и глобулин, связывающий половые гормоны [3, 4]. В отношении глюкокортикоидов известно, что приблизительно 75 % их связано с транскортином, 10 % – с альбуминами крови, 6–7 % – с эритроцитами и лейкоцитами и только 5–10 % находится в свободном, несвязанном виде [5]. Считается также, что активной формой гормона является его свободная форма [3].

Ранее нами было показано, что важной транспортной формой стероидных гормонов в крови являются липопротеины различного класса плотности: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) [6, 7]. Для ЛПВП белком, специфически связывающим стероидные гормоны, является аполипопротеин А-I (апоА-I) [6].

В данной работе решались две задачи:

1) показать, что связанная с апоА-I форма стероидных гормонов является биологически активной;

2) показать, что свободные, несвязанные стероидные гормоны не проходят через клеточные

мембраны, а взаимодействуют с их структурными компонентами, что является серьезным препятствием на пути к их проникновению в клетки и связыванию с цитозольными рецепторами.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на крысах-самцах Вистар массой 180–200 г. Животных забивали под легким нембуталовым наркозом. Липопротеины (ЛП) выделяли из сыворотки крови методом ультрацентрифугирования после освобождения ее от хиломикронов [7]. Получали соответственно фракции ЛПОНП ( $0,94 < d < 1,006 \text{ г/мл}$ ), ЛПНП ( $1,006 < d < 1,63 \text{ г/мл}$ ), ЛПВП<sub>2</sub> ( $1,063 < d < 1,125 \text{ г/мл}$ ) и ЛПВП<sub>3</sub> ( $1,125 < d < 1,21 \text{ г/мл}$ ). В дальнейшем работали с фракцией ЛПВП<sub>3</sub>.

Делипидирование ЛП осуществляли охлажденной смесью хлороформа и метанола (1:1) с последующей промывкой эфиром. Разделение аполипопротеинов проводили на колонке с сефарозой 6В CL (Pharmacia, Швеция). Определение чистоты полученного апоА-I осуществляли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле.

Анализ распределения  $^3\text{H}$ -кортизола и  $^3\text{H}$ -прегненолона в сыворотке крови проводили с использованием меченых гормонов (Amersham, Англия). Активность кортизола 16 Ки/мл, пре-

гненолона – 21 Ки/мл. Гормоны добавляли к сыворотке крови в количестве 2 мКи/мл. Сыворотку инкубировали в течение 30 мин при 37 °С и затем 60 мин при 4 °С, после чего проводили изоплотностное центрифугирование с целью получения ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. Радиоактивность липопротеинов и инфранатанта измеряли на β-счетчике Mark III (США).

Комплексы кортизола или тетрагидрокортизола (ТГК) с апоА-I получали, выдерживая их смесь (2:1) в 0,05 М калий-фосфатном буфере рН 7,4 в течение 5 мин при комнатной температуре.

Клетки печени разделяли по методу Сеглен [8] в нашей модификации [9]. Рециркуляционную перфузию органа осуществляли 0,03 % раствором коллагеназы (Boeringer Mannheim, Германия). После разделения клеток печени гепатоциты отделяли от непаренхимных клеток с помощью дифференциального центрифугирования. Подсчет клеток осуществляли в камере Горяева. Чистоту полученных гепатоцитов проверяли с помощью световой и электронной микроскопии, жизнеспособность клеток оценивали по исключению трипанового синего. Клетки ресуспендировали в среде DMEM рН 7,4, содержащей 15 мМ НЕРЕС, 10 % эмбриональной сыворотки крови и 50 мг/мл гентамицина. Инкубацию культуры гепатоцитов проводили в СО<sub>2</sub>-инкубаторе (Cole Parmer, США) в течение 24 ч в 24-луночных планшетах, покрытых коллагеном 1-го типа. Плотность клеток в первичной культуре 700 на 1 мм<sup>2</sup>.

Для измерения скорости биосинтеза белка в культуру клеток за 2 ч до окончания инкубации вводили <sup>14</sup>С-лейцин в количестве 2,5 мКи. Реакцию останавливали добавлением 1 мл 0,2 М NaOH. Аликвоты содержимого лунки по 100 мкл переносили на фильтры FN/16 (Whatman, Англия), предварительно обработанные раствором лейцина в 10 % трихлоруксусной кислоте (ТХУ). Фильтры последовательно промывали 10 % ТХУ и затем смесью этанол-эфир (1:1). Радиоактивность измеряли в жидкостном сцинтилляционном счетчике (Mark-III, США) и выражали в имп/мин на лунку.

Наноструктурные переходы в эритроцитарных мембранах изучали с помощью атомно-силовой микроскопии. Для этого эритроциты помещали в изотонический фосфатный буфер рН 7,35, содержащий 0,16 М КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub> и 0,18М Na<sub>2</sub>НРО<sub>4</sub>. Затем клетки осаждали с помощью центрифугирования при 330 g. Процедура промывания буфером проводилась дважды. Полученную суспензию смешивали с этанольным раствором гормона (кортизола, адреналина), так,

чтобы конечная концентрация его составляла 10<sup>-8</sup> М. Контрольные (без гормона) и опытные образцы наносили тонким слоем на предметное стекло и просматривали в атомно-силовом микроскопе NT – МДТ (Россия) полуконтактным методом.

Изменение микровязкости эритроцитарных мембран при взаимодействии их с гормонами стресса определяли с помощью флуоресцентного зонда пирена. Изменяли изменение флуоресценции мономерных и эксимерных форм на спектрофлуориметре Shimadzu RF 5301 (Япония), как описано ранее [10].

Различия между группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что липопротеины как транспортная форма жира в крови могут связывать и переносить различные гидрофобные соединения: жирорастворимые витамины, стероидные гормоны, ксенобиотики [11] и т. д. Однако до сих пор никем не рассматривалась роль этой транспортной формы гормонов в регуляции экспрессии генов и биосинтеза белка в клетках. Отсутствует и количественная оценка взаимодействия ЛП с различными стероидными гормонами. В связи с этим нами оценивалось распределение меченных тритием кортизола, дезоксикортикостерона и прегненолона между ЛП фракциями и инфранатантом при инкубировании гормонов с сывороткой крови крыс. Первый гормон является представителем глюкокортикоидов, второй – минералокортикоидов, третий – предшественник женских половых гормонов. Оказалось, что 35–40 % метки связывается с ЛП-фракциями: 16–18 % – с ЛПОНП, 8–12 % – с ЛПНП и 5–7 % – с ЛПВП. Остальная метка (~ 58–60 %) была обнаружена в инфранатанте, в состав которого входят транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны, и свободный пул аполипопротеинов, которые также могут связывать стероидные гормоны (рис. 1).

Для того чтобы ответить на вопрос, участвуют ли белки, входящие в состав ЛП фракции, в связывании стероидных гормонов, мы использовали метод тушения флуоресценции триптофана. Известно, что сам триптофан в водном растворе имеет максимум флуоресценции при 384 нм. У ЛПВП максимум флуоресценции триптофана находится в области 333 нм, у ЛПНП – в области 335 нм, у ЛПОНП – в области 338 нм. Коротковолновый сдвиг флуоресценции триптофана во фракциях ЛП объясняется особеннос-

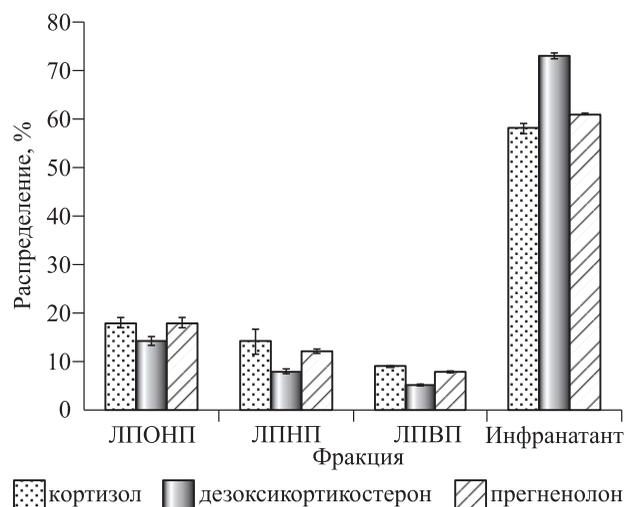


Рис. 1. Распределение меченых стероидов между липопротеинами плазмы крови в опытах *in vitro* (в процентах от общей радиоактивности)

тиями микроокружения. В липопротеинах – это неполярное (липидное) окружение.

При взаимодействии стероидных гормонов с липопротеинами обнаружено снижение флуоресценции триптофана. В случае использования кортикостерона оно составляло для ЛПВП 55–65 %, для ЛПОНП – 30–35 %, для ЛПНП – 15–20 %. Наблюдался также слабый «голубой» сдвиг на 1–3 нм, что связано с локальными конформационными изменениями белкового компонента после взаимодействия его с гормонами.

Характерный спектр тушения флуоресценции триптофана получен нами при взаимодействии очищенного апоА-I с тетрагидрокортизо-

лом (рис. 2). Он типичен для всех стероидных гормонов.

На основе кривых тушения флуоресценции триптофана впервые были рассчитаны константы связывания ( $K_c$ ) стероидных гормонов с различными липопротеинами и с апоА-I [12]. С этой целью были исследованы кортикостерон, кортизол, тестостерон и прогестерон. Показано, что  $K_c$  у всех стероидных гормонов были близкими (табл. 1). Для ЛПОНП они изменялись в пределах  $(0,6–12) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ , для ЛПНП – в пределах  $(0,14–0,67) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ , для ЛПВП – в пределах  $(3,6–4,8) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ . Таким образом, самой высокой  $K_c$  оказалась у ЛПВП. Известно, что в ЛПВП очень большое содержание белка [13], значительная часть которого приходится на апоА-I. После делипидирования ЛПВП и получения хроматографически чистого апоА-I были рассчитаны  $K_c$  для данного белка. Они оказались несколько ниже, чем для ЛПВП:  $(0,3–0,8) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ . Это связано с тем, что после делипидирования белка изменилась его конформация, что и привело к некоторому снижению константы связывания (см. табл. 1). Однако это не отразилось на биологических свойствах апоА-I.

Далее нами показано, что именно связанная с белком-переносчиком форма гормона обладает высокой биологической активностью. С этой целью мы инкубировали гепатоциты крыс без каких-либо добавок (контроль), а также в присутствии соответственно апоА-I, кортизола, тетрагидрокортизола (ТГК) и их комплексов («апоА-I – кортизол», «апоА-I – ТГК»). Полученные результаты представлены в табл. 2.

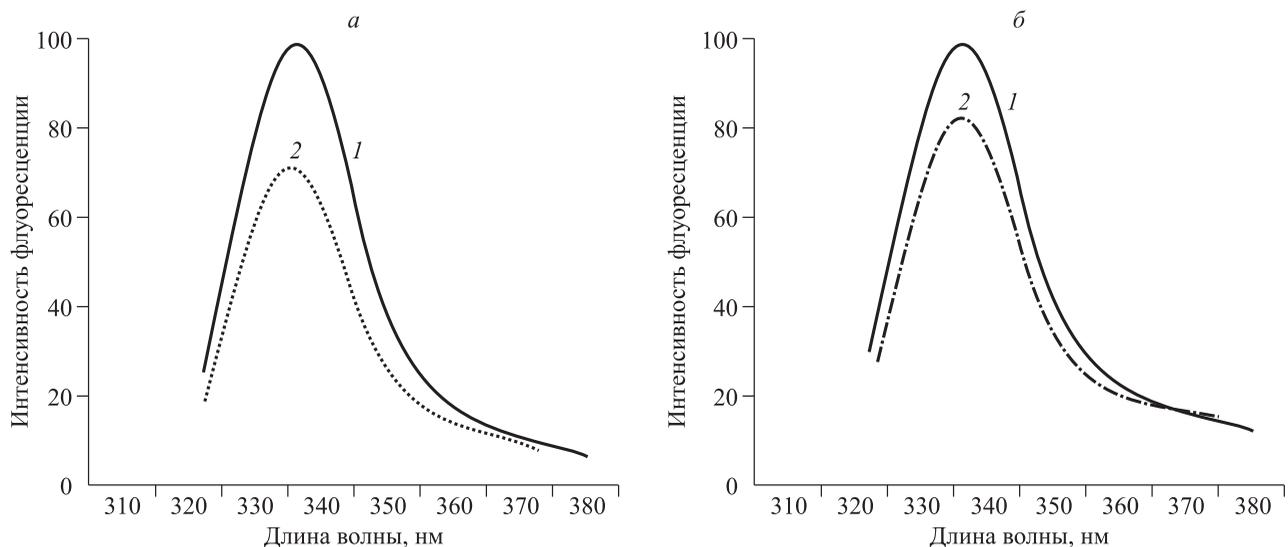


Рис. 2. Спектры триптофановой флуоресценции комплексов «аполипопротеин А-I – гормон». а – комплекс апоА-I с тетрагидрокортизолом: 1 – апоА-I (исходный спектр), 2 – апоА-I + тетрагидрокортизол (через 60 мин); б – комплекс апоА-I с прегненолоном: 1 – апоА-I (исходный спектр), 2 – апоА-I + прегненолон (через 60 мин)

Таблица 1

Константы ассоциации для комплексов «липопротеин–стероид» на основании кривых тушения флуоресценции триптофана

Стероид	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	апоА-I
Кортикостерон, М <sup>-1</sup>	0,6 · 10 <sup>6</sup>	0,67 · 10 <sup>6</sup>	3,6 · 10 <sup>6</sup>	0,8 · 10 <sup>6</sup>
Кортизол, М <sup>-1</sup>	1,02 · 10 <sup>6</sup>	0,14 · 10 <sup>6</sup>	4,0 · 10 <sup>6</sup>	0,3 · 10 <sup>6</sup>
Тестостерон, М <sup>-1</sup>	1,2 · 10 <sup>6</sup>	0,27 · 10 <sup>6</sup>	4,8 · 10 <sup>6</sup>	0,7 · 10 <sup>6</sup>
Прогестерон, М <sup>-1</sup>	0,6 · 10 <sup>6</sup>	0,64 · 10 <sup>6</sup>	4,4 · 10 <sup>6</sup>	0,5 · 10 <sup>6</sup>

Оказалось, что апоА-I незначительно снижал скорость биосинтеза белка в гепатоцитах. Это обусловлено тем, что, обладая амфипатными свойствами, он связывал часть метки (<sup>14</sup>С-лейцина). Аналогичная ситуация выявлена нами при добавлении кортизола и ТГК. В присутствии комплекса «апоА-I – кортизол» также отмечалось незначительное снижение скорости биосинтеза белка в гепатоцитах. Однако в присутствии комплекса «апоА-I – ТГК» скорость биосинтеза белка увеличивалась вдвое (см. табл. 2).

Известно, что глюкокортикоиды в печени проявляют анаболическое действие [5]. Природа его была до сих пор не ясна. Нами впервые показано, что анаболическим действием обладает не сам кортизол, а его восстановленная форма – ТГК. Отличие между двумя гормонами заключается только в том, что у второго гормона Δ<sup>4</sup>,3-кето-группа в А-кольце восстановлена. Это – тетрагидросоединение, которое раньше относили к биологически неактивным [14]. Показано, что восстановление этой группы, как и образование биологически активного комплекса «апоА-I – ТГК», происходит в макрофагах печени [15].

Таким образом, нами впервые обнаружена новая транспортная форма стероидных гормонов, которая в печени проявляет выраженные анаболические свойства. Свободная форма гормонов (кортизол, ТГК) в данном случае оказалась неактивной.

Известно, что все стероидные гормоны являются гидрофобными соединениями и хорошо растворяются только в неполярных растворителях (спирт, эфир, хлороформ и др.). В липидной фазе они вступают в гидрофобные взаимодействия. Кроме того, стероидные гормоны имеют в своей структуре активные СО- и ОН-группы, которые легко образуют водородные связи с СО-, NH- и ОН-группами как белков, так и фосфолипидов [10]. Все биологические мембраны представляют собой именно такие гетерогенные

Таблица 2

Изменение скорости биосинтеза белка в гепатоцитах крыс (M ± m)

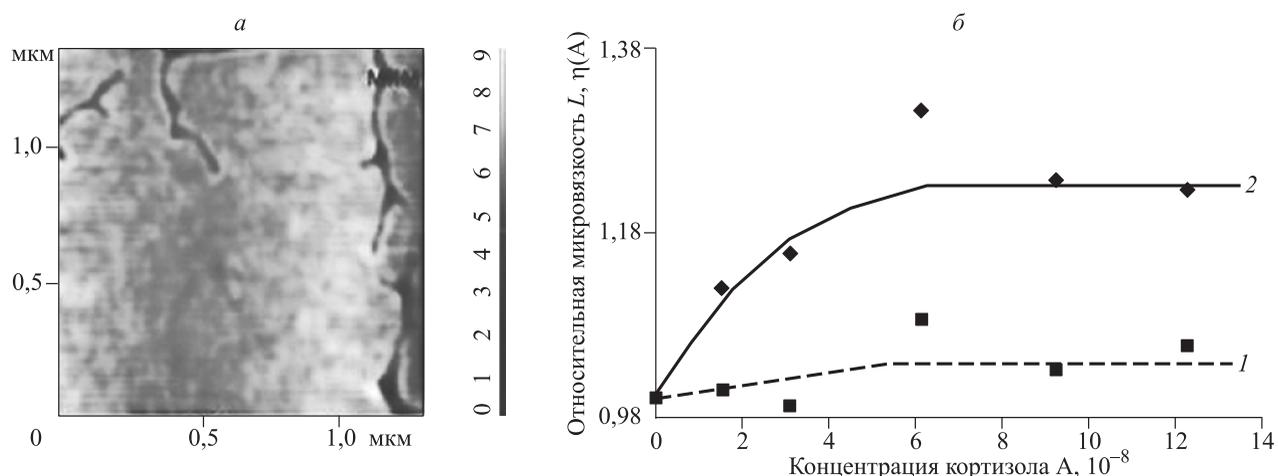
Условие инкубации	Скорость биосинтеза белка, имп/мин на 1 мг белка, n = 5
Контроль	18016 ± 554
апоА-I	15763 ± 452 #
Кортизол	16395 ± 398 #
ТГК	15559 ± 433 #
апоА-I – кортизол	15854 ± 317 #
апоА-I – ТГК	32802 ± 1175 *

Примечание. \* – достоверное различие по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ); # – достоверное различие по сравнению с комплексом «апоА-I – ТГК» ( $p < 0,05$ ).

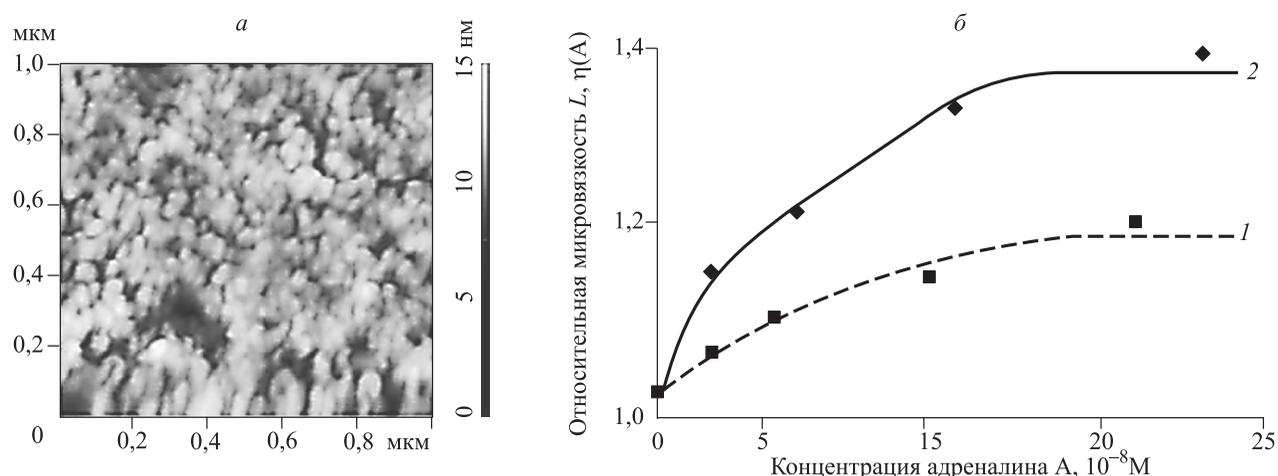
среды. По этой причине стероидные гормоны не могут проникать через клеточные мембраны в клетку. Проведенные нами исследования показали, что это действительно так.

Предварительная короткая (~ 5 мин) преинкубация эритроцитов со стероидными гормонами или катехоламинами в конечной концентрации 10<sup>-8</sup>–10<sup>-9</sup> М приводила к выраженным наноструктурным переходам в плазматических мембранах. При атомно-силовой микроскопии эритроциты здоровых животных выглядели как крупные двояковогнутые диски диаметром ~ 6–7 нм. При большем разрешении на их поверхности выявлялась незначительная неоднородность, обусловленная, вероятно, присутствием мембраносвязанных белков. При добавлении к взвеси эритроцитов этанола (10 % от объема смеси) неоднородность поверхности возрастала, по-видимому, в связи с денатурирующим действием растворителя на поверхностные структурные белки. При добавлении к взвеси эритроцитов кортизола картина резко изменялась. На ровной поверхности появлялись многочисленные мезополосы разрыхления структуры клеточной мембраны (рис. 3, а).

Еще более значительные изменения структуры эритроцитарных мембран вызывал адrenalин (рис. 4, а). На поверхности мембран эритроцитов появлялись выпуклые уплотнения (домены), имеющие квазишахматное распределение, которые чередовались с участками значительного разрыхления поверхности. ИК-спектроскопия, проведенная нами ранее, позволила понять механизм этих изменений [10]. Оказалось, что они связаны с формированием сложных белково-липидных доменов за счет образования водородных связей ОН-групп гормонов с СО- и NH-группами мембрано-связанных белков и фосфолипидов. В результате усиления



**Рис. 3.** а – атомно-силовая микроскопия; поверхность эритроцита крысы после взаимодействия с кортизолом. Концентрация гормона  $10^{-6}$  М. Размер скана  $1,3 \times 1,3$  мкм<sup>2</sup>; б – изменение относительной микровязкости мембран  $L = \eta(A)/\eta(0)$ , где  $\eta(A)$  и  $\eta(0)$  – микровязкости мембран, когда к взвеси «теней» кортизол соответственно добавлен или не добавлен. Здесь и на рис. 4, б концентрация «теней»  $C = 0,128$  мг белка/мл; линия 1 – изменение относительной микровязкости в области липид-липидного взаимодействия, линия 2 – изменение относительной микровязкости в области белок-липидного взаимодействия; концентрация пирена во взвеси  $7,7 \times 10^{-6}$ , температура образцов  $309,1 \pm 0,1$  К ( $360^\circ\text{C}$ ), взвесь имеет рН 7,35



**Рис. 4.** а – атомно-силовая микроскопия; поверхность эритроцита крысы после взаимодействия с адреналином. Концентрация гормона  $4 \times 10^{-6}$  М. Размер скана  $1 \times 1$  мкм<sup>2</sup>; б – изменение относительной микровязкости мембран  $L = \eta(A)/\eta(0)$ , где  $\eta(A)$  и  $\eta(0)$  – микровязкости мембран, когда к взвеси «теней» адреналин соответственно добавлен или не добавлен

гидрофобных взаимодействий в доменах молекулярно-связанная вода вытеснялась в смежные области, что приводило к их разрушению.

Изменялись не только структура, но и свойства мембран. Применение флуоресцентного зонда пирена показало, что в эритроцитарных мембранах значительно повысилась микровязкость. Это происходило в области как белок-липидных, так и липид-липидных взаимодействий (см. рис. 3, б, 4, б). Эффект был более выражен-

ным в присутствии адреналина (40 %), чем кортизола (25 %). Так, в первом случае повышение микровязкости мембран отмечалось при значительно меньшей концентрации, выход кривой на плато происходил при концентрации гормона на  $17 \cdot 10^{-9}$  М, тогда как в присутствии кортизола это отмечалось при концентрации  $7 \cdot 10^{-8}$  М. Микровязкость в области липид-белковых взаимодействий для обоих гормонов увеличивалась при меньших концентрациях и была более вы-

раженной, чем в области липид-липидных взаимодействий (см. рис. 3, б, 4, б).

Увеличение микровязкости эритроцитарных мембран коррелировало со снижением поглощения триптофана в мембрано-связанных белках. Можно думать, что структурные переходы в эритроцитарных мембранах под влиянием гормонов стресса индуцируются в большей степени в белках и в меньшей степени в липидах. В целом на гормоны мембрана реагирует как кооперативная система.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стероидные гормоны в плазме крови активно связываются с липопротеинами различного класса плотности (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП). Суммарное количество связавшегося гормона не превышает 40 % от общего количества его в крови. Константы связывания гормонов с липопротеинами изменяются в пределах  $(0,6-4,4) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$  для разных классов ЛП. В ЛПВП белком, связывающим стероидные гормоны, служит апоА-I. Комплекс «стероидные гормоны – апоА-I» является биологически активным. Важным условием активности комплекса служит наличие восстановленной  $\Delta^4,3$ -кето-группы А-кольца гормонов. Биологическая активность комплекса «стероидный гормон – апоА-I» в клетках печени связана с усилением анаболического действия, в основе которого лежит повышение скорости биосинтеза белка.

Таким образом, впервые показано, что транспортные формы стероидных гормонов (гормон – апоА-I) являются биологически активной формой гормонов.

Свободная форма стероидных гормонов не проникает через клеточную мембрану в клетку. При взаимодействии гормонов со структурными компонентами клеточных мембран происходит образование сложных белково-липидных доменов (кластеров) в связи с образованием водородных связей между СО- и ОН-группами гормонов и СО-, NH-группами как белков, так и фосфолипидов. Это сопровождается увеличением микровязкости мембран одновременно в области белок-липидных и липид-липидных взаимодействий. Последнее обстоятельство приводит к большим трудностям в продвижении эритроцитов по капиллярному руслу и создает предпосылки для развития тканевой гипоксии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ткачук В.А., Ратнер Е.И. Нейроэндокринная система регуляции // Клиническая биохимия / Ред. В.А. Ткачук. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 263–322.
2. Tkachuk V.A., Ratner E.I. Neuroendocrine regulation system // Clinical Biochemistry / Ed. V.A. Tkachuk. M.: GEOTAR-Med, 2002. 263–322.
3. Обут Т.А. Андрогены в адаптации организма: биологическая значимость надпочечниковых андрогенов. Новосибирск: Art-Avenue, 2004. 102 с.
4. Obut T.A. Androgens in the adaptation of an organism: biological significance of adrenal androgens. Novosibirsk: Art-Avenue, 2004. 102 p.
5. Ousova O., Guyonnet-Duperat V., Iannucci N. et al. Corticosteroid binding globulin: a new target for cortisol-driven obesity // Mol. Endocrinol. 2004. 18. (7). 1687–1696.
6. Pugeat M.M., Chrousos G.P., Nisula B.C. et al. Plasma cortisol transport and primate evolution // Endocrinology. 1984. 115. (1). 357–361.
7. Сергеев П.В., Голенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии М.: РЦ Фармединфо, 1996. 384 с.
8. Sergeev P.V., Golenko-Yaroshevskiy P.A., Shimanovskiy N.L. Essays on the biochemical pharmacology. M.: RC Farmedinfo, 1996. 384 p.
9. Панин Л.Е., Поляков Л.М., Розуменко А.А., Биушкина Н.Г. Транспорт стероидных гормонов липопротеидами сыворотки крови // Вопр. мед. хим. 1988. (5). 56–58.
10. Panin L.E., Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Biushkina N.G. Transport of steroid hormones in blood serum lipoproteins // Vopr. med. khim. 1988. (5). 56–58.
11. Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Knyazev R.A., Panin L.E. The analysis of interaction of lipoproteins and steroid hormones // Biochemistry (Moscow) Supplemental Series B: Biomedical Chemistry. 2010. 4. (4). 362 – 365.
12. Seglen P. Preparation of isolated rat liver cells // Methods in Cell Biology / Ed. D.M. Prescott. N.Y.: Academic Press, 1976. 13. 29–83.
13. Усынин И.Ф. Метод получения паренхимных клеток печени // Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине. Новосибирск: СО АМН СССР, 1980. 96–98.
14. Usynin I.F. A method for obtaining of parenchymal liver cells // New methods of research in clinical and experimental medicine. Novosibirsk: SO AMN SSSR, 1980. 96–98.

10. Panin L.E., Mokrushnikov P.V., Kunit-syn V.G., Zaitsev B.N. The interaction mechanism of cortisol and catecholamines with structural components of erythrocyte membranes // *J. Phys. Chem. B*. 2010. 114. (29). 9462–9473.
11. Поляков Л.М., Часовских М.И., Панин Л.Е. Липопротеины – уникальная транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ // *Успехи соврем. биол.* 1992. 112. (4). 601–608.
- Polyakov L.M., Chasovskikh M.I., Panin L.E.* Lipoproteins – a unique transport system for xenobiotics and biologically active substances // *Uspekhi sovrem. biol.* 1992. 112. (4). 601–608.
12. Attallah N.A., Lata G.F. Steroid-protein interactions studies by fluorescence quenching // *Biochim. Biophys. Acta*. 1968. 168. (2). 321–333.
13. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и его нарушение. СПб.: Питер, 1999. 505 с.
- Klimov A.N., Nikulcheva N.G.* Metabolism of lipids and its disorder. SPb.: Piter, 1999. 505 p.
14. Юдаев Н.А., Афиногенова С.А., Крехова М.А. Кортикостероиды // *Биохимия гормонов и гормональной регуляции*. М.: Наука, 1976. 171–227.
- Yudaev N.A., Afinogenova S.A., Krekhova M.A.* Corticosteroids // *Biochemistry of hormones and hormonal regulation*. М.: Nauka, 1976. 171–227.
15. Panin L.E. Molecular mechanisms of interaction of THC-аpoA-I complex with DNA and initiation of transcription // *Trends in DNA Research*. Ed. C.R. Woods. N.Y.: Nova Science Publishers Inc., 2006. 65–102.

## TRANSPORT FORMS OF STEROID HORMONES IN THE BLOOD, THEIR CONNECTION WITH THE DEVELOPMENT OF SOME PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES

Lev Evgenyevich PANIN

*Institute of Biochemistry SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

It is shown that blood lipoproteins transferred at least 40% of steroid hormones, including cortisol, corticosterone, testosterone, progesterone. Constant of binding for these hormones is  $\sim 10^6 \text{ M}^{-1}$ . In the high density lipoprotein the protein binding steroid hormones is apolipoprotein A-I. This form of transport has high biological activity as a transcription factor. It enhances gene expression and the rate of protein biosynthesis in liver cells. Free form of hormones can not penetrate cell membranes due to the formation of hydrogen bonds of CO and OH groups of hormones with OH and NH groups of both proteins and lipids. The hydrophobic interactions of hormones with the lipid phase of membranes is also hampering in this penetration.

**Key words:** transport forms of steroid hormones, lipoproteins, apolipoprotein A-I, biological membranes, nano-structural transitions.

*Panin L.E.* – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, director, e-mail: [ibch@soramn.ru](mailto:ibch@soramn.ru)

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С ТЕТРАГИДРОКОРТИЗОЛОМ С ПРОКАРИОТИЧЕСКОЙ ДНК

**Лев Евгеньевич ПАНИН, Галина Андреевна КОВАЛЕНКО,  
Лев Михайлович ПОЛЯКОВ, Федор Васильевич ТУЗИКОВ,  
Наталья Александровна ТУЗИКОВА, Роман Александрович КНЯЗЕВ**

*ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Исследовалось влияние аполипопротеина А-I на вторичную структуру прокариотической ДНК плазмиды pBluescript с использованием метода малоуглового рентгеновского рассеяния и электрофореза в геле агарозы. Показано, что переход суперскрученной формы плазмиды в кольцевую под действием аполипопротеина А-I и его комплексов с тетрагидрокортизолом происходит за счет разрыва водородных связей между азотистыми основаниями комплементарных нитей ДНК. Изменение вторичной структуры ДНК плазмиды происходило и при инкубации ее с аполипопротеином А-I без гормона. Обсуждается участие аполипопротеина А-I в таких процессах метаболизма клетки, как репликация и транскрипция.

**Ключевые слова:** плазида, суперскрученная, кольцевая ДНК, аполипопротеин А-I, тетрагидрокортизол, малоугловое рентгеновское рассеяние.

В настоящее время отношение исследователей к липопротеинам крови только как к транспортной форме липидов существенно изменилось. Оказалось, что они переносят большую группу липофильных соединений, выполняющих в организме разные функции, к которым следует отнести стероидные гормоны, токоферолы, ксенобиотики и т. д. [1]. В последнее время показано, что липопротеины переносят значительную часть дегидроэпиандростерона и его сульфатированной формы (ДЭА и ДЭАС) [2]. Нами обнаружено, что в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) апобелком, связывающим стероидные гормоны, является аполипопротеин А-I (апоА-I) [3]. Оказалось, что данный белок присутствует в ядрах клеток различных органов и тканей. Особенно высоким его содержание было в транскрипционно активном хро-

матине и в ядерном матриксе. В этих же фракциях хроматина велика концентрация токоферола [4]. Кроме транспорта апоА-I выполняет ряд регуляторных функций. Показано, что комплекс восстановленных форм стероидных гормонов с апоА-I повышал скорость синтеза ДНК, РНК и белка в гепатоцитах, а также в клетках асцитной гепатомы и карциномы Эрлиха [5, 6]. Целью данной работы явилось изучение молекулярных механизмов взаимодействия изолированного аполипопротеина А-I, его комплексов со стероидными гормонами (тетрагидрокортизол) с прокариотической ДНК.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выделение липопротеинов из плазмы крови проводили методом изоплотностного ультрацентрифугирования в растворах КВг на ультра-

*Панин Л.Е. – академик РАМН, директор, e-mail: ibch@soramn.ru*

*Коваленко Г.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, e-mail: ibch@soramn.ru*

*Поляков Л.М. – д.м.н., проф., руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: plm@soramn.ru*

*Тузиков Ф.В. – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: tuzikov@catalysis.ru*

*Тузикова Н.А. – научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: tuz54@mail.ru*

*Князев Р.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, e-mail: knjazev@soramn.ru*

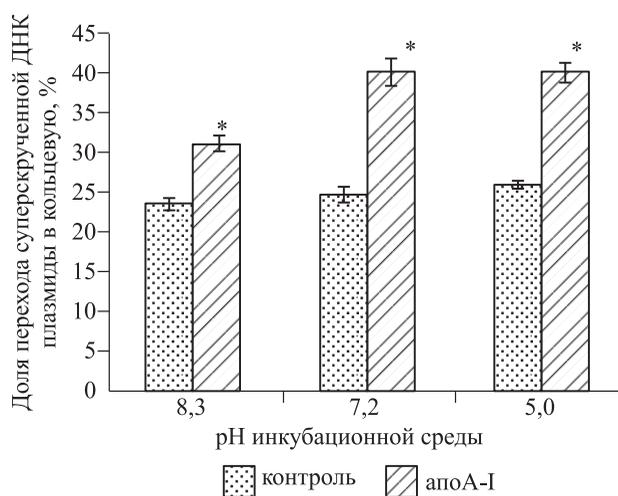
центрифуге «Optima L-90 K, Beckman-Coulter» (Австрия) с использованием ротора 70.1 Ti [7]. Белковый компонент ЛПВП делипидировали охлажденной смесью хлороформа и метанола (1:1) с последующей многократной отмывкой эфиром. Хроматографию проводили на колонке с Сефарозой 6B CL (Pharmacia, Швеция) размером  $1,6 \times 100$  см. Чистоту аполипопротеина А-I проверяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия [8]. Концентрацию белка в пробах определяли по Лоури [9].

Комплексы тетрагидрокортизола (ТГК) с апоА-I получали, выдерживая их смесь (молярное соотношение 2:1) в 0,05 М калий-фосфатном буфере, рН 7,4, в течение 5 мин при комнатной температуре. В качестве прокариотической ДНК использовали ДНК плазмиды pBluescript. Выращивание бактерий и амплификацию ДНК плазмиды проводили согласно Маниатису и др. [10]. Выделение ДНК из бактерий, очистку хлористым литием (LiCl) и очистку на силикагеле проводили по методу Бирнбойна [11]. Полученную ДНК хранили при  $-20$  °С и использовали в качестве субстрата для определения специфической гидролитической активности белка. Последнюю оценивали по степени перехода суперскрученной формы плазмиды в кольцевую по методу Лебедевой и др. [12]. Активность выражали в процентах перехода суперскрученной формы ДНК в кольцевую. Часть выделенной плазмиды инкубировали с рестриктазой Sfr 274 до полного превращения суперскрученной ДНК в линейную. Последнюю в дальнейшем использовали в качестве дополнительного контроля при электрофорезе в геле агарозы.

Для оценки структурных изменений взаимодействия прокариотической ДНК и комплексов «апоА-I – ТГК» использовали метод малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) [13]. Измерения малоугловых рентгенограмм проводили на дифрактометре фирмы «Siemens» (Германия), длина волны рентгеновского излучения  $\lambda = 0,154$  нм ( $\text{CuK}_\alpha$ ). Использовали гомогенные препараты апоА-I, комплексы кортизола и ТГК с апоА-I и ДНК с исходными концентрациями 0,40 и 3,12 мг/мл, соответственно. Малоугловые рентгенограммы получали в угловом диапазоне  $0,0245 < h < 3,423$  нм<sup>-1</sup>, где  $h = 4 \times \pi \times \sin(\theta)/\lambda$ ;  $2\theta$  – угол рассеяния.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами показано, что в ядрах соматических клеток различных органов и тканей присутствует апоА-I в достаточно большом ко-



**Рис. 1.** Специфическая эндоДНКазная активность аполипопротеина А-I (\* – достоверное отличие от контроля,  $p < 0,001$ ; контроль – термостатированная ДНК плазмиды pBluescript)

личестве. Например, в суммарном хроматине ядер клеток печени его содержание составляет  $60 \pm 4,5$  нг/мг белка. Самое высокое содержание апоА-I выявлено в транскрипционно активном хроматине и ядерном матриксе (100 и 110 нг/мг белка соответственно) [4]. Возникает вопрос: может ли механизм активации эукариотической ДНК, описанный нами ранее [14, 15], работать на ДНК прокариотов, попадающих в клетки биологического хозяина? С этой целью мы исследовали гидролитическую активность апоА-I на ДНК плазмиды pBluescript. Влияние апоА-I на суперскрученную ДНК плазмиды оценивали при щелочном, нейтральном и кислом значении рН (8,3, 7,2 и 5,0, соответственно). Как следует из рис. 1, наиболее выраженный переход суперскрученной формы ДНК в кольцевую отмечался при кислом и нейтральном значении рН. Это, по-видимому, связано с тем, что апоА-I относится к слабокислым белкам и его изоэлектрическая точка сдвинута в кислую область. Вероятно, именно в этой области плазмидная ДНК более доступна для взаимодействия с апоА-I. Механизм трансформации суперскрученной ДНК в кольцевую не совсем ясен. Он может быть связан с разрывом водородных связей между парами азотистых оснований в комплементарных цепях ДНК, что ранее мы наблюдали в эукариотической ДНК. В таком случае эффект перехода должен усиливаться ТГК.

В связи с этим нами методом МУРР были проанализированы образцы исходной плазмиды и плазмиды после инкубации с апоА-I в отсутствие и в присутствии гормона (ТГК). Из рис. 2

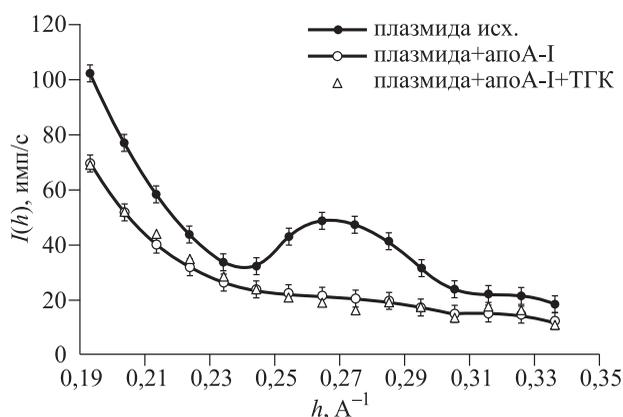


Рис. 2. Рентгенограммы МУРР от образца плазмиды *pBluetscript* до и после инкубации его с *apoA-I* и с комплексом «*apoA-I* – ТГК» в течение 1 ч при 37 °С

видно, что при  $h \approx 0,27 \text{ \AA}^{-1}$  на рентгенограммах МУРР от препаратов нативной (контрольной) ДНК плазмиды наблюдается дифракционный максимум, а от инкубированной ДНК плазмиды с *apoA-I* без гормона и в присутствии ТГК этот характерный дифракционный пик практически полностью исчезает. Таким образом, полученные методом МУРР результаты снова указывают на то, что при взаимодействии плазмиды с *apoA-I* и с комплексом «*apoA-I* – гормон» (ТГК) происходит изменение вторичной структуры ДНК. Как и в случае с эукариотической ДНК, в прокариотической ДНК также происходит разрыв водородных связей между комплементарными парами азотистых оснований и образование однонитевых структур, что и вызывает переход суперскрученной формы ДНК в кольцевую. Также оказалось, что изменение вторичной структуры ДНК плазмиды в отличие от эукариотической ДНК не зависит от присутствия гормона (ТГК). Возможно, это объясняется тем, что в суперскрученной ДНК плазмиды в связи с избыточной внутренней энергией разрыв водородных связей, по-видимому, сразу происходит за счет гидрофобных взаимодействий. В таком случае присутствие гормона не является обязательным.

