

УДК: 612.821: 612.822.3

## УЧАСТИЕ ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОБОРОНИТЕЛЬНОМ РЕФЛЕКСЕ СЕРДЦА У ЧЕЛОВЕКА

Любомир Иванович АФТАНАС, Иван Викторович БРАК,  
Наталья Владимировна РЕВА, Сергей Валентинович ПАВЛОВ

ФГБУ НИИ физиологии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Цель работы. Оборонительный рефлекс сердца (ОРС) характеризуется динамическим профилем специфических изменений артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на интенсивный безусловный аверсивный раздражитель и отражает активацию оборонительной мотивационной системы и программ оборонительного копинга. Цель работы – в условиях активации оборонительной мотивационной системы в модели ОРС по данным анализа динамики кардиоваскулярной реактивности и сопутствующей осцилляторной активности различных областей коры головного мозга оценить роль осцилляторных систем мозга в формировании индивидуальной кардиоваскулярной стресс-реактивности. Материал и методы. У здоровых испытуемых ( $n = 39$ ) регистрировали 64-канальную ЭЭГ одновременно с гемодинамическими (поударно, «beat-by-beat») и нейровегетативными показателями во время индукции трех последовательных ОРС. На основании отсутствия/наличия длиннотентного увеличения систолического АД были сформированы группы испытуемых с низкой и высокой реактивностью. Осцилляторную динамику оценивали с помощью технологии вызванной синхронизации/десинхронизации ЭЭГ в различных частотных диапазонах. Результаты. Впервые выявлены значимые сопряжения тета-2-мощности (6–8 Гц) в переднецентральной коре с показателями короткотентной реактивности ЧСС, ударного объема (УО) и АД. По данным анализа альфа-2-активности ЭЭГ установлено, что длиннотентное повышение АД и удержание его на повышенных значениях у высокорективных испытуемых характеризуется отсутствием фазы вызванной альфа-2-синхронизации (10–12 Гц) в переднецентральной коре обоих полушарий мозга во второй половине ОРС. Заключение. Высоочастотные тета- и альфа-осцилляторы ЭЭГ дифференцированно вовлекаются в процессы кардиоваскулярной стресс-реактивности: в центральные механизмы масштабирования (тета-2) и нисходящего («top-down») тормозного контроля (альфа-2) коротко- и длиннотентной реактивности АД, ЧСС и УО в ОРС.

**Ключевые слова:** осцилляторная активность мозга, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), Fm-тета-осцилляции (6–8 Гц), высоочастотные альфа-осцилляции (10–12 Гц), связанная с событиями ЭЭГ, эмоции, оборонительная мотивационная система, система борьбы-бегства, оборонительный рефлекс сердца (ОРС), кардиоваскулярная реактивность, артериальная гипертензия, психофизиология.

Стресс-реактивность АД является, пожалуй, одной из центральных мер в кардиоваскулярной психофизиологии [25]. Реакции в виде сильных подъемов АД на аверсивный раздражитель происходят в результате системных изменений активности симпатического и парасимпатического звеньев нервной системы, изменяющих, среди прочих гемодинамических показателей, сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов. Это способствует шунтирова-

нию крови из внутренних органов к большим мышечным группам для обеспечения метаболической поддержки адаптивного поведения (например, реакций «борьба-бегство») [25, 30]. Однако в условиях частых повторов со временем физиологические траты усиливаются, поэтому чрезмерная кардиоваскулярная реактивность на острые стрессоры ускоряет неадаптивный «износ» («wear-and-tear») мозга и соматических систем, подрывая устойчивость к стрессу

*Афтанас Л.И.* – д.м.н., проф., академик РАМН, зав. лабораторией психофизиологии, e-mail: l.aftanas@physiol.ru

*Брак И.В.* – научный сотрудник лаборатории психофизиологии, e-mail: brack@physiol.ru

*Рева Н.В.* – старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии, e-mail: n.v.reva@physiol.ru

*Павлов С.В.* – старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии, e-mail: pavlov@physiol.ru

и здоровье [25]. Вопрос о вкладе вызванных стрессором чрезмерных по амплитуде и/или длительности подъемов АД в риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) и ИБС активно обсуждается в литературе. По данным эпидемиологических исследований и клинических наблюдений, индивидуальная склонность к чрезмерным реакциям АД, превышающим запросы эмоции или стрессора, предсказывает ускоренное развитие атеросклероза, развитие АГ и других предшественников ИБС, а также вероятность возникновения инфарктов миокарда и мозговых инсультов [4, 12].

В традиционных подходах к изучению стресс-реактивности и риска возникновения АГ и ИБС главное внимание акцентируется на периферических индикаторах реактивности (изменения АД, вариабельности ритма сердца и пр.) и их ассоциациях с будущими заболеваниями. Однако нейробиологические механизмы взаимодействий в системе «мозг – тело», сопрягающие обработку острых стрессоров в ЦНС с периферическими проявлениями сердечно-сосудистых реакций и связанные с риском развития ИБС, до настоящего времени остаются в большей степени не изученными [17, 18, 23]. Между тем сведения о механизмах нейровисцеральной интеграции и их нарушениях необходимы для развития ориентированных на функции мозга стратегий стратификации риска возникновения, профилактики и терапии АГ и ИБС [23, 25].

Новое направление в решении данной проблемы – анализ сопряжения активности мотивационных систем мозга – аверсивной/оборонительной и положительного подкрепления, инициирующих каскады когнитивных, эмоциональных, висцеральных и моторных реакций, с центральными механизмами регуляции сердечно-сосудистой реактивности [19]. Сердечно-сосудистая система является одним из ведущих эффекторов мотивационной активности, а характер облигатных «подстроек» гемодинамики к выбранным программам адаптивного поведения определяется работой механизмов нейровисцеральной интеграции, эффективность которых варьирует в широком диапазоне в норме и нарушается при АГ и ИБС [44].

Страх и тревога являются важнейшими эмоциональными состояниями, способствующими выживанию. Эти эмоции, вызванные сигналами угрозы, неразрывно связаны с активностью аверсивной/оборонительной мотивационной системы, которая с помощью реакций бездвигательности или активной обороны готовит организм к конфронтации с угрозой [19]. Оценка реактивности данной системы основывается на пси-

хофизиологическом тесте сердечно-сосудистой реактивности, в котором предъявление неожиданного или болевого электрического раздражителя вызывает специфические комплексы гемодинамических изменений (прежде всего ритма сердца и артериального давления), именуемые как «оборонительный рефлекс сердца» («cardiac defense response») [1, 47].

Вызванные аверсивным раздражителем специфические изменения сердечно-сосудистой реактивности в оборонительном рефлексе сердца (ОРС) ограничены интервалом 0–90 с и, по отношению к исходному уровню, включают коротко- и длиннотентный комплексы ускорения/замедления ЧСС. Выраженная индивидуальная вариабельность, отражающаяся главным образом в наличии или отсутствии комплекса длиннотентного увеличения ЧСС и/или АД, является одной из наиболее ярких особенностей этой оборонительной реакции [1, 47]. Феномен длиннотентного увеличения ЧСС и/или АД представляет потенциальный клинический интерес, поскольку служит индикатором повышенной активности центральных механизмов сердечно-сосудистой реактивности, связанных с активацией аверсивной мотивационной системы, сопутствующей мобилизацией ресурсов и программ оборонительного coping [1, 47]. В свою очередь, устойчивая во времени повышенная активация мотивационной оборонительной системы у здоровых людей может служить «эффективным» патогенетическим механизмом повышения и удержания АД на уровне аномальных значений с последующим развитием АГ и ИБС [2, 5, 29, 40]. А в клинике АГ гиперактивность аверсивной мотивационной системы может лежать в основе резистентных форм заболевания, в том числе с неблагоприятной суточной динамикой АД («non-dipper», «riser»).

В связи с изложенным выше целью работы явился психофизиологический анализ участия осцилляторных систем мозга в механизмах индивидуальной вариабельности сердечно-сосудистой стресс-реактивности у здоровых в условиях оборонительного реагирования. Были сформулированы следующие задачи: 1) в модели ОРС провести анализ особенностей вовлечения осцилляторных систем мозга в механизмы центрального контроля низкой и высокой сердечно-сосудистой стресс-реактивности; 2) установить характер динамического сопряжения активности осцилляторных систем мозга и сердечно-сосудистой стресс-реактивности у низко- и высокореактивных индивидов (т. е. с наличием

и отсутствием длиннолатентного комплекса увеличения ЧСС/АД).

Как и в недавней нашей работе [2], в качестве индикатора мозговой активности исследовали осцилляторную активность ЭЭГ, которая адекватно отражает вовлечение мозговых специализированных систем в механизмы когнитивно-эмоциональной активации и нейровисцеральной интеграции [3]. Сопутствующую кардиоваскулярную реактивность изучали по данным непрерывной регистрации «поударных» значений АД и других гемодинамических показателей с помощью технологии Finapres®.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 39 здоровых добровольцев (все мужчины и правши) с нормальными показателями офисного артериального давления. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании, на проведение которого было получено разрешение этического комитета НИИ физиологии СО РАМН.

С помощью опросников у каждого испытуемого оценивались уровни личностной тревожности (STAI, опросник Спилбергера), депрессивности (BDI), алекситимии (TAS-26, Торонтская Шкала Алекситимии), агрессивности (STAXI, опросник Спилбергера), экстраверсии, нейротизма, психотизма, социальной желательности (EPQ), преобладания положительных или отрицательных эмоций (PANAS-trait), а также активности систем активации и торможения поведения (BIS-BAS, опросник Карвера и Уйта).