Но происходит ли при разрыве водородных связей ДНК плазмиды nickирование одноцепочечной структуры под влиянием *apoA-I*? Из результатов электрофореза на рис. 3 видно, что в контрольных образцах (дорожки 1 и 2) наиболее интенсивную окраску имеет суперскрученная ДНК. После инкубации ее с *apoA-I* наиболее интенсивно окрашена кольцевая ДНК (дорожки 3 и 4). В случае проявления эндоДНКазной активности у *apoA-I* на электрофорезе должна частично или полностью исчезать кольцевая

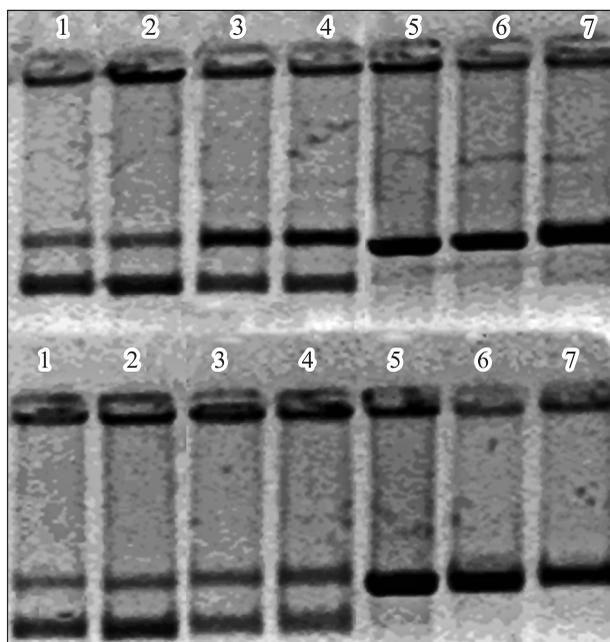


Рис. 3. Электрофорез плазмиды *pBluetscript* в геле агарозы после ее инкубирования с *apoA-I* и с рестриктазой *Sfr274 I*. Верхний ряд, дорожки: 1, 2 – контроль (термостатированная плазмида); 3, 4 – опыт (плазмида после инкубирования с *apoA-I* в течение 1 ч); 5 – контроль (линейная форма плазмиды); 6, 7 – опыт (плазмида после инкубирования с *apoA-I* и с рестриктазой *Sfr274 I* одновременно в течение 1 ч). Нижний ряд, дорожки: 1, 2 – контроль (плазмида после термостатирования в течение 2 ч); 3, 4 – опыт (плазмида после инкубирования с *apoA-I* в течение 2 ч); 5 – контроль (линейная форма плазмиды); 6, 7 – опыт (плазмида после инкубирования с *apoA-I* в течение 1 ч и затем с рестриктазой *Sfr274 I* еще в течение 1 ч)

форма плазмиды и обнаруживаться полоса, соответствующая линейной ДНК, как это видно на дорожке 5, имеющей другую электрофоретическую подвижность. Такая полоса обнаруживается только после инкубации ДНК плазмиды одновременно с *apoA-I* и рестриктазой *Sfr 274 I* (дорожки 6 и 7). При инкубации ДНК плазмиды с *apoA-I* и с рестриктазой в течение двух часов был получен тот же результат, что и при инкубации в течение 1 ч (см. рис. 3, нижний ряд).

Результаты, полученные методами МУРР и электрофореза ДНК плазмиды в геле агарозы, показали, что после инкубации плазмиды с *apoA-I* при разных значениях pH происходит изменение вторичной структуры ДНК за счет разрыва водородных связей между комплементарными парами азотистых оснований и за счет расплетания нитей ДНК. Переход суперскрученной структуры плазмиды в кольцевую в данном случае не происходит за счет разрыва фос-

фодизфирных связей в одной из комплементарных нитей ДНК. Влияние апоА-I в комплексе с ТГК или без него в случае суперскрученной ДНК плазмиды приводит к разрыву водородных связей с образованием одонитевых структур. Об этом убедительно говорят результаты электрофореза ДНК плазмиды. Только после добавления в реакционную смесь рестриктазы Stf 274 вместе с апоА-I кольцевая и оставшаяся суперскрученная ДНК плазмиды полностью переходят в линейную форму, имеющую другую электрофоретическую подвижность. Результаты указывают также на то, что апоА-I не обладает специфической эндоДНКазной активностью, а трансформация суперскрученной формы плазмиды в кольцевую происходит за счет разрыва водородных связей между комплементарными цепями ДНК плазмиды. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что механизм репликационного синтеза эукариотической ДНК может запускаться тем же путем, что и при активации прокариотической ДНК при попадании прокариот (бактерий или их вирусов) в клетку биологического хозяина, т. е. при участии функционально активного комплекса «ТГК – апоА-I» и даже просто одного апоА-I.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поляков Л.М., Часовских М.И., Панин Л.Е. Липопротеины – уникальная транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ // Успехи соврем. биол. 1992. 112. (4). 601–608.
2. Polyakov L.M., Chasovskikh M.I., Panin L.E. Lipoproteins is unique transport system for xenobiotics and biologically active substances // Uspekhi sovrem. biol. 1992. 112. (4). 601–606.
3. Khalil A., Fortin J.P., LeHoux J.G., Fulop T. Age-related decrease of dehydroepiandrosterone concentrations in low density lipoproteins and its role in the susceptibility of low density lipoproteins to lipid peroxidation // J. Lipid Res. 2000. 41. (1). 552–556.
4. Panin L.E., Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Biushkina N.G. Transport of steroid hormones by serum lipoproteins // Vopr. med. khimii. 1988. (5). 56–58.
5. Panin L.E., Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Biushkina N.G. Transport of steroid hormones by serum lipoproteins // Vopr. med. khimii. 1988. 34. (5). 56–58.
6. Panin L.E., Polyakov L.M., Kolosova N.G. et al. Distribution of alpha-tocopherol and apolipoprotein A-I immune reactivity in a chromatin of a liver of rats // Biol. membrany. 1997. 14. 512–519.
7. Panin L.E., Hoshchenko O.M. Роль резидентных макрофагов в регуляции биосинтеза ДНК и белка в клетках асцитной гепатомы мышей линии A/Sn(A) // Вопр. онкол. 2003. 49. 472–475.
8. Panin L.E., Hoshchenko O.M. Role of resident macrophages in regulation of biosynthesis of DNA and protein in ascites hepatoma cells of mice A/Sn(A) // Vopr. onkol. 2003. 49. 472–475.
9. Panin L.E. Роль резидентных макрофагов в механизмах клеточной пролиферации и опухолевого роста // Бюл. СО РАМН. 2008. 7. (Прил. 3). 5–10.
10. Panin L.E. The role of resident macrophages in mechanisms of a cellular proliferation and tumoral growth // Byul. SO RAMN. 2008. 7. (Suppl. 3). 5–10.
11. Hatch F.T., Lees R.S. Practical methods for plasma lipoprotein analysis // Adv. Lipid Res. 1968. 6. 62–68.
12. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. 1970. 227. 680–685.
13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. 193. 265–275.
14. Maniatis T., Fritsch E., Sambrook J. Молекулярное клонирование. М., 1984. 480 с.
15. Maniatis T., Fritsch A., Sambrook D. Molecular cloning. М., 1984. 480 p.
16. Birnboim H.C., Doly J. Rapid alkaline extraction method for screening recombinant plasmid DNA // Nucl. Acid Res. 1979. 7. 1513–1522.
17. Лебедева Л.Г., Александрова С.С., Баснакьян А.Г., Вотрин И.И. Характеристика ядерных эндоДНКаз печени крыс по молекулярной массе и катионной зависимости // Биохимия. 1995. 60. 798–803.
18. Lebedeva L.G., Aleksandrova S.S., Basnakyan A.G., Votrin I.I. Characteristic of nuclear endoDNA of rats liver by molecular mass and cationic dependence // Biokhimiya. 1995. 60. 798–803.
19. Свергун Д.И., Фейгин Л.А. Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М., 1986. 280 с.
20. Svergun D.I., Feygin L.A. X-ray and neutron small angle X-ray scattering. М., 1986. 280 p.
21. Panin L.E. Molecular mechanisms of interaction of THC-apoA-I complex with DNA and initiation of transcription // Trends in DNA research / Ed. C.R. Woods. N.Y.: Nova Science Publishers Inc., 2006. 65–102.

15. Panin L.E., Kunitsyn V.G., Tuzikov F.V. Effect of glucocorticoids and their complexes with apolipoprotein A-I on the secondary structure of eukaryotic DNA // Int. J. Quant. Chem. 2005. 101. 450–467.

## FEATURES OF INTERACTION OF APOLIPOPROTEIN A-I AND ITS COMPLEXES WITH TETRAHYDROCORTISOL WITH PROKARYOTIC DNA

Lev Evgen'evich PANIN, Galina Andreevna KOVALENKO,  
Lev Mikhaylovich POLYAKOV, Fedor Vasil'evich TUZIKOV,  
Natal'ya Alexandrovna TUZIKOVA, Roman Alexandrovich KNYAZEV

*Institute of Biochemistry SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

---

The influence of apolipoprotein A-I on secondary structure of prokaryotic DNA of a plasmid pBluescript has been investigated with the use of small angle X-ray scattering method and an electrophoresis in agarose gel. It has been shown that transition of the super braided form of a plasmid in ring under the influence of apolipoprotein A-I and its complexes with tetrahydrocortisol occurs at the expense of rupture of hydrogen bonds between the nitrogenous bases complementary DNA threads. Change of secondary structure of DNA of a plasmid occurred also at its incubation to apolipoprotein A-I without a hormone. The participation of apolipoprotein A-I in such processes of cell metabolism as replication and transcription has been discussed.

---

**Key words:** plasmid, super braided and ring DNA, apolipoprotein A-I, tetrahydrocortisol, small angle X-ray scattering.

*Panin L.E. – academician of RAMS, director, e-mail: ibch@soramn.ru*

*Kovalenko G.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of molecular mechanisms of intercellular interactions, e-mail: ibch@soramn.ru*

*Polyakov L.M. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory for medical biotechnology, e-mail: plm@soramn.ru*

*Tuzikov F.V. – doctor of biological sciences, senior researcher of laboratory for medical biotechnology, e-mail: tuzikov@catalysis.ru*

*Tuzikova N.A. – researcher of laboratory medical biotechnology, e-mail: tuz54@mail.ru*

*Knyazev R.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of molecular mechanisms of intercellular interactions, e-mail: knjazev@soramn.ru*

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АЛЬФА1А- И АЛЬФА2А-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В МИОКАРДЕ И ТКАНИ ПОЧКИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ЛИНИИ НИСАГ (ISIAN)

Марина Анатольевна РЯЗАНОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН,  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ физиологии СО РАМН,  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Методом ПЦР в реальном времени исследовали уровень мРНК генов альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в миокарде и ткани почки 1,5- и 7-месячных интактных крыс гипертензивной линии НИСАГ (наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертония). В обеих возрастных группах показано снижение количества мРНК гена альфа2А-адренорецептора в ткани почки крыс НИСАГ и повышение экспрессии гена альфа1А-адренорецептора в ткани почки 7-месячных крыс НИСАГ. Измененный профиль экспрессии генов альфа1А-адренорецептора и альфа2А-адренорецептора в ткани почки гипертензивных крыс НИСАГ может указывать на усиление симпатической стимуляции органа и тем самым вносить существенный вклад в развитие и поддержание гипертензивного статуса. Этому способствует также независимое от возраста увеличение экспрессии альфа1А-адренорецепторов в миокарде.

**Ключевые слова:** альфа1А-, альфа2А-адренорецепторы, почка, миокард, артериальная гипертония, крысы линии НИСАГ.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что стресс, в частности эмоциональный, является, наряду с генетической предрасположенностью, одним из важных факторов риска развития гипертензивных состояний [1]. Известно также, что одним из существенных компонентов стрессовой реакции является ответ симпатoadреналовой системы на предъявляемые организму вызовы, которые служат причиной стресса. Одним из определяющих компонентов симпатoadреналовой системы, участвующей в организации стрессовой реакции, является рецепторное звено. Через адренорецепторы нескольких подтипов реализуются различные эффекты адреналина и норадреналина в органах-мишенях, кроме того, с участием этих рецепторов происходит ауторегуляция функций самой симпатoadреналовой системы.

Целью исследования было изучение экспрессии генов альфа1А- ( $\alpha 1A$ -АР) и альфа2А-адренорецепторов ( $\alpha 2A$ -АР) у крыс линии НИСАГ (ISIAN – в англоязычной литературе) со стрессчувствительной артериальной гипертонией в органах мишенях – миокарде и почке. Данная ра-

бота призвана оценить возможный вклад рецепторного аппарата симпатической нервной системы в формирование гипертензивного статуса при наличии генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертонии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на интактных 1,5- и 7-месячных крысах-самцах двух инбредных линий – гипертензивной линии НИСАГ и нормотензивной линии WAG ( $n = 6$  в каждой возрастной группе крыс обеих линий), содержащихся в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Воду и сбалансированный корм животные получали без ограничения. Исследование выполнено с соблюдением международных правил по работе с экспериментальными животными. В возрасте 1,5 и 7 месяцев крыс взвешивали и декапитировали. На момент декапитации масса тела крыс НИСАГ составляла  $169 \pm 7$  г (1,5 мес.) и  $356 \pm 15$  г (7 мес.), WAG –  $141 \pm 11$  г (1,5 мес.) и  $336 \pm 9$  г (7 мес.). Органы, сердце и почку, быстро извлекали и замораживали в жидком азоте

*Рязанова М.А.* – младший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики,  
e-mail: ocean-2006@yandex.ru

Таблица 1

Праймеры, используемые для ПЦР  
в реальном времени

Ген	Последовательность праймеров	$T_{отж.}$ °C	$T_{регистр.}$ °C
Rpl <sub>30</sub>	F-5'-ATGGTGGCTGCAAAGAAGAC-3' R-5'-CAAAGCTGGACAGTTGTTGG-3'	64	83
$\alpha$ 1A-AP	F-5'-TGCCATCTTTGAGATCCTG-3' R-5'-GGTAGCTCACACCAATGTA-3'	64	87
$\alpha$ 2A-AP	F-5'-TATGGGCTACTGGTACTTT-3' R-5'-CCCACACAGTGACAATGAT-3'	63	90

для дальнейшего выделения РНК. Суммарную РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [2]. Удаление геномной ДНК из образцов, обратную транскрипцию и ПЦР в реальном времени производили, как описано ранее [3].

Праймеры (табл. 1), используемые для определения адренорецепторов, были подобраны с использованием *in line* олигоанализатора, размещенного на сайте: [www.eu.idtdna.com](http://www.eu.idtdna.com), и проверены на специфичность в базе данных Blast (Basic Local Alignment Search Tool).

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ «Statistica 6.0» с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом ПЦР в реальном времени показано достоверное снижение количества мРНК гена альфа2А-адренорецептора в ткани почки крыс НИСАГ как в возрасте 1,5 ( $p < 0,01$ ), так и 7 месяцев ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормотензивным контролем – крысами линии WAG (рис. 1, б). В возрасте 7 месяцев выявлено повышенное содержание мРНК гена  $\alpha$ 1А-АР ( $p < 0,05$ ) в ткани почки крыс линии НИСАГ (рис. 1, а). У молодых крыс НИСАГ наблюдаются сходные, хотя не достигающие степени статистической достоверности изменения в экспрессии гена  $\alpha$ 1А-АР в почке. Исследование миокарда крыс линии НИСАГ в возрасте 1,5 мес. выявило тенденцию к повышению количества мРНК гена  $\alpha$ 1А-АР по сравнению с крысами линии WAG ( $p = 0,06$ ; рис. 2). Мы решили отметить наличие такой тенденции, так как у взрослых крыс НИСАГ наблюдается изменение экспрессии мРНК гена  $\alpha$ 1А-АР в том же направлении, что и у молодых. Расчет различий между объединенными возрастными группами крыс НИСАГ и WAG показал наличие статистически достоверного ( $p < 0,001$ ) увеличения содержания мРНК гена  $\alpha$ 1А-АР миокарда в группе гипертензивных крыс. Экспрессию гена  $\alpha$ 2А-АР в миокарде крыс использованным методом ПЦР количественно оценить не удалось, так как ее уровень был настолько мал, что находился за пределами чувствительности данного метода.

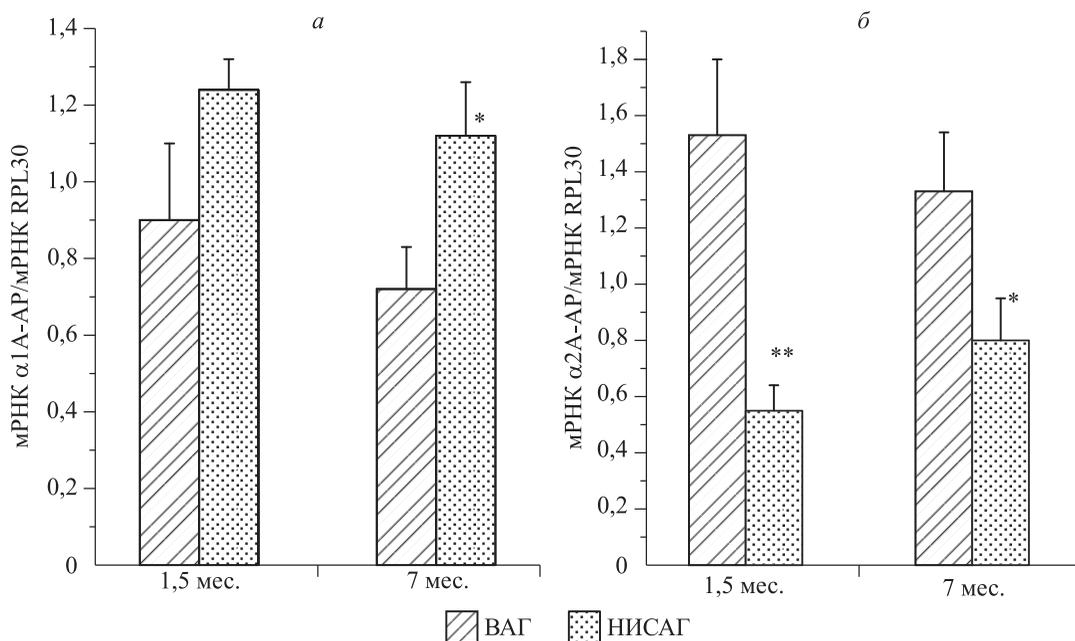


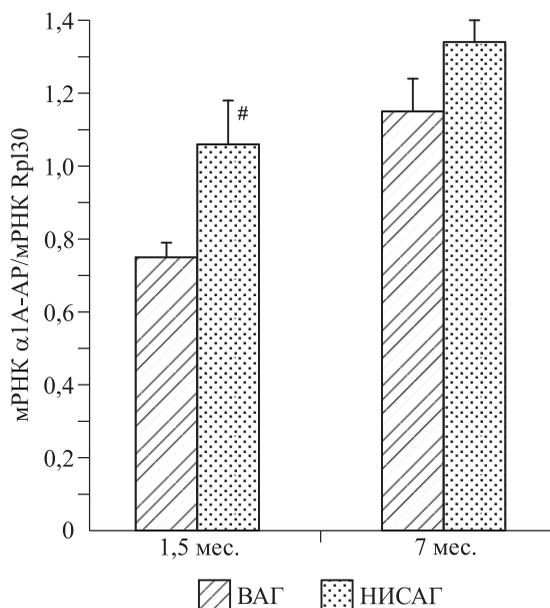
Рис. 1. Количество мРНК гена альфа1А-адренорецептора (а) и альфа2А-адренорецептора (б) в ткани почки крыс линий НИСАГ и WAG. Данные представлены в относительных значениях количества мРНК исследуемого гена к мРНК гена домашнего хозяйства Rpl30 ( $m \pm SEM$ ). Межлинейные отличия внутри возрастной группы по критерию Манна–Уитни: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$

## ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание мРНК гена  $\alpha 1A$ -АР как в миокарде, так и в почечной ткани крыс линии НИСАГ имеет явную направленность к повышению по сравнению с нормотензивными крысами линии WAG (см. рис. 1, а, рис. 2).

Следует отметить, что в отличие от человека, у которого число  $\alpha$ -АР в миокарде относительно невелико, у крыс их значительно больше и превосходит число  $\beta$ -АР [4].  $\alpha 1$ -АР, по-видимому, играют важную роль в миокарде крыс, поскольку с ними связывают реализацию положительного инотропного эффекта катехоламинов [5] и гипертрофию миокарда у крыс [6]. Возможно, что повышенная стимуляция  $\alpha 1$ -АР миокарда может вносить вклад в развитие гипертонии у крыс линии НИСАГ и способствовать компенсаторной гипертрофии миокарда в ответ на повышение артериального давления.

В литературе имеются данные об изменении экспрессии  $\alpha 1$ -АР миокарда в других моделях артериальной гипертонии. Так, у спонтанно гипертензивных крыс (линия SHR) получены противоречивые сведения: одни авторы находят снижение [4], другие повышение [7, 8] числа  $\alpha 1$ -АР. Такие противоречия могут быть обусловлены различиями исследованных сублиний крыс SHR, разводимых в разных лабораториях



**Рис. 2.** Количество мРНК гена альфа1А-адренорецептора в миокарде крыс линий НИСАГ и WAG. Данные представлены в относительных значениях количества мРНК исследуемого гена к мРНК гена домашнего хозяйства Rpl30 ( $t \pm SEM$ ). Межлинейные отличия внутри возрастной группы по критерию Манна–Уитни: # – тенденция,  $p = 0,06$

мира и с методическими особенностями. В случае вторичной (почечной) гипертонии отмечается либо снижение [7], либо отсутствие изменений плотности  $\alpha$ -АР миокарда [9].

Что касается  $\alpha 2A$ -АР, то обнаружить использованным методом сколько-нибудь значимый уровень их экспрессии в миокарде исследованных крыс не удалось. Из литературы известно, что  $\alpha 2A$ -АР в заметном количестве присутствуют в центральной нервной системе и в некоторых периферических органах, но в последних – в значительно меньшем количестве. Так, у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR и у крыс линии WKY, хотя и удалось детектировать мРНК гена  $\alpha 2A$ -АР в миокарде, ее количество было очень низким [8]. В других исследованиях по определению содержания мРНК гена  $\alpha 2A$ -АР в различных тканях крысы показано, что его мРНК в миокарде практически отсутствует [10], что соответствует нашим данным. По-видимому, мРНК гена  $\alpha 2A$ -АР в миокарде крыс действительно очень мало и ее содержание находится на границе чувствительности методов определения.

Существенные изменения количества мРНК адренорецепторов обнаружены в ткани почки крыс линии НИСАГ. Содержание мРНК  $\alpha 1A$ -АР было достоверно повышено у взрослых крыс НИСАГ и такая же тенденция отмечена у молодых гипертензивных крыс (см. рис. 1, а). Наряду с повышением экспрессии гена  $\alpha 1A$ -АР в ткани почки крыс НИСАГ отмечено значительное изменение в сторону снижения экспрессии гена  $\alpha 2A$ -АР (см. рис. 1, б). Такое разнонаправленное изменение экспрессии двух подтипов альфа-адренорецепторов в ткани почки гипертензивных крыс приобретает особое значение, так как и тому, и другому сдвигу и тем более их сочетанию должно сопутствовать усиление симпатических влияний на почку. Для более четкого представления об изменении соотношения экспрессии генов альфа-адренорецепторов первого и второго типов нами был рассчитан для почки коэффициент – отношение содержания мРНК  $\alpha 1A$ -АР к содержанию мРНК  $\alpha 2A$ -АР. Его величина у крыс НИСАГ, как у молодых, так и взрослых, значительно превышает соответствующие величины у нормотензивных крыс WAG: значение коэффициента у молодых крыс в ткани почки –  $2,47 \pm 0,29$  (НИСАГ) и  $0,68 \pm 0,17$  (WAG) ( $p < 0,001$ ), у взрослых крыс –  $1,63 \pm 0,3$  (НИСАГ) и  $0,55 \pm 0,04$  (WAG) ( $p < 0,01$ ). Таким образом, этот показатель красноречиво свидетельствует в пользу существенной роли, которую может играть изменение соотношения альфа-адренорецепторов первого и второго подти-

пов в ткани почки в усилении симпатической иннервации почки и в патогенезе стресс-чувствительной артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ.

Из литературы известно, что именно  $\alpha 1$ -АР преобладают в прегломерулярной сосудистой сети почки крыс [11] и, главным образом, опосредуют сужение этих сосудов [12]. Также есть исследования, показывающие, что  $\alpha 1$ -АР, как и  $\alpha 2$ -АР, могут играть непосредственную роль в регуляции водно-солевого гомеостаза. Так, активация  $\alpha 1$ -АР усиливает реабсорбцию воды и натрия в почке крыс [13]. Стимуляция гуанфацином  $\alpha 2$ -АР почки крысы повышает осмотический клиренс, а ингибирование этого рецептора селективным антагонистом RX-82002 уменьшает его [14].

Исследования на крысах SHR также указывают на увеличение плотности  $\alpha 1$ -АР в почке [4, 15]. У гипертензивных крыс линий MHS [16], SBH [17] и DS [18] увеличения содержания  $\alpha 1$ -АР в почке не обнаружено. При вторичной (почечной) гипертензии уровень этих рецепторов в почке существенно не изменяется [4, 15].

Аналогичное найденному нами у крыс НИСАГ снижение уровня экспрессии  $\alpha 2$ -АР в почке описано для гипертензивных крыс линии SHR, однако содержание мРНК гена  $\alpha 1$ -АР, измеренное в этой работе, было также снижено [8]. В то же время другие исследователи показали повышение плотности  $\alpha 2$ -АР в почке крыс SHR [15, 19]. Подобное увеличение количества  $\alpha 2$ -АР в почке обнаружено также у гипертензивных крыс линий DS [18] и SBH [17]. Животные – модели со вторичной (почечной) гипертензией не имели отличий по этим рецепторам [15] или их количество было снижено [19]. Сведения о плотности  $\alpha$ -АР в почке гипертензивных крыс достаточно противоречивы, что свидетельствует о сложности и специфичности изменений данного механизма регуляции почечной функции в каждой конкретной модели артериальной гипертензии. Сравнительная оценка наших и литературных данных говорит о том, что разные генетические модели артериальной гипертензии действительно отличаются по механизмам, участвующим в патогенезе гипертензивных состояний. В то же время нетрудно заметить наличие некоторых общих черт в изменении адренорецепторов, в частности между линией крыс НИСАГ и линией SHR.

Можно полагать, что включение почечного звена в цепь событий, приводящих к формированию стойкой артериальной гипертензии, является обязательным условием ее становления,

даже в том случае, когда первичным фактором может выступать эмоциональный стресс. Возможность подключения почечного звена при условии стрессорного генеза гипертензивного состояния, скорее всего, связана с генетической предрасположенностью, в том числе и с особенностями экспрессии генов альфа-адренорецепторов в ткани почки. Значение усиленной симпатической стимуляции почки в патогенезе гипертензивной болезни подчеркивается во многих исследованиях [20]. Одним из факторов переключения «нормального» соотношения между системным артериальным давлением и натрийурезом в сторону повышения уровня давления, необходимого для поддержания достаточного уровня натрийуреза, служит, по мнению некоторых авторов, повышение симпатической стимуляции почки. В этом случае данный механизм может являться причиной формирования стойкой артериальной гипертензии. На основе проведенного исследования появилось больше оснований считать, что именно по такому сценарию идет формирование гипертензивного статуса у крыс линии НИСАГ со стресс-чувствительной артериальной гипертензией.

Работа поддержана грантами Министерства образования и науки № 02.740.11.0705 и грантом РФФИ №11-04-00210-а

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Flaa A., Eide I.K., Kjeldsen S.E., Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study // *Hypertension*. 2008. 52. S336–S341.
2. Chattopadhyay N., Kher R., Godbole M. Inexpensive SDS/phenol method for RNA extraction from tissues // *Biotechniques*. 1993. 15. S24–S26.
3. Fedoseeva L.A., Ryzanova M.A., Antonov E.V. et al. Expression of the renin angiotensin system genes in the kidney and heart of ISIAH hypertensive rats // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2011. 5. (1). S37–S43.
4. Michel M.C., Kanczik R., Khamssi M. et al.  $\alpha$ - And  $\beta$ -adrenoceptors in hypertension: I. Cardiac and renal  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ , and  $\beta_2$  adrenoceptors in rat models of acquired hypertension // *Cardiovasc. Pharmacol*. 1989. 13. S421–S431.
5. Bruckner R., Mugge A., Scholz H. Existence and functional role of alpha1-adrenoceptors in the mammalian heart // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1985. 17. S639–S645.
6. Lee H.R., Henderson S.A., Reynolds R. et al.  $\alpha_1$ -Adrenergic stimulation of cardiac gene transcription in neonatal rat myocardial cells. Effects on myo-

- sin light chain-2 gene expression // *Biol. Chem.* 1988. 263. S7352–S7358.
7. Hanna M.K., Khairallah P.A. Alterations of myocardial  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in hypertensive cardiac hypertrophy in the rat // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1986. 283. S80–S93.
  8. Reja V., Goodchild A.K., Pilowsky P.M. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR // *Hypertension.* 2002. 40. S342–S347.
  9. Eid H., de Champlain J. Increased inositol monophosphate production in cardiovascular tissues of DOCA-salt hypertensive rats // *Hypertension.* 1988. 12. S122–S128.
  10. Handy D.E., Flordellis C.S., Bogdanova N.N., et al. Diverse tissue expression of rat alpha2-adrenergic receptor genes // *Hypertension.* 1993. 21. S861–S865.
  11. Salomonsson M., Oker M., Kim S. et al. Alpha1-adrenoceptor subtypes on rat afferent arterioles assessed by radioligand binding and RT-PCR // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. 281. S172–S178.
  12. Blue D.R.Jr., Vimont R.L., Clarke D.E. Evidence for noradrenergic innervation to alpha 1A-adrenoceptors in rat kidney // *Br. J. Pharmacol.* 1992. 107. S414–S417.
  13. Smyth D.D., Umemura S., Pettinger W.A. Renal nerve stimulation causes alpha1-adrenoceptor-mediated sodium retention but not alpha2-adrenoceptor antagonism of vasopressin // *Circ. Res.* 1985. 57. S304–S311.
  14. Intengan H.D., Smyth D.D. Alpha-2a/d adrenoceptor subtype stimulation by guanfacine increase osmolar clearance // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1997. 281. S48–S53.
  15. Saiz J., Lara B., Torres A., Sanchez A. Hypertensinogenic factors and renal alpha-adrenoceptors in young SHR and WKY rats // *Life Sci.* 1987. 41. S2261–S2268.
  16. Parini A., Diop L., Ferrari P. et al. Cerebral and renal alpha-adrenoceptors in Milan hypertensive rat strain // *Hypertension.* 1986. 4. S213–S215.
  17. Parini A., Diop L., Dausse J.P., Ben-Ishay D. Sabra rats as a model to differentiate between Na<sup>+</sup> and GTP regulation of alpha2-adrenoceptor densities // *Eur. J. Pharmacol.* 1985. 112. S97–S104.
  18. McCaughran J.A.Jr., Juno C.J., O'Malley E., Rosenthal M. The ontogeny of renal alpha1- and alpha 2-adrenoceptors in the Dahl rat model of experimental hypertension // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1986. 17. S1–S20.
  19. Dawson R.Jr., Oparil S. Renal catecholamines and alpha2-adrenergic receptors in salt-related and genetic hypertension // *Pharmacology.* 1987. 34. (2–3). S131–S142.
  20. Guyenet P.G. The sympathetic control of blood pressure // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. 7. S335–S346.

## EXPRESSION OF THE ALPHA1A AND ALPHA2A ADRENERGIC RECEPTOR GENES IN MYOCARDIAL AND KIDNEY TISSUES OF HYPERTENSIVE ISIAH RATS

Marina Anatolyevna RYAZANOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Physiology SB RAMS*  
630117 Novosibirsk, Timakov str., 4

<sup>2</sup> *Institute of Cytology and Genetics SB RAS*  
630090 Novosibirsk, Akademik Lavrentyev av., 10

Myocardial and kidney levels of alpha1A and alpha2A adrenergic receptor mRNA have been examined in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats of 1.5 and 7 months of age using real-time PCR. Decreased levels of  $\alpha_{2A}$ -AR mRNA in kidneys of both age groups of ISIAH rats have been found. In addition, an increased expression of the alpha1A adrenergic receptor gene in the kidneys of 7-month-old ISIAH rats has been revealed. This profile of the renal expression of the  $\alpha$ -adrenoreceptor genes in the hypertensive ISIAH rats is indicated as being associated with the increase of sympathetic stimulation of the kidneys and with development and maintenance of the hypertensive status. Development of hypertension is supported by the age independent increase of the alpha1A-AR expression in myocardium of ISIAH rats.

**Key words:** alpha1A and alpha2A adrenergic receptors, kidney, myocardium, arterial hypertension, ISIAH rats.

Ryazanova M.A. – junior researcher of the laboratory of evolutionary genetics, e-mail: ocean-2006@yandex.ru

УДК 616.381-002: 616.94

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА ПРИ ПЕРИТОНИТЕ И СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ****Евгений Георгиевич ГРИГОРЬЕВ<sup>1,2</sup>, Юрий Маратович ГАЛЕЕВ<sup>1</sup>,  
Михаил Васильевич ПОПОВ<sup>1</sup>, Константин Анатольевич АПАРЦИН<sup>1,2</sup>,  
Олег Викторович САЛАТО<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1<sup>2</sup> ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России  
664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100

В экспериментальной работе исследованы механизмы формирования абдоминального сепсиса при перитоните и странгуляционной кишечной непроходимости с применением меченной технецием-99m кишечной палочки. Показано, что в норме кишечный барьер не проницаем для бактерий. В условиях распространенного перитонита бактериальная транслокация и перитонеальная резорбция развиваются с первых минут заболевания и по мере развития патологического процесса происходит смена приоритета очагов бактериемии с перитонеального на интестинальный. Источником ее развития при странгуляционной кишечной непроходимости является как микрофлора ущемленной петли тонкой кишки, так и микрофлора тонкой кишки выше уровня странгуляции, при этом первостепенная роль в развитии бактериемии и в формировании абдоминального сепсиса принадлежит микрофлоре ущемленного отдела тонкой кишки.

**Ключевые слова:** бактериальная транслокация, перитонеальная резорбция, абдоминальный сепсис, перитонит, странгуляционная кишечная непроходимость, бактериальная скintiграфия.

Патогенез полиорганных нарушений при абдоминальном сепсисе в качестве ведущего компонента наряду с перитонеальной резорбцией микроорганизмов и их токсинов включает генерализацию патологического процесса вследствие нарушения барьерной функции кишечной стенки, так называемый «сепсис кишечного происхождения». Существующие на сегодняшний день диагностические методы, применяемые для исследования патогенеза абдоминального сепсиса, не позволяют одновременно визуализировать процесс миграции бактериальных клеток и производить его количественную оценку. Разработанный в нашем Научном центре метод бактериальной скintiграфии лишен этих недостатков и позволяет осуществлять динамическую регистрацию процессов транслокации из просвета кишечника жизнеспособных маркированных бактерий. Данная технология выглядит

привлекательной в связи с патогенетической обоснованностью такого исследования и возможностью определения не только временных, но и количественных параметров с помощью современной обработки данных.

По мнению В.И. Никитенко и соавт., исследования закономерностей бактериальной транслокации в патогенезе хирургической инфекции обещают много интересных находок [1]. В связи с этим в настоящей работе с применением метода бактериальной скintiграфии предпринята попытка исследования закономерностей возникновения и развития бактериальной транслокации из просвета кишечника (далее бактериальная транслокация) при перитоните и кишечной непроходимости. Наряду с перитонеальной резорбцией патогенного материала этот механизм эндотоксемии всегда включается при распространенном воспалении брюшины [2]. Более

*Григорьев Е.Г.* – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии, директор,  
e-mail: egg@iokb.ru

*Галеев Ю.М.* – к.м.н., зам. директора, e-mail: ygaleev@mail.ru

*Попов М.В.* – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: popov\_mv@mail.ru

*Апарцин К.А.* – д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии, зам. директора,  
e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

*Салато О.В.* – к.м.н., младший научный сотрудник, e-mail: salatoov@mail.ru

того, многочисленные литературные источники последних лет не оставляют сомнений в важнейшей патогенетической роли бактериальной транслокации [3] в развитии эндотоксемии при деструктивном панкреатите [4], острой непроходимости кишечника [5], обширных ожогах [6], длительном парентеральном питании [7] и других патологических состояниях. Важно подчеркнуть, что индуцированный перитонеальный, сосудистый или легочный сепсис инициирует повышение проницаемости кишечного барьера для эндогенной инфекции [8]. Таким образом, бактериальная транслокация, запущенная инфекционным процессом, стрессовым воздействием и даже хирургическими вмешательствами на органах живота, становится в дальнейшем самостоятельным источником бактериальной токсинемии [9].

Если механизмы брюшинной резорбции при распространенном перитоните довольно хорошо изучены, то в отношении бактериальной транслокации и способов управления ею остается много неясных моментов. Прежде всего, это касается временных и количественных параметров, а также маршрутов поступления бактерий и их токсинов из полости кишечной трубки.

При других патологических состояниях, протекающих с вовлечением в процесс брюшины, в частности при странгуляционной непроходимости кишечника, факт наличия бактериальной транслокации также не оставляет сомнений [10], но в части механизмов формирования и способов управления ею остается много спорных и неясных моментов. Наряду с этим до настоящего времени существуют спорные вопросы терапии острой кишечной непроходимости, не позволяющие сделать универсальных выводов о варианте хирургического вмешательства и способе его завершения [11]. Таким образом, детальный анализ механизмов и закономерностей формирования бактериального эндотоксикоза, по нашему мнению, позволит решить часть этих спорных вопросов.

Исследование было выполнено на 30 беспородных собаках и 30 крысах породы Wistar. Животных содержали в условиях вивария Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (виварий I категории, ветеринарное удостоверение №18-005304) при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТа. Оперативные вмешательства на собаках проводили под внутривенным интубационным наркозом (аминазин, тиопентал), на крысах – под внутримышечным наркозом (калпсол, атропин, дроперидол), с соблюдением

«Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755).

Обработку данных с расчетом индексов бактериальной транслокации и перитонеальной резорбции проводили с применением стандартных принципов оценки результатов радионуклидных исследований.

Значения представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями. Значимость различий в группах определяли по критерию U (Манна – Уитни).

Для оценки нормальных параметров бактериальной транслокации была предпринята серия экспериментов на 6 собаках и 10 крысах после катетерной илеостомии (группы животных № 1 и 2). Все животные ко времени проведения сцинтиграфии полностью восстанавливались после перенесенного минимально-инвазивного вмешательства, что клинически подтверждалось появлением перистальтики и восстановлением пассажа по желудочно-кишечному тракту. По результатам сцинтиграфического исследования бактериальной транслокации в печень либо в системный кровоток ни в одном наблюдении зарегистрировано не было. Контрольное бактериологическое исследование также не выявило признаков бактериемии. Безусловно, примененный нами метод диагностики не позволяет судить о перемещении бактерий в мезентериальный лимфатический комплекс. Однако мы с полной уверенностью можем утверждать об отсутствии системного распространения меченых бактерий на протяжении всего времени исследования после их введения в дистальный отдел тонкой кишки.

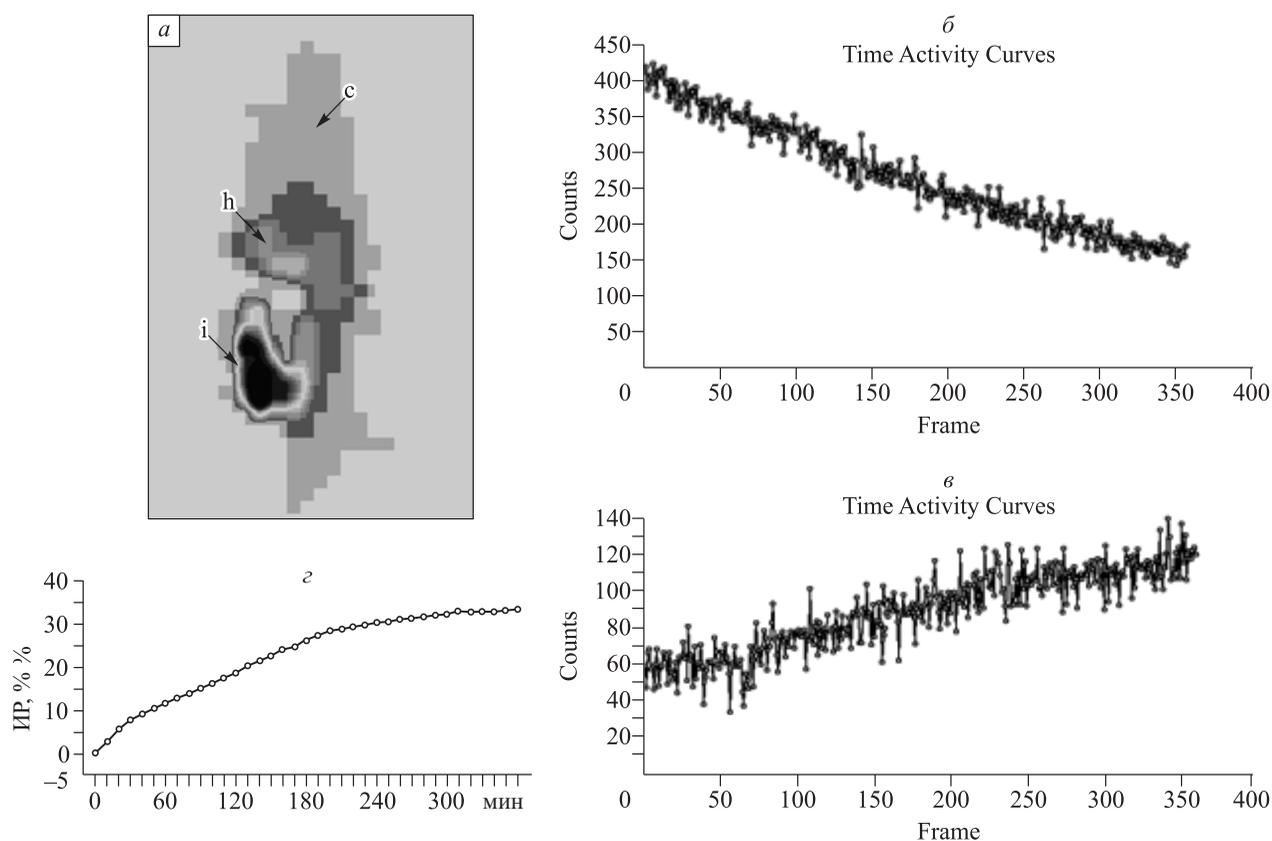
Во второй серии экспериментов был проведен сравнительный анализ временных и количественных параметров бактериальной транслокации и перитонеальной резорбции у собак в сроки 0–6 ч и 6–12 ч после индукции перитонита (группы животных № 3, 4, 5 и 6, состоящие из 6 наблюдений каждая).

Прежде остановимся на выбранной модели перитонита. Стандартная модель перфоративного перитонита не отвечала условиям эксперимента, поскольку нельзя было исключить уклонения комплекса  $^{99m}\text{Tc} - E. coli$  из просвета кишки в полость брюшины. В этой связи в соответствии с описанной в литературе моделью [12] создавали дефект в куполе слепой кишки с последующей контаминацией всех отделов брюшинного мешка равномерным распределением каловых масс, взятых в объеме 2 см<sup>3</sup>. Затем рану в толстой кишке ушивали. Для профи-

лактики отграничения воспалительных очагов иссекали большой сальник. Во всех 24 случаях моделирования заболевания развивался перитонит с быстро нарастающими явлениями пареза кишечника и явными воспалительными изменениями брюшинного покрова. Экссудат был зловонным, мутным. Фибринозный компонент оказался невыраженным; фибрин обнаруживали в полости живота в виде нитей и небольших скоплений. При патоморфологическом исследовании фибрин был выявлен в виде тонкого слоя на париетальной и висцеральной брюшине с лейкоцитарной инфильтрацией. Гнойно-деструктивный процесс носил скорее гнилостный, чем фибринозный характер.

Результаты сцинтиграфии в сроки 0–6 ч после операции показали принципиальное различие процессов перемещения меченой кишечной палочки из брюшной полости в системный кровоток за счет транслокации из просвета кишечника и резорбции из брюшной полости. При исследовании перитонеальной резорбции наблюдали

интенсивное поступление меченых бактерий из области введения (левое поддиафрагмальное пространство) в системный кровоток, о чем свидетельствовала визуализация на сцинтиграммах радиоактивности в проекции сердца и мягких тканей экспериментального животного. Поступления меченой кишечной палочки в печень и другие органы системы фагоцитирующих мононуклеаров не происходило. Процесс интенсивно развивался с начальных этапов исследования, индекс перитонеальной резорбции монотонно возрастал и за время исследования составил 59,2 % (58,4–63,3). Миграция кишечной палочки из просвета дистальных отделов тонкой кишки также начиналась с первых минут исследования и на 10-й минуте по величине индекса транслокации незначимо отличалась от количественного показателя, полученного при оценке перитонеальной резорбции. Распространение меченых бактерий происходило по портальной системе (рис. 1). По нашему мнению, это иллюстрирует состоятельность печеночного барьера на пути

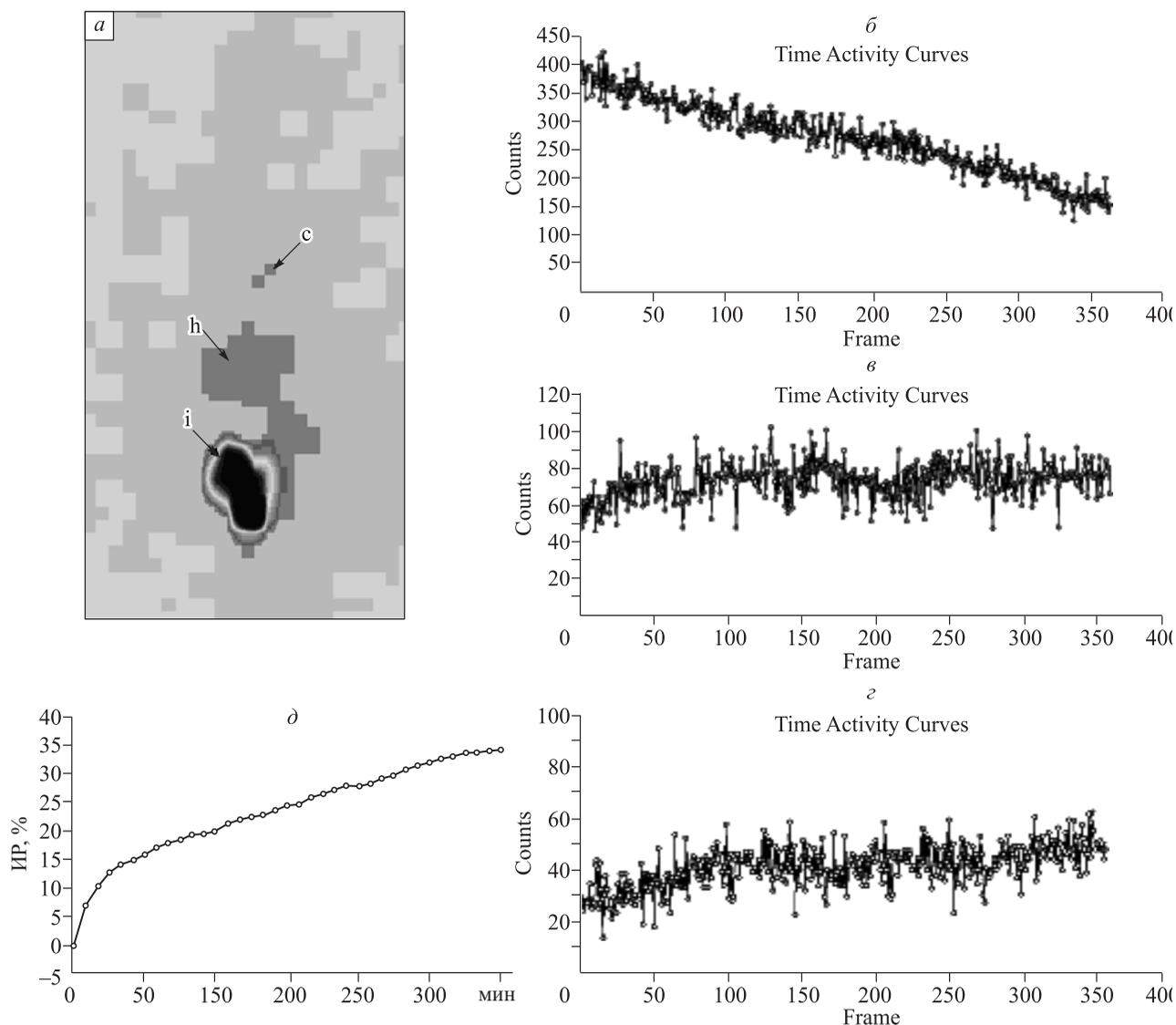


**Рис. 1.** Результаты исследования бактериальной транслокации меченой технецием-99m кишечной палочки при 0–6-часовом перитоните методом сцинтиграфии. а – суммационная сцинтиграмма динамического исследования: i – кишечник (место введения меченых бактерий), h – печень, c – сердце и мягкие ткани; б – кривая «активность – время» с области введения меченых бактерий в дистальные отделы тонкой кишки: снижение кривой происходит не только за счет распада технеция-99m, но и вследствие поступления меченых бактерий за пределы просвета тонкой кишки; в – кривая «активность – время» с области печени демонстрирует монотонное поступление меченых бактерий в портальную циркуляцию; г – динамика индекса транслокации меченой кишечной палочки из просвета тонкой кишки

интестиногенного распространения инфекции. Индекс был существенно ниже, чем при оценке брюшинной резорбции и составил лишь 32,8 % (31,4–33,7) за 6 ч –  $p_U < 0,05$ . Таким образом, роль бактериальной транслокации из просвета кишечника в развитии бактериемии на ранних стадиях экспериментального перитонита оказалась гораздо менее значимой по сравнению с резорбцией из полости брюшины, которая, по нашим данным, явилась приоритетным источником бактериемии.

Совершенно другое соотношение количественных параметров обнаружено при исследовании процессов перитонеальной резорбции и бактериальной транслокации из просвета кишечника на протяжении 6–12 ч после моделирования перитонита. Интенсивность резорбции из полости брюшины в этом временном промежутке существенно снижалась: за 6 ч исследования индекс резорбции составил всего 10,9 % (9,3–14,7). С другой стороны, темпы бактериальной транслокации оставались практически неизменными: при сравнении индексов, рассчитанных на 100-й и 470-й мин сцинтиграфии с меченой кишечной палочкой и далее, на протяжении всего периода исследования, статистически значимых различий не было выявлено. Темпы бактериальной транслокации были выше лишь на протяжении 360–470-й мин по сравнению с 0–100-й мин исследования. Таким образом, количественная характеристика транслокации бактерий из тонкой кишки свидетельствует о монотонности этого процесса. На протяжении интервала 6–12 ч с момента моделирования перитонита произошла миграция 35,0 % (30,9–36,4) меченой кишечной палочки из кишечной трубки. В предыдущем временном интервале (0–6 ч) этот показатель составил 32,8 % (31,4–33,7), т. е. статистически значимо не отличался ( $p_U = 0,52$ ). Были отмечены различия в характере распределения меченых бактерий, переместившихся в портальную систему из просвета кишечной трубки при 6–12-часовом перитоните по сравнению с предыдущим этапом: теперь уже становились различимыми контуры животного вследствие поступления меченой кишечной палочки в системный кровоток и мягкие ткани (системная бактериемия), а в проекции печени и сердца было волнообразное, почти симметричное нарастание радиоактивности, что иллюстрирует прорыв меченых бактерий через печеночный барьер на пике миграции энтерогепатическим маршрутом. К сожалению, количественной обработке радиоактивность в области печени и сердца не поддавалась ввиду малых ее значений (рис. 2).

Для интерпретации результатов второй серии экспериментов обратимся к данным литературы. Известно, что абдоминальный сепсис сопровождается полиорганными нарушениями [2]. В этой ситуации желудочно-кишечный тракт, по меткому определению J.C. Marshall [13], становится «недренированным абсцессом полиорганной недостаточности». В этой связи селективная кишечная деконтаминация становится эффективным средством профилактики и коррекции системных осложнений [14]. Вместе с тем механизмы активации бактериальной транслокации при перитоните до настоящего времени не понятны [15]. Известно, что сепсис оказывает стимулирующее влияние на бактериальную транслокацию [8], как и ишемические и реперфузионные нарушения. Транслокация кишечной палочки связана с инфильтрацией кишечного эпителия активированными нейтрофилами и повреждающим действием их метаболитов [16], а также с патогенными свойствами самого возбудителя [17]. В последние годы увеличилось количество сообщений, иллюстрирующих роль оксида азота в повышении проницаемости кишечной стенки для бактерий. С этих позиций патогенез бактериальной транслокации определяется повышением продукции индуцибельной NO-синтазы в кишечном эпителии в ответ на введение эндотоксина с последующим апоптозом энтероцитов на верхушках кишечных ворсинок и патогенным эффектом нитротирозина и пероксинитрита [18]. Роль бактериального пути синтеза оксида азота в развитии полиорганной недостаточности при перитоните известна [19]. С другой стороны, установлено, что перитонеальный колибациллярный сепсис вызывает бактериальную транслокацию у крыс через 6–12 ч [20]. При этом воздействие эндотоксина вызывает локальную и системную воспалительную реакцию с повышением проницаемости кишечного барьера [21]. В свете представленных данных литературы становится объяснимым документированный в нашем исследовании факт существенной депрессии перитонеальной резорбции меченой кишечной палочки при сохраненном темпе транслокации из просвета кишечника. Действительно, массивный выброс эндотоксина, вызванный индукцией перитонита с системным распространением патогена из полости брюшины, как было показано, с первых минут запускает бактериальную транслокацию из просвета кишечника. При этом трансперитонеальный прорыв инфекта в системную циркуляцию не ограничен естественными преградами; напротив, портальный маршрут бактерий прерывается печеночным



**Рис. 2.** Результаты исследования бактериальной транслокации меченой технецием-99m кишечной палочки при 6–12-часовом перитоните методом сцинтиграфии. а – суммационная сцинтиграмма динамического исследования: i – кишечник (место введения меченых бактерий), h – печень, с – сердце и мягкие ткани; б – кривая «активность – время» с области введения меченых бактерий в дистальные отделы тонкой кишки: интенсивное снижение кривой происходит не только за счет распада технеция-99m, но и вследствие поступления меченых бактерий за пределы просвета тонкой кишки; в – кривая «активность – время» с области печени демонстрирует волнообразное поступление меченых бактерий в портальный кровоток; г – кривая «активность – время» с области сердца демонстрирует волнообразное поступление меченых бактерий в системную циркуляцию; д – динамика индекса транслокации меченой кишечной палочки из просвета тонкой кишки

барьером. В дальнейшем (6–12 ч) наблюдается истощение всасывательной способности брюшины, что проявляется уменьшением резорбции. Но процесс бактериальной транслокации, инициированный системными воспалительными изменениями и последующими локальными, вероятно, NO-зависимыми механизмами, остается неизменным в количественном отношении и определяет на втором этапе выраженность бактериемии. Это становится возможным в связи с

несостоятельностью печеночного барьера. Поступление меченых бактерий в печень приводит к почти синхронному повышению их концентрации в системном кровотоке. Такое изменение источников системной бактериемии иллюстрирует, с нашей точки зрения, смену приоритетов источников интоксикации.

Итак, первичной при распространенном перитоните (по временным и количественным параметрам) следует считать перитонеальную ре-

зорбцию, а вторичной, но определяющей в дальнейшем выраженность эндотоксемии, бактериальную транслокацию из просвета кишечника.

В третьей серии экспериментов был проведен анализ временных и количественных параметров бактериальной транслокации у крыс в срок 0–4 ч после индукции странгуляционной непроходимости кишечника. Бактериальную транслокацию исследовали из ущемленного и приводящего к ущемленному отделов тонкой кишки (группы животных № 7, 8, состоящие из 10 наблюдений каждая).

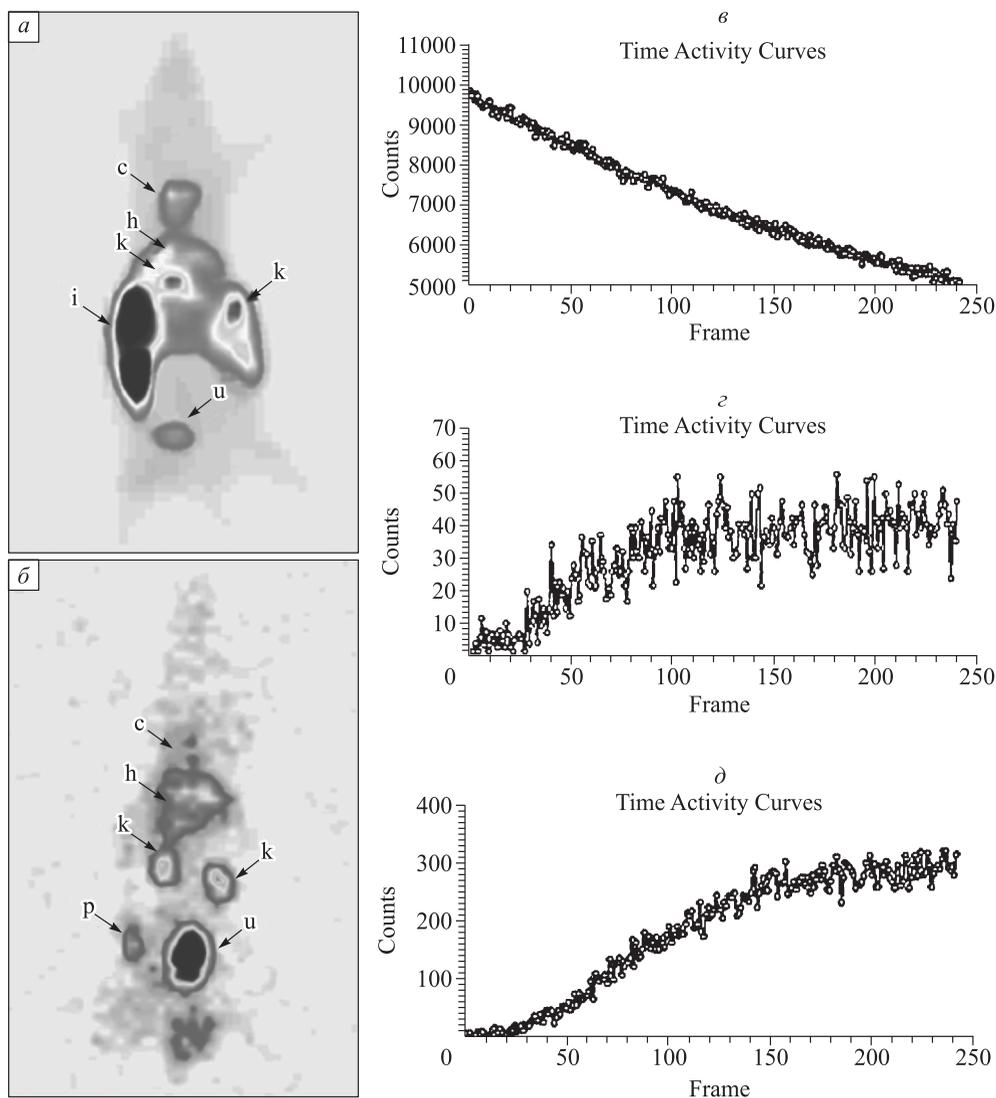
Здесь также вначале охарактеризуем выбранную нами модель странгуляционной непроходимости кишечника. Во всех случаях моделирования заболевания развивался некроз ущемленной петли тонкой кишки с последующим развитием перитонита, сопровождающегося быстро нарастающими явлениями пареза кишечника и явными воспалительными изменениями брюшины. Экссудат был мутный, геморрагический. Фибриновый компонент оказался слабо выраженным; фибрин обнаруживали в полости живота, преимущественно в месте локализации ущемленной петли тонкой кишки, в виде нитей и небольших скоплений, а также в виде очагов тонкого слоя на париетальной и висцеральной брюшине с лейкоцитарной инфильтрацией. Тканевые проявления инфекционного процесса носили фибринозно-лейкоцитарный характер. Полученные результаты не противоречили литературным данным [22]. При количественной морфологической оценке повреждения слизистой тонкой кишки было установлено, что ущемленному отделу соответствовала V степень, приводящему – II–III степень, отводящему – нулевая степень морфологических изменений. Между интенсивностью бактериальной транслокации и степенью морфологических изменений тонкой кишки была установлена сильная положительная корреляция ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ).

Результаты сцинтиграфии позволили определить маршрут перемещения бактерий в системный кровоток из просвета кишечной трубки. Наблюдали интенсивную миграцию бактерий из просвета ущемленного отдела тонкой кишки с первых минут исследования. Маршрутом перемещения бактерий явились стенка тонкой кишки, брюшная полость и системный кровоток, о чем свидетельствовала визуализация на сцинтиграммах радиоактивности в месте прилегания ущемленной петли тонкой кишки к париетальной брюшине, в проекции печени, почек, мочевого пузыря и мягких тканей (рис. 3). По нашему мнению, это иллюстрирует включение и функционирование естественных защитных

барьеров – печеночного и почечного, как ответ на остро развившуюся системную бактериемию. В данном случае наряду с печеночным барьером как защитный барьерный механизм можно рассматривать мочевыделительную систему, работа которой в условиях системной бактериемии направлена на изоляцию и выведение бактерий, находящихся в циркулирующей крови. Индекс транслокации за время исследования составил 12,7 % (9,3–15,3). При анализе динамики индекса установлено, что резкое увеличение темпов проникновения бактерий в системный кровоток происходило после 20–40 мин – это время, через которое нарастающая ишемия стенки тонкой кишки приводит к потере барьерных функций. Сроки проникновения бактерий из просвета кишечника при его ишемии в системный кровоток были сопоставимы с данными литературы [23].

Существует мнение, что при странгуляционной непроходимости кишечника бактерии и их токсины, попавшие в брюшную полость из ущемленного отдела тонкой кишки, активируют процесс бактериальной транслокации из приводящих отделов [24]. Полученные в наших исследованиях данные показали, что из отделов тонкой кишки выше уровня странгуляции также происходит распространение бактерий. При этом маршрутом их перемещения явились порталный кровоток, печень и системный кровоток, о чем свидетельствовала визуализация радиоактивности в проекции печени, почек, мочевого пузыря и минимальной радиоактивности в проекции мягких тканей (рис. 4). Однако следует отметить, что интенсивность этого процесса значительно уступала процессу распространения бактерий из просвета ущемленной петли тонкой кишки. Индекс транслокации составил 3,6 % (2,3–3,8);  $p = 0,0001$ . Результаты контрольного бактериологического исследования подтвердили наличие бактериемии в большинстве случаев, что не противоречило данным литературы [25].

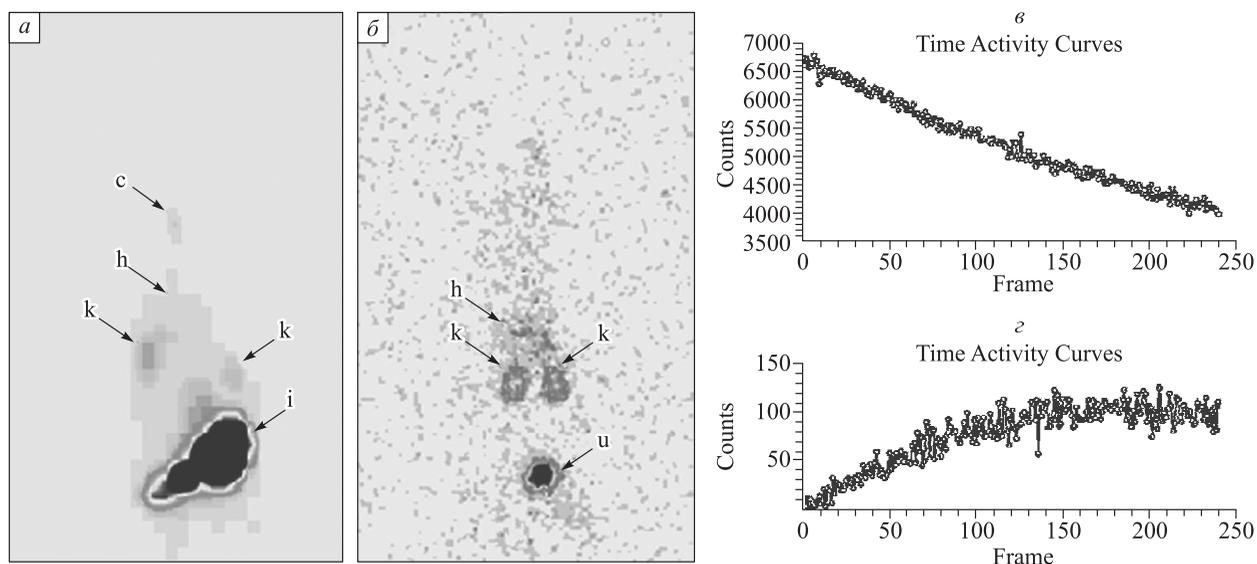
Для интерпретации результатов третьей серии экспериментов обратимся к известным данным. Транслокация кишечной палочки связана не только с повреждающим действием на кишечный эпителий супероксид-аниона и с патогенными свойствами самого возбудителя, о которых говорилось выше, но и со степенью ишемии кишечной стенки [26]. Кроме того, в наших рассуждениях важное значение имеет тот факт, что воздействие бактериального липополисахарида на серозную оболочку повышает проницаемость кишечной стенки для бактерий, а экспозиция на слизистой оболочке не приводит к этому эффекту [24]. Благодаря этому при



**Рис. 3.** Результаты исследования бактериальной транслокации меченой технецием-99m кишечной палочки при странгуляционной кишечной непроходимости из ущемленного отдела тонкой кишки методом сцинтиграфии. а – суммационная сцинтиграмма динамического исследования: i – ущемленная петля тонкой кишки (место введения меченых бактерий), h – печень, с – сердце, k – почки, u – мочевого пузыря; б – статическая сцинтиграмма после эвтаназии и экстирпации кишечника с введенными мечеными бактериями: p – париетальная брюшина в месте прилегания ущемленной петли, h – печень, с – сердце, k – почки, u – мочевого пузыря; в – кривая «активность – время» с области введения меченых бактерий в ущемленный отдел тонкой кишки: снижение кривой не только за счет распада технеция-99m, но и вследствие поступления меченых бактерий за пределы просвета тонкой кишки; г – кривая «активность – время» с области печени, демонстрирующая поступление меченых бактерий в данный орган; д – кривая «активность – время» с области сердца, демонстрирующая поступление меченых бактерий в системный кровоток

странгуляционной тонкокишечной непроходимости попадающие в брюшную полость бактерии, воздействуя на серозную оболочку тонкой кишки, инициируют транслокацию бактерий из неповрежденных ишемией отделов кишечника. Бактериальная транслокация, индуцированная в эти сроки заболевания формирующимся перитонитом, большей частью блокирована печеночным барьером, что совпадает с ранее полу-

ченными результатами на моделях перфоративного перитонита [27], в этом случае на первый план по приоритетности в формировании системной бактериемии и бактериального эндотоксикоза выходит микрофлора ущемленной петли. При странгуляционной непроходимости прорыв меченых бактерий из просвета кишечника в брюшную полость и далее в системную циркуляцию не ограничен естественными пре-



**Рис. 4.** Результаты исследования бактериальной транслокации меченой технецием-99m кишечной палочки при странгуляционной кишечной непроходимости из расположенного выше уровня странгуляции отдела тонкой кишки методом сцинтиграфии. а – суммационная сцинтиграмма динамического исследования: i – расположенная выше уровня странгуляции петля тонкой кишки (место введения меченых бактерий), h – печень, с – сердце, k – почки; б – статическая сцинтиграмма после эвтаназии и экстирпации кишечника с введенными мечеными бактериями: h – печень, k – почки, u – мочевого пузыря; в – кривая «активность – время» с области введения меченых бактерий в расположенный выше уровня странгуляции отдел тонкой кишки: снижение кривой не только за счет распада технеция-99m, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы просвета тонкой кишки; г – кривая «активность – время» с области печени, демонстрирующая поступление меченых бактерий в портальный кровоток

градами. Несмотря на это, работа печеночной и, как нам удалось выяснить, мочевыделительной систем максимально направлены на элиминацию бактерий из системного кровотока.

Таким образом, первостепенная роль в развитии бактериемии в формировании абдоминального сепсиса при странгуляционной непроходимости кишечника принадлежит микрофлоре ущемленного отдела тонкой кишки. Следует особо отметить фиксацию бактерий в почках. Вероятно, у всех животных этих групп мы наблюдали экскрецию органами мочевыделительной системы не захваченных клетками Купфера бактерий. В литературе нам не встретилось описания этого процесса при бактериальной транслокации. Представленные данные, по нашему мнению, показывают чрезвычайно важную роль транслокации бактерий из кишечной трубки в развитии абдоминального сепсиса и генерализованного инфекционного процесса при странгуляционной непроходимости кишечника.

Предпринятые исследования закономерностей формирования эндотоксикоза в условиях распространенного перитонита показали, что в нормальных условиях кишечный барьер не проницаем для бактерий.

Бактериальная транслокация и перитонеальная резорбция кишечной палочки развиваются с

первых минут после моделирования распространенного перитонита. На ранних сроках (0–6 ч) заболевания за счет бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки формируется портальная бактериемия. При дальнейшем (6–12 ч) развитии заболевания вследствие несостоятельности печеночного барьера бактериемия приобретает системный характер. Резорбция микрофлоры из брюшной полости преобладает на ранних сроках перитонита (0–6 ч) и резко замедляется по мере развития патологического процесса (6–12 ч). Таким образом, при распространенном перитоните происходит смена приоритетов очагов бактериемии, т. е. перитонеальный механизм формирования абдоминального сепсиса заменяется на интестинальный.

Источником развития бактериемии при странгуляционной кишечной непроходимости является микрофлора как ущемленной петли тонкой кишки, так и тонкой кишки выше уровня странгуляции, при этом первостепенная роль в развитии бактериемии и в формировании абдоминального сепсиса принадлежит микрофлоре ущемленного отдела тонкой кишки.

Дальнейшее детальное исследование механизмов и закономерностей формирования абдоминального сепсиса методом бактериальной сцинтиграфии с меченой технецием-99m ки-

шечной палочкой, по нашему мнению, позволит решить целый ряд спорных вопросов в патогенезе хирургической инфекции живота.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия. 2001. (4). 63–66.

*Nikitenko V.I., Zakharov V.V., Borodin A.V. et al.* Role of bacterial translocation in pathogenesis of surgical infection // *Khirurgiya*. 2001. (4). 63–66.

2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. М., 2000. 144 с.

*Gelfand B.R., Gologorsky V.A., Burnevich S.Z. et al.* Antibacterial therapy of abdominal surgical infection. М., 2000. 144 p.

3. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. 473. 11–30.

4. Hongo H., Takano H., Imai A. et al. Pancreatic phospholipase A2 induces bacterial translocation in rats // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1999. 21. 717–726.

5. Чернов В.Н., Белик Б.М., Поляк А.И. и др. Портальная и системная бактериемия как проявление функциональной несостоятельности энтерального барьера при острой непроходимости кишечника // Вестник хирургии. 1998. (4). 46–49.

*Chernov V.N., Belik B.M., Polyak A.I. et al.* Portal and system bacteremia as manifestation of functional failure of enteral barrier at acute impassability of intestine // *Vestnik khirurgii*. 1998. (4). 46–49.

6. Shinozawa Y., Takuma K., Aikawa N. Sepsis in extensive burned patients // *Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi*. 1998. 99. 31–39.

7. Eizaguirre I., Aldazabal P., Barrena M.J. et al. Bacterial translocation is favored by the preservation of the ileocecal valve in experimental short bowel with total parenteral nutrition // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1999. 9. 220–223.

8. Yu P., Martin C.M. Increased gut permeability and bacterial translocation in *Pseudomonas pneumonia*-induced sepsis // *Crit. Care Med.* 2000. 28. 2573–2577.

9. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М., 1991. 240 с.

*Popova T.S., Tamazashvili T.Sh., Shestopalov A.E.* Syndrome of intestinal insufficiency in surgery. М., 1991. 240 p.

10. El-Awady S.I., El-Nagar M., El-Dakar M. et al. Bacterial translocation in an experimental intesti-

nal obstruction model. C-reactive protein reliability? // *Acta Cir. Bras.* 2009. 24. 98–106.

11. Пеев Б.И., Довженко А.Н. Бактериальная транслокация и нарушение моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки в послеоперационном периоде у больных с острой кишечной непроходимостью // Укр. журн. хирургии. 2009. (4). 113–116.

*Peev B.I., Dovzhenko A.N.* Bacterial translocation and infringement of motor-evacuation function of thin gut in the postoperative period at patients with sharp intestinal impassability // *Ukr. zhurn. khirurgii*. 2009. (4). 113–116.

12. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М., 1989. 272 с.

*Shalimov S.A., Radzikhovskiy A.P., Keisevich L.V.* Handbook on experimental surgery. М., 1989. 272 p.

13. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure // *Ann. Surg.* 1993. 218. 111–119.

14. Cerra F.B., Maddaus M.A., Dunn D.L. et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients // *Arch. Surg.* 1992. 217. 163–169.

15. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Каралкин А.В. и др. Состояние барьерной функции брюшины и желудочно-кишечного тракта при распространенном перитоните // Анналы хирургии. 1997. (5). 29–32.

*Philimonov M.I., Gelfand B.R., Karalkin A.V. et al.* Condition of peritoneum barrier function and a gastro-enteric path at the widespread peritonitis // *Annaly khirurgii*. 1997. (5). 29–32.

16. Fazal N., Shamim M., Khan S.S. et al. Neutrophil depletion in rats reduces burn-injury induced intestinal bacterial translocation // *Crit. Care Med.* 2000. 28. 1550–1555.

17. Ljungdahl M., Lundholm M., Katouli M. et al. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. 35. 389–397.

18. Nadler E.P., Ford H.R. Regulation of bacterial translocation by nitric oxide // *Pediatr. Surg. Int.* 2000. 16. 165–168.

19. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск, 2000. 314 с.

*Grigorev E.G., Kogan A.S.* Surgery of severe purulent processes. Novosibirsk, 2000. 314 p.

20. Naaber P., Smidt I., Tamme K. et al. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis // *J. Med. Microbiol.* 2000. 49. 431–439.

21. Mayer J.M., Dolch M., Rozdzinski E. et al. Early effect of low-dose endotoxin on rat cecal mucosa ex vivo // J. Surg. Res. 1998. 80. 259–265.
22. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. СПб., 1999. 448 с.
- Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Intestinal obstruction. SPb., 1999. 448 p.
23. Бутырский А.Г., Шкодивский Н.И. Биологическая герметичность тонкой кишки при артериальной ишемии // Морфология. 1993. (9-10). 54–55.
- Butyrsky A.G., Shkodivsky N.I. Biological tightness of thin gut at arterial ischemia // Morfologiya. 1993. (9-10). 54–55.
24. Osman N.E., Westrom B., Karlsson B. Serosal but not mucosal endotoxin exposure increases intestinal permeability *in vitro* in the rat // Scand. J. Gastroenterol. 1998. 33. 1170–1174.
25. Шелехов А.В. Исследование перитонеальной резорбции методом динамической гамма-сцинтиграфии в условиях экспериментального перитонита : дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1998.
- Shelekhov A.V. Research of peritoneal resorption by dynamic scintigraphy in experimental peritonitis : abstract of thesis. ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 1998. 121 p.
26. Samel S., Keese M., Kleczka M. et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia *in vivo* – a new animal model // BMC Surg. 2002. 2. 39–44.
27. Галеев Ю. М. Сравнительное исследование бактериальной транслокации в условиях экспериментального перитонита методом динамической гамма-сцинтиграфии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2001.
- Galeev Yu.M. Comparative research of bacterial translocation in experimental peritonitis by dynamic scintigraphy: abstract of thesis. ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2001.

## MECHANISMS OF ABDOMINAL SEPSIS FORMATION AT THE PERITONITIS AND STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION

Evgeniy Georgievich GRIGOREV<sup>1,2</sup>, Yuriy Maratovich GALEEV<sup>1</sup>, Mikhail Vasilevich POPOV<sup>1</sup>, Konstantin Anatolevich APARTSIN<sup>1,2</sup>, Oleg Viktorovich SALATO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Reconstructive and Plastic Surgery SB RAMS  
664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University  
664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100

The mechanisms of abdominal sepsis forming at peritonitis and strangulated intestinal obstruction have been investigated with technetium-99m labeled *Escherichia coli* in the experimental work. It has been shown that the intestinal barrier is bacteria-tight in norm. Under conditions of widespread peritonitis the bacterial translocation and peritoneal resorption developed from the first minutes of the disease and the change of priority of bacteremia focuses from peritoneal to intestinal took place with the pathological process growth. The source of bacteremia development at strangulated intestinal obstruction is both microflora of strangulated loop of small gut and microflora of small intestine above the level of strangulation. Therewith the major role in bacteremia development and abdominal sepsis forming belongs to microflora of strangulated section of small intestine.

**Key words:** bacterial translocation, peritoneal resorption, abdominal sepsis, peritonitis, strangulated intestinal obstruction, bacterial scintigraphy.

**Grigorev E.G.** – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director, head of the chair for hospital surgery, e-mail: egg@iokb.ru

**Galeev Yu.M.** – candidate of medical sciences, deputy director, e-mail: ygaleev@mail.ru

**Popov M.V.** – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: popov\_mv@mail.ru

**Apartsin K.A.** – doctor of medical sciences, professor, deputy director, professor of the chair for hospital surgery, e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

**Salato O.V.** – candidate of medical sciences, junior researcher, e-mail: salatoov@mail.ru

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР)

Любовь Ильинична КОЛЕСНИКОВА, Людмила Анатольевна ГРЕБЕНКИНА,  
Марина Александровна ДАРЕНСКАЯ, Борис Яковлевич ВЛАСОВ

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет, а также результаты, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, свидетельствуют о том, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Исходя из этого представляется целесообразным не только исследование системы «перекисное окисления липидов – антиоксидантная защита», но и применение комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

**Ключевые слова:** репродуктивные нарушения, окислительный стресс, перекисацация липидов, антиоксидантная защита.

Конец XX – первое десятилетие XXI века сопровождается беспрецедентным явлением, характеризующим нашу страну как вступившую в длительный процесс депопуляции (по статистике, население страны ежегодно сокращается на 900 тыс. человек), основным фактором которой является низкая рождаемость. Причины низкой рождаемости различны – это, прежде всего, последствия социальных потрясений, значительные потери от сверхсмертности мужчин, особенно от несчастных случаев, отравлений и травм, но одной из основных причин является ухудшение состояния репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала женщин и мужчин [1–3].

Так, среди девушек и женщин репродуктивного возраста частота эндометриоза увеличилась на 36,2 %, нарушений менструального цикла – на 27 %, воспалительных заболеваний придатков матки – на 8,6 %, женского бесплодия – на 43 % [4]. По данным ВОЗ, при частоте бесплодия 15 % и выше влияние его на демографические показатели значительно превышает

суммарное влияние невынашивания и перинатальных потерь [5]. Согласно данным, полученным нашим Центром, в Иркутской области частота бесплодия в браке составляет  $18,9 \pm 1,3$  % в городской и  $21,3 \pm 0,4$  % в сельской местности, что превышает соответствующие средние показатели по РФ [6].

В патогенезе и развитии многочисленных нозологических форм заболеваний органов репродуктивной системы существенное значение имеют неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие реактивность организма, его адаптивный потенциал при действии эндогенных и экзогенных факторов [7, 8]. Одним из таких регуляторных метаболических механизмов являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), представляющие собой единую систему и обеспечивающие окислительно-восстановительный гомеостаз на оптимальном для целостного организма уровне [9–11].

*Колесникова Л.И.* – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Гребенкина Л.А.* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Даренская М.А.* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Власов Б.Я.* – д.м.н., проф., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

Для исследования развития многих патологических состояний большое значение приобретает изучение роли ПОЛ в механизмах окислительного повреждения клеток. Так, интенсификация ПОЛ наблюдается при развитии общего адаптационного синдрома (стресса), т. е. при большинстве острых заболеваний и состояний, обострении хронических процессов, интоксикациях, ожогах, травмах, оперативных вмешательствах и т. п. [12–15].

Повреждающему эффекту ПОЛ противостоит тонкокоординированная система белковых и неферментативных антиоксидантов организма, способных тормозить, уменьшать интенсивность спонтанного окисления липидов, нейтрализовывать активные частицы с несвязанным электроном путем их восстановления. Адекватная защита клетки обеспечивается не только согласованностью действия антирадикальных факторов, но и функционированием многоступенчатой антикислородной и антиперекисной системы [9, 16]. Важную роль при этом играют антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и другие), которые способны инактивировать активные формы кислорода (АФК) и токсичные продукты перекисного окисления липидов. Не менее важное значение имеют низкомолекулярные соединения, такие как витамины ( $\alpha$ -токоферол, аскорбат, ретинол), белки (трансферрин, церулоплазмин и др.), которые инактивируют АФК и образующиеся при их участии вторичные радикалы. Особо выделяется низкомолекулярная небелковая тиолдисульфидная система, представленная легкоокисляющимися глутатионом, цистеином и липоевой кислотой.

При дискоординации процессов образования прооксидантов радикальной и нерадикальной природы и формирования системы АОЗ нарушение редокс-баланса тканей приводит к формированию окислительного стресса (ОС), сопровождающего или являющегося причиной многих видов патологических состояний и заболеваний, которых, по данным современных исследований, насчитывается более двухсот [12]. Теоретически возможны и практически наблюдаются следующие варианты ОС: 1) повышение концентраций прооксидантов на фоне постоянного уровня антиоксидантных факторов; 2) повышение концентраций прооксидантов на фоне снижения генерации антиоксидантных агентов; 3) постоянная концентрация прооксидантов при одновременном снижении уровня антиоксидантов; 4) нарушение компартиментализации

при взаимодействии антиоксидантов и прооксидантов.

Представленные выше литературные данные свидетельствуют о том, что современные подходы к диагностике и лечению репродуктивных нарушений, определенные в соответствующих руководствах ВОЗ, нуждаются в разработке дополнительных диагностических и прогностических критериев, позволяющих создавать алгоритмы обследования и лечения с учетом индивидуальных, экологических и популяционных, в том числе этнических, особенностей. Таким дополнением к алгоритмам обследования и лечения пациентов с различными формами нарушений репродуктивной функции, по мнению отечественных и зарубежных авторов, может явиться комплексное исследование системы «ПОЛ – АОЗ» [17–21]. Согласно результатам исследований, полученных Центром репродуктивных исследований (Кливленд, США), роль окислительного стресса должна учитываться при патогенезе таких заболеваний, как синдром поликистоза яичников (СПКЯ), эндометриоз, привычные выкидыши, преэклампсия, пузырный занос, эмбриопатии, преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода [22]. Исследованиями нашего Научного центра по изучению системы «ПОЛ – АОЗ» и применению антиоксидантов в терапии при различных видах репродуктивной патологии показано, что изменения в исследуемой метаболической системе теснейшим образом связаны с течением гестационного процесса и его нарушениями, некоторыми заболеваниями нейроэндокринной системы, а также с различными видами infertility у женщин и мужчин [23–26].

По мнению исследователей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), оценка уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте выступает одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы в условиях нормо- и патозооспермии, а также при инфекциях половых органов [27]. Полученные данные нашли подтверждение и дальнейшее развитие в наших исследованиях по изучению содержания продуктов ПОЛ, ферментативных (СОД) и неферментативных ( $\alpha$ -токоферол, ретинол) факторов АОЗ при различных видах патозооспермии (олиго-, астено-, тератозооспермии) [28]. Эта проблема становится еще более актуальной в России в связи с растущей частотой бесплодных браков, при этом одной из причин бесплодия в 36–60 % случаев является нарушение репродуктивной функции мужчин.

Весьма важным представляется вопрос о взаимодействии факторов нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции женщин и системы «ПОЛ – АОЗ», которое, по мнению многих исследователей, носит опосредованный характер [7]. Вместе с тем вероятным представляется и прямое взаимодействие гормонов, так или иначе отвечающих за репродуктивный потенциал, с радикальными частицами липидного или иного происхождения. Так, согласно предполагаемому нами сценарию, активация ПОЛ и других свободнорадикальных процессов может сопровождаться использованием фенольных групп тиреоидных гормонов и гидроксиллов ароматического кольца А эстрогенов в качестве донаторов атомов водорода в антиоксидантной защите. В этом случае радикалы указанных гормонов могут подвергаться рекомбинации или другим превращениям, что в итоге приведет к нарушению их регуляторных функций, в том числе и воздействия на органы репродуктивной системы. Тем не менее проблема эффективности гормонов в качестве антиоксидантов остается открытой, по крайней мере, вследствие двух причин: 1) концентрация гормонов слишком мала, чтобы существенно влиять на антиоксидантный статус организма, и 2) слишком высокую цену необходимо платить за поддержание редокс-гомеостаза путем использования «высокозатратных» биологически активных молекул. В связи с этим можно полагать, что в некоторых ситуациях гормоны могут использоваться как прямые антиоксиданты, но это касается, вероятно, тех случаев, когда их защитная функция окажется более важной, чем регуляторная.