ОРС вызывали с помощью предъявления трех последовательных интенсивных звуковых стимулов (белый шум 115 дБ SPL, длительность 1000 мс, мгновенное нарастание и падение фронтов) с фиксированным межстимульным интервалом 110 с. ЭЭГ (62 канала, полоса пропускания 0,3–120,0 Гц, 6 дБ,  $\geq 12$  дБ/октаву, частота дискретизации 1000 Гц) регистрировали монополярно с помощью программы BrainProduct Acquisition 1.1 и многоканального усилителя QuickAmp (BrainProducts GmbH, Германия) и модифицированной 64-канальной шапочки со встроенными Ag/AgCl электродами (QuikCap, NeuroSoft Inc., США). Референтный электрод располагался на кончике носа, заземляющий – в центре лба. Поддерживалось сопротивление  $\leq 5$  кОм. Для контроля глазодвигательных артефактов регистрировались вертикальная и горизонтальная электроокулограммы. Под визуальным контролем и с помощью метода анализа независимых компонент проводилась коррекция

глазодвигательных, миографических и других артефактов. Для состояния покоя с открытыми и закрытыми глазами, референтного (предстимульного) периода и четырех последовательных временных интервалов постстимульного периода (1,5–20, 20–50, 50–70, 70–95 с) были получены спектры мощности. Показатели активности постстимульной ЭЭГ были преобразованы в значения вызванной десинхронизации/синхронизации ЭЭГ (ВД/ВС), рассчитанной как разность мощностей в постстимульном и референтном интервалах, выраженная в процентах к мощности в референтном интервале. Анализ ЭЭГ, сопутствующей вызываемым ОРС, проводили в 9 частотных диапазонах: дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц), альфа-1 (8–10 Гц), альфа-2 (10–12 Гц), альфа-3 (12–14 Гц), бета-1 (14–20 Гц), бета-2 (20–30 Гц) и гамма (30–45 Гц). Показатели ВД/ВС для отдельных отведений усредняли в пределах 24 топографических зон, формирующих 3 фактора – Каудальность (КАУД 6: лобные – F, лобно-центральные – FC, центральные – C, центрально-теменные – CP, теменные – P, теменно-затылочные – PO), Сагиттальность (САГ 2: Медиальные, Латеральные), Полушарие (ПШ 2: Левое полушарие, Правое полушарие) (табл. 1).

Кожно-гальваническую реакцию (КГР) регистрировали согласно ранее описанной технологии [2].

Синхронно с ЭЭГ непрерывную регистрацию АД осуществляли способом Penaz («volume-clump») при помощи монитора Finometer™ (Finapres Medical System BV, Нидерланды) и наложенной микроманжеты на среднем пальце левой руки обследуемого (Finometer™, Finapres Medical System BV). Поударные («beat-by-beat») значения гемодинамических показателей определяли off-line с помощью пакета лицензионных алгоритмов Beatscope 1.1 (Finapres Medical System BV). Рассчитывались следующие показатели: ЧСС, систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Предварительный анализ индивидуальных профилей реакций АД в ответ на 1-й стимул обнаружил высокую вариабельность в позднем интервале (40–80 с). По показателям систолического АД в этом интервале все испытуемые ( $n = 39$ ) были разделены на 3 процентильные группы: индивиды, попадающие в 1-й и 2-й процентиля распределения, были объединены в группу низкой реактивности АД (НРАД,  $n = 26$ , средний подъем АД ( $M$ ) 4,19 мм рт. ст., стандартное отклонение ( $SD$ ) 3,99 мм рт. ст.); груп-

Таблица 1

Топография 24 электродных кластеров, сформированных из одиночных электродных отведений в латеральной и медиальной коре левого и правого полушарий головного мозга

Зона коры			Левое полушарие	Правое полушарие
Латеральная		F	AF7, F7, F5	F6, F8, AF8
		FC	FT7, FC5	FC6, FT8
		C	T7, C5	C6, T8
		CP	TP7, CP5	CP6, TP8
		P	P7, P5	P6, P8
		PO	PO7, O1	O2, PO8
Медиальная		F	F3, F1	F2, F4
		FC	FC3, FC1	FC2, FC4
		C	C3, C1	C2, C4
		CP	CP3, CP1	CP2, CP4
		P	P3, P1	P2, P4
		PO	PO5, PO3	PO4, PO6

пу высокой реактивности АД (ВРАД,  $n = 13$ ,  $M = 15,89$  мм рт. ст.,  $SD = 4,00$  мм рт. ст.) составили индивиды из 3-го перцентиля.

Статистический анализ проводили с помощью многофакторного дисперсионного анализа, при необходимости значения уровней статистической достоверности корригировали с помощью поправок Гринхауза–Гейссера. Апостериорный анализ выполняли с помощью теста Тьюки и плановых сравнений, анализ сопряжения показателей осцилляторной и кардиоваскулярной активности – с использованием линейной корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные антропометрические, физиологические и психометрические характеристики в группах НРАД и ВРАД представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, по показателям возраста, индекса массы тела и офисного АД группы не различались. На личностном уровне группы различались только по одному из исследованных показателей – у лиц группы ВРАД обнаружена повышенная готовность к генерации гнева. Показатели гемодинамики и КГР, зарегистрированные в состоянии контролируемого покоя, также были сходными у лиц обеих групп.

**ОРС: динамика кардиоваскулярной реактивности и КГР.** Результаты 2-факторного дисперсионного анализа с факторами Группа (ГР 2: НРАД, ВРАД)  $\times$  ОРС (ОРС 3: № 1, № 2 и № 3) для гемодинамических показателей и КГР в пред- и постстимульные периоды трех последовательных ОРС представлены в табл. 3.