Значительное количество современных публикаций посвящено исследованию системы «ПОЛ – АОЗ» у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нарушению репродуктивной функции. Одним из таких заболеваний является гипоталамический синдром (ГС), характеризующийся нарушением гормональной функции надпочечников и яичников. Нарушения гормональной регуляции при ГС чаще проявляются гиперпролактинемией, гиперкортизолемией, гиперлептинемией, увеличением соотношения концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов и содержания тестостерона [18, 29, 30].

Особенности процессов ПОЛ и АОЗ у пациенток при наличии ГС рассматриваются в отечественной и зарубежной литературе с различных позиций с учетом возраста, индекса массы тела, характера гормональных нарушений, нарушений овариальной функции. Показано, что ГС пубертатного периода с преобладани-

ем репродуктивных нарушений характеризуется активацией процессов липопероксидации в виде накопления одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) на фоне снижения концентрации  $\alpha$ -токоферола и компенсаторного накопления ретинола [31]. В работе И.Н. Данусевич [32] приводятся результаты исследования процессов ПОЛ у девушек с ГС пубертатного периода при различных вариантах нарушений овариальной функции – гипопункции яичников, поликистозе яичников (ПКЯ) и дисфункции яичников. Выявлено, что у пациенток с гипопункцией яичников повышается уровень МДА и  $\alpha$ -токоферола. У больных с дисфункцией яичников отмечены менее выраженные изменения активности процессов ПОЛ при гиперпролактинемии со снижением концентраций их первичных продуктов – диеновых конъюгатов. Предполагается, что у больных с тяжелыми овариальными нарушениями пролактин выполняет роль антиоксиданта. У больных с дисфункцией и гипопункцией яичников гипотиреоз активирует процессы липопероксидации с увеличением уровня МДА. Автором отмечена обратная корреляция между уровнем ЛГ и содержанием в сыворотке крови у больных с дисфункцией яичников  $\alpha$ -токоферола и прямая – в группе больных с ПКЯ. При этом предполагается, что развитию вторичного ПКЯ способствует снижение защитного действия витамина Е [32].

У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечается активация процессов липопероксидации на фоне снижения резервов ферментативного и, отчасти, ферментативного звеньев антиоксидантной системы [33]. При этом определена зависимость процессов ПОЛ от характера гормональных нарушений. Так, у больных с ГС с гипопункцией щитовидной железы в отличие от женщин с эутиреозом более выражена интенсификация процессов липопероксидации при снижении уровня общей антиокислительной активности крови за счет дефицита  $\alpha$ -токоферола. У пациенток с ГС и гиперкортизолемией активность процессов ПОЛ существенно ниже, чем при нормальных концентрациях кортизола. Принимая во внимание, что гиперкортизолемиа характеризует более раннюю фазу гипоталамического ожирения, а нормальная продукция глюкокортикоидов характерна для фазы стабилизации, повышение функциональной активности надпочечников на фоне антиоксидантной недостаточности рассматривается как один из факторов, значимых в развитии синдрома гиперпероксидации. Авторами отмечена тесная взаимосвязь между нарушениями гонадотропной регуляции и увеличением активности про-

цессов ПОЛ с повышением концентраций конечных продуктов липопероксидации [34, 35].

Одним из нейроэндокринных заболеваний, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции, является сахарный диабет типа 1 (СД1). Одна из гипотез, объясняющая патогенетические механизмы аменореи при СД1, состоит в том, что при декомпенсации происходит истощение «энергетической сети» организма в результате калорийного голодания, вызванного массивными потерями глюкозы с мочой, которое препятствует ее утилизации в качестве энергоносителя [36]. Как следствие – потеря массы тела, воспринимаемая организмом как стресс. При хроническом стрессе, возникающем на фоне длительной декомпенсации СД1, наблюдается стойкое повышение тонической секреции ЛГ, что может способствовать развитию поликистозных изменений в яичниках, приводя к хронической ановуляции [37]. В настоящее время в патогенезе СД1 немаловажную роль отводят свободнорадикальному окислению. В работе М.А. Даренской [38] выявлено, что у женщин репродуктивного возраста с СД1 нарушения менструальной функции имеют место при недостатке  $\alpha$ -токоферола, восстановленного глутатиона, низкой активности СОД, повышении концентрации окисленного глутатиона и нормальном уровне ретинола. При этом отмечено увеличение диапазона изменений содержания первичных и конечных продуктов липопероксидации.

Значительное место в нарушениях репродуктивной функции у женщин занимает эндометриоз, патогенез которого связан с развитием ОС, причем согласно гипотезе американского исследователя А.А. Murphy [39], усиление роста гетеротопического эндометрия при этой патологии обусловлено увеличением интенсивности пероксидации липидов в перитонеальной жидкости и индуцированными тем самым повышением количества лейкоцитов, макрофагальной активацией и секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов. С одной из ключевых ролей ОС в развитии эндометриоза согласны А. Augoulea et al. [40], которые считают, что введение в схему лечения антиоксидантов, иммуномодуляторов и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов с антиоксидантным эффектом может быть успешно использовано для лечения эндометриоза. В исследовании, проведенном в нашем Центре на большой группе больных с эндометриозом (155 человек), также было установлено, что при этом заболевании повышается интенсивность пероксидации липидов с истощением факторов анти-

оксидантной защиты, что требует применения в схеме лечения комплекса редокс-витаминов ( $\alpha$ -токоферол, аскорбат) и глутоксима [41].

Показательные данные получены А.В. Лабыгиной [42] при исследовании женщин с различными формами эндокринного бесплодия. Так, было установлено, что как у женщин с гиперпролактинемией, так и у пациенток с СПКЯ повышается содержание субстратов ПОЛ, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. У женщин с надпочечниковой гиперандрогенией увеличивается содержание субстратов при неизменном уровне первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Общим у пациенток с различными формами эндокринного бесплодия является снижение концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида. Нами получены приоритетные данные, что у всех пациенток наблюдается напряжение в системе АОЗ, о чем свидетельствует высокий уровень общей антиокислительной активности сыворотки крови на фоне увеличения содержания окисленного глутатиона и снижении концентраций  $\alpha$ -токоферола, ретинола. У бесплодных женщин с СПКЯ, надпочечниковой гиперандрогенией, гиперпролактинемией, кроме того, отмечается и снижение уровня аскорбата [43].

Значительный интерес представляют исследования Л.И. Колесниковой [44] особенностей системы «ПОЛ – АОЗ» у женщин в динамике неосложненной беременности и беременности, осложненной угрозой прерывания. Показано, что у пациенток наиболее значимым критерием является повышение уровней гидроперекисей липидов на ранних сроках беременности. В первом триместре неосложненной беременности в крови у женщин концентрация продуктов ПОЛ уменьшается с последующим повышением к родам. В группе женщин, у которых произошли преждевременные роды, содержание  $\alpha$ -токоферола снижено, а концентрации гидроперекисей липидов и МДА резко возрастают, особенно в третьем триместре. При неосложненной беременности уровень восстановленного глутатиона возрастает по мере протекания беременности, а при угрозе прерывания и при беременности, закончившейся преждевременными родами, содержание глутатиона ниже, чем при физиологической беременности. Показательно, что в плаценте и амниотической жидкости изменение содержания продуктов ПОЛ имеет ту же тенденцию, что и в крови, к родам оно увеличивается в 4 раза по сравнению с первым триместром. Содержание глутатиона в плаценте в период от 12 до 40 недели беременности повышается более чем наполовину, а в амниотической жид-

кости концентрация антиоксиданта возрастает в 2 раза [44].

Установленные взаимосвязи между гиперактивацией процессов ПОЛ и структурно-функциональными нарушениями в системе «мать – внезародышевые органы – плод», а также основанный на этой взаимосвязи протективный эффект антиоксидантов открывают новые перспективы в области профилактики и лечения осложнений беременности и предупреждения патологии плода и новорожденного [23].

В патогенезе возникновения гормонозависимых заболеваний органов репродуктивной системы, к которым относятся дисгормональные заболевания молочных желез, сопровождающиеся увеличением уровня эстрогенов, пролактина и дефицитом прогестерона, особая роль принадлежит также неспецифическим биохимическим процессам липопероксидации. Согласно исследованиям Е.В. Гальченко, Л.А. Гребенкиной [45, 46], у женщин с дисфункцией яичников и диффузной дисгормональной мастопатией выявлено накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации на фоне снижения уровней ретинола, активности СОД и дисбаланса в системе глутатиона, что сопровождается компенсаторным повышением общей антиоксидантной активности сыворотки крови. Выявленные изменения в системе «ПОЛ – АОЗ» могут указывать на формирование такого патологического состояния, как окислительный стресс. Это не противоречит исследованиям З.А. Абу-суевой и др. [47], которые показали увеличение концентрации МДА в плазме крови женщин при заболеваниях молочной железы. Высокий уровень МДА является признаком клеточных повреждений и развития пролиферативных процессов в молочных железах. На основании проведенных исследований авторы полагают, что высокая концентрация МДА свидетельствует об интенсивности ПОЛ у женщин, страдающих диффузной мастопатией, которые представляют группу высокого онкологического риска по заболеванию молочных желез.

В условиях многонациональных регионов Российской Федерации изучение этнических особенностей течения процессов «ПОЛ – АОЗ» приобретает особую актуальность в плане установления патогенеза различных заболеваний, в том числе репродуктивных нарушений. Анализ проведенных в нашем Научном центре комплексных клинико-лабораторных исследований позволил выявить определенные метаболические особенности течения ряда репродуктивных нарушений у представительниц бурятской популяции в сравнении с русскими [48, 49]. Так,

при угрозе прерывания беременности у буряток установлена более высокая концентрация железа, что ассоциируется с увеличенной генерацией промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Кроме того, получены данные относительно состояния системы «ПОЛ – АОЗ» в динамике беременности высокой степени риска (1–3 триместры беременности) у женщин различных этнических групп: у пациенток бурятской популяции активация процессов ПОЛ сопровождается возрастанием общей антиоксидантной активности сыворотки крови, в отличие от пациенток русской национальности, у которых на фоне повышенного уровня продуктов ПОЛ происходит незначительное снижение содержания различных компонентов АОЗ.

Согласно последним исследованиям Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск) установлено, что у бесплодных пациенток с гиперпролактинемией в русской и бурятской популяциях, проживающих на территории Бурятии, происходит увеличение содержания конечных ТБК-реактивных продуктов в сочетании с недостаточностью АОЗ. При этом у буряток отмечается снижение общей антиоксидантной защиты, активности супероксиддисмутазы, уровня  $\alpha$ -токоферола в отличие от пациенток русской популяции, у которых отмечается дисбаланс в системе глутатиона [50].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы, а также наш собственный опыт в исследовании системы «ПОЛ – АОЗ», со всей очевидностью свидетельствуют, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Это приводит к твердому убеждению о необходимости исследования активности свободнорадикальных процессов, в частности ПОЛ, и механизмов антиоксидантной защиты при нарушении репродуктивного здоровья у женщин и мужчин. При выявленных нарушениях требуется применение антиоксидантов, комплекс которых должен подбираться строго индивидуально с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Ред. В.И. Кулаков. М., 2006. 10–19.  
*Kulakov V.I., Lopatina T.V. Reproductive health of the population of Russia // Infertile marriages.*

Current approaches to diagnosis and treatment / Ed. V.I. Kulakov. M., 2006. 10–19.

2. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабьгина А.В. и др. Нарушение репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (2). 41–44.

*Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V. et al.* Violations of reproductive health and reproductive capacity in the present conditions in Eastern Siberia // *Byul. VSNC SO RAMN.* 2007. (2). 41–44.

3. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.

*Filippov O.S.* Infertile marriage in Western Siberia: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. M., 1999.

4. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В. и др. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. 16. (5). 47–51.

*Adamyan L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V. et al.* Clinical and embryological aspects of endometriosis-associated infertility (literature review) // *Problemy reproduksii.* 2010. 16. (5). 47–51.

5. Бесплодный брак / Ред. В.И. Кулаков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 616 с.

*Infertile marriage / Ed. V.I. Kulakov.* M.: GEOTAR-Media, 2005. 616 p.

6. Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

*Kuzmenko E.T.* Clinical and epidemiological aspects of female infertility (by the example of the Irkutsk region): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.

*Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B.* Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects. M.: MAIK «Nauka/Interperiodica», 2001. 343 p.

8. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. 2001. (6). 45–52.

*Velichkovsky B.T.* Free radical oxidation as a link of early and prolonged adaptation to environmental factors // *Byul. RAMN.* 2001. (6). 45–52.

9. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. (7). 43–51.

*Vladimirov Yu.A.* Free radicals and antioxidants // *Byul. RAMN.* 1998. (7). 43–51.

10. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.: Медицина, 2002. 630 с.

*Kryzhanovsky G.N.* Dysregulation pathology. M.: Meditsina, 2002. 630 p.

11. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патологич. физиол. экперим. терапия. 2007. (3). 2–18.

*Sazontova T.G., Archipenko Y.V.* Value of the balance of prooxidants and antioxidants – equivalent participants of metabolism // *Patologich. fiziol. eksperim. terapiya.* 2007. (3). 2–18.

12. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.

*Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al.* Oxidative stress: pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p.

13. Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В. и др. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств. Новосибирск: Наука, 2008. 200 с.

*Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V. et al.* Brain functional activity and lipids peroxidation processes in children at psychosomatic pathology formation. Novosibirsk: Nauka, 2008. 200 p.

14. Осипова Е.В., Колесникова Л.И., Малышев В.В. Биоэлементы и межполушарная асимметрия при заболеваниях нервной системы у детей. Новосибирск: Наука, 2006. 188 с.

*Osipova E.V., Kolesnikova L.I., Malyshev V.V.* Bioelements and hemispheric asymmetry at diseases of the nervous system in children. Novosibirsk: Nauka, 2006. 188 p.

15. Рудер Е.Н., Хартман Т.Д., Голдман М.В. Impact of oxidative stress on female fertility // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. 21. (3). 219–222.

16. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные антиоксиданты. Новосибирск, 2003. 328 с.

*Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z. et al.* Phenolic antioxidants. Novosibirsk, 2003. 328 p.

17. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. Новосибирск: Наука, 2011. 137 с.

*Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A.* Oxidative stress in the reproductive endocrine genesis disorders of women. Novosibirsk: Nauka, 2011. 137 p.

18. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы кор-

рекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом. Новосибирск: Наука, 2001. 134 с.

*Suturina L.V., Kolesnikova L.I.* The main pathogenetic mechanisms and methods of correction of reproductive disorders in patients with hypothalamic syndrome. Novosibirsk: Nauka, 2001. 134 p.

19. *Agarwal A., Alamaneni S.* Oxidants and antioxidants in human fertility // Middle East. Fertility J. 2004. 9. 187–197.

20. *Колесникова Л.И., Загарских Е.Ю., Колесников С.И. и др.* Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах. Новосибирск: Наука, 2010. 100 с.

*Kolesnikova L.I., Zagarskih E., Kolesnikov S.I. et al.* Medico-social aspects of the formation of violations of reproductive capacity among adolescent boys, living in industrial centers. Novosibirsk: Nauka, 2010. 100 p.

21. *Makker K., Agarwal A., Sharma R.* Oxidative stress and male infertility // Indian J. Med. Res. 2009. 129. (4). 357–367.

22. *Agarwal A., Gupta S., Sekhon L. et al.* Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications // Antioxid. Redox Signal. 2008. 10. (8). 1375–1403.

23. *Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П.* Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. Новосибирск: Наука, 2000. 260 с.

*Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Il'in V.P.* Metabolism and hemodynamics in pregnant women with hypertension. Novosibirsk: Nauka, 2000. 260 p.

24. *Протопопова Н.В., Кравчук Н.В., Колесникова Л.И.* Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода. Новосибирск: Наука, 2002. 196 с.

*Protopopova N.V., Kravchuk N.V., Kolesnikova L.I.* Pathogenetic mechanisms of intrauterine growth retardation. Novosibirsk: Nauka, 2002. 196 p.

25. *Скляр Н.В.* Основные закономерности нарушений метаболизма эстрогенов, процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у женщин с миомой матки и бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

*Sklyar N.V.* Main mechanisms of estrogen metabolism disorders, lipid peroxidation processes, and antioxidant system in women with uterine myoma and infertility: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

26. *Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. и др.* Закономерности развития адап-

тивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. 39–40. (4–5). 203–205.

*Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Protopopova N.V. et al.* Patterns of adaptive and dysadaptive reactions of the neuroendocrine regulation of the organism in the course of pregnancy in women with varying degrees of risk of perinatal pathology // Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2009. 39–40. (4–5). 203–205.

27. *Тер-Аванесов Г.В.* Коррекция репродуктивной функции мужчин при эндокринных нарушениях. Практическое руководство. М., 2002. 63 с.

*Ter-Avanesov G.V.* Correction of reproductive function of men with endocrine disorders. Practical guide. M., 2002. 63 p.

28. *Сафроненко А.В.* Основные изменения элементного и гормонально-метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

*Safronenko A.V.* Main changes of elemental and hormonal-metabolic status in men with pathospermia: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

29. *Артымук Н.Е.* Лептин и репродуктивная система женщин с гипоталамическим синдромом // Акушерство и гинекология. 2003. (4). 36–39.

*Artymuk N.E.* Leptin and reproductive system in women with hypothalamic syndrome // Akusherstvo i ginekologiya. 2003. (4). 36–39.

30. *Arroyo A., Laughlin G.A., Morales A.J. et al.* Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome – influence of adiposity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. 82. (11). 3728–3733.

31. *Сухинина К.В.* Особенности компонентного состава тела и состояния гормонально-метаболических систем при различных вариантах течения гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек: автореф. дис. ...канд. биол. наук. Иркутск, 2007.

*Sukhinina K.V.* Features of the body component composition and endocrine-metabolic status of systems for different variants of the hypothalamic syndrome course of puberty in girls: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2007.

32. *Данусевич И.Н.* Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000.

*Danusevich I.N.* Violation of ovarian function in women with hypothalamic syndrome (problems

- of pathogenesis and diagnosis): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2000.
33. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000.
- Darzhaev Z.Yu. Secondary polycystic ovaries in the form of neuroendocrine hypothalamic syndrome (problems of pathogenesis and diagnosis): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2000.
34. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2002.
- Suturina L.V. Hypothalamic syndrome: basic pathogenesis, diagnosis, pathogenetic therapy and prognosis: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 2002.
35. Курашова Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2005. 20.
- Kurashova N.A. Changes in neurohormonal regulation and free radical oxidation of lipids in women with hypothalamic syndrome in different age periods: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2005.
36. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 391 с.
- Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. et al. Diabetes mellitus in children and adolescents. A guide for doctors. M.: Universum Publishing, 2003. 391 p.
37. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabet. 1996. 142. 146–151.
38. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ – АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2005.
- Darenskaya M.A. Regularities of LPO – AOP and hormonal regulation in different periods of formation of the reproductive system in patients with type 1 diabetes mellitus: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2005.
39. Murphy A.A. Clinical aspects of endometriosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. 955. 1–10.
40. Augoulea A., Mastorakos G., Lambrinoudaki I. et al. The role of the oxidative stress in the endometriosis-related infertility // Gynecol. Endocrinol. 2009. 25. (2). 75–81.
41. Ермолова Е.В. Диагностическая значимость гормонально-метаболических нарушений при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006.
- Ermolova E.V. Diagnostic value of hormonal and metabolic abnormalities in infertility associated with endometriosis: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2006.
42. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2010.
- Labygina A.V. The main clinical and pathogenetic variants of female endocrine sterility: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 2010.
43. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2008.
- Kornakova N.V. Functional status of the «lipid peroxidation – antioxidant protection» for women with endocrine sterility: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2008.
44. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1993.
- Kolesnikova L.I. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of pregnancy complications: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 1993.
45. Гальченко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
- Galchenko E.V. The use of antioxidants in the treatment of women with ovarian dysfunction and dyshormonal mastopathy: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2007.
46. Гребенкина Л.А. Закономерности формирования окислительного стресса у женщин с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2007.
- Grebenkina L.A. Regularities in the formation of oxidative stress in women with diffuse mastopathy in the dynamics of the menstrual cycle: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2007.
47. Абусуева З.А., Коробейников А.П., Стрижова Н.В. и др. Интенсивность перекисного окисления липидов при заболеваниях молочной железы и их состояние при проведении замести-

тельной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. 2006. (1). 48–50.

*Abusueva Z.A., Korobeinikov A.P., Strizhova N.V. et al.* Lipid peroxidation intensity at breast diseases and its status during hormone replacement therapy // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006. (1). 48–50.

48. *Даренская М.А., Старостенко О.В.* Этнические особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (1). 141–142.

*Darenskaya M.A., Starostenko O.V.* Ethnic peculiarities of lipid peroxidation and antioxidative defense in pregnant women in the presence of threatened abortion // *Byul. VSNC SO RAMN*. 2007. (1). 141–142.

49. *Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др.* Изучение состояния процесса

липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. (6). 31–33.

*Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al.* The study of the status of lipid peroxidation in women of different ethnic groups with the threat of termination of pregnancy // *Byul. VSNC SO RAMN*. 2010. (6). 31–33.

50. *Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Сутуркина Л.В. и др.* Некоторые клинические и метаболические особенности бесплодия у женщин русской и бурятской национальности // V Международный конгресс по репродуктивной медицине. М., 2010. 105–106.

*Labygina A.V., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. et al.* Some clinical and metabolic characteristics of infertility in Russian and Buryat women // V International Congress on Reproductive Medicine. M., 2010. 105–106.

## OXIDATIVE STRESS AS NONSPECIFIC PATHOGENETIC LINK OF REPRODUCTIVE DISORDERS (SYSTEMATIC REVIEW)

**Lyubov Il'ichna KOLESNIKOVA, Lyudmila Anatolevna GREBENKINA, Marina Aleksandrovna DARENSKAYA, Boris Yakovlevich VLASOV**

*Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS  
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

The analysis of national and foreign literature for the last few years as well as the results obtained by the Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS clearly indicate that oxidative stress accompanies and / or is a key pathogenetic link in the development of many types of reproductive disorders. On the basis of this fact it seems appropriate that further researches of the roles of the “lipid peroxidation – antioxidant protection” system are essential. Moreover, there is a good reason for antioxidants complex administration with regard to the oxidative imbalance nature.

**Key words:** reproductive disorders, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant protection.

*Kolesnikova L.I.* – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Grebenkina L.A.* – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for reproduction pathophysiology, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Darenskaya M.A.* – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for reproduction pathophysiology, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

*Vlasov B.Ya.* – doctor of medical sciences, professor, senior researcher of the laboratory for reproduction pathophysiology, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ростислав Сергеевич КАРПОВ, Ольга Анатольевна КОШЕЛЬСКАЯ,  
Ирина Владимировна ВИННИЦКАЯ

ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН  
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-а

**Цель исследования:** сравнительная оценка состояния структуры стенки сонных артерий (СА) у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (СД), и пациентов с эссенциальной гипертонией (ЭГ); определение значимых детерминант утолщения интимо-медиального слоя стенки СА; анализ изменений морфофункциональных показателей СА у находящихся на регулярной антигипертензивной и сахароснижающей терапии больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. **Материал и методы.** Исследование составили 277 больных СД, ассоциированной с АГ (группа АГ + СД) и 69 пациентов ЭГ без нарушений углеводного обмена (группа ЭГ). В проспективную часть исследования включены данные 76 пациентов группы АГ + СД, получавших регулярное антигипертензивное и сахароснижающее лечение в отсутствие терапии статинами в течение 12 месяцев. Оценивали толщину интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМ ОСА) с помощью ультразвукового сканирования, рассчитывали индексы податливости и жесткости стенки ОСА. Изучали показатели суточного мониторирования АД (АД-24 ч), состояние метаболического контроля и гуморально-клеточной регуляции. **Результаты и выводы.** В сравнении с группой ЭГ, у пациентов группы АГ + СД имело место возрастание жесткости артериальной стенки, что обуславливало сравнительно меньшую степень пассивного растяжения сосуда в ходе его ремоделирования. У пациентов группы АГ + СД при прочих равных условиях значения ТИМ ОСА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, тогда как среди больных с ЭГ без нарушений углеводного обмена гендерных различий величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий (КИМ СА) не определялось. Показано, что при сочетании АГ и СД формирование утолщения КИМ ОСА у мужчин на 5–7 лет опережает таковое у женщин. В ходе регрессионного анализа установлено, что значимыми детерминантами утолщения КИМ СА у мужчин и женщин группы АГ + СД являлись различные факторы: у мужчин – дислипидемия и высокая степень инсулинорезистентности, у женщин – увеличение активности ренина крови, продолжительности СД, уровня САД-24 ч и возраста больных. В ходе проспективной части исследования выделены две группы пациентов: группа 1 – больные с увеличением ТИМ ОСА, где доля женщин оказалась в 3 раза выше, чем в группе пациентов без такового (группа 2). Средний прирост ТИМ ОСА, составивший 0,08 мм за 1 год, имел место при отсутствии снижения систолического АД-24 ч менее чем на 7 мм рт. ст. и/или снижении АД-24 ч менее 134/80 мм рт. ст. У женщин группы 1 отмечена тенденция к ухудшению упругоэластических свойств сосудов. В группе 2 установлено не только уменьшение величины ТИМ ОСА (от  $0,94 \pm 0,03$  до  $0,83 \pm 0,03$  мм,  $p < 0,01$ ), но и уменьшение диаметра ОСА, тогда как какая-либо динамика просвета ОСА в группе 1 отсутствовала. В обеих группах имел место сопоставимый контроль гликемии и показателей липидтранспортной системы крови. Результаты исследования документируют существование гендерных особенностей сосудистого ремоделирования у больных АГ, ассоциированной с СД, обозначают степень снижения АД-24 ч, при котором в условиях стабильного метаболического контроля прогрессия субклинического атеросклероза отсутствует, предполагают взаимообусловленность недостаточного снижения АД и ухудшения упругоэластических свойств артерий крупного калибра у больных СД, преимущественно женского пола, и подчеркивают важность достижения целевого АД у этого контингента больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сахарный диабет, толщина комплекса «интима-медиа», среднесуточные значения АД, упругоэластические свойства стенки артерий.

*Карпов Р.С. – д.м.н., проф., академик РАМН, директор, e-mail: tvk@cardio.tsu.ru*

*Кошельская О.А. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, e-mail: koshel@cardio.tsu.ru*

*Винницкая И.В. – научный сотрудник, e-mail: Irina\_khor@list.ru*

Атеросклероз у больных сахарным диабетом характеризуется ранним и прогрессирующим развитием, что позволяет рассматривать сахарный диабет как естественную модель атеросклероза [1]. Механизмы, обуславливающие высокую скорость атерогенеза у диабетических пациентов, сложны, многокомпонентны и продолжают интенсивно исследоваться. До настоящего времени причинно-следственные взаимоотношения между сахарным диабетом и атеросклерозом дискуссионны. Наряду с представлениями о том, что эти два заболевания являются параллельными процессами, существует гипотеза «общей почвы», согласно которой нарушения углеводного обмена первичны по отношению к атеросклерозу [2]. Существует также мнение о том, что изменения артерий крупного калибра при сахарном диабете являются скорее характерной патофизиологической особенностью этого заболевания, чем поздним осложнением [3].

Одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий атеросклероза и механизмов прогрессирования структурных макрососудистых изменений в клинических условиях является измерение толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМ ОСА) [4, 5]. Продемонстрировано, что сахарный диабет типа 2 ассоциируется с утолщением комплекса «интима-медиа» сонных артерий (КИМ СА) [6, 7], причем независимо от других установленных факторов риска атеросклероза [8], и обуславливает раннее нарушение упругоэластических свойств стенки крупных артерий [9]. Имеются данные о независимой ассоциации субклинического атеросклероза с артериальной гипертонией (АГ) [10–12], абдоминальным ожирением [13], а для больных сахарным диабетом установлена также связь утолщения КИМ СА с повышенным уровнем артериального давления (АД) [14]. В ряде исследований получены данные о существовании гендерных особенностей чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска, течении коронарного атеросклероза, характере сосудистого ремоделирования и нарушений упругоэластических свойств артериальной стенки у больных диабетом [15–18]. Вместе с тем особенности морфофункциональных показателей магистральных артерий у больных сахарным диабетом, характер их изменений в зависимости от пола, а также факторы, детерминирующие утолщение КИМ СА и прогрессирование атеросклероза, все еще изучены недостаточно, тогда как эти сведения могут быть полезными для разработки эффективных

схем профилактики ускоренного атерогенеза у этого контингента больных.

Целью настоящей работы явилось: в ходе поперечного исследования оценить состояние морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2, в сравнении с пациентами эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена; определить значимые детерминанты утолщения интимо-медиального слоя сосудистой стенки в зависимости от пола; изучить характер изменений морфофункциональных показателей каротидных артерий у находящихся на регулярной антигипертензивной и сахароснижающей терапии не менее 1 года диабетических пациентов в ходе проспективного наблюдения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование составили 277 больных сахарным диабетом, ассоциированной с АГ (группа АГ + СД), в качестве группы сравнения привлечены данные 69 пациентов с эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена (группа ЭГ). Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

Для проспективного наблюдения были отобраны данные 76 пациентов с АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2, получавших регулярное антигипертензивное и сахароснижающее лечение в отсутствие терапии статинами в течение 12 месяцев. В процессе наблюдения допускалась коррекция доз антигипертензивных и сахароснижающих препаратов, но не смена схем терапии. Данные пациентов с неконтролируемой АГ (при офисных значениях более 160/100 мм рт. ст.) и женщин, находящихся на приеме гормонзаместительной терапией, в исследование не включались.

Ультразвуковое сканирование в В-режиме в сочетании с доплерографией и цветным картированием потока крови в правой и левой общих сонных артериях (ОСА) проводилось на ультразвуковых диагностических системах «ACUSON» 128 XP/10 (США), «Aloka SSD 22 Vario View» (Япония) и «HDI 5 0 SonoCT» (США) с использованием линейного датчика 10 МГц. Изучение морфоструктуры комплекса «интима-медиа» проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по толщине комплекса «интима-медиа» 24–26 г.г. [4]. Количественную оценку толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) выполняли на дистальном участке общей сонной артерии (ОСА) в 1–1,5 см от бифуркации, вне зоны атеросклеротической

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа АГ + СД (n = 277)	Группа ЭГ (n = 69)
Пол (мужской/женский)	94/183 (33,9%/66,1%)	30/39 (43,5%/56,5%)
Возраст, лет	51,7 ± 5,9	50,3 ± 7,8
Продолжительность АГ, лет	10,6 ± 8,3	8,0 ± 5,6
Продолжительность СД, лет	7,4 ± 6,2	–
САД-24 ч, мм рт. ст.	136,8 ± 16,7	136,2 ± 13,5
ДАД-24 ч, мм рт. ст.	82,0 ± 9,6	84,7 ± 8,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,7 ± 4,9	29,2 ± 4,3
Базальная гликемия, ммоль/л	8,34 ± 3,40	5,03 ± 1,03*
HbA <sub>1c</sub> , %	8,99 ± 2,1	6,39 ± 1,08*
Содержание общего холестерина, ммоль/л	6,30 ± 1,27	6,14 ± 1,02
Вид сахароснижающей терапии (число больных):		
– диета	34 (12,3%)	–
– пероральные сахароснижающие препараты	243 (87,7%)	–

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя в группе АГ + СД статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

бляшки по ее задней стенке, усредняя три максимальных измерения. Курсор устанавливался на границе «просвет артерия–интима сосуда» и на границе «медия–адвентиция». Изображение синхронизировали с диастолой. Наличие структурных изменений сонных артерий (СА) документировали на основании выявления начальных атеросклеротических изменений КИМ ОСА в виде его утолщения более 0,09 см и/или атеросклеротических бляшек/стенозов. Рассчитывали индекс растяжимости ОСА и коэффициент жесткости  $\beta$  [19].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на портативном аппарате «SpaceLabs Medical 90207» (США). Анализировали следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (за 24 часа, день и ночь), индекс времени (ИВ АД за 24 часа, день и ночь), уровень суточного индекса АД (СИ АД).

Лабораторное обследование включало определение содержания гликозилированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглице-

ридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови с использованием наборов «Bioscon» (Germany). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Концентрацию инсулина в сыворотке венозной крови измеряли радиоиммунным методом наборами INSULIN RIA DSL-16 (США) и ХОП Института биохимии АН Беларуси. Использовался сцинтиляционный гамма-счетчик «Гамма-1». В качестве контрольных значений концентрации инсулина крови использовали данные 24 практически здоровых лиц. За нормальные уровни базальной и постпрандиальной инсулинемии принимали содержание инсулина в крови  $12,2 \pm 1,2$  и  $25,1 \pm 3,2$  мкЕд/мл соответственно. Оценка чувствительности тканей к инсулину проводилась на основании расчета количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину – QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [20]. Активность ренина исследовали в плазме крови, взятой натощак в состоянии покоя, радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Методы описательной статистики включали вычисление средних значений ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ) для нормального распределения; медиану ( $Me$ ) и 25-й/75-й процентиля для распределения, отличного от нормального. При изучении зависимости количественных признаков использовали метод множественного регрессионного анализа с пошаговым включением независимых вариантов. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции  $R^2$ . Кроме размерных коэффициентов для каждого уравнения регрессии вычислялись безразмерные бета-коэффициенты регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления структурных изменений стенки СА у обследованных больных не имела достоверных межгрупповых различий и составила в группах ЭГ и АГ + СД 42 и 48,4 % соответственно. Для оценки характера ремоделирования артерий крупного калибра и состояния механических свойств сосудистой стенки мы изучили у больных группы АГ + СД значения ТИМ ( $n = 277$ ) и индекса растяжимости ОСА ( $n = 198$ ) в сравнении с таковыми у сопоставимых по клиническим данным больных группы ЭГ. Как представлено в табл. 2, межгрупповых различий средних значений ТИМ СА отмечено не было, тогда как средние значения диаметра

Таблица 2

Морфофункциональные показатели ОСА у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в сравнении с больными ЭГ без нарушений углеводного обмена ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа ЭГ	Группа АГ + СД	<i>p</i>
ТИМ СА справа, мм	0,84 ± 0,19	0,86 ± 0,19	
ТИМ СА слева, мм	0,85 ± 0,21	0,88 ± 0,21	
Индекс растяжимости СА справа, × 10 <sup>-3</sup> кПа	40,7 ± 12,82	32,4 ± 16,53	0,0002
Индекс растяжимости СА слева, × 10 <sup>-3</sup> кПа	39,5 ± 9,06	33,8 ± 16,49	0,0071

ОСА и медианные значения индекса растяжимости стенки ОСА у больных группы АГ + СД были существенно ниже, чем у больных группы ЭГ. Это является следствием того, что у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в более ранние сроки, чем у больных ЭГ без нарушений углеводного обмена, нарушаются упругоэластичные свойства сосудистой стенки, что обуславливает сравнительно меньшую степень пассивного растяжения сосуда в ходе его ремоделирования у диабетических пациентов.

Далее, в основной группе пациентов мы выделили тех из них, у кого на предыдущем этапе не проводилось терапии статинами и сколько-нибудь регулярной антигипертензивной терапии, что могло бы повлиять на толщину сосудистой стенки, и проанализировали частоту регистрации утолщения КИМ ОСА менее и более 0,09 см, а также долю пациентов с атеросклеротическими бляшками в сравнении с группой ЭГ в зависимости от пола (табл. 3). Как видно из табл. 3, атеросклеротические бляшки имели

место при ЭГ и при ассоциации АГ с сахарным диабетом приблизительно в равном числе случаев как среди мужчин, так и среди женщин. Вместе с тем среди больных группы АГ + СД утолщение КИМ более 0,09 см выявлялось в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,10$ ) и в 1,6 раза превышало частоту такового у мужчин группы ЭГ ( $p = 0,0130$ ). Частота выявления начальных атеросклеротических изменений у женщин межгрупповых различий не имела.

В табл. 4 представлены средние значения ТИМ СА у пациентов групп ЭГ, СД и АГ + СД в зависимости от пола. В обеих группах диабетических пациентов при прочих равных условиях значения ТИМ СА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, тогда как среди больных с ЭГ без нарушений углеводного обмена гендерных различий величины КИМ СА не определялось.

Мы проанализировали также длительность АГ и сахарного диабета у мужчин и женщин группы АГ + СД, не получающих инсулинотерапию, в зависимости от ТИМ ОСА менее и более 0,09 см (табл. 5). Как видно из табл. 5, среди больных с наличием утолщения КИМ ОСА у мужчин при равной продолжительности АГ длительность сахарного диабета была существенно меньше, чем у женщин (у мужчин: среднее – 5,8 года, медиана – 4 года, 25 % – 2 года, 75 % – 7 лет; у женщин – в среднем 10,6 года, медиана – 11 лет, 25 % – 7 лет, 75 % – 15 лет). Это означает, что при сочетании патологии формирование утолщения КИМ ОСА у мужчин на 5–7 лет опережает таковое у женщин.

Для определения значимых детерминант утолщения КИМ ОСА мы использовали пошаговый линейный регрессионный анализ,

Таблица 3

Частота встречаемости структурных изменений общих сонных артерий у больных ЭГ и АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в зависимости от пола

Группа	Пол	Атеросклеротические бляшки		Утолщение КИМ ОСА	
		Есть	Нет	Есть	Нет
ЭГ ( <i>n</i> = 69)	Мужской ( <i>n</i> = 28)	8 (28,6 %)	20 (71,4 %)	11 (39,3 %)	17 (60,7 %)
	Женский ( <i>n</i> = 41)	5 (12,2 %)	36 (87,8 %)	16 (39 %)	25 (61 %)
АГ + СД ( <i>n</i> = 175)	Мужской ( <i>n</i> = 61)	13 (21,3 %)	48 (78,7 %)	39 (63,9 %)*	22 (36,1 %)*
	Женский ( <i>n</i> = 114)	17 (14,9 %)	97 (85,1 %)	35 (30,7 %)	79 (69,3 %)**

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя мужчин группы ЭГ статистически значимо ( $p < 0,02$ ), \*\* – отличие от величины соответствующего показателя женщин группы АГ + СД статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 4**

Сравнение средних значений толщины комплекса «интима-медия» ОСА у больных эссенциальной гипертензией и у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета ( $M \pm SD$ )

Группа	Пол	Толщина комплекса «интима-медия», мм	<i>p</i>
ЭГ	Мужчины	0,85 ± 0,19	0,536
	Женщины	0,82 ± 0,20	
АГ + СД	Мужчины	0,94 ± 0,21	< 0,0001
	Женщины	0,81 ± 0,17	

результаты которого представлены в табл. 6. Как оказалось, у мужчин независимые связи с ТИМ ОСА имели индекс атерогенности, индекс QUICKI (обратная связь) и постпрандиальная инсулинемия (обратная связь) ( $R^2 = 0,4605$ ). У женщин независимыми детерминантами утолщения КИМ ОСА были (в порядке убывания значимости): активность ренина крови, дли-

тельность сахарного диабета, САД-24 ч и возраст ( $R^2 = 0,5049$ ).

Для оценки результатов проспективной части исследования включенные пациенты АГ, ассоциированной с сахарным диабетом ( $n = 76$ ), были распределены на две группы в зависимости от характера динамики ТИМ ОСА: группу 1 составили 28 больных с возрастанием величины ТИМ ОСА, группу 2 – 48 больных, среди которых у 31 пациента имело место уменьшение величины ТИМ ОСА, а у 17 пациентов ее изменения отсутствовали. У пациентов группы 1 увеличение величины ТИМ ОСА за 12 месяцев составило  $0,08 \pm 0,01$  мм.

В сравнительном аспекте были проанализированы исходные клинические данные и морфофункциональные показатели ОСА пациентов групп 1 и 2 (табл. 7 и 8).

Как видно, в группе с возрастанием ТИМ (группа 1) доля женщин была выше, чем в группе больных без такового (группа 2). Межгрупповых различий по продолжительности заболевания, уровню АД, качеству метаболического контроля, величине индекса массы тела (ИМТ),

**Таблица 5**

Длительность заболевания (лет) у мужчин и женщин группы АГ + СД в зависимости от наличия и отсутствия утолщения КИМ ОСА

Заболевание	Мужчины		Женщины	
	ТИМ ОСА < 0,09 см ( $n = 46$ )	ТИМ ОСА > 0,09 см ( $n = 39$ )	ТИМ ОСА < 0,09 см ( $n = 126$ )	ТИМ ОСА > 0,09 см ( $n = 35$ )
АГ	9,8 ± 10,1; 4 (3–15)	13,2 ± 9,8; 10 (5–18)	10,8 ± 8,3; 8 (5–15)	11,7 ± 7,2; 9 (6–19)
Сахарный диабет	6,1 ± 5,2; 4 (2–8)	5,8 ± 5,6; 4 (3–7)	6,9 ± 6,0; 5 (2–9)	10,6 ± 5,9; 11 (7–15)

Примечание. Данные представлены как  $M \pm SD$ ; медиана (25–75 %).

**Таблица 6**

Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей толщины комплекса «интима-медия» ОСА у пациентов группы АГ + СД

Показатель	Параметр	Ошибка параметра	<i>p</i>	Стандартизованная оценка
Мужчины				
Индекс атерогенности	0,00539	0,00203	0,0155	0,45577
Индекс QUICKI	-0,16854	0,07094	0,0282	-0,42854
Постпрандиальная инсулинемия	-0,000187	-0,000105	0,0904	-0,31692
Женщины				
Активность ренина крови	0,00940	0,00236	0,0283	0,27587
Длительность СД	0,00154	0,00042028	0,0008	0,43920
САД-24 ч	0,00026243	0,00011470	0,0283	0,27587
Возраст	0,00081744	0,00043116	0,0663	0,23299

Примечание. У мужчин  $R^2 = 0,4605$ , у женщин  $R^2 = 0,5049$ .

Таблица 7

Клиническая характеристика пациентов с АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, включенных в проспективное наблюдение ( $n = 76$ )

Показатель	Группа 1 ( $n = 28$ )	Группа 2 ( $n = 48$ )
Пол (мужской/женский)	7/21	22/26
Возраст, лет	49,9 ± 1,5	52,6 ± 0,8
Длительность сахарного диабета, лет	6,96 ± 1,15	7,09 ± 0,99
Длительность артериальной гипертонии, лет	10,84 ± 1,9	10,96 ± 1,3
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	134,2 ± 3,04	133,4 ± 2,02
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	82,1 ± 1,70	81,7 ± 1,11
Содержание гликозилированного гемоглобина HbA <sub>1c</sub> , %	8,99 ± 0,56	8,37 ± 0,33
Содержание общего холестерина, ммоль/л #	6,56 (5,4–7,27)	6,2 (5,51–7,15)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,4 ± 0,71	31,3 ± 0,68
Доля пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), %	64,3	52,1
Доля пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> ), %	28,6	41,65
Доля пациентов с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> ), %	7,1	6,25
Число больных, находящихся на медикаментозном лечении, $n$ (%):		
Ингибиторы АПФ / сартаны	15 (53,6)	18 (37,5)
β-Адреноблокаторы	8 (28,6)	15 (31,2)
Антагонисты кальция	5 (17,9)	9 (18,75)
Тиазидные диуретики	5 (17,9)	8 (16,7)
Нерегулярная терапия	5 (17,9)	10 (20,8)
Сахароснижающая терапия:		
Диета	2 (7,1)	2 (4,2)
Инсулинотерапия	3 (10,7)	9 (18,8)
Метформин	8 (28,5)	8 (16,7)
Препараты сульфонилмочевины	20 (71,4)	35 (72,9)

Примечание: # – значения представлены в виде Me (25–75 %); ИМТ – индекс массы тела.

доле пациентов с ожирением и избыточным весом не было, тогда как у пациентов группы 2 исходные значения ТИМ ОСА были достоверно больше и отмечена тенденция к более частому выявлению атеросклеротических бляшек. Характер антигипертензивного лечения между группами не различался, тогда как схемы сахароснижающей терапии имели отличия: хотя доля больных, принимающих препараты сульфонилмочевины, между группами не различалась, 18,8 % больных группы 2 находились на регулярной терапии гликлазидом, тогда как в группе 1 таких пациентов не было. Кроме того, в группе 2 недостоверно чаще использовалась инсулинотерапия, а в группе 1 – метформин. В обеих группах на протяжении всего исследования имел место сопоставимый контроль гликемии и показателем липидтранспортной системы крови (табл. 9).

Изменения морфофункциональных показателей ОСА в ходе наблюдения представлены в табл. 10. Как видно из табл. 10, у пациентов группы 2 имело место не только уменьшение величины ТИМ ОСА, но и достоверное уменьшение внутреннего диаметра левой ОСА, тогда как изменения просвета ОСА у пациентов группы 1 отсутствовали. Кроме того, исходная величина ТИМ ОСА у пациентов группы 2 ( $0,90 \pm 0,03$  и  $0,93 \pm 0,03$  мм соответственно) была больше, чем у пациентов группы 1 ( $0,78 \pm 0,04$  и  $0,80 \pm 0,04$  мм соответственно;  $p = 0,004$  и  $p = 0,003$  соответственно), что, вероятно, в значительной мере связано с преобладанием в группе 1 лиц женского пола. Величины индексов растяжимости и жесткости в обеих группах достоверно не изменялись. У женщин группы 1 ( $n = 21$ ) установлены тенденции к снижению медианных значений индекса подат-

Таблица 8

Морфофункциональные показатели каротидных артерий в группах 1 и 2 в исходном состоянии

Показатель	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 48)
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА справа, мм	0,78 ± 0,04	0,91 ± 0,03*
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА слева, мм	0,79 ± 0,04	0,94 ± 0,03*
Диаметр ОСА справа, мм ^	6,05 ± 0,20; 5,8 (5,3–6,9)	6,2 ± 0,2; 6,0 (5,5–6,9)
Диаметр ОСА слева, мм ^	6,1 ± 0,22; 5,9 (5,2–6,9)	5,96 ± 0,16; 6,2 (5,3–6,5)
Индекс растяжимости ОСА справа, × 10 <sup>-3</sup> кПа #	35,7 (27,1–45,0)	31,3 (23,8–39,5)
Индекс растяжимости ОСА слева, × 10 <sup>-3</sup> кПа #	43,0 (26,8–52,93)	32,5 (25,0–44,4)
Доля больных с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях, %	32,1	50,0

Примечание: \* – отличие от величины соответствующего показателя в группе 1 статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ^ – данные представлены в виде  $M \pm m$ ; Me (25–75 %); # – данные представлены в виде Me (25–75 %).

Таблица 9

Динамика показателей углеводного обмена и липидтранспортной функции крови в группах 1 и 2 ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 (n = 28)		Группа 2 (n = 48)	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Содержание НbA <sub>1c</sub> , %	8,99 ± 0,56	8,51 ± 0,38	8,37 ± 0,33	8,82 ± 0,42
Содержание общего холестерина, ммоль/л	6,33 ± 0,24	6,26 ± 0,22	6,63 ± 0,23	6,60 ± 0,22
Содержание триглицеридов, ммоль/л	2,50 ± 0,25	2,38 ± 0,18	3,16 ± 0,36	3,10 ± 0,36
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,07	1,22 ± 0,07	1,10 ± 0,04	1,15 ± 0,07
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 0,21	3,99 ± 0,21	4,16 ± 0,21	4,18 ± 0,20

ливости (на 35 %) и возрастанию медианных значений коэффициента жесткости  $\beta$  (на 28 %).

У пациентов группы 1 отсутствовало достоверное снижение уровня систолического АД в течение суток, диастолического АД в ночное время ( $74,04 \pm 2,02$  мм рт. ст. исходно и  $70,85 \pm 1,83$  мм рт. ст. через год) и продолжительности АГ в течение всех суток (табл. 11). Пациенты группы 2 демонстрировали существенное снижение средних значений всех показателей суточного мониторинга АД за исключением продолжительности диастолической АГ в ночное время ( $30,2 \pm 3,9$  % исходно и  $27,6 \pm 4,5$  % через год), а средние значения систолического и диастолического АД-24 ч через 12 месяцев наблюдения составили  $126,3 \pm 1,42$  и  $76,9 \pm 1,09$  мм рт. ст. соответственно.

При индивидуальном анализе данных пациентов группы 1 было установлено, что прогрессирование утолщения КИМ ОСА имело место у двух категорий пациентов: при отсутствии снижения АД-24 ч менее чем на 7 и 4 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно либо в случае, если при адекватном контроле АД качество компенсации гликемии было неудовлетворительным и уровень НbA<sub>1c</sub> превышал 9 % (у 5 пациентов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковые признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения интимо-медиаляльного слоя артерий признаются важной характеристикой поражения органов-мишеней и повышенного кардиоваскулярного риска [21, 22]. По данным популяционных исследований, ассоциация утолщения КИМ каротидных артерий имеет место как с отдельными компонентами метаболического синдрома, включая повышенный уровень АД и абдоминальное ожирение [11–13], так и с их комбинацией, обуславливающей состояние высокой степени инсулинорезистентности [23], а также с сахарным диабетом типа 2 [6, 7]. В немногочисленных наблюдательных исследованиях получены данные о высокой скорости прогрессирования утолщения КИМ каротидных артерий у больных сахарным диабетом [24]. Динамика субклинического атеросклероза оценивалась также в ряде интервенционных исследований больных диабетом на фоне сахароснижающей [25, 26], липидснижающей [27] и антиагрегантной терапии [28]. Сосудистое ремоделирование при сахарном диабете рассматривается как несовершенная адаптация [17], ассоциируется с утолщением интимо-ме-

Таблица 10

Динамика морфофункциональных показателей каротидных артерий в группах 1 и 2 ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 (n = 28)		Группа 2 (n = 48)	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА справа, мм	0,78 ± 0,04	0,86 ± 0,04*	0,91 ± 0,03	0,82 ± 0,03**
Толщина комплекса «интима-медия» ОСА слева, мм	0,79 ± 0,04	0,89 ± 0,04*	0,94 ± 0,03	0,83 ± 0,03**
Диаметр ОСА справа, мм	6,05 ± 0,20	5,8 ± 0,17	6,2 ± 0,2	5,94 ± 0,2
Диаметр ОСА слева, мм	6,10 ± 0,22	5,80 ± 0,19	5,96 ± 0,16	5,70 ± 0,16*
Индекс растяжимости ОСА справа, × 10 <sup>-3</sup> кПа #	35,7 (27,14–44,98)	39,1 (31,9–49,4)	31,3 (23,8–39,5)	35 (28,3–45,1)
Индекс растяжимости ОСА слева, × 10 <sup>-3</sup> кПа #	43,0 (26,8–52,93)	44,2 (31,9–52,2)	32,5 (25,0–44,4)	36,8 (25–47,2)

Примечание. Здесь и в табл. 11 отличие от величины соответствующего показателя исходно статистически значимо: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ ; # – значения представлены в виде Me (25–75 %).

Таблица 11

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n = 28)		Группа 2 (n = 48)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
Систолическое АД-24 ч, мм рт. ст.	134,2 ± 3,04; 135 (123–145)	132,8 ± 2,75; 132 (124–144)	133,4 ± 2,02; 131 (127–138)	126,31 ± 1,42**; 125 (120–134)
Диастолическое АД-24 ч, мм рт. ст.	82,1 ± 1,70; 82 (76–88)	79,3 ± 1,72*; 79 (73–87);	81,7 ± 1,11; 82 (77–85)	76,9 ± 0,89**; 76 (73–80);
Пульсовое АД-24 ч, мм рт. ст.	52,1 ± 2,23; 52 (44–58)	53,52 ± 1,70; 54 (47–58)	51,7 ± 1,50; 48 (46–58)	49,4 ± 1,18; 48 (43–54)
Индекс времени ; систолического АД-24 ч, %	46,9 ± 6,75; 49,7 (13,8–76,5)	44,6 ± 6,45; 38,2 (17,4–79,2)	41,3 ± 4,27; 36,4 (20,0–61,7)	26,9 ± 3,37*; 19,8 (9,2–48,1)
Индекс времени ; диастолического АД-24 ч, %	34,0 ± 5,62; 33,35 (6,9–57,35)	30,1 ± 5,31; 22,9 (6,6–51,9)	30,4 ± 3,54; 26,3 (13,0–39,3)	17,99 ± 2,72**; 13,4 (5,5–24,1)

Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm m$ ; Me (25–75 %)

диального слоя и сохраненным диаметром артерий, что не способно, тем не менее, компенсировать повышенный уровень циркулярного напряжения стенок сосудов [29]. До настоящего времени конкретные механизмы, ответственные за прогрессию или обратное развитие морфофункциональных изменений сосудистой стенки у больных сахарным диабетом, не определены и продолжают изучаться.

Мы сделали попытку оценить характер изменений морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, в сравнении с пациентами эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена в ходе поперечного исследования, а также проследить динамику этих параметров при проспективном наблюдении больных с сочетанием патологии.

Согласно нашим данным, хотя частота структурных нарушений артерий крупного калибра не имела существенных межгрупповых различий, для сочетания патологии было характерно более выраженное снижение эластичности сосудистой стенки, что означает более раннее в течение заболевания нарушение упругоэластических свойств артерий крупного калибра. Обнаружение ригидности артериальной стенки у диабетических пациентов является закономерным: это продемонстрировано для обоих типов диабета во многих исследованиях [9, 30] и является отражением так называемой «сосудистой эластической недостаточности». Формирующееся в ранние сроки заболевания ограничение артериального импеданса у больных диабетом в свою очередь способно вызвать важные клинические последствия: повысить постнагрузку

левого желудочка даже в отсутствие изменений системного АД [31]; индуцировать увеличение систолического и пульсового АД, тем самым негативным образом модулируя два важных и независимых кардиоваскулярных фактора риска [32]; в случае значительной ригидности артериальной стенки способствовать понижению диастолического АД и ухудшению внутриорганной перфузии [31], а также повреждению артериальной стенки вследствие повышения внутрисосудистого давления, что способствует акселерации атерогенеза [33].

С учетом наличия физиологических половых различий чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска, а также результатов когортных [15, 16] и аутопсийных исследований [18] о нивелировании этих различий в присутствии сахарного диабета представляется важным изучить особенности сосудистого ремоделирования в зависимости от пола, тем более что результаты ряда исследований не исключают их существования [17, 34]. Интересной находкой в этом смысле явилось обнаружение нами различий характера сосудистого ремоделирования у больных эссенциальной гипертонией и пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета в зависимости от пола. Так, при сочетании патологий средние значения КИМ ОСА у мужчин были существенно выше, чем у женщин, а также у мужчин с изолированной ЭГ, тогда как у пациентов с ЭГ без нарушений углеводного обмена половые различия в частоте утолщения КИМ ОСА и ее средних значений отсутствовали. Поскольку сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по уровню АД и продолжительности АГ, это означает, что особенностью сосудистого ремоделирования у мужчин с сочетанием АГ и сахарного диабета является более раннее в течение заболевания, чем у диабетических женщин и у мужчин с ЭГ без нарушений углеводного обмена, утолщение КИМ ОСА. Для объективизации этого предположения мы сравнили продолжительность заболевания у больных с сочетанием патологии при наличии утолщения КИМ ОСА и выяснили, что у мужчин длительность сахарного диабета была существенно меньше, чем у женщин. Таким образом, согласно полученным данным, при сочетании патологии у мужчин утолщение КИМ ОСА формируется на 5–7 лет раньше, чем у женщин, тогда как для пациентов эссенциальной гипертонией без нарушений углеводного обмена эти гендерные особенности сосудистого ремоделирования характерны не были. Это согласуется с результатами исследования Kong C. et al. [34], в котором при обследо-

вании 70 больных сахарным диабетом типа 2 было выявлено, что независимая ассоциация увеличения ТИМ ОСА имела место именно с мужским полом. Мы обнаружили также, что женщины с сочетанием АГ и сахарного диабета хотя и демонстрировали существенно меньшую ТИМ ОСА, но имели одинаковую с мужчинами частоту встречаемости атеросклеротических бляшек. С одной стороны, это соответствует существующим представлениям о «сглаживании» половых различий в чувствительности сосудов к атерогенному воздействию факторов риска при наличии сахарного диабета [15, 16, 18], с другой – объективизирует факт того, что диабетическое состояние у мужчин с большим постоянством и в более ранние сроки, чем у женщин, ассоциируется с утолщением интимо-медиального слоя артериальной стенки.

В ходе регрессионного анализа было установлено, что значимыми детерминантами утолщения КИМ СА у мужчин и женщин с сочетанием АГ и сахарного диабета являлись различные факторы: у мужчин – дислипидемия и высокая степень инсулинорезистентности, у женщин – увеличение активности ренина крови, продолжительности диабета, уровня САД-24 ч и возраста больных. Мы полагаем, что одной из причин этих различий может быть наличие у биологических мужчин вследствие влияния стероидных гормонов более высокой активности печеночной липазы гормонов [35, 36] – одного из ключевых ферментов, ответственного за развитие проатерогенного липопротеинового профиля и прогрессирование инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 и семейной гиперлипидемии.

Далее мы оценили динамику морфофункциональных показателей каротидных артерий у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, находящихся в течение 1 года на регулярном антигипертензивном и сахароснижающем лечении, но не принимающих терапии статинами. В нашем исследовании установлены конкретная степень снижения АД и его среднесуточные значения, соответствующие отсутствию прогрессии субклинического атеросклероза. Так, прогрессирование утолщения КИМ ОСА в подавляющем большинстве случаев имело место тогда, когда не удавалось достичь существенного снижения среднесуточных значений АД (не менее 7 и 4 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД, соответственно), которые оставались выше 134/80 мм рт. ст. (в среднем  $132,8 \pm 2,75/79,3 \pm 1,72$  мм рт. ст.). Наблюдающийся при этом средний прирост ТИМ ОСА составил 0,08 мм за 1 год, что со-

ответствует данным других авторов [24]. Этот результат соответствует существующим представлениям об АГ как о мощном индукторе сердечно-сосудистого риска, способном ускорить развитие атеросклероза, в том числе путем усиления атерогенных эффектов других факторов инсулинорезистентности [37, 38]. Повышенный уровень АД связан с ослаблением эндотелий-зависимой вазорелаксации, увеличением адгезии моноцитов и лимфоцитов и миграцией их в интиму, увеличением скопления в последней макрофагов, экспрессией факторов роста и цитокинов, пролиферацией гладкомышечных клеток, что в итоге ведет к утолщению КИМ [37]. Показано, что повреждение сосудистой стенки вследствие повышенного систолического АД повышает ее чувствительность к развитию атеросклероза по механизму, обусловленному патологическим воздействием ХС ЛПНП [38]. Вместе с тем строгий контроль АД у больных сахарным диабетом позволяет добиться клинически значимого снижения риска смерти, кардиоваскулярных событий, прогрессирования диабетических осложнений. Результаты нашего исследования объективизируют, что адекватный контроль систолического АД способен оказать благоприятное влияние на процессы сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом даже в отсутствие положительной динамики показателей углеводного обмена и липидтранспортной функции крови. Действительно, прежде для общей популяции мужчин среднего возраста показано, что взаимосвязь АГ с субклиническим атеросклерозом находится под преимущественным влиянием систолического и пульсового АД [10–12], причем более быстрые темпы утолщения КИМ ОСА имеют место уже начиная с уровня систолического АД выше 120 мм рт. ст., тогда как их максимальная скорость определяется при уровне систолического АД более 140 мм рт. ст. и диастолического АД менее 85 мм рт. ст. [10, 12, 39]. Мы показали, что у подавляющего большинства больных в случае стабильных показателей ХС ЛПНП и углеводного метаболизма утолщения КИМ ОСА в течение 1 года не происходило, если имело место существенное снижение систолического АД (по крайней мере на 7 мм рт. ст.), среднесуточные значения АД не превышали 134/80 мм рт. ст. (в среднем  $126,3 \pm 1,42/76,9 \pm 0,89$  мм рт. ст.), а средние значения «нагрузки» АД в течение суток составляли  $26,9 \pm 3,37$  и  $18,0 \pm 2,72$  % для систолического и диастолического АД соответственно.

Согласно нашим данным, снижению величины КИМ ОСА на фоне адекватного контроля

АД сопутствовало также уменьшение ее межинтимального (внутреннего) диаметра, что отражает, по-видимому, уменьшение интерадвентициального (внешнего) диаметра. Это находится в соответствии с существующими представлениями о влиянии АГ на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Так, в популяционных исследованиях больных сахарным диабетом установлено, что если состояние нарушенной толерантности к углеводам имеет строгую ассоциацию с утолщением КИМ ОСА, то наличие АГ у этой категории пациентов взаимосвязано с увеличением интерадвентициального диаметра сосуда [39]. Следовательно, достижение строгого контроля АД у больных диабетом может сопровождаться уменьшением не только величины КИМ ОСА, но и общей толщины его стенки, что и подтверждают полученные нами данные. Одной из причин этого является ограничение истощающего влияния высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как коллаген и эластин, что способно приостановить развитие дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупредить расширение ее интерадвентициального диаметра [39]. Тем не менее, несмотря на достижение хорошего контроля АД и благоприятную динамику сосудистого ремоделирования, улучшения эластических свойств артериальной стенки у обследованных пациентов не происходило. Одной из причин этого могло быть отсутствие в течение наблюдения улучшения метаболического контроля. Так, в популяционных исследованиях установлено, что гипергликемия и гиперинсулинемия более чем на треть объясняют возрастание жесткости артерий, ассоциированных с сахарным диабетом типа 2 [40], в основе чего лежит активация процессов карбонильного и окислительного стресса, хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции [39].

Полученные нами результаты свидетельствуют также о том, что группы пациентов с разнонаправленной динамикой сосудистого ремоделирования помимо различий в достигающемся контроле АД демонстрируют гендерные различия ТИМ ОСА и, вероятно, разную исходную степень атеросклеротического поражения сосудов. Так, среди больных с прогрессирующим утолщением КИМ ОСА преобладали лица женского пола, для которых были характерны не только более низкие средние значения ТИМ ОСА (что мы установили в первой части нашего исследования), но и тенденция к менее частой регистрации атеросклеротических бляшек по

сравнению с группой пациентов с благоприятной динамикой сосудистого ремоделирования, среди которых преобладали мужчины.

О наличии гендерных различий формирования ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом свидетельствуют немногочисленные литературные данные: при прочих равных условиях скорость распространения пульсовой волны у женщин с диабетом превышала таковую в сравнении не только с женщинами без нарушений углеводного обмена, но и с диабетическими пациентами мужского пола [17]. Для женщин с диабетом показана линейная связь между уровнем гликогеоглобина и степенью нарушения функции гладкомышечных клеток сосудистой стенки [41]. Не исключено, что эти, связанные с женским полом, особенности структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки могут в определенной степени объяснять более высокую, чем у мужчин, степень сердечно-сосудистого риска у женщин при наличии сахарного диабета [42].

Данные, полученные нами в ходе проспективного наблюдения, подтверждают правильность сформулированной по результатам поперечного исследования гипотезы о том, что характер сосудистого ремоделирования и нарушений эластичности артериальной стенки у больных диабетом различается в зависимости от пола и в определенной степени может модулироваться влиянием системного АД, главным образом систолического. Действительно, мы показали, что утолщение КИМ ОСА прогрессирует у большинства диабетических пациентов в случае отсутствия существенного снижения уровня АД, и среди таких пациентов доля женщин была в 3 раза выше. Поскольку схемы проводимой антигипертензивной терапии между пациентами с различной динамикой КИМ ОСА не имели различий, следует обсуждать иные причины акселерации субклинического атеросклероза, которым сопутствует недостаточный контроль систолического АД. Мы обнаружили также тенденцию к возрастанию жесткости сосудистой стенки у женщин с прогрессированием утолщения интимо-медиадного слоя ОСА. Если принять во внимание существующие литературные данные о более значительных, чем у мужчин, нарушениях эластичности аорты и магистральных артерий у женщин при наличии диабета и допустить, что утолщению КИМ ОСА сопутствует также и ухудшение эластических свойств артериальной стенки, то недостаточное снижение систолического АД у больных сахарным диабетом может рассматриваться и как причина, и как следствие этих морфофункциональных сосудистых изме-

нений. Так, прогрессирующее повышение жесткости аорты способно ограничить демпфирующую функцию магистральных артерий, стать причиной преждевременного возвращения отраженной волны, возрастания систолического и пульсового АД, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию. Нельзя исключить, что именно эти механизмы, по крайней мере частично, обуславливают недостижение строгого контроля систолического АД у наблюдаемых нами диабетических пациентов с прогрессированием субклинического атеросклероза, особенно у лиц женского пола. Кроме того, поскольку большинство диабетических женщин с неблагоприятной динамикой ТИМ ОСА находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде в отсутствие гормонзаместительной терапии и в исходном состоянии не имели утолщения КИМ ОСА, это обстоятельство при прочих равных условиях можно рассматривать как одну из важных причин акселерации субклинического атеросклероза в силу возможной более высокой активации атерогенных факторов на начальной стадии атерогенеза.

Полученные нами данные о различиях сосудистого ремоделирования при сочетании АГ и сахарного диабета в зависимости от пола, дополненные литературными сведениями о ранних и более выраженных нарушениях артериального комплайенса у женщин с диабетом, позволяют сформулировать гипотезу о существовании гендерных особенностей в механизмах формирования субклинического атеросклероза и, вероятно, различного диагностического значения утолщения интимо-медиадного слоя артериальной стенки у этих больных: если у диабетических мужчин утолщение КИМ СА следует рассматривать как надежный маркер этого процесса, то у женщин с диабетом более информативным в этом смысле может являться прогрессирующее возрастание артериальной жесткости.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы оценивали значения межинтимального, а не интерадвентициального диаметра ОСА, и не измеряли циркулярный стресс стенки, что могло бы уточнить конкретные механизмы сосудистого ремоделирования. Во-вторых, в силу того, что применяемая нами ультразвуковая технология не позволяет измерять толщину интимального и медиадного слоя сосудистой стенки отдельно, возможности дифференцировать конкретные механизмы утолщения КИМ ОСА за счет прогрессирования атероматозных процессов или артериосклероза у нас не было. В-третьих, поскольку между группами пациентов с наблюдаемым в динами-

ке утолщением интимо-медиального слоя ОСА и его отсутствием имелись гендерные различия, а также различия достигающегося контроля систолического АД и характера сахароснижающей терапии, уточнить вклад этих факторов в прогрессию субклинического атеросклероза не представлялось возможным, хотя, по всей видимости, их атерогенное действие является взаимообусловленным.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют существование гендерных особенностей сосудистого ремоделирования у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, и предполагают раннее в течение диабета формирование у лиц мужского пола утолщения интимо-медиального слоя стенки артерий крупного калибра, в основе чего, по крайней мере частично, лежит более высокая степень инсулинорезистентности. Полученные нами данные подтверждают, что достижение строгого контроля АД является важным условием замедления прогрессирования субклинического атеросклероза у больных сахарным диабетом. Утолщение интимо-медиального слоя каротидных артерий отсутствует либо подвергается регрессу при условии снижения среднесуточных значений систолического АД не менее чем на 7 мм рт. ст., и достижении по крайней мере среднесуточного уровня АД ниже 134/80 мм рт. ст. на фоне стабильно удовлетворительного метаболического контроля. Полученные данные предполагают взаимообусловленность недостаточного снижения АД и ухудшения упругоэластических свойств стенок артерий крупного калибра у больных сахарным диабетом, преимущественно женского пола, и подчеркивают важность достижения целевого АД у этого контингента больных. Необходимо проведение дальнейших исследований, ставящих своей целью изучение гендерных различий в механизмах формирования субклинического атеросклероза, а также причинно-следственных отношений между прогрессирующим возрастанием артериальной жесткости и акселерацией атеросклеротических поражений у больных диабетом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. М.: Наука, 1996. 404 с.  
*Sokolov E.I. Diabetes mellitus and atherosclerosis. M.: Nauka, 1996. 404 p.*
2. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease: the «common soil» hypothesis // *Diabetes*. 1995. 44. 369–374.
3. Fontbonne A., Eschwege E.M. Diabetes, hyperglycemia, hyperinsulinemia and atherosclerosis: epidemiological data // *Diabetes Metab*. 1987. 13. 350–353.
4. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 // *Cerebrovasc. Dis*. 2007. 23. 75–80.
5. Grobee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis // *J. Intern. Med*. 1995. 236. 567–573.
6. Kawamori R., Yamasaki Y., Matsushima H. et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients // *Diabetes Care*. 1992. 15. 1290–1294.
7. Wagenknecht L.E., D'Agostino R.J., Savage P.J. et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Stroke*. 1997. 28. 999–1005.
8. Bonora E., Tasseri R., Micciolo R. et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients: relationship with insulin resistance // *Diabetes Care*. 1997. 20. 627–631.
9. Lehmann E.D., Gosling R.G., Sönksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes // *Diabetic Med*. 1992. 9. 114–119.
10. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure. Kuopio ischaemic heart disease risk factor study // *Ann. Med*. 1991. 23. 23–27.
11. Arnett D.K., Tyroler H.A., Burke G. et al. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Arch. Intern. Med*. 1996. 156. (17). 1983–1989.
12. Lakka T.A., Salonen R., Kaplan G.A., Salonen J.T. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men // *Hypertension*. 1999. 34. 51–56.
13. Kawamoto R., Nobuyuki O., Ninomiya D., Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons // *Intern. Med*. 2008. 3. 143–149.
14. Rajala U., Päivänsalo M., Laakso M. et al. Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance // *J. Hum. Hypertens*. 2003. 17. 705–711.
15. Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C.G. et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up // *Arch. Intern. Med*. 2001. 161. 1717–1723.

16. Mak K.-H., Haffner S.M. Diabetes abolishes the gender gap in coronary heart disease // *Eur. Heart J.* 2003. 24. 1385–1386.
17. Henry R.M.A., Kostense P.J., Dekker J.M. et al. Carotid arterial remodeling. A maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn Study // *Stroke.* 2004. 35. 671–676.
18. Goraya T.Y., Leibson C.L., Palumbo P.J. et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40. 946–953.
19. Hayashi K., Handa H., Nagasaka S. et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries // *J. Biomech.* 1980. 13. 175–184.
20. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 85. 2402–2410.
21. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 // *Am. J. Epidemiol.* 1997. 146. 483–494.
22. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al. The role of carotid artery intima-media thickness in predicting clinical coronary events // *Ann. Intern. Med.* 1998. 128. 262–269.
23. Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J. et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes.* 2002. 51. 3069–3076.
24. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A. et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. 23. 1035–1041.
25. Hanefeld M., Chiasson J.L., Koehler C. et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance // *Stroke.* 2004. 35. 1073–1078.
26. Pfuetzner A., Marx N., Lubben G. et al. Improvement of cardiovascular markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 45. 1925–1931.
27. Beishizen E.D., van den Ree M., Jukema J.W. et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of the intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 2004. 27. 2887–2892.
28. Kodama M., Yamasaki Y., Sakamoto K. et al. Antiplatelet drugs attenuate progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. 25. 1299–1303.
29. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M. et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study // *Circulation.* 2003. 107. 2089–2095.
30. Emoto M., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM // *Diabetes Care.* 1998. 21. 1178–1182.
31. Giannattasio C., Mancina G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment // *J. Hypertens.* 2002. 20. 1889–1899.
32. Benetos A., Safar M., Rudnicki A. et al. Pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent event after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function // *Circulation.* 1997. 96. 4254–4260.
33. Booth R.F.G., Martin J.F., Honey A.C. et al. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation // *Atherosclerosis.* 1989. 76. 257–268.
34. Kong C., Elatrozy T., Anyaoku V. et al. Insulin resistance, cardiovascular risk factors and ultrasonically measured early arterial disease in normotensive type 2 diabetic subjects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000. 16. 448–453.
35. Carr M.C., Hokanson J.E., Zambon A. et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86. 2831–2837.
36. Deeb S.S., Zambon A., Carr M.C. et al. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet // *J. Lipid Res.* 2003. 44. 1279–1286.
37. Alexander R.W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective // *Hypertension.* 1995. 25. 155–161.
38. Sun P., Dwyer K.M., Bairey C.N. et al. Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness. A test of the «response to injury» hypothesis of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. 20. 2005–2010.
39. Rajala U., Pöivönsalo M., Laakso M. et al. Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance // *J. Hum. Hypertens.* 2003. 17. 705–711.
40. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study // *JAMA.* 1979. 241. 2035–2038.

41. Eckel R.H., Wassef M., Chait A. et al. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes // *Circulation*. 2002. 105. e138–e143.

42. De Angelis L., Millasseau S.C., Smith A. et al. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes // *Hypertension*. 2004. 44. 67–71.

## STRUCTURAL CHANGES OF MAGISTRAL ARTERIES IN ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS: GENDER PECULIARITIES AND INFLUENCE OF BLOOD PRESSURE CONTROL

Rostislav Sergeevich KARPOV, Olga Anatol'evna KOSHEL'SKAYA,  
Irina Vladimirovna VINNITSKAYA

*Institute of Cardiology SB RAMS*  
634012, Tomsk, Kievskaya str., 111-a

**Objective:** comparative estimation of the carotid arteries (CA) wall structure changes in the hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and without it during regular 12 months-long antihypertensive and hypoglycemic therapy in the absence of statins as well as assessment of significant determinants of “intima-media” thickening of CA wall. **Material and methods:** 69 patients with arterial hypertension (AH) without carbohydrate metabolism disorders (AH group) and 227 hypertensive patients with DM (AH + DM group) took part in this study. The data on 76 patients of the AH + DM group have been included into the prospective part of the investigation. Carotid “intima-media” thickness (IMT) has been evaluated with the ultrasound scanning; the indices of arterial compliance and stiffness have been calculated. Blood pressure (BP) was estimated by a 24-h recording. Plasma levels of the lipids, HbA1 and OUICKI index were estimated. **Findings:** Compared to the control group, there were no significant differences in IMT in hypertensive diabetic pts, whereas in the latter the mean values of carotid artery diameter and of distensibility index were significantly smaller. Among the hypertensive diabetic pts with thickening of the carotid wall, median values of diabetes duration in men were significant shorter than in women: 4 (3-7) vs 11(7-15) yrs. The stepwise multiple regression analysis revealed that IMT were independently and negatively associated with QUICKI index as well as with LDL/HDL and postprandial insulinemia only in hypertensive diabetic males, whereas in hypertensive diabetic females IMT was associated with renin activity, duration of diabetes, systolic BP-24h and age. In the course of perspective part of the study two groups have been revealed: patients with thickening of the carotid wall (Gr.1) and patients without it (Gr.2). Among patients of Gr.1 females prevailed, compared with Gr.2. In Gr.1 average increase in “intima-media” thickness was 0,08 mm per 1 year. In patients of Gr.1 we found control of systolic BP-24h and diastolic BP-night to be not strict. The decrease in systolic BP-24h was less than 7mm Hg with its levels being more than 134/80mm Hg at the end of the study despite taking adequate antihypertensive treatment. In females of Gr.1 there was tendency to an increase in carotid arterial stiffness. Patients of Gr.2 showed not only decrease in carotid intima-media thickness from 0,94±0,03 to 0,83±0,03mm but also significant decrease in internal diameters of carotid artery whereas any dynamic of internal diameter of CA was absent in Gr.1. In both groups there was the same control of glycemia and plasma lipids during the study period. Thus, our results suggest the existence of gender peculiarities of vessel remodeling in hypertensive diabetic patients and interrelations between insufficient BP control and increase in arterial stiffness in these patients with progression of subclinical atherosclerosis. Among hypertensive diabetic patients with sufficient glycemic control, progression of subclinical atherosclerosis was absent in case of marked decrease in systolic BP-24h and diastolic BP-night.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, carotid “intima-media” thickness, BP-24h, arterial stiffness.

*Karpov R.S. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, director, e-mail: tvk@cardio.tsu.ru*  
*Koshel'skaya O.A. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher, e-mail: koshel@cardio.tsu.ru*  
*Vinnitskaya I.V. – researcher, e-mail: Irina\_khor@list.ru*

## ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Евгений Лхаматцыренович ЧОЙНЗОНОВ, Валерий Александрович НОВИКОВ,  
Владимир Михайлович ПЕРЕЛЬМУТЕР, Лидия Николаевна БАЛАЦКАЯ,  
Марат Рафкатович МУХАМЕДОВ, Елена Владимировна КЛИШО,  
Владимир Анатольевич СЫРКАШЕВ, Максим Викторович АВДЕЕНКО**

*ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5*

Статья посвящена разработанным в НИИ онкологии СО РАМН органосохраняющим и реконструктивно-пластическим оперативным вмешательствам с использованием биосовместимых имплантатов, с применением различных видов лучевой терапии и современных противоопухолевых препаратов, которые позволили улучшить основные показатели выживаемости с сохранением высокого уровня качества жизни больных. Применение имплантатов из никелида титана обеспечивает надежное восстановление удаленных структур, герметизацию полости черепа, уменьшает продолжительность оперативного вмешательства, сокращает сроки заживления ран и не оказывает отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных. Исследование содержания тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотки можно использовать в качестве маркера отвечаемости опухоли на планируемое химиолучевое лечение.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли головы и шеи, комбинированное лечение, реконструктивно-пластические операции, биосовместимые имплантаты.

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют от 15 до 20 %. Рассматривая опухолевую патологию как медицинскую и социальную проблему, необходимо отметить высокий процент запущенности (60–70 % больных поступает на лечение с III и IV стадиями опухолевого процесса) и, как следствие, низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [1, 2]. Эффективное оказание медицинской помощи в онкологии в настоящее время невозможно без использования высокотехнологичных методов. Это современный уровень диагностики, лечения и реабилитации пациентов с наиболее сложными, ранее считавшимися трудно излечимыми заболеваниями.

**Цель исследования** – разработка и клиническая апробация новых методов органосохраняющих и реконструктивно-пластических опе-

ративных вмешательств с использованием биосовместимых имплантатов, с применением различных видов лучевой терапии и современных противоопухолевых препаратов для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных опухолями головы и шеи.

### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Усовершенствовать метод комбинированного лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с применением реконструктивно-пластических оперативных вмешательств.

2. Разработать методы комбинированного лечения опухолей субкраниальной локализации, включающие электрохирургические крадиоорбитофациальные резекции с дистанционной нейтронной и интраоперационной лучевой терапией.

*Чойнзон Е.Л. – академик РАМН, директор  
Новиков В.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник  
Перельмутер В.М. – д.м.н., проф., зав. лабораторией патоморфологии  
Балацкая Л.Н. – д.б.н., ведущий научный сотрудник  
Мухамедов М.Р. – д.м.н., ведущий научный сотрудник  
Клишо Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник  
Сыркашев В.А. – ординатор  
Авдеенко М.В. – к.м.н., научный сотрудник*

3. Совершенствовать существующие и разработать новые типы органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций с применением компьютерных технологий, микрохирургической аутотрансплантации тканей и имплантатов из никелида титана.

4. Оптимизировать комбинированное лечение больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи с применением лучевой терапии (дистанционная нейтронная и интраоперационная лучевая, дистанционная гамма-терапия в режиме нетрадиционного фракционирования дозы) и использования современных противоопухолевых препаратов.

5. Совершенствовать раннюю диагностику, комбинированную терапию, органосохраняющие аспекты хирургического лечения и реабилитацию больных раком гортани.

6. Разработать современные методические подходы к голосовой и речевой реабилитации больных после комбинированного лечения рака гортани, гортаноглотки, органов полости рта и ротоглотки, при парезах и параличах гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования и компьютерных технологий.

7. Изучить качество жизни больных опухолями головы и шеи как критерий оценки эффективности высокотехнологичных методов лечения и реабилитации в рамках протокола Международного сотрудничества с Европейской организацией изучения и лечения рака.

Морфологический спектр злокачественных опухолей головы и шеи чрезвычайно многообразен и включает подавляющее большинство известных опухолевых процессов других локализаций. Обычное светооптическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволяет установить гистотип опухоли в большинстве случаев (до 85–90 %). В остальных случаях необходимо определить дифференциальный ряд – этап, обязательный для использования иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимический метод позволяет определить пролиферативную способность опухолевых клеток и в некоторых случаях – прогностические и предсказательные признаки [3, 4].

Лечение злокачественных опухолей орофарингеальной области – одна из сложнейших проблем в современной онкологии. Это обусловлено интенсивным ростом заболеваемости, большим удельным весом поздних стадий рака, неудовлетворительными показателями 5-летней

выживаемости. Ключевая роль отводится операциям функционально-щадящего, органосохраняющего или реконструктивно-пластического характера. Ряд исследований свидетельствуют о существенной роли химио- и химиолучевой терапии в лечении больных раком орофарингеальной области.

При раке орофарингеальной области II–III стадии нами проводится химиолучевое лечение: Дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме до суммарной очаговой дозы 40 Гр на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы в сочетании с двумя курсами химиотерапии по схеме: Митотакс – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день, Карбоплатин (расчет дозы на АУС 6) – внутривенно капельно в 1-й день, интервал между курсами 4 недели. При регрессии опухоли > 50 % лучевая терапия продолжается до радикальной дозы (60 Гр). Общая эффективность у больных, пролеченных по вышеуказанной схеме, составила 92 ± 5,4 % (полные регрессии – 36 ± 9,6 %, частичные регрессии – 56 ± 9,9 %), стабилизация процесса наблюдалась в 8 ± 5,4 % случаев.

При сопоставлении результатов исследования лекарственного патоморфоза со структурой объективных ответов опухоли на химиолучевое лечение было выявлено, что лекарственному патоморфозу IV степени соответствовала полная регрессия опухоли, при III и II степени патоморфоза выявлялась частичная регрессия опухоли, а при патоморфозе I степени в большинстве случаев отмечалась стабилизация опухолевого процесса.

Исследование динамики уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ ТИМП-1 и ТИМП-2 выявило тенденцию к снижению содержания ТИМП-2 на фоне регрессии опухоли в условиях проводимого химиолучевого лечения (88,24 и 75,75 нг/мл соответственно). Таким образом, исследование концентрации ТИМП-2 в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотки можно использовать в качестве маркера ответственности опухоли на планируемое химиолучевое лечение.

При регрессии опухоли < 50 % вторым этапом проводилось хирургическое лечение с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих операций. Преимуществами таких операций перед традиционными являются:

- сохранение функции нижней челюсти;
- отсутствие грубых косметических нарушений в области лица;
- сохранение остова нижней челюсти для фиксации мышц дна полости рта, как следствие



ем функционально-щадящего оперативного вмешательства и послеоперационной нейтронной терапией позволяет сохранить функцию лицевого нерва и не ухудшает основные показатели лечения.

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух занимают 12-е место в структуре общей онкологической заболеваемости. Основным методом лечения в настоящее время остается комбинированный, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство. Операции в субкраниальной области приводят к образованию обширных дефектов костных структур и мягких тканей. Это значительно сказывается на качестве жизни больных и диктует необходимость выполнения одновременных реконструктивно-восстановительных вмешательств.

В НИИ онкологии СО РАМН разработан и внедрен в практику реабилитационный комплекс, включающий индивидуальное эндопротезирование костных структур имплантатами из никелида титана и магнитно-лазерную терапию. Комплекс позволяет повысить эффективность реабилитации больных опухолевыми поражениями субкраниальной области, не оказывая отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных. Метод позволяет добиться удовлетворительных косметических и функциональных результатов в  $91,5 \pm 6,5$  % случаев, снизить количество осложнений с  $51 \pm 9,6$  до  $15 \pm 6,3$  %, повысить эффективность реабилитации и является безопасным для использования в онкологической практике. Разработанный комплекс реабилитационных мероприятий приводит к повышению качества жизни больных опухолями субкраниальной области. Показатель социального функционирования здоровья увеличился с  $63,1 \pm 9,4$  в раннем послеоперационном периоде до  $92 \pm 7,6$  баллов через 1 год после лечения. Произошло снижение уровня проблем с приемом пищи и речью с  $27,5 \pm 6,5$  и  $23,8 \pm 7,2$  балла до  $9 \pm 4,6$  и  $7 \pm 3$  балла соответственно.

Опухоли головы и шеи, врастающие в полость черепа, составляют около 1 % всех злокачественных новообразований. Большинство злокачественных новообразований этой локализации распространяется в интракраниальное пространство из полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, глазницы, подвисочной и крылонебной ямок. Выполнено 28 операций с одномоментным восстановлением дефектов костей свода и/или основания черепа с использованием индивидуальных имплантатов из никелида титана.