У лиц группы ВРАД в предстимульный период (–15...0 с) ожидания неизбежного аверсивного раздражителя ОРС № 1 АД достоверно ниже, чем у людей с НРАД. В последующих ОРС (№ 2 и № 3) прессорные эффекты достоверно усиливаются в обеих группах, но прирост АД у ВРАД значимо больше. Кроме того, высокорективные индивиды, в отличие от низкорективных, демонстрируют достоверное увеличение УО и СВ в ОРС № 2 и № 3, а амплитуды КГР – в ОРС № 3.

В постстимульные периоды по большинству исследуемых показателей лица группы ВРАД характеризуются достоверно большей кардиоваскулярной реактивностью. Абсолютные максимумы первого подъема (интервал 0–10 с) АД, ЧСС (ОРС № 1 и № 2), СВ (ОРС № 1 и № 2), а также длиннотентные максимумы ЧСС, УО и СВ (интервал 10–40 с) у них оказались достоверно больше, чем у людей с НРАД. Такая же закономерность наблюдается и в фазу длиннотентной реактивности (40–80 с) – для усредненных показателей второго подъема АД (ОРС № 1 и № 3), УО и СВ (ОРС № 1). О повышенной нейровегетативной реактивности ВРАД свидетельствует динамика КГР, сопутствующей ОРС: в интервалах 0–10 с и 10–40 с амплитуда КГР у лиц группы ВРАД достоверно выше.

В целом для большинства исследованных показателей у всех индивидов наблюдается угашение повторно вызываемых ОРС – в ОРС № 3 коротко- и длиннотентные индикаторы кардиоваскулярной реактивности были достоверно меньше, чем в ОРС № 1 (см. табл. 3, фактор ОРС).

Таблица 2

Антропометрические и психометрические показатели испытуемых в группах НРАД и ВРАД, M (SD)

Показатель		НРАД (n = 26)	ВРАД (n = 13)	p
САД, мм рт. ст. (офис)		127,3 (9,78)	125,7 (14,27)	0,675
ДАД, мм рт. ст. (офис)		78,3 (8,88)	74,8 (9,51)	0,269
Возраст, лет		26,4 (7,8)	23,7 (4,01)	0,252
Индекс массы тела		23,6 (4,1)	23,9 (4,49)	0,814
Ситуативная тревожность	STAI	37,24 (8,93)	39,46 (8,77)	0,469
Личностная тревожность		40,40 (6,92)	43,15 (7,02)	0,254
Ситуативная гневливость	STAXI	0,88 (1,27)	1,23 (2,31)	0,548
Личностная гневливость, темперамент		8,32 (4,36)	10,92 (4,97)	0,105
Личностная гневливость, реакции гнева		5,44 (3,19)	8,00 (3,63)	0,031
Гнев, направленный на себя («anger IN»)		6,88 (3,56)	8,23 (4,19)	0,303
Гнев, направленный вовне («anger OUT»)		6,44 (3,31)	7,62 (3,86)	0,333
Контроль гнева		15,12 (4,12)	14,76 (3,56)	0,796
Система торможения поведения	BIS-BAS	15,20 (2,43)	15,69 (1,89)	0,529
Система активации поведения		24,52 (4,07)	25,69 (2,98)	0,364
Алекситимия		62,60 (9,42)	57,84 (7,89)	0,128

Примечание. p – достоверность различий между группами (t-критерий Стьюдента для независимых выборок).

**ОРС: динамика осцилляторной активности ЭЭГ.** По данным фоновой ЭЭГ, достоверные различия между низко- и высокорективными индивидами не установлены.

Анализ осцилляторной активности в предстимульных интервалах повторно вызываемых ОРС проводили в 9 частотных диапазонах, сравнивая ответы в ОРС № 1 и ОРС № 3 с помощью 5-факторного дисперсионного анализа с факторами ГР (2) × ОРС (2: № 1, № 3) × ПШ (2) × САГ (2) × КАУД (6). При этом были обнаружены межгрупповые различия в тета-2-диапазоне: если в предстимульный период ОРС № 1 ожидание аверсивного сигнала у лиц групп НРАД и ВРАД сопровождалось сходным топографическим распределением тета-2 мощности, то в ОРС № 3 у высокорективных людей изменяется градиент распределения – относительный прирост мощности в лобной и лобно-центральной коре сочетается с ее снижением в теменной (ГР × ОРС × КАУД (F(5, 185) = 10,73; p < 0,001)). Это подтверждается взаимодействием факторов ГР × КАУД (F(5, 185) = 5,15; p < 0,010) в ОРС № 3 в частном дисперсионном анализе.

Анализ реакций ВД/ВС ЭЭГ в постстимульных интервалах повторно вызываемых ОРС проводили в 9 частотных диапазонах, сравнивая

ответы в ОРС № 1 и ОРС № 3 с помощью 6-факторного дисперсионного анализа с факторами ГР (2) × ОРС (2: № 1, № 3) × ПШ (2) × САГ (2) × КАУД (6) × ВРЕМЯ (4: 1,5–20, 20–50, 50–70, 70–95 с). Среди всех исследованных диапазонов ЭЭГ специфические особенности осцилляторной динамики, связанные с вариабельностью длиннolatентной реактивности АД, были выявлены в тета-2- и альфа-2-полосах. В тета-2-диапазоне обнаружено взаимодействие ГР × ОРС × КАУД (F(5, 185) = 14,04; p < 0,001), которое свидетельствует об усилении тета-2-мощности у лиц с ВРАД в лобной и лобно-центральной коре во время ОРС № 1. Эффект также подтверждается взаимодействием факторов ГР × КАУД (F(5, 185) = 8,64; p < 0,001) в раздельном дисперсионном анализе для ОРС № 1.