Применение имплантатов из никелида титана позволяет обеспечить надежную герметизацию полости черепа, уменьшить продолжительность оперативного вмешательства, сокращает сроки заживления ран и не оказывает отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных.

Рак гортани занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи, составляя от 65 до 70 %, и имеет неуклонную тенденцию к росту. Актуальны вопросы разработки и совершенствования способов органосохраняющего хирургического лечения рака гортани. В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН за период с 1998 по 2010 г. имплантаты на основе никелида титана были использованы для хирургической реабилитации более чем у 160 больных раком гортани. Голосовая функция была сохранена полностью у 86,8 %, частично – у 13,2 % больных. Дыхательная функция восстановлена полностью в 89,1 % и частично в 10,9 % случаев.

Нами разработаны и внедрены в клиническую практику методики восстановления голосовой и речевой функций у больных после органосохраняющих операций гортани, полости рта и ротоглотки, полного удаления гортани. Получены разрешения на применение новых медицинских технологий ФС № 2008/057 от 25.03.08 и ФС № 2010/032 от 24.02.10.

Применение методики восстановления звуковой речи после органосохраняющих операций гортани позволяет восстановить голосообразующую функцию у 93 % больных, после органосохраняющих операций органов полости рта и ротового отдела глотки обеспечивает речевую реабилитацию у 80 % больных, использование биологической обратной связи при формировании пищеводной речи позволяет восстановить голосовую функцию в 92 % случаев у безгортанных больных [5].

Разработка методов лечения больных опухолями головы и шеи и оценка полученных результатов велась в тесном сотрудничестве со следующими научными подразделениями: Российский онкологический центр РАМН, Европейская организация исследований и лечения рака, группа изучения качества жизни (EORTC LQ, Бельгия), Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете, НИИ интроскопии при Томском политехническом университете, НИИ медицинских материалов при Томском государственном университете, НИИ психичес-

кого здоровья СО РАМН, НИИ курортологии и физиотерапии МЗ РФ, онкологические диспансеры страны.

Научные разработки носят оригинальный характер и не имеют отечественных и зарубежных аналогов. Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику специализированных отделений онкологических диспансеров Красноярска, Барнаула, Кемерово, Москвы, Омска, Липецка, Краснодара, Семипалатинска (Казахстан).

Патентоспособность научно-исследовательской работы доказана получением 15 патентов РФ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 479 с.

*Paches A.I.* Head and neck tumors. M., 2000. 479 p.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году // Вестн. Рос. онкол. науч. центра. 2007. 18. (Прил. 1 к № 2). 8–156.

*Davydov M.I., Aksel E.M.* Cancer incidence in Russia and CIS countries in 2005 // Vestn. Ros. onkol. nauch. tsentra. 2007. 18. (Supplement 1 to issue 2). 8–156.

3. In situ hybridization protocols / Eds. I.A. Darby, T.D. Hewitson. Totowa: Humana Press, 2006. 269 p.

4. *Dabbs D.J.* Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. Elsevier, 2010. 941 p.

5. Чойнзон Е.Ц. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск: НТЛ, 2006. 277 с.

*Choynzonov E.L.* Laryngeal cancer. Current aspects of treatment and rehabilitation. Tomsk: NTL, 2006. 277 p.

## ADVANCES OF CURRENT ONCOLOGY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT HEAD AND NECK TUMORS

**Evgeny Lkhamatsyrenovich CHOYNZONOV, Valery Aleksandrovich NOVIKOV, Vladimir Mikhailovich PERELMUTER, Lidia Nikolaevna BALATSKAYA, Marat Rafkatovich MUKHAMEDOV, Elena Vladimirovna KLISHO, Vladimir Anatolyevich SYRKASHEV, Maksim Viktorovich AVDEENKO**

*Institute of Oncology SB RAMS  
634050, Tomsk, Kooperativnyi lane, 5*

The organ-preserving and reconstructive plastic surgeries elaborated at the Research Institute of Oncology SB RAMS (Tomsk, Russia) with the use of biocompatible implants, different types of radiation therapy and up-to-date anti-tumor agents have made possible to increase the survival rates with maintenance of the high level of cancer patients' life quality. The use of titanium-nickelide implants provides the reliable restoration of removed structures, cranial cavity hermetization, decrease in the surgery length, shortening of the wound healing period, and does not influence on immediate and long-term treatment results. Biochemical TIMP-2 marker in blood serum of patients with squamous cell cancers of oral cavity and oropharynx can be used as the marker of tumor response to chemotherapy.

**Key words:** head and neck cancer, combined modality treatment, reconstructive-plastic surgeries, biocompatible implants.

*Choynzonov E.L.* – professor, academician of RAMS, director

*Novikov V.A.* – doctor of medical science, leading researcher, e-mail: novikov@oncology.tomsk.ru

*Perelmutter V.M.* – doctor of medical science, professor, head of the laboratory for pathomorphology

*Balatskaya L.N.* – doctor of biological science, leading researcher

*Mukhamedov M.R.* – doctor of medical science, leading researcher

*Klisho E.V.* – candidate of medical science, leading researcher

*Syrkashev V.A.* – resident surgeon

*Avdeenko M.V.* – MD PhD, researcher

## **БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, – СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА**

**Александр Сергеевич САЛЬНИКОВ, Надежда Николаевна СОРОКИНА,  
Михаил Юрьевич РУКАВИШНИКОВ, Вячеслав Иванович ОФИЦЕРОВ**

*ЗАО «Вектор-Бест»,  
630128, Новосибирск, ул. Пасечная, 3*

Количественное определение сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в сыворотке крови, как показывает анализ опубликованных данных, позволяет улучшить раннюю лабораторную диагностику острого инфаркта миокарда. БСЖК может быть также успешно использован в качестве предиктора серьезных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и для мониторинга проводимой терапии. Исследование нового набора реагентов для иммуноферментного анализа БСЖК показало, что он обладает высокой чувствительностью и специфичностью (93,9 и 90,1 % соответственно) и может быть рекомендован для широкого использования в клинической лабораторной диагностике.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, биохимические кардиомаркеры, БСЖК, клиническая лабораторная диагностика, иммуноферментный анализ.

В России ведущей причиной общей смертности населения (50–60 %) являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых доминирующую роль играет острый инфаркт миокарда (ОИМ). Снижение этого показателя напрямую зависит от улучшения диагностики ОИМ на ранних стадиях, что способно предотвратить дальнейшее развитие патологического процесса с помощью адекватной и своевременной терапии.

В качестве диагностических критериев инфаркта миокарда кроме характерных клинических признаков данного заболевания и динамических изменений ЭКГ используют ряд биохимических маркеров, нарастание концентрации которых в крови свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов. К наиболее известным и широко применяемым в лабораторной практике кардиомаркерам относятся тропонин I (или тропонин T), миоглобин и изофермент креатинкиназы, характерный для ткани сердечной мышцы (КК-МВ). Каждый из них имеет определенные ограничения, обусловленные в основном временем повышения (и снижения) уровня биомаркера в крови обследуемого человека относительно диагностически значимых величин. Поэтому в последнее время с целью получения наиболее

информативных и надежных результатов лабораторных исследований в кардиологии стали все чаще использовать определение комплекса из двух и более маркеров.

Относительно новым кардиомаркером, количественный анализ которого еще не получил достаточно широкого распространения в клинической лабораторной диагностике России, является сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК, heart-type fatty-acid-binding protein – hFABP). Эта форма БСЖК с молекулярной массой 15 кДа содержится преимущественно в миокарде (около 0,5 мг/г), в небольших количествах присутствует в мозге и в поперечно-полосатой мышечной ткани скелетной мускулатуры [3, 11]. Концентрация сБСЖК в сыворотке крови не зависит от времени суток и практически не меняется с возрастом [22].

Впервые использовать сБСЖК в качестве маркера ОИМ предложил в конце восьмидесятых годов прошлого столетия J. Glatz с соавторами [6]. В результате дальнейших исследований было установлено, что концентрация сБСЖК в крови при ОИМ значительно возрастает, а ее уровень коррелирует со степенью тяжести некроза миокарда и размером пораженной ткани мышцы сердца [5, 24]. Это связано с тем, что

---

*Сальников А.С. – научный сотрудник лаборатории ИФА гормонов и опухолевых маркеров,  
e-mail: sas\_salnikov@mail.ru*

*Сорокина Н.Н. – зав. лабораторией ИФА гормонов и опухолевых маркеров*

*Рукавишников М.Ю. – зам. директора*

*Офицеров В.И. – д.б.н., зам. генерального директора по научной работе*

белок, содержащийся преимущественно в цитоплазме кардиомиоцитов, при повреждении их мембран в случае ОИМ быстро попадает в кровоток больного [10]. Диагностически значимое повышение концентрации сБСЖК в крови выявляется уже через 1–3 часа после появления симптомов инфаркта миокарда у пациента (а снижение до нормальных величин – в течение 12–24 часов) [27].

Одной из главных областей применения лабораторных данных по определению сБСЖК является раннее выявление некротических поражений миокарда. Среди биохимических маркеров, используемых в диагностике ОИМ, золотым стандартом уже в течение многих лет является тропонин I (или тропонин T). В результате исследований, проведенных в последнее время в ряде различных лабораторий, установлено, что сБСЖК в первые 3–6 часов после начала болевого приступа по чувствительности и специфичности выявления ОИМ превосходит тропонина, а также такие широко известные маркеры повреждения миокарда, как миоглобин и креатинкиназа [1, 2, 4, 13, 14, 18, 20, 23]. Показано, что кинетика повышения уровня сБСЖК в крови пациентов позволяет детектировать увеличение его концентрации уже через 30 минут после начала приступа [10]. Следует отметить, что через 6 часов после появления симптомов инфаркта миокарда диагностическая значимость определения сБСЖК заметно снижается и начинает уступать тестам на тропонин.

Мультимаркерный подход к диагностике ОИМ, как показано в ряде исследований, где использовалось параллельное определение тропонина T и сБСЖК (тропонина T и миоглобина или КК-МВ) в сыворотке крови пациентов с приступом загрудинной боли, позволяет повысить точность выявления такой формы острого коронарного синдрома [7, 9]. При этом результаты совместного анализа сБСЖК и тропонина I, в отличие от всех других комбинаций маркеров, продемонстрировали наибольшее соответствие наблюдаемой у больных клинической картине ОИМ (91%), а также максимальную диагностическую чувствительность (96%) [12]. Обнаружено, что дополнение данных анализа тропонина T у пациентов в первые 4 часа после появления симптомов ОИМ результатами исследования сБСЖК позволяет снизить число ложноотрицательных диагнозов с 11 до 3% [7].

Не менее важной сферой применения сБСЖК является использование данных по его определению у больных с ОИМ в качестве независимого предиктора смертельного исхода заболевания. Так, в результате ретроспективно-

го исследования, включавшего 617 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи в тяжелом состоянии, было показано, что вероятность смертельного исхода больных ОИМ напрямую зависела от концентрации сБСЖК в сыворотке крови при их первичном обследовании [8].

Высокий уровень сБСЖК в крови пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) может быть прогностическим фактором необходимости коронарного вмешательства в течение 7 дней [17]. В ряде широкомасштабных исследований результаты определения сБСЖК у лиц с ОКС были успешно использованы для стратификации риска развития серьезных кардиальных осложнений, включая смертельный исход [16, 19, 26]. Так, в статье М. O'Donoghue и соавторов приведены данные многоцентрового обследования 2287 больных с ОКС с применением тестов для количественного определения сБСЖК и тропонина I [19]. В качестве отсекающей границы концентрации сБСЖК в сыворотке крови (cut off) было использовано значение 8 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от положительного или отрицательного результата определения тропонина у пациента с ОКС при повышении уровня сБСЖК в крови вероятность смертельного исхода, инфаркта или развития сердечной недостаточности достоверно возрастает.

Другой важной областью применения тестов для определения сБСЖК является мониторинг терапии кардиальных больных и оценка ее эффективности. Показано, в частности, что уровень этого маркера в сыворотке крови пациентов может быть полезен в качестве индикатора повреждения миокарда после операций на сердце [16, 25]. Так, у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, значимое повышение концентрации сБСЖК в первый день после операции было независимым предиктором вентрикулярной дисфункции и смертности в течение 5 лет [16].

Быстрое нарастание уровня сБСЖК в крови при повреждении кардиомиоцитов позволяет использовать результаты его количественного анализа для ранней диагностики рецидивов инфаркта миокарда: сохраняющиеся либо появляющиеся повторно через несколько дней после начала приступа высокие концентрации сБСЖК свидетельствуют о неэффективности проведенной терапии и наличии осложнений (например, реинфаркте).

К сожалению, до настоящего времени нет общепринятого интервала нормальных значений концентрации сБСЖК у людей без карди-

альной патологии, а верхняя граница нормы (cut off) у разных производителей тестов для количественного анализа этого маркера варьирует от 6,2 нг/мл [8] до 19 нг/мл [21]. Диагностическая чувствительность и специфичность определения сБСЖК, выполняемого с их помощью, также значительно различаются. Это, очевидно, зависит как от иммунохимических свойств специфических антител, используемых в наборах для анализа кардиомаркера, так и от конструктивных особенностей самих тестов.

Как видно из представленных выше данных научной литературы, результаты лабораторного исследования сБСЖК имеют достаточно большую, все расширяющуюся сферу применения в клинической кардиологии. Его роль не ограничивается ранней диагностикой ОИМ, в том числе в комплексе с другими биохимическими маркерами. Он может быть успешно использован в качестве предиктора серьезных кардиальных осложнений у пациентов с ОКС, а также для мониторинга проводимой терапии и оценки ее результатов.

В настоящее время в лабораторной медицине многих стран для выявления сБСЖК довольно широко используются иммунохроматографические экспресс-тесты, например: «Cardio-Detect» («Rennesense GmbH», Германия), «Rapid-check H-FABP test» («Dainippon Pharmaceutical Co», Япония), «h-FABP One Step Test Cassette» («Lepu Medical Technology», Китай). Они играют важную роль в диагностике «у постели больного», позволяя быстро определить ОИМ. Существенно ограничивает сферу применения этих качественных экспресс-тестов невозможность установить с их помощью концентрацию сБСЖК и, следовательно, использовать эти тесты для оценки степени тяжести ОИМ, риска осложнений ОКС и эффективности проведенной терапии. Кроме того, они нередко обладают недостаточной чувствительностью [15], что в случаях обследования пациентов с микроинфарктами может привести к ложноотрицательным результатам (особенно если анализ сБСЖК проводят в первый час после появления болевого приступа). При использовании в аналогичной ситуации наборов для количественного определения данного маркера полученные результаты могут соответствовать значению cut off либо лишь незначительно его превышать. Это является основанием для повторного анализа сБСЖК в свежем образце сыворотки крови через 3 часа и позволяет более надежно диагностировать ОИМ.

На рынке диагностических средств России для исследования сБСЖК до последнего времени были доступны только экспресс-тест «КардиоБСЖК» («НПО БиоТест», Новосибирск) и набор реагентов для количественного определения «Human Heart-FABP Elisa Kit» («Hycult Biotech», Нидерланды). Последний отличается высокой стоимостью и, как сказано в инструкции по применению набора, рекомендован только для исследовательских целей (For use in laboratory research only. Not for clinical or diagnostic use). Все это значительно ограничивало возможности отечественной лабораторной службы проводить определение сБСЖК, а клиницистов – широко использовать результаты данных исследований для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране.

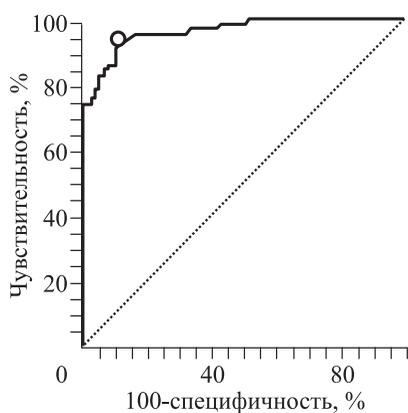
В 2010 г. в ЗАО «Вектор-Бест» завершена разработка и организовано серийное производство набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест», предназначенного для определения концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови с помощью «sandwich»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА). Набор состоит из стрипированных планшет с иммобилизованными на поверхность лунок моноклональными антителами к сБСЖК и всех реагентов, необходимых для проведения его количественного анализа. Учет результатов исследования осуществляется спектрофотометрически при 450 нм.

Цель настоящей работы – показать, что новый отечественный набор реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» имеет высокую диагностическую чувствительность и может быть рекомендован для широкого использования в лабораторной диагностике.

Аналитическая чувствительность набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест», рассчитанная стандартным методом как концентрация, соответствующая среднему арифметическому значению оптической плотности нулевой калибровочной пробы ( $n = 12$ ) плюс два стандартных отклонения от этой величины, составляет 0,03 нг/мл.

В работе было обследовано 574 человека в возрасте от 20 до 60 лет: 157 пациентов с диагнозом ОИМ, 378 условно здоровых доноров и 39 пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было получено информированное согласие пациентов на выполнение исследований, при этом соблюдены этические нормы.

С целью оценки основных диагностических параметров набора «БСЖК – ИФА – Бест» он



**Рис. 1.** Рос-анализ. Определение чувствительности и специфичности набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест»

был использован для исследования образцов сыворотки крови 100 условно здоровых доноров и 100 больных с подтвержденным ОИМ (госпитализированных в первые 24 часа после начала болевого приступа). Рос-анализ полученных экспериментальных данных показал, что при значении cut off для сБСЖК 1 нг/мл диагностическая чувствительность нового набора реагентов и его специфичность составляют 93,9 и 90,1 % соответственно (рис. 1).

Для определения верхней границы нормальных значений концентрации сБСЖК с использованием набора «БСЖК – ИФА – Бест» было исследовано 254 образца сыворотки крови условно здоровых доноров крови без проявлений сердечно-сосудистой патологии из г. Рубцовска Алтайского края. Анализ полученных результатов показал, что медиана и среднее значение концентрации маркера в данной выборке составляют 0,01 и 0,07 нг/мл соответственно. Рассчитанный для 254 обследованных доноров крови 99 перцентиль сБСЖК был равен 0,6 нг/мл. При этом у 143 из 254 (56,3 %) человек данный кардиомаркер в сыворотке крови отсутствовал, а у 251 (98,8 %) его уровень не превышал 0,5 нг/мл. В 252 из 254 (99,2 %) исследуемых образцов концентрация сБСЖК была ниже 1 нг/мл, а в двух – составила 1,1 и 1,2 нг/мл соответственно.

В целом итоги проведенной работы подтвердили опубликованные ранее данные о том, что в норме сБСЖК практически не наблюдается в крови либо определяется лишь в незначительных количествах.

Для оценки сопоставимости результатов исследования, получаемых с помощью набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» и его импортного аналога «Human Heart-FABP Elisa Kit»

(«Hycult Biotech», Нидерланды), эти тесты были использованы для параллельного анализа образцов сыворотки крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и контрольной группы условно здоровых лиц (табл. 1).

Наиболее высокая средняя концентрация сБСЖК была определена в сыворотке крови больных в первые сутки после появления симптомов инфаркта миокарда: 18,9 нг/мл («БСЖК – ИФА – Бест») и 17,5 нг/мл («Human Heart-FABP Elisa Kit»). На вторые сутки ее уровень снизился более чем в 4 раза (4,1 и 4,9 нг/мл), а на 4–5 сутки уже не выходил за пределы нормальных значений (0,56 и 0,58 нг/мл).

У пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС), ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ) и атеросклерозом средние уровни сБСЖК в сыворотке крови были ниже, чем при ОИМ: 0,2, 0,31, 0,11, 0,48 нг/мл («БСЖК – ИФА – Бест») и 0,37, 0,37, 0,29, 0,25 нг/мл («Human Heart-FABP Elisa Kit»). В контрольной группе условно здоровых доноров соответствующие показатели, определенные при использовании этих наборов реагентов, имели значения 0,18 и 0,14 нг/мл.

Таким образом, в данном исследовании было показано, что результаты определения концентрации сБСЖК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых лиц с помо-

**Таблица 1**

*Определение концентрации сБСЖК в сыворотке крови различных групп пациентов с помощью двух различных наборов реагентов*

Обследуемая группа	Средние значения концентрации сБСЖК (размах индивидуальных величин), нг/мл, определенные с помощью набора реагентов	
	«БСЖК – ИФА – Бест»	«Human Heart-FABP Elisa Kit»
ОИМ 1 сутки ( $n = 18$ )	18,9 (1,2–34,0)	17,5 (2,1–36,7)
ОИМ 2 сутки ( $n = 18$ )	4,1 (0,03–31,5)	4,9 (0,0–36,9)
ОИМ 3 сутки ( $n = 9$ )	1,4 (0,02–5,8)	1,4 (0,14–4,0)
ОИМ 4–5 сутки ( $n = 12$ )	0,56 (0,01–2,76)	0,58 (0–1,89)
ППС ( $n = 4$ )	0,2 (0,02–0,43)	0,37 (0,09–0,58)
ИБС, стенокардия ( $n = 17$ )	0,31 (0,08–0,93)	0,37 (0,06–0,98)
ГБ ( $n = 6$ )	0,11 (0,02–0,52)	0,29 (0,10–0,38)
Атеросклероз ( $n = 7$ )	0,48 (0,3–0,87)	0,25 (0,0–0,68)
ОКС ( $n = 5$ )	0,12 (0,0–0,29)	0,1 (0,0–0,24)
Условно здоровые ( $n = 24$ )	0,18 (0,02–0,50)	0,14 (0,0–0,78)

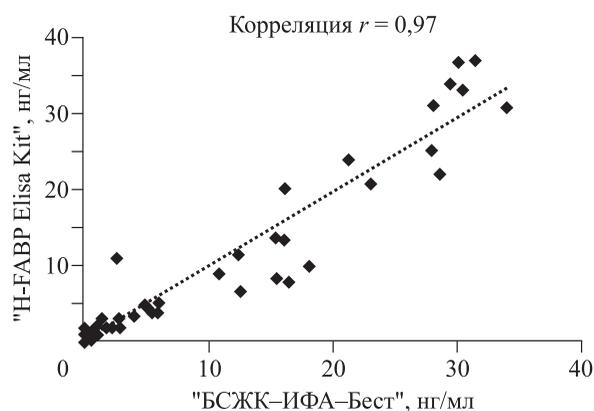


Рис. 2. Диаграмма рассеяния значений концентрации сБСЖК (нг/мл), полученных при исследовании 120 сывороток крови с использованием наборов реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» и «Human Heart-FABP Elisa Kit».

стью наборов «БСЖК – ИФА – Бест» и «Human Heart-FABP Elisa Kit» хорошо совпадают.

Дальнейшее изучение сходимости результатов определения сБСЖК с использованием этих двух наборов реагентов было проведено путем параллельного анализа 120 образцов сыворотки крови с концентрацией данного кардио-маркера от 0 до 35 нг/мл. Экспериментальные данные, обработанные с помощью программы «Statistica» и представленные в виде диаграммы рассеивания (рис. 2), свидетельствуют, что результаты количественного анализа сБСЖК, полученные с помощью наборов «БСЖК – ИФА – Бест» и «Human Heart-FABP Elisa Kit», хорошо коррелируют ( $r = 0,97$ ) в широком диапазоне концентраций.

При сравнительном исследовании образцов сыворотки крови больных с ОИМ с использованием набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» и экспресс-теста «КардиоБСЖК» («БиоТест», Новосибирск) было показано, что результаты определения сБСЖК совпали в 87,1 % случаев (табл. 2).

При этом 30 сывороток были распознаны с помощью сравниваемых наборов как положительные, а 24 – как отрицательные. У 8 из 62 (12,9 %) обследованных пациентов сБСЖК был выявлен методом ИФА в сыворотке крови в концентрации около 2 нг/мл, однако не обнаруживался при тестировании с помощью иммунохроматографических полосок «КардиоБСЖК». Следует отметить, что наличие инфаркта миокарда у этих 8 больных было подтверждено инструментальными исследованиями, а также данными определения тропонина I в крови. Такое расхождение результатов ИФА и иммунохроматографии, очевидно, обусловле-

Таблица 2

Исследование сывороток крови 62 больных ОИМ с использованием набора реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» и экспресс-теста «КардиоБСЖК»

Количество пациентов, %	Результат исследования с помощью набора реагентов	
	«БСЖК – ИФА – Бест»	«КардиоБСЖК»
24 (38,7)	Отрицательный	Отрицательный
30 (48,4)	Положительный	Положительный
8 (12,9)	Положительный	Отрицательный

но меньшей чувствительностью экспресс-теста «КардиоБСЖК».

В 2010 году набор реагентов «БСЖК – ИФА – Бест» прошел все необходимые технические и медицинские испытания и получил регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09702 от 24 декабря 2010 г. Приказом Росздравот от 24 декабря 2010 года № 11431-Пр/10 он разрешен к производству, продаже и применению на территории Российской Федерации.

Таким образом, исследования, проведенные в настоящей работе, показывают, что первый отечественный диагностический набор для количественного определения концентрации белка, связывающего жирные кислоты, «БСЖК – ИФА – Бест» обладает высокой чувствительностью и специфичностью (93,9 и 90,1 % соответственно, в первые 24 часа после появления симптомов), позволяет адекватно определять концентрацию сБСЖК в образцах сыворотки крови и может быть рекомендован для широкого использования в лабораторной диагностике.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavus U., Coskun F., Yavuz B. et al. Heart-type, fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes // J. Nat. Med. Assoc. 2006. 98. (7). 1067–1070.
2. Chen L., Guo X., Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. 2004. 24. (5). 449–451.
3. Colli A., Josa M., Pomar J. et al. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? // Cardiology. 2007. 108. (1). 4–10.
4. Figiel L., Kasprzak J., Peruga J. et al. Heart-type fatty acid binding protein – a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without per-

- sistent ST elevation // *Kardiol. Pol.* 2008. 66. (3). 253–259.
5. Glatz J., Kleine A., van Nieuwenhoven F. et al. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans // *Br. Heart J.* 1994. 71. (2). 135–140.
  6. Glatz J., van Bilsen M., Paulussen R. et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox // *Biochim. Biophys. Acta.* 1988. 961. (1). 148–152.
  7. Haltern G., Peiniger S., Bufe A. et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2010. 105. 1–9.
  8. Iida K., Nagao K., Uchiyama T. et al. Relationship between heart-type fatty acid-binding protein levels and the risk of death in patients with serious condition on arrival at the emergency department // *Intern. Med.* 2005. 44. (10). 1039–1045.
  9. Kim K., Lee H., Kim K. et al. Heart-type fatty acid binding protein as an adjunct to cardiac troponin-I for the diagnosis of myocardial infarction // *J. Korean Med. Sci.* 2011. 26. 47–52.
  10. Kleine A., Glatz J., van Nieuwenhoven F. et al. Release of heart type fatty acid binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man // *Mol. Cell. Biochem.* 1992. 116. 155–162.
  11. Lescuyer P., Allard L., Hochstrasser D. et al. Heart-fatty acid-binding protein as a marker for early detection of acute myocardial infarction and stroke // *Mol. Diagn.* 2005. 9. (1). 1–7.
  12. Li C., Li J., Liang X. et al. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction // *Acta. Pharmacol. Sin.* 2010. 31. (3). 307–312.
  13. Mad P., Domanovits H., Fazelnia C. et al. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *QJM.* 2007. 100. (4). 203–210.
  14. McCann C., Glover B., Menown I. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T // *Eur. Heart J.* 2008. 29. 2843–2850.
  15. Mori T., Hiura M., Nakajima O. et al. Performance of a semi-quantitative whole blood test for human heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) // *Clin. Biochem.* 2005. 38. (10). 948–950.
  16. Muehlschlegel J., Perry T. E., Liu K.-Y. et al. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery // *Anesth. Analg.* 2010. 111. (5). 1101–1109.
  17. Nakata T., Hashimoto A., Hase M. et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome // *Cardiology.* 2003. 99. (2). 96–104.
  18. Naroo G., Ali S., Butros V. et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein predicts early myocardial injury and aids in the diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction // *Hong Kong J. Emergency Med.* 2009. 16. 141–147.
  19. O'Donoghue M., de Lemos J., Morrow D. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2006. 114. 550–557.
  20. Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. 38. (3). 231–238.
  21. Paşaoğlu H., Ofluoğlu E., İlhan M. et al. The role of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in acute myocardial infarction (AMI) compared to conventional cardiac biochemical markers // *Turk. J. Med. Sci.* 2007. 37. (2). 61–67.
  22. Pelsers M., Chapelle J., Glatz J. et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects // *Clin. Chem.* 1999. 45. (3). 441–444.
  23. Ruzgar O., Bilge A., Bugra Z. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band // *Heart Vessels.* 2006. 21. (5). 309–314.
  24. Sohmiya K., Tanaka T., Tsuji R. et al. Plasma and urinary heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury model // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1993. 25. (12). 1413–1426.
  25. Suzuki K., Sawa Y., Kadoba K. et al. Early detection of cardiac damage with heart fatty acid-binding protein after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. 65. 54–58.
  26. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C. et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. 55. 2590–2598.
  27. Wodzig K., Pelsers M., van der Vusse G. et al. One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein // *Ann. Clin. Biochem.* 1997. 34. 263–268.

## **FATTY ACID BINDING PROTEIN – THE SEROLOGICAL MARKER OF MYOCARDIAL DAMAGE**

**Aleksandr Sergeevich SALNIKOV, Nadezhda Nikolaevna SOROKINA,  
Mikhail Yuryevich RUKAVISHNIKOV, Vyacheslav Ivanovich OFITSEROV**

*ZAO «Vector-Best»*

*630128, Novosibirsk, Pasechnaya str., 3*

---

Quantitative measurement of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in serum, as shown by analysis of published data, allows the improvement of early laboratory diagnostics of acute myocardial infarction. H-FABP can be also successfully used as a predictor of serious complications in patients with acute coronary syndrome and for monitoring the conduct therapy. Performance evaluation studies of a novel H-FABP ELISA kit revealed that it has high sensitivity and specificity characteristics (93.9 и 90.1 % respectively), and can be recommended for widespread use in clinical laboratory diagnostics.

---

**Key words:** acute myocardial infarction, cardiac biochemical markers, H-FABP, clinical laboratory diagnostics, ELISA.

*Salnikov A.S. – researcher of the laboratory of ELISA of hormones and tumor markers,  
e-mail: sas\_salnikov@mail.ru*

*Sorokina N.N. – head of the laboratory of ELISA of hormones and tumor markers*

*Rukavishnikov M.Yu. – associate director*

*Ofitserov V.I. – doctor of biological sciences, deputy director general for science*

**ЭТНИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА И СИБИРИ****Валерий Тимофеевич МАНЧУК***ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г*

В статье представлены отдельные результаты комплексных исследований учреждений Сибирского отделения РАМН по изучению физиологических параметров организма коренного населения Севера и показаны наиболее характерные особенности развития патологии у детей и взрослых с учетом этнической принадлежности и экологических условий проживания.

**Ключевые слова:** коренное население, физиологические особенности, заболевания.

Изучением состояния здоровья коренных и малочисленных народов Севера и Сибири ученые Сибирского отделения и других ведомств начали заниматься с середины прошлого века. Получено огромное количество научных результатов, характеризующих и физиологические особенности организма коренного населения в онтогенезе, и особенности формирования и течения различных заболеваний.

Наибольшее число исследований было выполнено в Научном центре клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, НИИ физиологии СО РАМН, НИИ терапии СО РАМН, НИИ биохимии СО РАМН, НИИ клинической иммунологии СО РАМН, НИИ клинической лимфологии СО РАМН, в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания СО РАМН, в Научном центре медицинской экологии СО РАМН, в Якутском научном медицинском центре СО РАМН и, конечно, в НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Результатами многочисленных комплексных исследований были не только установлены конституциональные особенности строения тела, обеспечивающие успешную адаптацию и жизнедеятельность организма в экстремальных экологических условиях, но и выявлены генетические особенности популяций, проживающих в различных регионах Сибири, Севера и Дальнего Востока. Значительный вклад в развитие этих исследований внесли научные коллективы под руководством академика РАМН В.П. Пузырева, академика РАМН Ю.П. Никитина, академика РАМН В.И. Коненкова, член-корр. РАМН М.И. Воеводы.

Профессором В.В. Фефеловой была предложена новая гипотеза этногенеза якутов, основанная на выявленной у них европеоидной примеси, маркируемой геном HLA-A1 и являющейся определяющей в функционировании физиологических систем и предрасположенности якутской популяции к заболеваниям [1].

Эта гипотеза нашла свое подтверждение в показателях состояния двигательной активности желчного пузыря: установлено, что как у европеоидов, так и у якутов имеет место преобладание гипокинетической функции желчного пузыря, тогда как у эвенков чаще всего отмечается его гиперкинетическая функция.

Достоверные различия выявлены и в структуре патологии слуха, в которой ведущее место у эвенков занимает гнойное воспаление среднего уха, а у европеоидов и якутов – нейросенсорная тугоухость [2].

Этнические отличия выявлены и в показателях активности кислой фосфатазы в лейкоцитах у различных популяций. Так, у якутов и европеоидов активность фермента более выражена в нейтрофилах, а у других монголоидов – в лимфоцитах [3].

Этносы различаются также по распространенности гипертонической болезни. Так, в возрасте 20–29 лет среди сельского коренного населения Сибири, не имеющего европеоидной примеси (эвенков), артериальная гипертония встречается чаще, чем среди коренного населения Якутии (якутов и якуток) и Тувы (тувинцев и тувинков). [4]

Среди коренного населения Азиатского Севера установлены и специфические особенности

системы дыхания, многие из которых формируются еще в период внутриутробного развития. Признаками северного легкого являются:

1) кардиограммемегалия и гипертрофия правого желудочка сердца;

2) пролонгирование «редукции» правого желудочка, когда преобладание правого желудочка над левым продолжается более длительное время;

3) раннее созревание и формирование легочной паренхимы с увеличением объема легких;

4) значительное преобладание альвеолярной поверхности над поверхностью тела [5].

Было установлено, что одной из физиологических особенностей является белково-липидный характер питания, в результате чего были предложены научно обоснованные нормы рациона питания для коренного населения, проживающего в экстремальных условиях. Подчеркнуто, что преимущественно белковый тип питания является мощным профилактическим средством, значительно повышающим устойчивость клеточной мембраны к воздействию неблагоприятных экологических условий среды [6].

В качестве примера мне бы хотелось привести данные, полученные в НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН о том, что физико-химические параметры клеточной мембраны значительно лучше у детей, проживающих на Таймыре и находящихся на традиционном питании, чем у детей Эвенкии, в рационе которых значительную долю занимают углеводы [7].

Были выявлены у коренных жителей Севера и особенности метаболизма. К числу наиболее значимых следует отнести более низкое содержание в крови по сравнению с пришлым населением общего холестерина, триглицеридов и более высокий уровень ЛПВП как одного из важнейших антиатерогенных факторов [8].

Таким образом, большинство физиологических состояний, имеющих место у коренного населения Севера, можно рассматривать как эволюционно развившиеся механизмы, направленные на обеспечение эффективной теплопродукции и снижения теплопотерь для оптимальной жизнедеятельности в условиях экстремально холодного климата.

К числу физиологических состояний необходимо отнести и особенности сердечно-сосудистой системы в виде:

- увеличения толщины миокарда правого желудочка;
- увеличения полости правого желудочка;
- увеличения массы миокарда левого желудочка;

• хронической перегрузки правых отделов сердца.

Все они необходимы для повышения эффективности легочного кровообращения и кислородного обеспечения организма [9].

Установлены и этнические особенности формирования атеросклеротического поражения сосудов сердца коренного населения, заключающиеся в меньшей частоте и площади поражения атеросклерозом сосудов. В.П. Алексеевым отмечено, что стенозы коронарных артерий у якутов встречаются в 2–3 раза реже, чем у некоренного населения [10].

Также показано, что для коренного населения более характерно однососудистое поражение атеросклерозом коронарного русла и менее выраженное их стенозирующее проявление, тогда как у пришлого населения чаще встречаются многососудистое поражение коронарного русла и более выраженная степень тяжести стенозирующего поражения коронарных артерий, вплоть до их окклюзии [11].

Разработанный НИИ терапии СО РАМН совместно с Якутским научным центром СО РАМН «Регистр инфаркта миокарда» для г. Якутска показал, что инфаркт миокарда проявляется типичной клинической картиной с преобладанием диагностической категории «возможного» инфаркта миокарда над «определенным» инфарктом миокарда независимо от пола и этнической принадлежности. Однако среди коренного населения у лиц молодого возраста преобладает категория «определенного» инфаркта миокарда. Также установлено, что для лиц коренного населения более характерны предшествующая инфаркту стенокардия и острые нарушения мозгового кровообращения [12].

Огромную роль в изменении состояния здоровья коренного населения сыграли процессы урбанизации и технизации, внесенные в регионы Севера пришлым населением и интенсивным развитием промышленности в этих регионах. Ю.П. Никитин показал, что под влиянием модернизационного воздействия пришлого населения на коренное произошло изменение северного этноса, и в большей степени это коснулось состояния их здоровья [13].

Загрязнение окружающей среды отходами промышленного производства также вносит свой негативный вклад в развитие здоровья проживающего вблизи от этих предприятий коренного населения. Да и не только вблизи, но и за сотни километров от них. Так, следы отходов Норильского горно-химического комбината выявляются даже на канадской территории. Был

проведен анализ содержания некоторых микроэлементов в волосах у детей долган, проживающих в п. Хатанга, находящегося в 500 км от Норильска, и оказалось, что содержание в них таких токсических элементов, как медь, ртуть, барий, уран, хром, значительно выше, чем в волосах детей, проживающих в условиях средних широт [14]. Причем у детей с патологией накопление этих веществ зависит от формы заболевания. Так, у детей с отставанием в уровне физического развития содержание в крови железа ниже, чем у детей контрольной группы, а в организме детей долган с признаками авитаминоза уровень ртути выше, чем у здоровых [15].

Рассматривая негативное влияние изменения традиционного уклада жизни коренного населения и вовлечение их в современный урбанизированный образ жизнедеятельности, нельзя не учитывать то обстоятельство, что около 80 % коренных жителей имеют превалирование правого полушария, из них одна пятая – ярко выраженные левши. Люди с преобладанием правого полушария, как правило, творческие и созерцательные личности. Можно только восхищаться тем, что из сравнительно небольшой популяции представителей малочисленных народов Севера, а их насчитывается около 180 000 человек, вышло много талантливых писателей, поэтов, художников и косторезов. Поэтому изменение традиционного уклада жизни неизбежно приведет к развитию психоэмоционального стресса [16].

Большое значение имеют и особенности эмоционального реагирования представителей коренных народов, особенно в трудных жизненных ситуациях. Как для подростков коренного населения Тывы, так и для подростков-якутов характерны более выраженное чувство неуверенности, страха перед жизненными трудностями, безвыходности ситуации, блокирование активности, чувство незащитности [17]. В конечном итоге все это может привести к суициду, уровень которых в республике Тыва почти в два раза выше, чем в среднем по России и более чем в три раза превышает общемировой показатель. Особую тревогу вызывает и то обстоятельство, что в Республике Тыва с каждым годом нарастает число самоубийств среди подростков.

Безусловно, Тыва не лидер среди частоты смертности от насильственных причин. Подобная ситуация имеет место и на Таймыре, и на Камчатке, где доля смертности от насильственных причин в ее структуре занимает одно из ведущих мест.

Говоря об этнических особенностях развития патологии, нельзя не остановиться на некоторых защитных механизмах, препятствующих формированию тех или иных заболеваний, возникающих под влиянием отдельных факторов среды. Ярким примером являются так называемые метаболические заболевания, развитие которых происходит при нарушении метаболизма, в частности липидного обмена.

К числу общеизвестных факторов риска развития ишемической болезни сердца коренного населения относятся высокое потребление холестерина, курение, артериальная гипертония, избыточная масса тела и нарушение липидного состава крови. В условиях Крайнего Севера значимость перечисленных факторов практически одинакова с преобладанием тех или других среди сравниваемых популяций. Однако, несмотря на значительное употребление жирной пищи как коренным населением, так и пришлыми жителями, уровень холестерина в крови первых, так же как и уровень наиболее атерогенной фракции ЛПНП, значительно ниже [8].

Сам по себе метаболизм холестерина в организме человека можно представить себе следующим образом: переход свободного холестерина из периферических клеток на пре-β-ЛПВП → эстерификация свободного холестерина с помощью лецитинхолестеринацилтрансферазы → перенос эфиров холестерина с ЛПВП на апоВ-содержащие липопротеиды с помощью белка, переносящего эфиры холестерина → окисление эфиров холестерина в печени до желчных кислот. А образование желчных кислот в печени является у людей основным путем экскреции холестерина. Поэтому ведущей причиной стабильного метаболизма липидов и низкой частоты так называемых «метаболических» заболеваний у ряда этнических групп монголоидов Сибири является способность печени к активной эстерификации холестерина, интенсивному синтезу желчных кислот и эффективной транспортировке стероидов в желчь [18].

Таким образом, необходимость адаптации к окружающей среде с экстремально низкими температурами воздуха требует энергетически богатого питания, что в свою очередь вызывает необходимость выработки пищеварительных секретов высокой концентрации (например, желчи), сопровождается интенсивным синтезом и экскрецией желчных кислот и использованием для этих целей холестерина. Это приводит к снижению содержания холестерина в крови и, соответственно, к низкой частоте метаболических заболеваний. Поэтому среди коренного населения значительно реже встречаются такие

заболевания, как желчно-каменная болезнь, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет.

Определенные механизмы защиты существуют у монголоидных популяций и от инфекционной патологии. Так, при более высокой обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка у коренных жителей Хакасии распространенность гастродуоденальной патологии у них ниже, чем среди пришлого населения [19].

Таким образом, мы убеждаемся в том, что имеет место четко выраженное влияние экологических и этнических факторов на формирование здоровья и развитие патологии у коренного населения Сибири и Севера.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фефелова В.В. Генетические маркеры системы HLA у коренных народностей Сибири и Дальнего Востока как основа для анализа этногенеза популяций: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Новосибирск, 1991.

Fefelova V.V. Genetic markers of the system HLA of ingenious people of Siberia and the Far East as a basis for analysis of population ethnogenesis: abstract of thesis ... doctor of biological sciences. Novosibirsk, 1991.