В альфа-2-диапазоне обнаружены взаимодействия ГР × ОРС × САГИТ (F(1, 37) = 4,64; p < 0,038), ГР × ОРС × САГИТ × ВРЕМЯ (F(3, 111) = 4,48; p < 0,014) и ГР × ОРС × САГИТ × ВРЕМЯ × КАУД (F(15, 555) = 3,04; p < 0,018) (рис. 1, 2). Анализ этих средних взаимодействий свидетельствует о том, что различия в динамике ВД/ВС ЭЭГ между низко- и высокорективными индивидами оказались зависимыми от порядкового номера и фазы рефлекса, а также от топо-

Таблица 3

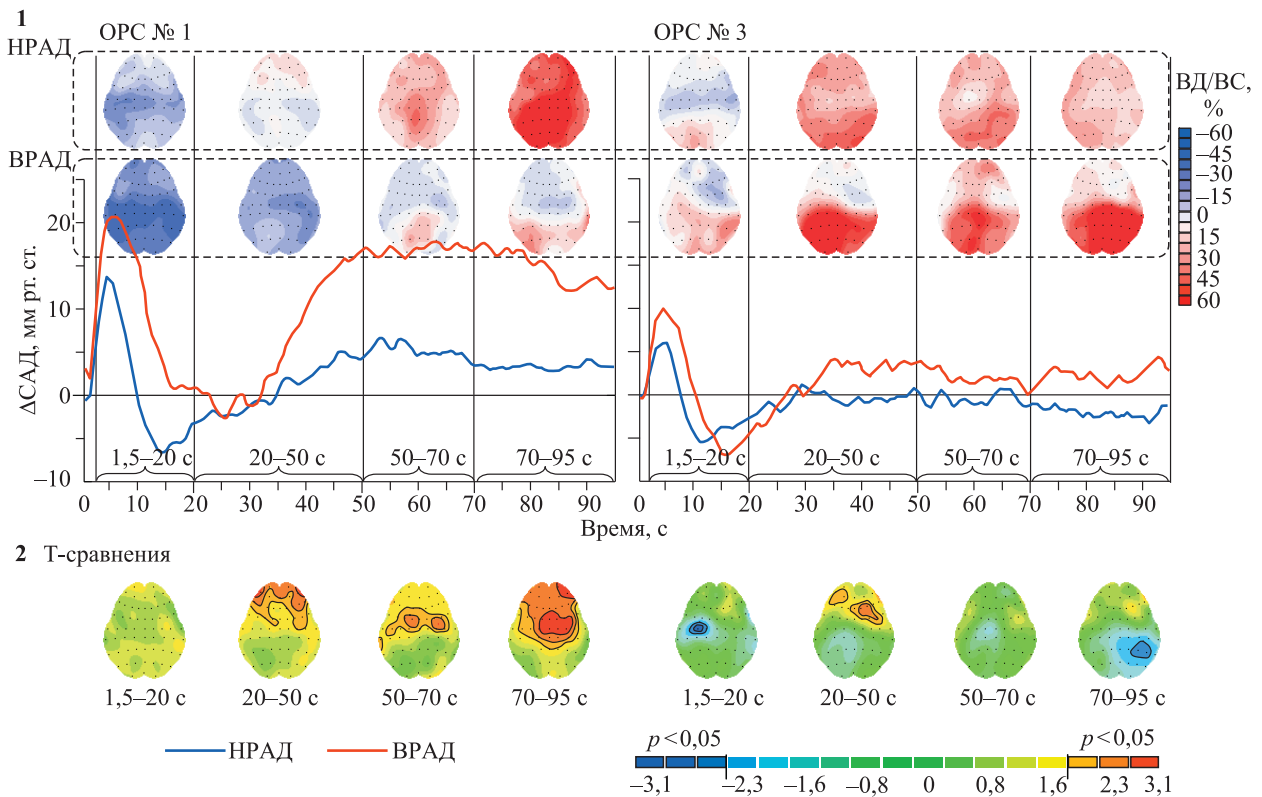
Результаты 2-факторного дисперсионного анализа гемодинамических показателей и КГР в предстимульном (–15...0 с) и постстимульных (0–10, 10–40 и 40–80 с) интервалах ОРС у испытуемых