2. Капустина Т.А. Эпидемиология хронических заболеваний уха, горла и носа у коренных жителей Севера и оптимизация ЛОР-службы // Бюл. СО РАМН. 2010. (3). 45–52.

Kapustina T.A. Epidemiology of chronic diseases of ear, nose, and throat in ingenious people of the North and optimization of the ENT-service work // Byul. SO RAMN. 2010. (3). 45–52.

3. Фефелова В.В., Шашило Е.В. Активность маркерного фермента лизосом в иммунокомпетентных клетках крови у европеоидов и монголоидов на Крайнем Севере // Вопросы профилактической медицины в районах Крайнего Севера: мат. Республ. науч.-практ. конф. Надым, 2004. 238–239.

Fefelova V.V., Shashilo E.V. The activity of marker ferment of lysosomes in blood immune-competent cells of the Caucasians and Mongoloids in the Far North // Problems of prophylactic medicine in the Far North regions: proceedings of republican scientific-practical conf. Nadym, 2004. 238–239.

4. Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Поликарпов Л.С., Новгородцева Н.Я. Распространенность артериальной гипертензии и избыточной массы тела среди сельского населения северных регионов // Сибирский мед. журн. 2004. 19. (4). 94–96.

Khamnagadaev I.I., Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., Novgorodtseva N.Ya. The prevalence of arterial hypertension and overweight cases among rural popula-

tion of the northern regions // Sibirskii med. zhurn. 2004. 19. (4). 94–96.

5. Пуликов А.С. Структурно-функциональные преобразования сердца в процессе его роста и развития у детей коренного и пришлого населения Крайнего Севера и Сибири // Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири / Отв. ред. В.И. Харитонов. М., 2009. 120–130.

Pulikov A.S. Heart structural-functional transformation in the process of its growth and development in children of indigenous and new-coming populations of the Far North and Siberia // Problems of health maintenance under conditions of the North and Siberia / Ed. by V.I. Kharitonov. M., 2009. 120–130.

6. Хаснулин В.И., Бойко Е.Р., Хаснулина А.В. Основы традиционных рационов питания коренных жителей Севера // Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера: мат. междунар. науч.-практ. конф. Ханты-Мансийск, 2005. 265–267.

Hasnulin V.I., Boiko E.R., Hasnulina A.V. The basis of traditional food ration of the indigenous people of the North // Medical-social problems of the indigenous low-numbered people of the North: proceedings of the International scientific-practical conference. Khanty-Mansiysk, 2005. 265–267.

7. Панин Л.Е., Прахин Е.И., Терещенко С.Ю., Колодяжная Т.А. Элементный состав и реактивность клеточных мембран у детей коренной национальности (долган), проживающих в регионе Таймырского Севера (поселок Хатанга) // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой науч.-практ. конф. Вып. 5. Красноярск, 2006. 143–149.

Panin L.E., Prakhin E.I., Tereshchenko S.Yu., Kolodyazhnaya T.A. Elemental composition and reactivity of cellular membranes of the indigenous population children (Dolgans) living in the Taimyr North region (Khatanga settlement) // Problems of prevention and development of population health in the North and Siberia: proceedings of overall scientific-practical conference. Issue N 5. Krasnoyarsk, 2006. 143–149.

8. Поликарпов Л.С., Прахин Е.И., Хамнагадаев И.И., Эверт Л.С. Онтогенетические особенности формирования атеросклероза // Бюл. СО РАМН. 2007. (5). 110–116.

Polikarpov L.S., Prakhin E.I., Khamnagadaev I.I., Evert L.S. Ontogenetic peculiarities of atherosclerosis forming // Byul. SO RAMN. 2007. (5). 110–116.

9. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. Новосибирск: Наука, 1981. 172 с.

Milovanov A.P. Adaptation of human lesser circulation under conditions of the North. Novosibirsk: Nauka, 1981. 172 p.

10. Алексеев В.П. Проблема атеросклероза в экологических условиях Крайнего Севера // Биологические проблемы Севера: тез. докл. XI Все-союз. симп. Вып. 5. Якутск, 1986. 5.

*Alekseev V.P.* Problems of atherosclerosis under environmental conditions of the Far North // Biological problems of the North: proceedings of the XI All-Russian symposium. Issue 5. Yakutsk, 1986. 5.

11. Никитин Ю.П. Сердечно-сосудистые заболевания в приполярных регионах Азиатского Севера // Мат. 13 Междунар. конгр. по приполярной медицине (Новосибирск, 12–16 июня, 2006 г.) / Ред. Л.Е. Панин. Новосибирск, 2006. 13.

*Nikitin Yu.P.* Cardio-vascular diseases in circumpolar regions of the Asian North // Proceedings of the 13 International congress on circumpolar medicine (Novosibirsk, June 12–16 2006) / Ed. by L.E. Panin. Novosibirsk. 2006, 13.

12. Воевода М.И. Полиморфизм и связь с факторами риска некоторых генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в этнических группах Сибири, молекулярно-эпидемиологические и эволюционно-генетические аспекты: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2001.

*Voevoda M.I.* Polymorphism and correlation with risk factors of several genes of predisposition to cardio-vascular diseases in ethnic groups in Siberia, molecular-epidemiological and evolution-genetic aspects: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Novosibirsk, 2001.

13. Никитин Ю.П., Чухрова М.Г., Гырголькау Л.А. Здоровье населения Чукотки: итоги и перспективы // Актуальные проблемы медицины: мат. межрегион. науч.-практ. конф. Абакан, 2007. 322–324.

*Nikitin Yu.P., Chukhrova M.G., Gyrgol'kau L.A.* Health of Chukotka population: outcomes and perspectives // Actual problems of medicine: proceedings of interregional scientific-practical conference. Abakan, 2007. 322–324.

14. Панин Л.Е., Прахин Е.И., Терещенко С.Ю. и др. Элементный состав волос у детей коренной национальности (долган), проживающих в регионе Таймырского Севера (Хатанга) // Мат. 13 Междунар. конгр. по приполярной медицине (Новосибирск, 12–16 июня, 2006 г.) / Ред. Л.Е. Панин. Новосибирск, 2006. 202.

*Panin L.E., Prakhin E.I., Tereshchenko S.Yu. et al.* Hair elemental composition indigenous nationality children (Dolgans) living in the Taimyr North region (Khatanga) // Proceedings of the 13 International congress on circumpolar medicine (Novosibirsk, June 12–16 2006) / Ed. by L.E. Panin. Novosibirsk, 2006. 202.

15. Булыгин В.Г. Особенности метаболизма у детей Крайнего Севера // Вопросы сохранения

и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой науч.-практ. конф. Вып. 5. Красноярск, 2006. 23–33.

*Bulygin V.G.* Peculiarities of the Far North children metabolism // Problems of prevention and development of population health in the North and Siberia: proceedings of overall scientific-practical conference. Issue № 5. Krasnoyarsk, 2006. 23–33.

16. Хаснулин В.И., Собакин А.К., Хаснулина А.В. Здоровье человека на Севере и функциональная активность полушарий мозга // Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера: мат. междунар. науч.-практ. конф. Ханты-Мансийск, 2005. 148–151.

*Hasnulin V.I., Sobakin A.K., Hasmulina A.V.* Human health in the North and cerebral hemispheres functional activity // Medical-social problems of the indigenous low-numbered people of the North: proceedings of the International scientific-practical conference. Khanty-Mansiysk, 2005. 148–151.

17. Семенова Н.Б., Манчук В.Т. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения коренного населения Республики Тыва: распространенность, роль социальных факторов // Сибирский вестник психиатрии и неврологии. 2007. (2). 122–126.

*Semenova N.B., Manchuk V.T.* Emotional disorders and disturbances in behavior of indigenous people of the Tyva Republic: prevalence, social factors role // Sibirskii vestnik psikiatrii i nevrologii. 2007. (2). 122–126.

18. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Куперштейн Е.Ю. Распространенность холелитиаза у монголоидов и европеоидов Сибири // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой науч.-практ. конф. Вып. 5. Красноярск, 2006. 210–215.

*Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kupershtein E.Yu.* Cholelithiasis prevalence in Mongoloids and Caucasians // Problems of prevention and development of population health in the North and Siberia: proceedings of overall scientific-practical conference. Issue N 5. Krasnoyarsk, 2006. 210–215.

19. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность язвенной болезни и *Helicobacter pylori* у населения различных регионов Сибири // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой науч.-практ. конф. Вып. 5. Красноярск, 2006. 216–222.

*Tsukanov V.V., Barkalov S.V., Tonkikh Yu.L. et al.* The prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* in population of Siberia different regions // Problems of prevention and development of population health in the North and Siberia: proceedings of overall scientific-practical conference. Issue № 5. Krasnoyarsk, 2006. 216–222.

## **ETHNIC AND ECOLOGICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGY IN NATIVES OF SIBERIA AND THE NORTH**

**Valeriy Timofeevich MANCHUK**

*Institute for Medical Problems of Northern Regions SB RAMS  
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 3G*

---

Certain results of complex research investigations carried out in the institutions of SB RAMS have been presented. The investigations have been aimed at the study of organism physiological parameters of indigenous population of the North. The most typical characteristics of pathology development in children and adults in accordance with ethnic belonging and ecological aspects of living area have been revealed.

---

**Key words:** indigenous population, physiological characteristics, diseases.

*Manchuk V.T. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director,  
e-mail: manchuk41@rambler.ru*

## ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА – ВКЛАД В БУДУЩЕЕ РОССИИ

**Владимир Кириллович КОЗЛОВ**

*НИИ охраны материнства и детства – Хабаровский филиал ФГБУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН  
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1*

---

Представлена динамика медико-демографических показателей в СФО и ДВФО за последние 5 лет. Отмечен относительно высокий уровень смертности, прогрессирующий уровень заболеваемости детей и подростков, что определяет актуальность изучения научных основ охраны здоровья детей и подростков с этапов раннего онтогенеза, а разработка и повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий является приоритетной проблемой.

---

**Ключевые слова:** дети, подростки, состояние здоровья.

За период 2005–2009 гг. медико-демографическая ситуация в РФ в целом и по его административным территориям характеризуется рядом положительных тенденций: увеличением общей рождаемости с 10,2 в 2005 г. до 12,4 родившихся живыми на 1000 населения в 2009 г.; снижением общей смертности населения с 16,1 в 2005 г. до 14,2 умерших на 1000 населения в 2009 г.; уменьшением отрицательного естественного прироста населения до –1,8 человека на 1000 населения в 2009 г.; снижением младенческой смертности с 11,0 ‰ в 2005 г. до 8,1 ‰ в 2009 г.

Медико-демографическая составляющая очень актуальна для Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (СФО и ДВФО), так как они представляют собой обширный макрорегион, площадь которого составляет 31,8 и 36,4 % соответственно всей территории России, при этом в СФО проживает 19 545 000 человек (13,8 % населения России) при плотности населения 3,8 на 1 км<sup>2</sup>, а в ДВФО – еще меньше, 6 460 000 человек (менее 4,3 % населения России) при плотности населения 1,0 на 1 км<sup>2</sup>.

Показатель рождаемости в СФО и ДВФО выше, чем в РФ (2009 г.), за счет высокой рождаемости в Республиках Тыва (25,2 ‰), Алтай (21,3 ‰), Бурятия (17 ‰), Саха (Якутия) (16,6 ‰), Забайкальском крае (15,9 ‰). Уровень рождаемости в Приморском (11,7 ‰) и Камчатском (12,1 ‰) краях ниже, чем в РФ. Показатели младенческой смертности в СФО и ДВФО

превышают показатели РФ, причем ДВФО лидирует среди всех ФО, за счет Еврейского АО (13,7 ‰), Республики Тыва (13,2 ‰), Амурской области (13 ‰), Чукотского АО (12,6 ‰). Только в Новосибирской, Омской, Сахалинской областях показатели младенческой смертности в 2009 году ниже, чем в РФ.

Основными причинами младенческой смертности являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. В ДВФО этот показатель в 1,4 раза выше, чем в РФ. Высокие показатели отмечены в ЕАО (69,1 на 10 000 родившихся живыми), Амурской (68,6) и Томской областях (57,8), Хабаровском (58,3) и Камчатском (56,5) краях. Это объясняется ухудшением состояния здоровья женщин репродуктивного возраста до беременности, увеличением в 2,2 раза частоты экстрагенитальных заболеваний: тяжелых анемий, болезней мочеполовой системы.

К числу одной из причин высоких показателей перинатальной смертности относится высокая инфицированность генитального тракта и отсутствие предгравидарной подготовки. Инфицированность беременных сельских жительниц в 1,5 раза превышает аналогичный показатель у жительниц города. Частота и структура выявленных возбудителей внутриутробных инфекций различаются на разных сроках гестации: при ранних выкидышах чаще определяются хламидии и уреоплазмы, обсеменяющие нижние отделы полового тракта и проникающие в

плод восходящим путем, при поздних выкидышах – вирус герпеса и листерии, при перинатальной смертности – энтеровирусы и цитомегаловирус, с наиболее вероятным гематогенным путем проникновения в плод [1].

Другим важным моментом, влияющим на состояние здоровья женщин и детей, являются дефицитные состояния. Так, дефицит йода у беременных женщин обнаружен в 85,6 % случаев, селена – в 60 %, меди – до 92 %, железа – у 63,5 % женщин. Показана клиническая эффективность лечения вирусно-бактериальных инфекций у беременных женщин на фоне дефицитных состояний: при отсутствии лечения патологические роды встречались в 1,7 раза чаще, масса тела новорожденного менее 3000 г – в 3,7 раза, гипоксия – в 1,6 раза по сравнению с группой контроля [2].

Немаловажное значение в снижении перинатальных потерь имеет наследственная предрасположенность человека. Обследование женщин Приамурья выявило высокую частоту (до 67,7 %) носительства мутации гена, отвечающего за фолат-зависимый фермент, что в условиях дефицита фолиевой кислоты может способствовать развитию ряда осложнений беременности: невынашивание, врожденные пороки развития плода [3].

Устойчиво негативная медико-демографическая ситуация, сложившаяся в РФ, обуславливает актуальность разработки фундаментальных проблем и совершенствование клинко-диагностических технологий в области сохранения и укрепления здоровья детей и подростков как основы сохранения и формирования трудового потенциала, необходимого для реализации планов по дальнейшему промышленному освоению Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

Основной научной гипотезой проводимых нами исследований явилось положение о том, что возникновение, течение и исход заболевания в значительной степени определяются своеобразием преморбидного состояния детей, обусловленным интегральным воздействием региональных условий проживания ребенка. Изучение фактического питания и состава питьевой воды, как факторов формирования морфофизиологического статуса подростков, выявило наличие отклонений в фактическом питании от адекватного: дефицит белка в суточном фактическом рационе питания составил от 33,9 до 59,6 % от норматива, содержание жиров соответствует 30,2–49,7 % от рекомендуемого, содержание углеводов в 2,05–2,2 раза меньше, чем нижняя граница возрастной нормы. Определен резкий дефицит витамина С у подростков и коренного

и пришлого населения, находящихся на индивидуальном питании, который встречался у них в 1,3–4,35 раза чаще, чем у детей, охваченных организованным питанием. В фактическом питании подростков коренного населения дефицит белков, жиров и углеводов выявлен в большей степени, чем у детей пришлого населения [4].

Экологический подход приближает нас к пониманию причинности патологии, так как экологические факторы выступают как этиологические. Одним из таких факторов являются микроэлементы, дисбаланс в содержании которых в сыворотке крови у детей региона выявлен в 25–82 % случаев и формируется за счет как дефицита (I, Se), так и избытка (Fe, Co) элементов. Наиболее ярко выражен дефицит йода – у 82 % обследованных детей [5]. Аналогичная ситуация во многих районах Сибири и Дальнего Востока. По данным Ангарского филиала ВСНЦ экологии человека СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, патологию щитовидной железы (ЩЖ) в 53 % случаев можно объяснить недостатком йода в организме.

Использование йодной профилактики позволило снизить частоту зоба у подростков Мирнинского района Республики Саха (Якутия) (данные Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, лаб. эндокринологии). Однако дефицит йода – это не только патология щитовидной железы, но и более тонкие нарушения, в том числе и функционирования лейкоцитарной микробицидной системы нейтрофилов, что явилось показанием к использованию в комплексном лечении детей с пиелонефритом препаратов йода. Применение йодомарина и янтарной кислоты (как универсального мессенджера процессов внутри- и внеклеточной сигнальной трансдукции) в комплексном лечении пиелонефрита привело к снижению частоты рецидива заболевания в 1,9–2,5 раза [6].

Помимо дефицита йода при изучении состава питьевой воды как фактора формирования морфофизиологического статуса в большинстве проб (40 %) определено превышающее ПДК содержание экотоксикантов (сумма нефтепродуктов, повышенное содержание железа, марганца, бария, нитратов), что является фактором, определяющим тяжесть адаптивной нагрузки на организм человека [7].

Исследования экскреции химических веществ с мочой, проведенные в Ангарском филиале ВСНЦ ЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, у детей промышленных центров Иркутской области выявили наличие свинца, меди, кадмия в 8–10 % проб. Кро-

ме того, у 2,5–17 % детей в различных районах установлено содержание ртути в волосах выше допустимого (по критериям ВОЗ), что послужило причиной создания и апробирования на базе санатория-профилактория ОАО Ангарской нефтехимической компании «Родник» оздоровительной программы для подростков группы высокого риска, направленной на выведение соединений ртути из организма и устранение неблагоприятных симптомов с учетом возрастных особенностей.

Описаны отдаленные (отсроченные) последствия экспериментального пренатального воздействия свинца на головной мозг, почки, легкие, кровь крыс. Установлены морфологические изменения, возникшие в эмбриогенезе и сохранившиеся в препубертатном периоде: кисты, гиперплазия глиоцитов, уменьшенная численная плотность нейронов в неокортексе, усиленная апоптотическая гибель его нейронов, сниженная численная плотность нефронов в почках; гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов и перибронхиальной соединительной ткани, снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легкого; нарушения метаболизма, имеющиеся в препубертатном периоде: сниженная активность НАДН- и НАДФН-дегидрогеназ в нейронах неокортекса, активация свободнорадикального окисления в разных отделах мозга [8].

Одним из факторов, влияющих на формирование здоровья детей, является употребление алкоголя. Исследования, проведенные в НИИ психического здоровья СО РАМН, выявили ультраструктурные изменения мозга плодов, полученных от адкоголизирующих матерей, выявлены изменения со стороны формирования сосудистой системы. Алкоголь, действующий на мозг в пренатальном периоде, не влияет на время появления и структуру капилляров мозга, но изменяет характер васкуляризации мозга за счет увеличения числа капилляров на единицу площади, снижения их периметра и площади.

Выявленные особенности питания, биогеохимического окружения являются тем преморбидным фоном, который влияет на функционирование иммунной и эндокринной систем и характеризуется нарушением компенсаторно-приспособительных реакций органов и систем организма в конкретной экологической ситуации. Так, у подростков пришлового населения с возрастом понижается кортикотропная активность гипофиза при существенной активации надпочечников. У аборигенов достоверных различий не выявлено [9]. Выявлены особенности иммунного статуса подростков: снижение содержания в перифери-

ческой крови лимфоцитов CD3+, CD4+, значительное повышение содержания регуляторных пулов – CD25+ и HLA-DR+, нарушение соотношения основных классов иммуноглобулинов за счет высокой концентрации IgG. Иммунный статус девочек отличается стабильностью возрастных показателей клеточного иммунитета в сравнении с мальчиками, у которых снижение содержания клеток CD3+ ( $47,6 \pm 2,3 \%$ ), CD4+ ( $30,5 \pm 2,4 \%$ ) сопровождается повышением количества лимфоцитов CD8+ ( $25,9 \pm 2,12 \%$ ), CD25+ ( $16,0 \pm 2,7 \%$ ) и HLA-DR+ ( $19,3 \pm 2,8 \%$ ). Эти изменения еще более выражены у подростков Якутии, что может являться фоном развития иммунопатологических состояний [10].

Подростки составляют ближайший трудовой, оборонный, репродуктивный и интеллектуальный потенциал России. Анатомо-физиологические особенности, негативные тенденции показателей интеллектуального, физического и репродуктивного здоровья, своеобразие структуры патологии подросткового возраста приводят к необходимости углубленно изучать показатели здоровья подростков, определять предикторы возникновения заболеваний, выявлять состояние «предболезни», с патогенетических позиций обосновывать превентивные и профилактические мероприятия.

Динамика показателей общей заболеваемости детей и подростков свидетельствует о ее росте как в Сибири, так и на Дальнем Востоке. Здоровыми признаны около 6 % девочек и 9 % мальчиков. Большинство детей имеют функциональные отклонения. Каждый 3–4-й ребенок имеет хроническую патологию. В регионе сохраняется тенденция снижения числа здоровых детей. К окончанию школы число детей, имеющих хронические заболевания, увеличивается в 1,6 раза. Критические периоды ухудшения здоровья регистрируются в 8, 11–12 и 16 лет. Исследования Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН свидетельствуют об ухудшении здоровья школьников к концу обучения в начальной школе: число детей с дисгармоничным развитием увеличивается в 2,5 раза, с неврологическими нарушениями – в 1,5 раза, с функциональными изменениями желудочно-кишечного тракта – в 5,4 раза, количество детей, отнесенных к III группе здоровья, увеличилось вдвое.

Качество жизни здоровых подростков Приамурья ниже, чем у их сверстников, проживающих в европейских регионах РФ. По данным исследования, приверженцами здорового образа жизни являются 29 % респондентов. К числу основных факторов, мешающих вести здоровый

образ жизни, относятся загруженность учебной (26 %), низкий материальный уровень (17 %), хронический стресс (21 %), отсутствие сбалансированного питания (15 %), неполная семья (23 %). Курят 21 % девочек и 46 % юношей (34 % – с возраста 10–13 лет), опыт употребления алкоголя имеют 55 % обследованных (в 12 % случаев – в возрастной группе 10–12 лет), употребляли каннабиноиды 21 % опрошенных, подтверждают регулярные сексуальные контакты 71 % (15,2 ± 2,1 лет). С методами контрацепции знакомы 52 % респондентов, 82 % из них имеют информацию о методах защиты от заболеваний, передаваемых половым путем, получали консультации гинеколога 12 % девушек и уролога-андролога 2 % юношей, посещение данных специалистов считают необходимым только 18 % респондентов, нуждаются в получении информации о становлении физического, репродуктивного здоровья и правилах «здорового» образа жизни 51 % опрошенных [11].

По данным НИИ психического здоровья СО РАМН, у подростков наиболее часто диагностируются поведенческие и эмоциональные нарушения (39,3 %), на втором месте – непсихотические органические (21 %) и невротические расстройства (19,6 %), умственная отсталость выявляется в 10 % случаев. Здесь разработаны и внедрены в практику инновационные формы психологического и психиатрического сервиса, среди которых 12 работают по оптимизации психического здоровья детей и подростков.

Одним из наиболее распространенных неинфекционных патологических состояний у детей и подростков являются вегетативные расстройства. У детей с вегетососудистой дистонией достоверно чаще встречаются тревожные расстройства, склонность к депрессивным состояниям, эмоциональная лабильность, в 26,8 % случаев выявлены нарушения в репродуктивном здоровье. В структуре нарушений полового развития у подростков с нейроэндокринным синдромом преобладают нарушения овариально-менструального цикла, задержка и преждевременное половое развитие у девушек и задержка полового развития у юношей, что сопровождается изменением показателей гормонального статуса. Нами предложен алгоритм реализации программы оптимизации медицинской помощи детям и подросткам с вегетососудистой дистонией, включающей в себя 4 этапа диагностики и коррекции [12].

По данным Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, у 70 % девушек диагностирована различная соматическая патология, астенический тип конституции,

дефицит массы тела, что является фоном для формирования нарушений репродуктивного здоровья. Несмотря на стадию клинической ремиссии, у девушек с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза выявлены повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, белка острой фазы лактоферрина и циркулирующих иммунных комплексов, что выделяет их как группу риска по дальнейшему осуществлению репродуктивной функции.

Мониторинг факторов риска ИБС у подростков 14–17 лет в Новосибирске по стандартной популяционной методологии проводится с 1989 г. В период российских социально-экономических реформ зарегистрированы отрицательные тренды в распространенности избыточной массы тела, гиперхолестеринемии и повышенного артериального давления на фоне снижения потребления основных нутриентов (белков, жиров и углеводов) и энергии. С 2003 г. отмечен рост распространенности избыточной массы тела, особенно среди мальчиков, стабилизация уровня холестерина крови и показателей артериального давления. Частота курения среди мальчиков снизилась в 2,5 раза, среди девочек наблюдался рост курения до 2003 г. и его снижение к 2009 г. Физическая активность подростков оставалась устойчиво низкой с тенденцией к дальнейшему снижению (2009 г.) среди мальчиков.

Для предупреждения негативных тенденций, связанных с состоянием здоровья детей, в НИИ комплексной гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН разработана и реализуется под научным руководством и сопровождением комплексная муниципальная целевая программа г. Новокузнецка «Образование и здоровье» на 2007–2011 годы, одной из основных задач которой является проведение мониторинга оценки показателей соматического, психологического здоровья, физического развития, морфофункционального состояния участников образовательного процесса.

Значительной проблемой является рост заболеваемости детей от 0 до 14 лет в СФО и ДВФО. В структуре общей заболеваемости на первом месте находятся болезни органов дыхания. Актуальность научного обеспечения проблемы бронхолегочных заболеваний у детей обусловлена тем, что, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, патология по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости. В 89,9 % случаев бронхообструктивные заболевания формируются на фоне врожденных пороков

развития легких. Несмотря на широкий арсенал средств коррекции и профилактики, течение хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких (ХНВЗЛ) нередко имеет непрерывно рецидивирующий характер, приводя к снижению качества жизни больного, социальной дезадаптации ребенка и его семьи.

Этиологический мониторинг показал, что пневмококк сохраняет лидирующее положение в качестве основного возбудителя внебольничной пневмонии у детей (52,6 %), гемофильная палочка (21,9 %) преобладает при ХНВЗЛ, за последние 3 года увеличилась частота выявления грамотрицательных бактерий кишечной группы при всех формах заболеваний (до 24–36 %) и патогенного стафилококка (до 19 %). При детекции респираторных вирусов у детей при внебольничной пневмонии в период зимы 2009–2010 гг. грипп А/Н1N1/sw1 выявлен у детей в октябре в 66,7 % случаев, в ноябре – в 32,1 %, в декабре – в 28,6 %. Суммарные уровни резистентности пневмококка к антибиотикам в г. Хабаровске превышают общероссийские показатели в 1,5–2 раза. Среди других ведущих пневмотропных возбудителей установлены высокие уровни резистентности к бета-лактамам антибиотикам, причем наибольшая устойчивость к большинству β-лактамов обнаружена в группе детей с бронхолегочной дисплазией (60 %) [13].

Установлены различные типы иммунной регуляции течения острой и хронической бронхолегочной патологии. Выявляется повышение частоты гипореактивного варианта иммунорезистентности течения бронхолегочной патологии [14].

Изучение патогенеза бронхиальной астмы, атопического дерматита, поллиноза, проведенные в НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, показало, что основным компонентом вовлечения плазматических мембран в патогенез атопических заболеваний у детей являются конституциональные особенности их молекулярной структуры, маркерами чего служат снижение содержания мембранного холестерина, повышение отношения фосфатидилэтаноламин/фосфатидилхолин, снижение микровязкости поверхностных слоев мембран, нарушение взаимодействия мембранных протеинов с липидами со снижением погруженности периферических белков в липидный бислой. На основании анализа молекулярной организации плазматических мембран при атопической бронхиальной астме предложена альтернирующая схема использования ингаляционных стероидов у детей с БА.

Исследование нарушений окислительного метаболизма, как патогенетической основы формирования ХНВЗЛ, представляется актуальным не только в теоретическом, но и в практическом плане – эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий напрямую зависит от степени изученности этих механизмов. Интегральная оценка процессов биогенеза активированных кислородных метаболитов (АКМ) в мембране эритроцитов и сыворотке крови детей с бронхолегочной дисплазией выявила наличие выраженного окислительного стресса на системном и мембранно-клеточном уровнях не только при обострении течения заболевания, но и на стадии ремиссии. В настоящее время одним из наиболее эффективных антиоксидантов нового поколения считается эхинохром А (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этилнафталиндион-1,4), выделенный из основного пигмента панцирей и игл морских ежей *Strongylocentrotus intermedius* и *Strongylocentrotus nudus* (Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН), на основе которого создан лекарственный препарат гистохром, обладающий противовоспалительным, антимикробным, противовирусным эффектами. Применение антиоксиданта – эхинохрома А в качестве монотерапии у детей с ХНВЗЛ в стадии ремиссии корригировало системный окислительный стресс. Данный эффект сохранялся как минимум в течение 4–6 недель после воздействия препарата, при этом изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов были отсрочены во времени и в рамках нашего исследования зарегистрированы на 4–6 неделях после медикаментозного воздействия. В данном случае реакция Т-лимфопоэза есть проявление таких отсроченных долговременных биологических эффектов, как морфогенетические. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что модулирование системного биогенеза АКМ с помощью антиоксиданта нового поколения эхинохрома А перспективно в аспекте управления процессами Т-лимфопоэза и, следовательно, целенаправленного формирования Т-опосредованного иммунного ответа у детей с ХНВЗЛ в стадии ремиссии [15].

В структуре соматической инвалидизирующей патологии высок уровень болезней мочевыводящей системы (до 40 %). У детей с нефропатиями отмечено достоверное повышение продукции АКМ на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты и перекисной резистентности, что является доказательством развития окислительного стресса на органном и организменном уровне [16]. В основе выявленных процессов, возможно, лежит гене-

тически детерминированная несостоятельность в работе системы детоксикации ксенобиотиков. При сравнении частот генотипов выявлено значимое различие по генам II фазы детоксикации ксенобиотиков в группе детей с нефропатиями и в контроле. Мутантные гомозиготы в гене глутатион-S-трансферазы P1 (Ala114Val), генотип Val/Val, и в гене ацетилтрансферазы NAT2 (Leu161Leu), генотип t/t, обнаружены только у детей с нефропатиями. Установлена ассоциация полиморфизма Gln/Arg гена PON1 (Gln192Arg) с развитием нефропатий у детей (отношение шансов 5,5, 95 % доверительный интервал 5,11–6,89,  $p = 0,0203$ ). Полученные нами данные свидетельствуют о повышенной чувствительности детей с почечной патологией к экотоксикантам, в частности, к повышенному содержанию фосфорорганических соединений в пище [17].

Высокая заболеваемость и инвалидность среди детского и подросткового населения свидетельствует о том, что проблема охраны здоровья детей переросла медико-социальный уровень. В связи с этим дальнейшее ускорение разработки научных основ охраны здоровья детей и подростков является приоритетной проблемой, которая должна решаться не только на межведомственном, но и на государственном уровнях. Мы надеемся, что при активных, целенаправленных и координированных усилиях государственных и общественных организаций, практического здравоохранения продолжение многоаспектных научных фундаментальных и прикладных исследований будет способствовать оптимизации клинико-диагностических технологий, улучшению здоровья детей и подростков.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Бутко Т.М. и др. Особенности этиологической структуры внутриутробных инфекций при фетопатических потерях // Новые медицинские технологии: Новое медицинское оборудование. 2009. (3). 31–35.
2. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Бутко Т.М. et al. Peculiarities of etiologic structure of intrauterine infection at fetoinfantile losses // New medical technologies: New medical equipment. 2009. (3). 31–35.
3. Супрун С.В. Клинико-лабораторные особенности формирования анемических состояний у беременных женщин и оценка здоровья детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Хабаровск, 2010.
4. Супрун С.В. Clinical-laboratory peculiarities of forming of anemic conditions at pregnant and children health estimation: abstract of thesis...doctor of medical sciences. Khabarovsk, 2010.
5. Морозова О.И., Савицкая Е.А., Власова М.А. и др. Частота генетических маркеров, ассоциированных с невынашиванием беременности у женщин Хабаровского края // I Съезд перинатологов «Актуальные проблемы перинатальной медицины». М., 2009. 134–137.
6. Морозов О.И., Савицкая Е.А., Власова М.А. et al. Frequency of genetic markers associated with noncarrying of pregnancy at women in Khabarovsk district // I Congress of perinatologists «Actual problems of perinatal medicine». М., 2009. 134–137.
7. Целых Е.Д., Козлов В.К., Головнев В.А. Выделение типов адаптивного реагирования в условиях неполной хронической субстратно-энергетической недостаточности (недоедание) у подростков коренного и пришлого населения Хабаровского края // Вестник новых медицинских технологий. 2008. XV. (4). 70–73.
8. Целых Е.Д., Козлов В.К., Головнев В.А. Separation of adaptive response types under condition of incomplete chronic substrate-energetic deficiency (malnutrition) at adolescents of native and newcomer populations in Khabarovsk district // Vestnik novykh meditsynskikh tekhnologii. 2008. XV. (4). 70–73.
9. Евсеева Г.П., Козлов В.К., Супрун С.В. Микроэлементный статус у здоровых детей Приамурья // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. (4–5). 45–47.
10. Евсеева Г.П., Козлов В.К., Супрун С.В. Microelemental status of healthy children in Priamur'e // Health. Medical ecology. Nauka. 2009. (4–5). 45–47.
11. Козлова Е.А. Клиническое значение состояния интралейкоцитарной микробицидной системы лейкоцитов периферической крови у детей, больных острым и хроническим пиелонефритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2010.
12. Козлова Е.А. Clinical significance of status of intra-leukocytal microbicidal system of leukocytes of peripheral blood at children with acute and chronic pyelonephritis: abstract of thesis ...candidate of medical sciences. Khabarovsk, 2010.
13. Целых Е.Д., Козлов В.К. Интегральный показатель функционального отклика организма человека в ответ на действие экотоксикантов питьевой воды децентрализованных и централизованных источников в Хабаровском крае // Проблемы региональной экологии. 2008. (6). 172–180.
14. Целых Е.Д., Козлов В.К. Integral index of functional response of human organism to the effect of ecotoxicants of drinking water from decentralized and centralized sources in Khabarovsk district // Problemy regional'noi ekologii. 2008. (6). 172–180.

8. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Белолубская Д.С. и др. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на биогенез активных кислородных метаболитов в головном мозге, легких и почках их потомства // Дальневосточный мед. журн. 2008. (1). 50–52.
- Lebed'ko O.A., Ryzhavskii B.Ya., Belolyubskaya D.S. et al. The influence of lead nitrate introduction into pregnant rats on biogenesis of active oxygen metabolites in cerebrum, lungs and kidney of their breed // Dal'nevostochnyi med. zhurn. 2008. (1). 50–52.
9. Учакина Р.В., Козлов А.В. Функциональная активность эндокринной системы у подростков Приамурья в процессе роста и развития // Новые медицинские технологии: Новое медицинское оборудование. 2009. (3). 13–19.
- Uchakina R.V., Kozlov A.V. Functional activity of endocrinal system at adolescents in Priamur'e in the process of the growth and development // New medical technologies: New medical equipment. 2009. (3). 13–19.
10. Ефименко М.В., Учакина Р.В. Особенности сезонных показателей иммунитета и иммуно-эндокринных взаимосвязей у подростков Приамурья // Мат. X Междунар. конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». М., 2009.
- Efimenko M.V., Uchakina R.V. Peculiarities of season indices of immunity and immune-endocrine interconnections at adolescents in Priamur'e // Proceedings of X International congress «health and education in XXI century». M., 2009.
11. Козлов В.К., Учакина Р.В., Ефименко М.В. Региональные особенности состояния здоровья детей и подростков коренного и пришлого населения в Дальневосточном Федеральном округе // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Клинические и фундаментальные аспекты состояния здоровья коренного и пришлого населения в Дальневосточном Федеральном округе». Хабаровск, 2007. 3–12.
- Kozlov V.K., Uchakina R.V., Efimenko M.V. Regional peculiarities of health condition of children and adolescents of native and newcomers population in the Far-Eastern Federal district // Scientific-practical conference with international participation «Clinical and fundamental aspects of health condition of native and newcomers population in the Far-Eastern Federal district». Khabarovsk, 2007. 3–12.
12. Ракицкая Е.В., Учакина Р.В., Козлов В.К. Становление репродуктивной системы у подростков с нейроэндокринным синдромом // I Съезд педиатров Дальнего Востока «Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе». Хабаровск, 2010. 251–253.
- Rakitskaya E.V., Uchakina R.V., Kozlov V.K. Formation of reproductive system at adolescents with neuro-endocrine syndrome // I Congress of pediatricians in the Far East «Actual problems of mother and child welfare in recent times». Khabarovsk, 2010. 251–253.
13. Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Козловский М.Г. и др. Результаты мониторинга пневмотропной микрофлоры и ее резистентности к антибиотикам у детей с патологией органов дыхания в Хабаровском крае // I Съезд педиатров Дальнего Востока «Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе». Хабаровск, 2010. 328–332.
- Kholodok G.N., Morozova N.V., Kozlovskiy M.G. et al. Results of monitoring of pneumotropic microflora and its resistance to antibiotics at children with respiratory organs pathology in Khabarovsk district // I Congress of pediatricians in the Far East «Actual problems of mother and child welfare in recent times». Khabarovsk, 2010. 328–332.
14. Ефименко М.В., Холодок Г.Н., Морозова Н.В. Показатели иммунного статуса у детей с хронической и острой бронхолегочной патологией // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и ортопедии на современном этапе». Хабаровск, 2009. 54–55.
- Efimenko M.V., Kholodok G.N., Morozova N.V. Indices of immune system status at children with chronic and acute bronchopulmonary pathology // Scientific-practical conference with international participation «Actual problems of pediatrics, children surgery and orthopedy in recent times». Khabarovsk, 2009. 54–55.
15. Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедько О.А. и др. Влияние эхинохрома А на некоторые параметры системного свободнорадикального статуса и Т-клеточного иммунитета у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в стадии ремиссии // Дальневосточный мед. журн. 2010. (1). 55–58.
- Kozlov V.K., Kozlov M.V., Lebed'ko O.A. et al. The influence of echinochrome A on some parameters of systemic free-radical status and T-cellular immunity at children with chronic inflammation diseases of lungs in remission // Dal'nevostochnyi med. zhurn. 2010. (1). 55–58.
16. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А., Козлов В.К. Хемилюминесценция сыворотки крови и мочи у детей с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы // Новые медицинские технологии: Новое медицинское оборудование. 2010. (1). 61–64.

Priezzheva E.Yu., Lebed'ko O.A., Kozlov V.K. Chemiluminescence of blood serum and urine of children with chronic pyelonephritis in remission against the background of congenital malformation of urinary system organs // *New medical technologies: New medical equipment*. 2010. (1). 61–64.

17. Морозова О.И., Генова О.А., Корягина А.А. и др. Генетическая предрасположенность к развитию нефропатий и заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у детей Хабаровского края //

І Съезд педиатров Дальнего Востока «Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе». Хабаровск, 2010. 211–213.

Morozova O.I., Genova O.A., Koryagina A.A. et al. Genetic predisposition to development of nephropathies and diseases of gastrointestinal tract organs at children in Khabarovsk district // *I Congress of pediatricians in the Far East «Actual problems of mother and child welfare in recent times»*. Khabarovsk. 2010. 211–213.

## SIBERIAN AND FAR-EASTERN CHILDREN AND ADOLESCENTS HEALTH STATUS IS THE INPUT IN THE FUTURE OF RUSSIA

Vladimir Kirillovich KOZLOV

*Khabarovsk Affiliation of the Far-Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology SB RAMS — Institute for Mother and Child Welfare 680022, Khabarovsk, Voronezhskaya str., 49, 1*

---

The dynamic of medical and demographical indexes in Siberian and Far-Eastern Federal Districts have been represented for the last 5 years. The high mortality rate and progressing morbidity rates in children and adolescents have been marked. These facts are lightening the actuality for the investigation of the scientific base at children's and adolescent's healthcare, beginning from the early ontogenesis period. The design and the improvement of prophylactic and treatment systems efficiency is the priority problem.

---

**Key words:** children, adolescents, health status.

*Kozlov V.K. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director, e-mail: iomid@yandex.ru*

**ЛИМФОЛОГИЯ В СИБИРИ. ЛЮДИ И ПРОБЛЕМЫ****Юрий Иванович БОРОДИН***ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

---

В истории лимфологии в Сибири прослеживается три этапа и два ведущих научных центра – Томск и Новосибирск. На первом этапе (конец XIX – первая половина XX в.) лидируют Томские морфологи (А.С. Догель, Г.М. Иосифов, Д.А. Жданов, их ученики и последователи), получившие новые сведения о структуре и функциях лимфатической системы. Второй, Новосибирский, этап характеризуется получением пионерных сведений об участии лимфатической системы в реализации основных патологических процессов в животном организме (работы К.В. Ромодановского, Ю.И. Бородин с сотрудниками – вторая половина XX века). Третий этап (конец XX – начало XXI в.) связан с открытием в СО РАМН Новосибирского института клинической и экспериментальной лимфологии (директора Ю.И. Бородин, В.И. Коненков). Впервые под крышей одного института собрались медикобиологи и клиницисты разного профиля. Это позволило перейти от лимфологии экспериментальной к клинической, профилактической и экологической лимфологии с внедрением в научный поиск и медицинскую практику разных видов лимфотропной терапии, сорбентных и клеточных технологий, предложить концепцию лимфосанации на основе дренажно-детоксикационной функции трех гомеостатических систем, действующих синергически и образующих протективную систему организма.

---

**Ключевые слова:** лимфология, лимфосанация, лимфодетоксикация, протективная система.

Современная лимфология является интегративной медико-биологической наукой, охватывающей фундаментальные и практические аспекты в познании лимфатической, лимфоидной систем и системы рыхлой соединительной ткани с путями несосудистой микроциркуляции – прелимфатиками [1].

В наши дни лимфологические исследования в Сибири занимают все более заметное место в трудах анатомов, физиологов, иммунологов, биохимиков, клиницистов. В этом смысле показательно, что единственный в России специализированный академический институт клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКиЭЛ) открыт в Новосибирске.

Развитию центра лимфологических исследований в Новосибирске способствовали научные связи сибирских медиков с лимфологами Москвы, Санкт-Петербурга, Волгограда, Самары, Уфы, Перми, Саратова и городов Сибири (Томск, Омск, Красноярск), а также с другими республиками СНГ (Киргизия, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан), причем следует отметить, что в этих республиках в период существования СССР был накоплен свой опыт в области лимфологии. Достаточно назвать имена выдающихся ученых, сделавших свой вклад в

лимфологию: А.П. Полосухин, С.У. и Э.С. Джумабаевы, Я.А. Рахимов, Л.Е. Этинген, М.И. Коханкина, Л.Э. Булекбаева, В.В. Александрович, А.А. Идрисов, Э.Х. Акрамов и многие другие.

Основополагающее влияние на научную проблематику Новосибирского центра лимфологии оказали труды академиков РАМН В.В. Куприянова, Д.А. Жданова, профессора М.Г. Привеса. Неоценимое значение имело личное знакомство с этими выдающимися отечественными учеными в Москве, Ленинграде и Новосибирске, где все они в разное время побывали. И в наши дни труды лимфологов из Москвы и Санкт-Петербурга способствуют развитию научной мысли в Сибири: имеются в виду известные труды Ю.Е. Выренкова, М.Р. Сапина, И.В. Яремы, Р.С. Орлова, Н.А. Бубновой, В.В. Банина, Ю.И. Левина. Вообще было бы неправильным рассматривать развитие лимфологии в Сибири без учета влияния на этот процесс новых идей и методов, которые объединяют сибирских лимфологов со всеми лимфологами России в рамках Российской Ассоциации лимфологов (президент проф. Ю.Е. Выренков). Может быть, недостаточно активно, как этого хотелось бы, однако возрастает число ученых Сибири – членов Международной Ассоциации лимфологов,

---

*Бородин Ю.И. – проф., академик РАМН, главный научный сотрудник функциональной морфологии лимфатической системы, e-mail: [Lympha@soramn.ru](mailto:Lympha@soramn.ru)*

объединяющей в своих рядах ученых более чем тридцати стран мира.

Новосибирский центр лимфологических исследований возник в 1948 году, когда кафедру нормальной анатомии Новосибирского медицинского института возглавил известный отечественный анатом – выходец из Казанской школы анатомов профессор Константин Владимирович Ромодановский [2, 3].

Профессор К.В. Ромодановский создал научный коллектив, в котором сочетались старые кадры с молодыми энтузиастами функциональной морфологии лимфатической системы. Под его руководством были получены новые данные о связях подпаутинного пространства головного и спинного мозга с лимфатическими сосудами и лимфатическими узлами разных частей тела. Были получены новые сведения о связях подпаутинного пространства головного мозга с нёбными миндалинами, щитовидной железой, а также с торакальными лимфатическими узлами (К.В. Ромодановский, К.Г. Реминная, Н.А. Минаева) [4, 5]. Нужно отметить, что проблема ликворолимфатических связей разрабатывалась К.В. Ромодановским и ранее. Мало известно исследование этих связей, которое проводил К.В. Ромодановский в Омске в 20-х годах, будучи ректором только что открытого медицинского института. В 1927 году была опубликована совместная с Г.Ф. Ивановым работа об анатомических связях подболобочечных пространств мозга с лимфатической системой [6].

В Сибири пионерами лимфологии нужно считать томских морфологов конца XIX – начала и середины XX века: А.С. Догель, К.А. Кытманов, позже – Г.М. Иосифов (1906–1923) и Д.А. Жданов (1943–1947). А.С. Догелю принадлежит первенство в описании нервов лимфатических сосудов с окрашиванием нервных стволиков метиленовым синим. К.А. Кытманов описал нервные окончания в стенке лимфатических сосудов некоторых млекопитающих [7, 8].

Труды Г.М. Иосифова увенчались изданием первого в России руководства по анатомии лимфатической системы человека (1914 г.) [9]. Монография Д.А. Жданова «Анатомия и физиология лимфатической системы» (1952) не потеряла своего значения до наших дней [10].

Томская школа лимфологов получила широкую известность благодаря исследованиям разных отделов венозной и лимфатической систем как в норме, так и в условиях экспериментальной радиационной патологии (Г.К. Борейшо, Н.П. Минин, В.В. Кунцевич, В.А. Чернова, А.П. Рыжов и ряд других сотрудников) [11–15].

В настоящее время в Томске продолжают исследования лимфатической системы в условиях разных экологических влияний. Показано позитивное воздействие на лимфоидные органы грязевых аппликаций курорта озера Карачи (Л.В. Савельева и ее сотрудники) [16, 17].

В XX веке проводились исследования лимфатической системы и в других городах Сибири. В Иркутске В.А. Флоренсов в послевоенные годы опубликовал более 40 работ, посвященных проблеме кроветворения в лимфатических узлах [18].

В Красноярске В.Ю. Чумаков описал возрастные анатомо-топографические особенности лимфатического русла сердца у крупного рогатого скота. Всего В.Ю. Чумаковым опубликовано более 150 работ [19, 20].

В Чите профессор Б.И. Кузник со своими учениками в течение многих лет исследовал биохимию лимфы, ее свертываемость в сравнении с кровью и факторы, на нее действующие [21].

В Омске профессор И.Н. Пудалова успешно разрабатывает проблемы экспериментальной лимфологии в приложении к нуждам клиники [22–24]. Уместно напомнить, что начало лимфатическим исследованиям в Омске положил К.В. Ромодановский.

В связи с активной научной деятельностью профессора К.В. Ромодановского и созданного им на кафедре анатомии Новосибирского медицинского института коллектива начиная с 50-х годов прошлого века центр научных исследований лимфатической системы стал перемещаться в Новосибирск.

Развивая исследования в области экспериментальной лимфологии, ученики и последователи профессора К.В. Ромодановского получили новые экспериментальные данные о структуре и моторике лимфатических узлов в условиях значимых общепатологических состояний (денервация, венозный застой, артериальная ишемия, лимфостаз, асептическое воспаление, влияние высоких и низких температур, стресс). Был открыт феномен динамической стереотипии лимфатических узлов, сформулировано представление о лимфоузлах как маркерах внешнего пресинга на животный организм (Ю.И. Бородин, Г.В. Томчик, Л.В. Пупышев, Н.Н. Чевагина, В.Н. Горчаков, А.Ю. Летагин, П.М. Трясучев, А.М. Шурина, Е.В. Федько, В.Н. Григорьев, А.Н. Машак, Л.А. Седова, Т.Я. Зайко и другие).

В направлении экспериментальной лимфологии успешно встроился А.В. Ефремов со своими сотрудниками и учениками, разрабатывая патофизиологию лимфатической системы, в

том числе в условиях экстремальных состояний [25, 26].

Было исследовано и описано функциональное взаимодействие между венозной и лимфатической системами в условиях нарушенных кровообращения и лимфотока. При этом в эксперименте показано, что регионарные лимфоузлы являются регуляторами сочетанного лимфатического и венозного дренажа данного региона за счет резорбции части внутриузловой лимфы в кровеносные капилляры и посткапиллярные вены [27, 28].

В соответствии с экспериментальным направлением в функциональной морфологии лимфатической системы были освоены новые для морфологов методы функционального исследования лимфатической системы. На моделях основных общепатологических состояний организма (артериальная ишемия, венозный застой, денервация, лимфостаз, воспаление) исследовались морфофункциональные изменения в лимфатических узлах [29, 30].

Были проведены уникальные эксперименты, в ходе которых определялись объем и скорость перфузата, поступающего в лимфоузел из афферентных сосудов и вытекающего в эфферентные лимфатические сосуды. Созданное для этих целей устройство основывалось на павловском методе «бегущего пузырька» и было подсказано выдающимся физиологом, работавшим в то время в Новосибирске – членом АМН СССР, профессором А.Г. Гинецинским [31]. Велика заслуга в создании новых методик профессора Виктории Викторовны Каменской, заведовавшей в те годы кафедрой физики Новосибирского мединститута. Светлая память об этом замечательном человеке останется на всю жизнь у всех, кто имел счастье общаться и работать вместе с ней.

Коллектив лимфологов на кафедре анатомии Новосибирского медицинского института (ныне – университета) к концу семидесятых годов прошлого века вплотную подошел к проблемам оздоровительной лимфологии. В этой связи стало необходимым расширять творческие связи не только с физиологами (эти связи существовали и укреплялись), но также – с физиками, иммунологами, клиницистами, курортологами. Успешно развивалось творческое взаимодействие с крупнейшим в Сибири климатическим и бальнеологическим курортом Белокурихой.

Новый шаг был сделан в 1991 году, когда в составе Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР был открыт единственный в СССР Институт клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКиЭЛ). Под кры-

шей этого Института удалось собрать биологов, морфологов, иммунологов, биохимиков, клиницистов разного профиля: терапевтов, хирургов, гинекологов. Клинический отдел Института открылся на базе 168-й медсанчасти, главным врачом которой в те годы работал Г.З. Рот. Клинику института возглавил профессор (ныне член-корреспондент РАМН) М.С. Любарский. Проблемы цитофизиологии и клеточной биологии в новом институте возглавил профессор (ныне академик РАМН) В.А. Труфакин.

Терапевтическую службу Института в первые годы становления клиники безвозмездно курировала известный в стране терапевт, профессор (позже академик) Лидия Дмитриевна Сидорова – опытный врач и организатор, в последующие годы успешно работавшая в Сибирском отделении РАМН вначале главным научным секретарем, а затем заместителем Председателя СО РАМН.

Кадровую основу нового института составили сотрудники Новосибирского мединститута, сотрудники институтов физиологии и иммунологии СО АМН СССР, а также 168-й медсанчасти. Существенный вклад в развитие нового института внесли В.Н. Григорьев – первый заместитель директора НИИКиЭЛ по научной работе, А.Ю. Летагин, С.В. Мичурина, Л.А. Обухова, В.Н. Горчаков, Н.П. Бгатова, И.В. Майбородин, А.А. Зыков, В.В. Асташов, Т.А. Асташова, В.А. Головнев, А.А. Смагин, В.В. Нимаев, А.И. Шевела, Е.А. Летагина, Т.И. Дергачева, А.В. Шурлыгина и ряд других сотрудников.

В Институте сложился коллектив молодых ученых-единомышленников, способных решать фундаментальные и практические вопросы лимфологии.

Требовали решения многие проблемы структуры, функции, патологии, реабилитации лимфатического русла и лимфоидных органов, а также разработки методов лимфологии для лечения, профилактики, реабилитации в условиях клиники и оздоровительно-профилактических учреждений.

Прогресс в этих направлениях был достигнут, в частности, за счет взаимодействия экспериментальных лабораторий и клиники, а также за счет кооперации исследований с институтами, СО РАН, Новосибирским государственным университетом, Новосибирским государственным медицинским университетом (НГМУ).

Плодотворным оказалось сотрудничество НИИКиЭЛ с кафедрами анатомии (зав. проф. Н.Н. Чевагина, позже – проф. А.Н. Машак), фармакологии (зав. проф. О.Р. Грек), патофизиологии (зав. чл.-корр. РАМН А.В. Ефремов), а

также с кафедрами хирургии (проф. Г.А. Моргунов, позже – Ю.В. Чикинев), онкологии (проф. Ю.Э. Наров), с кафедрами акушерства и гинекологии (проф. И.О. Маринкин, проф. О.Г. Печкарев) и с рядом других кафедр НГМУ.

В рамках научной кооперации с Сибирскими курортами были проведены многочисленные исследования влияния вод разного состава, рапы, лечебных грязей, биофлавоноидов растительного происхождения на лимфатическую систему и весь организм [32]. Особую значимость для теоретической и практической лимфологии представило исследование лимфатических сосудов и узлов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Это приоритетное исследование проводилось в МРТ-центре СО РАН профессором А.Ю. Летягиным и его сотрудниками с участием клинического отдела НИИКиЭЛ и представило материал для формирования нового научного направления – прижизненной анатомии лимфатической системы в норме и при патологии [33].

МРТ-исследование позволило эффективно оценить прижизненное состояние лимфатических коллекторов и лимфатических узлов, уровень содержания воды в тканях и, следовательно, состояние лимфодренажной функции. Стало возможно визуально отличать фиброз лимфоузлов от отека, воспаления, гиперплазии лимфоидной ткани, опухолевой инвазии. Впервые была описана прижизненная картина лимфоаденопатии.

Оздоровительные и лечебные методики нашли применение в лечебной практике [34–37].

Немалый вклад в развитие клинической лимфологии внесли клиницисты (М.С. Любарский и его сотрудники). Были созданы новые либо модифицированы существующие методики в области лечения как собственно лимфатической системы, так и других органов и систем с использованием лимфотропных методов.

Клиническая практика основывалась на концепции многоуровневой, многокомпонентной детоксикации организма и предполагала санирующее воздействие на разные звенья цепи «соединительная ткань – лимфатические сосуды – лимфатические узлы – лимфатические протоки» [38]. Собственно эта концепция стала клиническим вариантом схемы воздействия на протективную систему организма. Об этом ниже.

Практическим выходом из этого цикла работ явилось развитие новых направлений в лимфологии – лимфологии экологической и профилактической. На основании полученных результатов была предложена оригинальная концепция лимфосанации. Смысл концепции

заключается в применении средств, направленных на поддержание окислительного гомеостаза в бассейне лимфосбора. К таким средствам относятся антиоксиданты, способствующие сохранению про- и антиоксидантного равновесия в лимфатическом регионе. Было создано более 30 оздоровительных продуктов и методик (В.В. Асташов, Т.А. Асташова, Л.Н. Рачковская, В.Н. Горчаков, Л.А. Обухова и другие).

Большое значение придавалось сотрудничеству с оздоровительными учреждениями и фирмами, производящими оздоровительные продукты. Одной из первых фирм-партнеров стало ЗАО НПФ «Новь» (руководитель Т.И. Новоселова). Позже завязались активные научные связи с фирмой «Биолит» (руководитель В.Н. Буркова). В большинстве случаев такое взаимодействие достигалось, однако, не всегда и не лучшим образом.

Из сказанного следует, что в условиях неблагоприятного экологического окружения необходимо было специальное внимание уделить оздоровлению, реабилитации внутренней среды организма, его эндэкологического пространства (по терминологии Ю.М. Левина) [39].

В этих целях, а также для укрепления научно-практических связей с органами здравоохранения в 1998 году под эгидой ассоциации «Сибирское соглашение» при Институте лимфологии был основан общественный Центр эндэкологической реабилитации, объединяющий ученых медиков, биологов и практических врачей из разных регионов Западной Сибири вокруг проблем профилактической и восстановительной медицины. Много лет активно сотрудничают в этом Центре многие ученые и практики. В частности, нужно отметить участие в работе Центра бывшего главного реабилитолога Алтайского края Г.И. Сахно, врачей-курортологов и профилактиков Л.А. Тихоновой, О.В. Филатовой, Т.И. Сидоровой, В.А. Толмачева, В.В. Петраковой, а в последние годы М.Л. Фомичевой и Я.Б. Новоселова, В.Н. Бурковой, С.В. Корепанова, профессоров Н.П. Бгатовой, В.Н. Горчакова, И.Н. Путаловой, Г.И. Нечаевой, А.И. Венгеровского.

Трудно переоценить большой личный вклад в организацию и функционирование Центра Л.Н. Рачковской – бессменного заместителя Председателя Центра.

Результатом деятельности Института, его Центра эндэкологической реабилитации совместно с другими учреждениями и фирмами явилась Программа оздоровительных мероприятий [40].

Отличительной чертой этой программы был основной ее постулат: «Запас (капитал) здоровья существует у любого человека, пока он жив». У здорового человека этот запас велик, у больного он уменьшается, но полностью капитал здоровья исчерпывается только со смертью. Следовательно, наряду с патогенетической терапией любой больной нуждается в поддерживающей и увеличивающей запас здоровья «фоновой» терапии. Методы поддержания капитала здоровья многообразны, использоваться они должны в целях профилактических у здоровых людей, в «фоновой» терапии у больных, в мерах по реабилитации у людей, выздоравливающих или перенесших болезнь в прошлом. На эти разные когорты людей и направлены оздоровительные мероприятия нашей программы, которая так и названа: «Программа оздоровительных мероприятий по лимфосанации и детоксикации организма НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН» [40].

«Загрязнение» эндоэкологической среды организма токсическими продуктами экзо- и эндогенного происхождения является постоянным спутником патологических состояний, встречающихся в реальной жизни. В этой связи было уделено особое внимание качеству лимфатического дренажа тканевой жидкости и ее детоксикации в лимфоидных органах.

Известно, что лимфатическая система поддерживает постоянство внутренней среды организма той микросреды, которая окружает клетку и обеспечивает пластические, энергетические и выделительные возможности последней. При этом генеральная функция лимфатической системы и ассоциированной с нею лимфоидной системы была сформулирована как дренажно-детоксикационная. Дренаж эндоэкологического пространства с его непрерывно изменяющимся биофизическим, биохимическим и антигенным содержанием требует столь же непрерывного и многоуровневого биофизического, биохимического, иммунного контроля. Такими контролирующими структурами выступают лимфоидные органы разных уровней (тканевые скопления лимфоидной ткани, солитарные и агрегированные, лимфатические узелки, лимфатические узлы разных этапов). В этих лимфоидных образованиях осуществляется перманентная естественная интракорпоральная лимфодетоксикация, реализуемая через процессы адсорбции, фильтрации, эндо- и экзоцитоза, ионообмена, биотрансформации веществ и иммунной обработки антигенного материала, деятельности цитокинов [41].

От эффективности естественной лимфодетоксикации зависит реализация процессов патологии и саногенеза, постоянно протекающих в организме. Очевидно, что возникновение, развитие, генерализация эндотоксикоза также связаны с уровнем лимфодетоксикации. Так как эндо- (экзо-) токсикоз сопровождается большинством заболеваний, нетрудно понять, насколько важно было исследование роли лимфатической и лимфоидной систем в этих процессах.

В ходе исследования стало ясно, что реализация дренажно-детоксикационной функции комплексом лимфатических и лимфоидных структур невозможна без участия в этом процессе третьей составной – рыхлой соединительной ткани, окружающей истоки лимфатической системы, содержащей как пути тканевой микроциркуляции (прелимфатики), так и тканевые лимфоидные включения в виде отдельных лимфоцитов или их скоплений – тканевых лимфоидных узелков. На этой основе была уточнена концепция лимфатического региона как морфофункциональной единицы, обеспечивающей на органном уровне лимфатический дренаж и лимфодетоксикацию и включающей три звена лимфатического дренажа: прелимфатики, лимфатические сосуды, лимфатические узлы [42].

Развивая идею лимфатического региона и экстраполируя ее на организменный уровень, вышли на представление о существовании функциональной протективной системы, обеспечивающей водный, окислительный, иммунный гомеостаз организма [43].

Постоянно ухудшающаяся экзоэкологическая обстановка приводит к ухудшению эндоэкологической микросреды, вызывает перегрузки, срывы и, в конечном счете, недостаточность дренажно-детоксикационных процессов в том или ином лимфатическом регионе (или в организме в целом). Это обстоятельство заставило искать пути управления дренажно-детоксикационной функцией протективной системы. Были изучены на разных уровнях ее анатомической организации четыре возможных механизма регулирования этой функции: лимфостимуляция, лимфопротекция, лимфокоррекция и лимфосупрессия [44].

На данной концептуальной основе были разработаны и применены в эксперименте, клинике и санаторно-курортной практике методы лимфотропного действия лечебных вод и грязей, биофлавоноидов, природных и искусственных сорбентов, лазерного излучения в условиях наиболее значимых общепатологических ситуаций (артериальная ишемия, атеросклероз, венозный застой, лимфостаз, воспаление, эндо- и экзоток-

сикоз, вызванный токсикантами разной природы, острый и хронический стресс). Клиническое применение указанных методов расширило возможности патогенетической терапии ряда заболеваний воспалительного, обменного, эндокринного характера, а также некоторых нервных и кожных болезней. Положительный результат был достигнут в гинекологической и стоматологической практике. Полученные данные привели к выводу о том, что состояние органа и его лимфатического аппарата находятся не только в прямой, но и в обратной зависимости. Из этого следует, что в условиях патологии эффективная реабилитация органа возможна лишь при сохранности, морфофункциональной достаточности данного лимфатического региона.

В Институте лимфологии СО РАМН разработаны либо модифицированы различные методы лимфостимуляции, включающие использование вод различного состава, продуктов сибирского растительного сырья, содержащих полифенольные комплексы, а также действие квантовых излучателей, разных по характеру и режиму излучения.

Наш опыт показал, что перспективно совмещение разных способов управления массопереносом в эндоэкологическом пространстве в виде комплексных методик.

Например, в качестве стимуляторов оттока интерстициальной жидкости в экзоэкологическое пространство (во внешнюю среду) хорошо зарекомендовали себя сорбирующие вещества. В качестве таковых использовались как природные (цеолиты, кудюрит, монтмориллонит, диатомит), так и углеродминеральные сорбенты оригинального приготовления и состава: СУМС-1, СИАЛ, Аргогель (исследования Л.Н. Рачковской, Н.П. Бгатовой, А.А. Смагина, В.В. Асташова, Т.А. Асташовой).

В арсенале предлагаемых методов – лазерная лимфостимуляция, лимфатический массаж, бальнеотерапия, термотерапия, фитотерапия. В качестве методов лимфопротекции используются энтеросорбция, фитосорбционная терапия с использованием оригинальных биологически активных добавок к пище, разработанных в Институте (работы В.Н. Горчакова и др.).

Лимфокорректирующим действием обладают разработанные М.С. Любарским с соавторами методы лимфотропной регионарной терапии – межклеточные лимфостимулирующие инъекции, препараты природного комплекса цитокинов.

Лимфология сегодня является интегративной медико-биологической наукой, включающей в себя три больших раздела – лимфангиологию (наука о лимфатической системе), лимфадено-

логию (наука о лимфоидной системе), интерстициологию (наука о рыхлой соединительной ткани). Заметим, что термин «лимфаденология» заимствован из трудов М. Фёльди, который под термином «лимфоаденология» понимает учение о лимфатических узлах [45]. Как видно, наша трактовка этого термина выглядит расширительной и адресуется всем лимфоидным структурам организма.

На сегодняшний день лимфология уже не может ограничиваться знаниями, которые представляют медико-биологические науки на уровне «ткань – орган – организм». Очевидно, что необходимо дальнейшее углубленное познание структур и связывающих их процессов внутри клетки и между клетками. Иначе говоря, в поле зрения лимфолога оказываются клеточная биология, генетика, протеомика. Соответственно, физиология и патология клетки, ее генетика и способности к межклеточным кооперациям в условиях нормы, в онтогенезе и патологии стали предметом научного интереса лимфологов.

В рамках этого интереса находится изучение про- и противовоспалительных цитокинов, вопросы регуляции лимфангиогенеза, в частности – проблемы фактора роста эндотелия лимфатических сосудов, а также функционального полиморфизма генов, определяющих нормальное или патологическое развитие элементов лимфатической, лимфоидной систем, системы соединительной ткани. Более того, анализ функций трех гомеостатических систем – лимфатической, лимфоидной и системы рыхлой соединительной ткани, обеспечивающих дренаж и детоксикацию внутренней среды организма, привел к пониманию их генеральной дренажно-детоксикационной функции в рамках функциональной протективной системы организма.

Из этих проблем вытекает возможность обоснования лечебных подходов к регуляции лимфангиогенеза, к преодолению лимфатических отеков, лимфовенозной патологии, к пониманию и, следовательно, к преодолению опухолевого роста.

Сегодня лимфология в ряду других медико-биологических наук стоит на пороге новых открытий, в том числе в области биопротезирования, нанотехнологий, использования стволовых клеток. Возможно, эти и другие новации, будучи разумно внедрены в лечебный процесс, приблизят человечество к преодолению многих грозных недугов – рака, инфаркта миокарда, инсульта, диабета, рассеянного склероза.

Отмечая существенные достижения современной лимфологии как синтетической (по определению В.В. Куприянова) интегративной

медико-биологической науки, нельзя не видеть проблем, которые остаются слабо проработанными либо на сегодняшний день вообще не решенными. Эти проблемы относятся как к пониманию фундаментальных основ лимфологии, так и к практическому их приложению.

Так, до сих пор не полностью открыт и осмыслен механизм образования тканевой жидкости, не определены отличия тканевой жидкости от периферической лимфы, если таковые вообще существуют.

Пути несосудистой тканевой микроциркуляции – важное звено лимфодренажного механизма, их архитектоника и органоспецифичность нуждаются в дальнейшем изучении. В значительной степени расплывчатое представление о «тканевых каналах» – их структуре и содержанием – требуют осмысления с применением будущих, более совершенных методов исследования.

На сегодняшний день трудно судить о том, насколько прелимфатики (по М. Фёльди) являются только прелимфатиками, а насколько – «превенетиками». Этот вопрос актуален, так как один и тот же тканевой бассейн служит источником как для лимфообразования, так и для плазмообразования в венах.

На данный момент существует только один маркер для определения различия интерстициального переноса в сторону корней лимфатического русла или в венозную систему. Он заключается в тезисе о том, что в кровеносное русло из ткани резорбируются кристаллоиды, а в лимфатическое – коллоиды и взвеси. Но существует ли морфологический субстрат, специализирующийся для реализации этих разных физико-химических феноменов, или такой структурной специализации не существует – этот вопрос пока даже не обсуждается.

Много вопросов остается в области клинической и профилактической лимфологии.

Во всем мире клинические лимфологи лечат только лимфедему и лечат только симптоматически. Я не имею в виду многочисленные виды вторичных лимфатических отеков. Я имею в виду генуинную лимфедему. Очевидно, прогресс в этом вопросе можно ожидать только при внедрении в практику новых технологий, которые будут опираться на знания, которых пока еще нет.

На наш взгляд, требует обсуждения кардинальный вопрос о предмете лимфологии. Он напрямую связан с будущим этой науки.

Современная лимфология претендует на исследование комплекса трех функционально связанных между собой гомеостатических систем: лимфатической, лимфоидной и интерстиция

(рыхлой соединительной ткани), но правомерно ли эту науку по-прежнему называть лимфологией? Очевидно, будущее даст ответ и на этот вопрос.

Ведь каждая из наук, ныне объединяемых под грифом «лимфология», имеет свой собственный предмет изучения: лимфатические сосуды, иммунокомпетентные клетки, соединительная ткань со своим структурным и функциональным своеобразием. Объединяет эти системы только одна «надсистемная» генеральная функция – обеспечение всех видов гомеостаза внутренней среды организма, иначе говоря – обеспечение его биологической безопасности. Соответственно, эту функциональную систему предложено было назвать протективной, а как должна называться наука, ее изучающая?

По какому пути пойдет и как будет называться интегративная медико-биологическая наука, изучающая протективную систему организма, покажет будущее.

Возможны разные сценарии, которые могут отражать всегда конкурирующие между собой интегративные и дезинтегративные тенденции в науке. Все будет зависеть от того, какие приоритеты будут лидировать в лимфологии будущего.

Эти и многие другие вопросы лимфологии еще ждут своего разрешения, и в этом процессе роль специализированного научного учреждения, каким является НИИКиЭЛ, на мой взгляд, достаточно велика.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бородин Ю.И.* Лимфология как интегративная медико-биологическая наука // Вестн. лимфол. 2009. (4). 6–9.

*Borodin Yu.I.* Lymphology as integrative medical-biological science // Vestnik limfologii. 2009. (4). 6–9.

2. *Бородин Ю.И.* Биография профессора К.В. Ромодановского // Проблемы лимфологии. Новосибирск, 1958. 1–2.

*Borodin Yu.I.* Professor K.V. Romodanovsky biography // Problems of lymphology. Novosibirsk, 1958. 1–2.

3. *Бородин Ю.И.* Памяти К.В. Ромодановского // Арх. АГЭ. 1969. (2). 124–125.

*Borodin Yu.I.* In memory of K.V. Romodanovsky. Archive AGE. 1969. (2). 124–125.

4. *Реминная К.Г., Ромодановский К.В.* Лимфатические связи небных миндалин и щитовидной железы с органами грудной полости // Вопросы экспериментальной морфологии лимфатической системы и соединительнотканного каркаса. Новосибирск, 1968. 48–55.

*Reminskaya G.K., Romodanovsky K.V.* Lymphatic connection between palatine tonsils, thyroid glands and intrathoracic organs // Problems of experimental morphology of lymphatic system and connective tissue carcass. Novosibirsk, 1968. 48–55.

5. *Минаева Н.А.* Связь субарахноидального пространства с лимфатическими сосудами, лимфатическими узлами и некоторыми органами грудной и брюшной полости // Вопросы экспериментальной морфологии лимфатической системы и соединительнотканного каркаса. Новосибирск, 1968. 62–65.

*Minaeva N.A.* Connection between subarachnoid cavity and lymphatic vessels, lymphatic nodes and some intrathoracic and abdominal cavity organs // Problems of experimental morphology of lymphatic system and connective tissue carcass. Novosibirsk, 1968. 62–65.

6. *Иванов Г.Ф., Ромодановский К.В.* Об анатомических связях подолочных пространств головного и спинного мозга с лимфатической системой // Арх. АГЭ. 1927. VI. (2). 217–228.

*Ivanov G.F., Romodanovsky K.V.* On anatomic connections between subshell cavities of cerebrospinal system and lymphatic system // Arch. AGE. 1927. VI. (2). 217–228.

7. *Dogiel A.* Die neven der Lymphgefasse // Arch. Micr. Anat. 1897. 49. 791.

8. *Kytmanov K.* Uber die nervenendigungen in den Lymphgefassen der Saugtiere // Anat. Anz. 1901. 19. 369–377.

9. *Иосифов Г.М.* Лимфатическая система человека // Изв. Том. ун-та. 1914. IX. 180 с.

*Iosifov G.M.* Human lymphatic system // Izv. Tom. univer. 1914. IX. 180 p.

10. *Жданов Д.А.* Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л., 1952. 335 с.

*Zhdanov D.A.* General anatomy and lymphatic system physiology. L., 1952. 335 p.

11. *Борейшо Г.К.* К анатомии лимфатических сосудов нижнего отдела пищевода и кардиальной части желудка // Сб. тр., посвященных А.Г. Савиных. Томск, 1948. 80–83.

*Boreisho N.K.* On anatomy of lymphatic vessels of lower gullet and cardiac orifice // Collected papers devoted to A.G. Savinykh. Tomsk, 1948. 80–83.

12. *Минин Н.П.* К вопросу о взаимосвязях поверхностных и глубоких лимфатических сосудов нижней конечности // Тр. ЛСГМИ. 1949. III. 134–140.

*Minin N.P.* On the problem of interconnection between surface and deep lymphatic vessels of lower limb // Proceedings of LSGMI. 1949. III. 134–140.

13. *Кунцевич В.В., Харзеев Э.К., Калачёв Г.А. и др.* Тонкая и толстая кишка в условиях коллатерального кровообращения // Функциональная

и прикладная анатомия венозной системы. Оренбург, 1968. 317–319.

*Kuntsevich V.V., Khorzeev E.K., Kalachev G.A. et al.* Small and large intestines under conditions of collateral circulation // Functional and applied anatomy of venous network. Orenburg, 1968. 317–319.

14. *Борейшо Г.К., Чернова В.А., Рыжов А.П.* Морфология нервного аппарата и сосудистой системы желудочно-кишечного тракта при лучевой болезни // Тез. докл. Междунар. конгресса по анатомии. 1970. 261–262.

*Boreisho G.K., Chernova V.A., Ryzhov A.P.* Morphology of nervous apparatus and vessel system of gastrointestinal tract at radiation sickness // International congress on anatomy. 1970. 261–262.

15. *Чернова В.А., Борейшо Г.К., Гурченко А.П.* Интраорганные сосуды желудка при хронической лучевой болезни // Вопросы радиобиологии биологического действия цитостатических препаратов при хронической лучевой болезни. Томск, 1970. 2. 157–160.

*Chernova V.A., Boreisho G.K., Gurchenok A.P.* Stomach intraorgan vessels at radiation sickness // Problems of radiological and biological effect of cytostatic preparations at chronic radiation sickness. Tomsk, 1970. 2. 157–160.

16. *Савельева Л.В.* Динамика цитологического состава лимфоидных органов при применении лечебной грязи // Проблемы лимфологии и экологии. Новосибирск, 1998. 243–244.

*Savel'eva L.V.* Dynamics of cytological composition of lymphoid organs at treatment with peloid // Problems of lymphology and ecology. Novosibirsk, 1998. 243–244.

17. *Савельева Л.В.* Структурно-клеточные изменения центральных и периферических лимфоидных органов при воздействии лечебной грязи // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2000. 255–257.

*Savel'eva L.V.* Structural-cellular changes in central and peripheral lymphoid organs under the treatment with peloid // Problems of experimental, clinical and preventive lymphology. Novosibirsk, 2000. 255–257.

18. *Флоренсов В.А.* Кровотворная функция лимфатических узлов в онтогенезе и эволюции позвоночных // Арх. АГЭ. 1966. (9). 48–60.

*Florensov V.A.* Hematopoietic function of lymphatic nodes in ontogenesis and evolution of vertebrates // Arkh. AGE. 1966. (9). 48–60.

19. *Чумаков В.Ю.* Лимфатическое русло сердца некоторых млекопитающих. Абакан, 1997. 315 с.

*Chumakov V.Yu.* Lymphatic channel of some mammals' heart. Abakan, 1997. 315 p.

20. Борисов А.В., Чумаков В.Ю., Гаряева Н.А., Гаряев П.А. Лимфангионы сердца. Абакан, 1999. 242 с.
- Borisov A.V., Chumakov V.Yu., Garyaeva N.A., Garyaeva P.A. Heart lymphangione. Abakan, 1999. 242 p.
21. Кузник Б.И., Мищенко В.П. Влияние адреналина на свертываемость крови и лимфы // Бюл. exper. биол. мед. 1971. 72. (11). 13–16.
- Kuznik B.I., Mishchenko V.P. Adrenaline influence on blood and lymph coagulability // Byul. exp. biol. med. 1971. 72. (11). 13–16.
22. Путалова И.Н. Регионарный лимфатический аппарат сердца при инфаркте миокарда и асептическом экзоперикардите : автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1995.
- Putalova I.N. Regional lymphatic apparatus of heart at infarction myocardium and aseptic exopericarditis: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Novosibirsk, 1995.
23. Путалова И.Н., Чекина А.В., Ильина А.В., Котенко С.А. Анатомические и клинические критерии эффективности лимфотропной терапии в комплексном лечении генерализованного парадонтита // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2002. 320–323.
- Putalova I.N., Chekina A.V., Il'ina A.V., Kotenko S.A. Anatomical and clinical criteria of effectiveness of lymphotropic therapy in complex treatment of generalized periodontitis // Problems of experimental, clinical and preventive lymphology. Novosibirsk, 2002. 320–323.
24. Путалова И.Н. Экспериментальный метод в изучении структурных и прикладных аспектов лимфатической системы // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2006. 276–278.
- Putalova I.N. Experimental method in study of structural and applied aspects of lymphatic system // Problems of experimental, clinical and preventive lymphology. Novosibirsk, 2006. 276–278.
25. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Бородин Ю.И., Якобсон Г.С. Лимфатическая система, стресс, метаболизм. Новосибирск, 1999. 193 с.
- Efremov A.V., Antonov A.P., Borodin Yu.I., Jakobson G.S. Lymphatic system, stress, metabolism. Novosibirsk, 1999. 193 p.
26. Ефремов А.В., Антонов А.Р., Начаров Ю.В. Лимфология экстремальных состояний. М., 2005. 117 с.
- Efremov A.V., Antonov A.P., Nacharov Yu.V. Lymphology of extremal states. M., 2005. 117 p.
27. Бородин Ю.И., Путьшев Л.В., Трясунов П.М. Экспериментальное исследование лимфатического русла. Новосибирск: Наука, 1976. 138 с.
- Borodin Yu.I., Pupyshov L.V., Tryasuchev P.M. Experimental investigation of lymphatic system pass. Novosibirsk: Nauka, 1976. 138 p.
28. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е., Бородин Ю.И. Микролимфология. М.: Медицина, 1983. 288 с.
- Kupriyanov V.V., Karagatov Ya.L., Vyrenkov Yu.E., Borodin Yu.I. Microlymphology. M.: Meditsyna, 1983. 288 p.
29. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. Новосибирск: Наука, 1986. 266 с.
- Borodin Yu.I., Grigor'ev V.N. Lymphatic node at circulation disorders. Novosibirsk: Nauka, 1986. 266 p.
30. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Эттинген Л.Г. и др. Функциональная анатомия лимфатического узла. Новосибирск: Наука, 1992. 257 с.
- Borodin Yu.I., Sapin M.P., Etingen L.G. et al. Functional anatomy of Lymphatic node. Novosibirsk: Nauka, 1992. 257 p.
31. Бородин Ю.И. Аппарат для перфузии лимфатических узлов // Бюл. exper. биол. мед. 1961. 51. (5). 124–125.
- Borodin Yu.I. A device for lymphatic nodes perfusion // Byul. eksp. biol. med. 1961. 51. (5). 124–125.
32. Бородин Ю.И., Зыков А.А., Головнев В.А., Астахов В.В. Биофлавоноиды, инфаркт миокарда, лимфатическая система. Новосибирск, 2007. 243 с.
- Borodin Yu.I., Zykov A.A., Golovnev V.A., Astashov V.V. Bioflavonoids, infarct myocardium, lymphatic system. Novosibirsk, 2007. 243 p.
33. Летыгин А.Ю., Автаева М.В., Савелов А.А. МР-томографическая визуализация лимфоаденопатий // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Новосибирск, 2006. 184–185.
- Letyagin A.Yu., Avtaeva M.V., Savelov A.A. MR-tomographic visualization of lymphadenopathy // Problems of experimental, clinical and preventive lymphology. Novosibirsk, 2006. 184–185.
34. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Очерки по клинической лимфологии. Новосибирск, 2001. 191 с.
- Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lyubarsky M.S. et al. Essays on clinical lymphology. Novosibirsk, 2001. 191 p.
35. Любарский М.С., Шевела А.И., Смагин А.А. Лимфедема конечностей. Новосибирск, 2001. 122 с.
- Lyubarsky M.S., Shevela A.I., Smagin A.A. Lymphedema of extremities. Novosibirsk, 2001. 122 p.
36. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Руководство по клинической лимфологии. М., 2010. 208 с.

*Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S., Morozov V.V.* Manual on clinical lymphology. M., 2010. 208 p.

37. *Наров Ю.Э., Любарский М.С., Коненков В.И., Морозов В.В.* Методы клинической лимфологии в онкологии. Новосибирск, 1997. 137 с.

*Narov Yu.E., Lyubarsky M.S., Konenkov V.I., Morozov V.V.* Methods of clinical lymphology applied to oncology. Novosibirsk, 1997. 137 p.

38. *Любарский М.С., Смагин А.А., Морозов В.В.* Схема тотальной многокомпонентной лимфодетоксикации организма // Патогенетические подходы к лимфокоррекции в клинике. Новосибирск, 1997. 137 с.

*Lyubarsky M.S., Smagin A.A., Morozov V.V.* Schema of total multicomponent lymphodetoxication of organism // Pathogenetic approaches to lymphocorrection in clinics. Novosibirsk, 1997. 137 p.

39. *Левин Ю.М.* Эндэкологическая реабилитация (ЭРЛ). М., 1996.

*Levin Yu.M.* Endo-ecological rehabilitation (ERL). M., 1996.

40. *Бородин Ю.И., Асташов В.В., Асташова Т.А., Старкова Е.В.* Программа оздоровительных мероприятий по лимфосаниции и детоксикации организма НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. Новосибирск, 2003. 30 с.

*Borodin Yu.I., Astashov V.V., Astashova T.A., Starkova E.V.* The program of recreation measures on lympho sanitation and organism detoxication in the Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS. Novosibirsk, 2003. 30 p.

41. *Бородин Ю.И.* Лимфология в Сибири: теория, клиника, профилактика // Бюл. СО РАМН. 1996. (2). 30–37.

*Borodin Yu.I.* Lymphology in Siberia: theory, practice and prophylactics // Byul. SO RAMN. 1996. (2). 30–37

42. *Бородин Ю.И.* О функциональном синергизме лимфатической, лимфоидной систем и системы рыхлой соединительной ткани // Морфол. ведомости. 2010. (3). 7–10.

*Borodin Yu.I.* About functional synergism of lymphatic, lymphoid systems and loose connective tissue system // Morf. vedomosti. 2010. (3). 7–10.

43. *Коненков В.И.* Защитные функции лимфатической системы // Хирургия, морфол., лимфол. 2007. 4. (7). 15–17.

*Konenkov V.I.* Protective functions of lymphatic system // Khirurgiai., morfol., limfol. 2007. 4. (7). 15–17.

44. *Бородин Ю.И.* Общие принципы санации организма воздействием на лимфатическую систему, лимфоидные органы и интерстиций // Руководство по клинической лимфологии. М., 2010. 13–15.

*Borodin Yu.I.* General principles of organism sanitation due to influence on lymphatic system, lymphatic organs and interstitial tissue // Manual on clinical lymphology. M., 2010. 13–15.

45. *Foldi M., Rubik S.* Lehrbuch der Lymphologie. Stuttgart; N. Y., 1989. 409 S.

## LYMPHOLOGY IN SIBERIA. PEOPLE AND PROBLEMS

### Yuri Ivanovich Borodin

*Institute for Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Three stages and two leading scientific centers — Tomsk and Novosibirsk can be noticeable in the history of lymphology in Siberia. At the first stage (the end of XIX – the first half of XX cc.) the Tomsk morphologists (A.S. Dogel, G.M. Iosifov, D.A. Zhdanov, and their followers) dominated due to obtaining the new data on lymphatic system structure and functions. The second Novosibirsk stage has been characterized by receiving the pioneer findings on lymphatic system participation in the realization of basic pathological processes in animals (investigations of K.V. Romanovsky, Yu.I. Borodin with collaborators — the second half of XX c.). The third stage (the end of XX – beginning of XXI cc.) has been connected with the establishment of the Novosibirsk Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology (directors: Yu.I. Borodin, V.I. Konenkov) in Siberian Branch of RAMS. For the first time the medico-biologists and clinicians of diverse profiles gathered together under the certain institute's roof. This has made it possible to shift from the experimental lymphology to clinical, preventive, and environmental lymphology with the implementation of different kinds of lymphotropic therapy, sorbent, and cellular technologies into scientific investigations and medical practice. It has allowed to propose the lymphosantiation conception on the basis of drainage-disintoxication function of the triple synergistic homeostatic systems responsible for organism protective structure.

**Key words:** lymphology, lymphosantiation, lymphodetoxication, protective system.

*Borodin Yu.I. – professor, academician of RAMS, chief researcher, e-mail: Lympha@soramn.ru*