Показатель		df	–15–0 с		0–10 с		10–40 с		40–80 с	
			F	p	F	p	F	p	F	p
САД	ГР	1, 37	н. д.		13,53	0,001	н. д.		32,82	0,000
	СТ	2, 74	45,05	0,000	29,49	0,000	3,70	0,043	73,92	0,000
	ГР × СТ	2, 74	15,78	0,000	н. д.		н. д.		27,07	0,000
ДАД	ГР	1, 37	н. д.		16,84	0,000	н. д.		7,43	0,010
	СТ	2, 74	14,76	0,000	33,55	0,000	20,52	0,000	7,34	0,001
	ГР × СТ	2, 74	4,04	0,026	н. д.		н. д.		5,07	0,009
СрАД	ГР	1, 37	н. д.		9,09	0,005	н. д.		11,37	0,002
	СТ	2, 74	19,08	0,000	17,37	0,000	15,39	0,000	20,42	0,000
	ГР × СТ	2, 74	5,30	0,008	н. д.		н. д.		8,75	0,000
ЧСС	ГР	1, 37	н. д.		8,29	0,007	5,30	0,027	н. д.	
	СТ	2, 74	н. д.		21,59	0,000	15,19	0,000	н. д.	
	ГР × СТ	2, 74	н. д.		4,61	0,014	7,06	0,002	н. д.	
УО	ГР	1, 37	н. д.		н. д.		12,70	0,001	28,52	0,000
	СТ	2, 74	27,96	0,000	н. д.		47,24	0,000	60,17	0,000
	ГР × СТ	2, 74	11,87	0,000	3,40	0,042	7,31	0,002	12,40	0,000
СВ	ГР	1, 37	н. д.		11,26	0,002	8,01	0,007	7,26	0,011
	СТ	2, 74	7,46	0,001	12,57	0,000	50,15	0,000	20,30	0,000
	ГР × СТ	2, 74	4,99	0,010	4,09	0,023	14,10	0,000	5,54	0,014
ОПСС	ГР	1, 37	н. д.		н. д.		н. д.		н. д.	
	СТ	2, 74	н. д.		0,62	0,000	33,62	0,000	6,55	0,004
	ГР × СТ	2, 74	н. д.		н. д.		н. д.		н. д.	
КГР n	ГР	1, 37	н. д.		н. д.		н. д.		н. д.	
	СТ	2, 74	9,28	0,000	4,75	0,017	10,77	0,000	3,57	0,036
	ГР × СТ	2, 74	н. д.		н. д.		н. д.		н. д.	
КГР А	ГР	1, 37	н. д.		н. д.		н. д.		н. д.	
	СТ	2, 74	9,89	0,000	5,11	0,015	6,04	0,004	н. д.	
	ГР × СТ	2, 74	6,08	0,005	4,39	0,026	3,80	0,028	н. д.	

Примечание. Факторы Группа (ГР 2: НРАД, ВРАД), ОРС (3: № 1, № 2 и № 3) и их взаимодействие (ГР × ОРС); F – критерий Фишера; p – достоверность различий; df – число степеней свободы; н. д. – эффекты не достоверны.

графического распределения вызванной осцилляторной активности. Статистические различия между группами были наиболее надежными и убедительными в ОРС № 1, а в ОРС № 3, в связи с развивающимся угашением, сглаживались. В целом, в ОРС № 1 ЭЭГ в группе НРАД характеризовалась проявлениями вызванной синхронизации, а в группе ВРАД – вызванной десинхронизации ЭЭГ (ГР: F(1, 37) = 4,39; p < 0,043). Взаимодействия (ГР × ВРЕМЯ × САГИТ: F(3, 111) = 4,32; p < 0,018; ГР × ВРЕМЯ × КАУД × САГИТ: F(15, 555) = 2,76; p < 0,037) указывают на значимые различия в динамике осциллятор-

ной активности между группами в определенных областях коры головного мозга. С точки зрения динамики в коротколатентной фазе (1,5–20 с) ОРС № 1 обе группы обнаруживали ВД ЭЭГ. В длиннолатентной фазе у лиц с НРАД развивалась ВС, а у людей с ВРАД мощность возвращалась к предстимульному уровню. Топографические различия в динамике оказались статистически значимыми в следующих отделах коры левого и правого полушарий мозга: в интервале 20–50 с – в лобных отделах латеральной коры; в интервале 50–70 с – в лобно-центральных и центральных зонах медиальной



**Рис 1.** Динамика распределения мощности ЭЭГ (ВД/ВС) в альфа-2-диапазоне (1) и статистических различий ее изменений между группами НРАД и ВРАД (2) в постстимульных интервалах OPC № 1 и № 3 (1,5–20, 20–50, 50–70 и 70–95 с) в ассоциации с групповой динамикой реактивности САД. Черными линиями выделены области статистически достоверных различий при  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента)

и латеральной коры; в интервале 70–95 с – в лобных, лобно-центральных, центральных и центрально-теменных областях медиальной коры и в лобных и лобно-центральных зонах латеральной коры (все плановые сравнения при  $p < 0,05$ ). При сравнении OPC № 1 и OPC № 3 в длиннотентные фазы последнего рефлекса у индивидов с НРАД наблюдается ослабление альфа-2-ВС, а у высокорективных – напротив, усиление. Согласно внутригрупповому дисперсионному анализу, у лиц группы НРАД (OPC × ВРЕМЯ:  $F(3, 75) = 6,27$ ;  $p < 0,004$ ; OPC × ВРЕМЯ × САГИТ:  $F(3, 75) = 4,22$ ;  $p < 0,0255$ ) возникающая в коротколатентную фазу первого рефлекса ВД плавно трансформируется в ВС в его длиннотентную фазу, а в третьем рефлексе магнитуда этих изменений мощности значимо уменьшается (множественные сравнения при  $p < 0,05$ ). В то же время у высокорективных людей наблюдается тенденция к усилению ВС в OPC № 3 при сравнении с OPC № 1. Согласно частному ANOVA значений ВС/ВД, усредненных по времени и топографии, у ВРАД OPC № 1 в целом характеризуется явлениями ВД, а OPC № 3 – ВС (OPC:  $F(1, 12) = 5,19$ ;  $p < 0,042$ ).

В результате корреляционного анализа только в первом из вызванных OPC установлены значимые сопряжения индикаторов кардиоваскулярной реактивности с осцилляторами сопутствующей ЭЭГ – в тета-2- (6–8 Гц) и альфа-2-диапазонах (10–12 Гц).

В фазу коротколатентных кардиоваскулярных изменений в интервале ЭЭГ 1,5–50 с величина вызванной тета-2-синхронизации в переднецентральной коре положительно коррелирует с реактивностью коротколатентных максимумов ЧСС и СВ, причем сила сопряжений и количество вовлекаемых отведений в переднецентральной коре увеличивается от начала интервала к его окончанию (рис. 3). В этом же интервале ЭЭГ тета-2-ВС отрицательно коррелировала с максимумами коротколатентного снижения АД (САД – в центрально-теменной, ДАД – в лобно-центральной коре) (см. рис. 3). Во второй половине OPC для интервала ЭЭГ 50–70 с топография сопряжений тета-2-ВС с усредненными внутри этого интервала показателями реактивности ЧСС и СВ расширялась до центральных и центрально-теменных областей коры обоих полушарий (см. рис. 3). Представ-

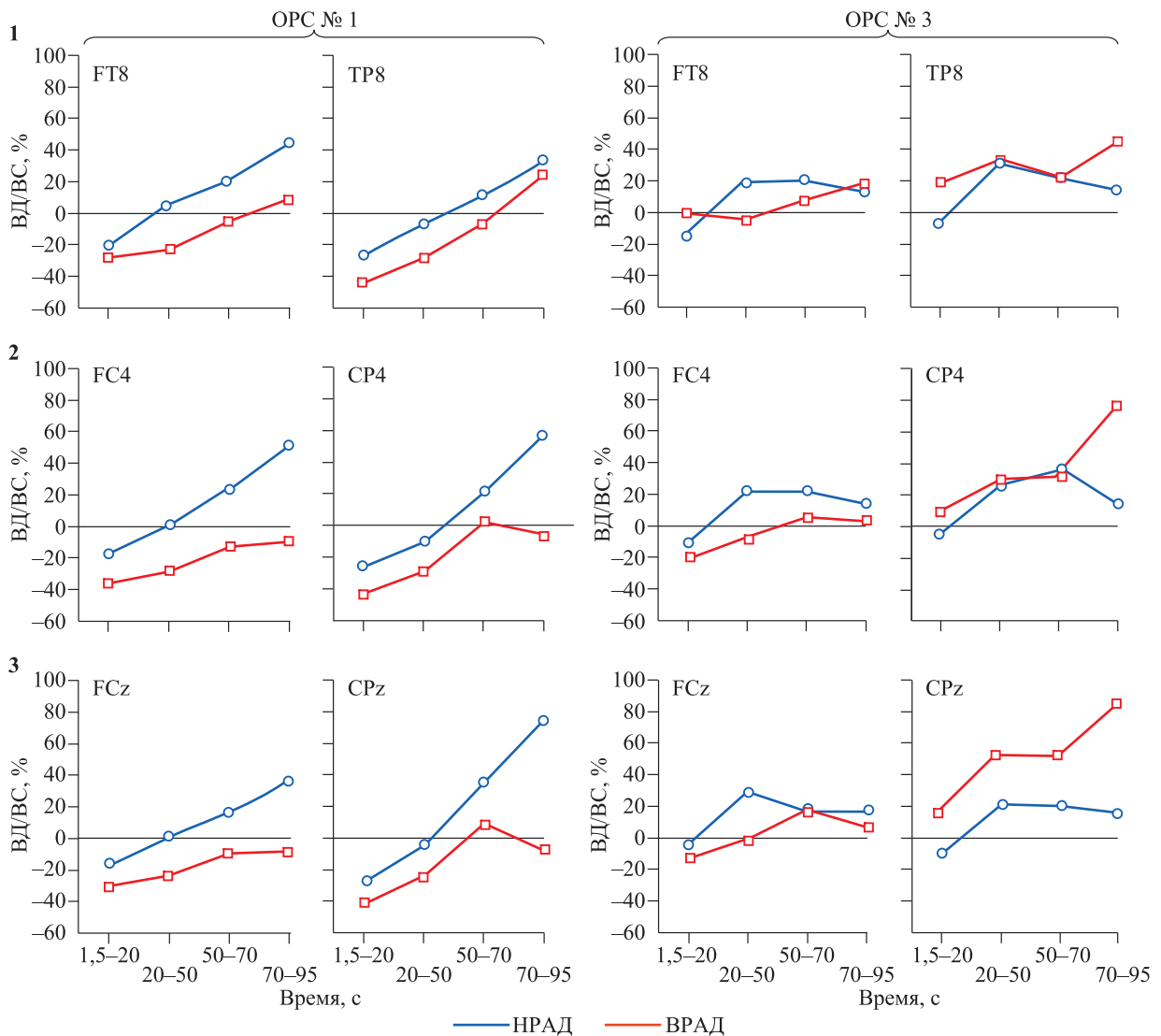


Рис 2. Динамика ВД/ВС ЭЭГ в альфа-2-диапазоне в латеральных (1), медиальных (2) и срединных (3) областях коры в ответ на S1 и S3 у НРАД и ВРАД

ляют также интерес положительные корреляции тета-2-ВС со временем достижения максимумов коротколатентного снижения АД, установленные для следующих интервалов ЭЭГ: 1,5–10 с – в лобных, лобно-центральных и медиальных областях коры билатерально; 30–50 с – в лобно-центральной коре преимущественно правого полушария; 50–70 с – в медиальных центрально-теменных отведениях преимущественно левого полушария (см. рис. 3).

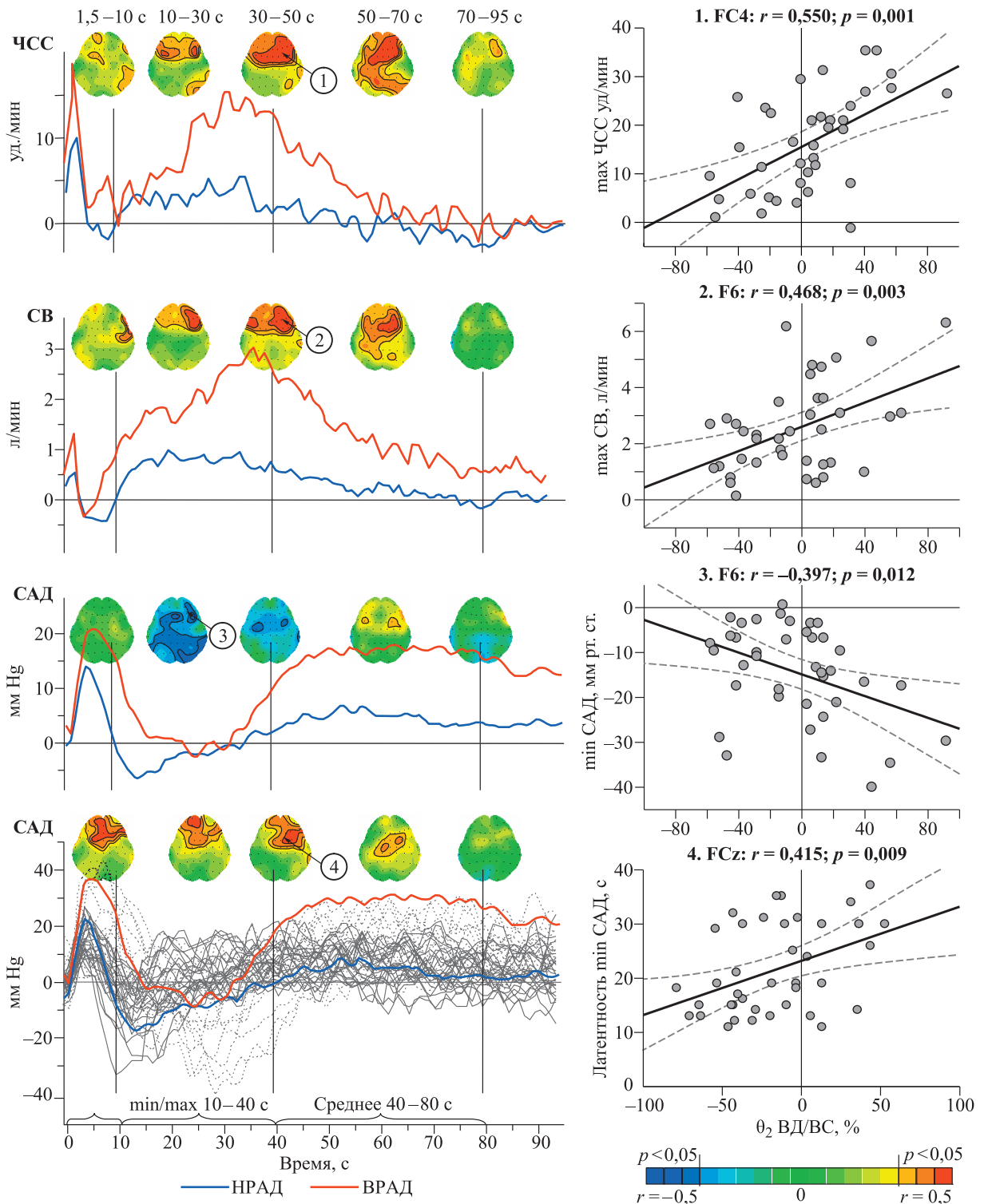
Альфа-2-осцилляторная активность достоверно сопрягалась только с двумя индикаторами кардиоваскулярной реактивности и только в фазу длиннотентных изменений – с показателями САД и УО в постстимульном интервале 40–80 с. Оказалось, что увеличение альфа-2-ВС в лобной коре левого полушария, лобно-центральной, центральной и центрально-теменной

коре обоих полушарий (интервал 70–95 с) коррелирует со сниженной реактивностью САД. Увеличение альфа-2-ВС в латеральной коре правого полушария (интервал 50–70 с) либо по всему корковому плану (интервал 70–95 с) коррелирует с уменьшением реактивности УО (рис. 4).

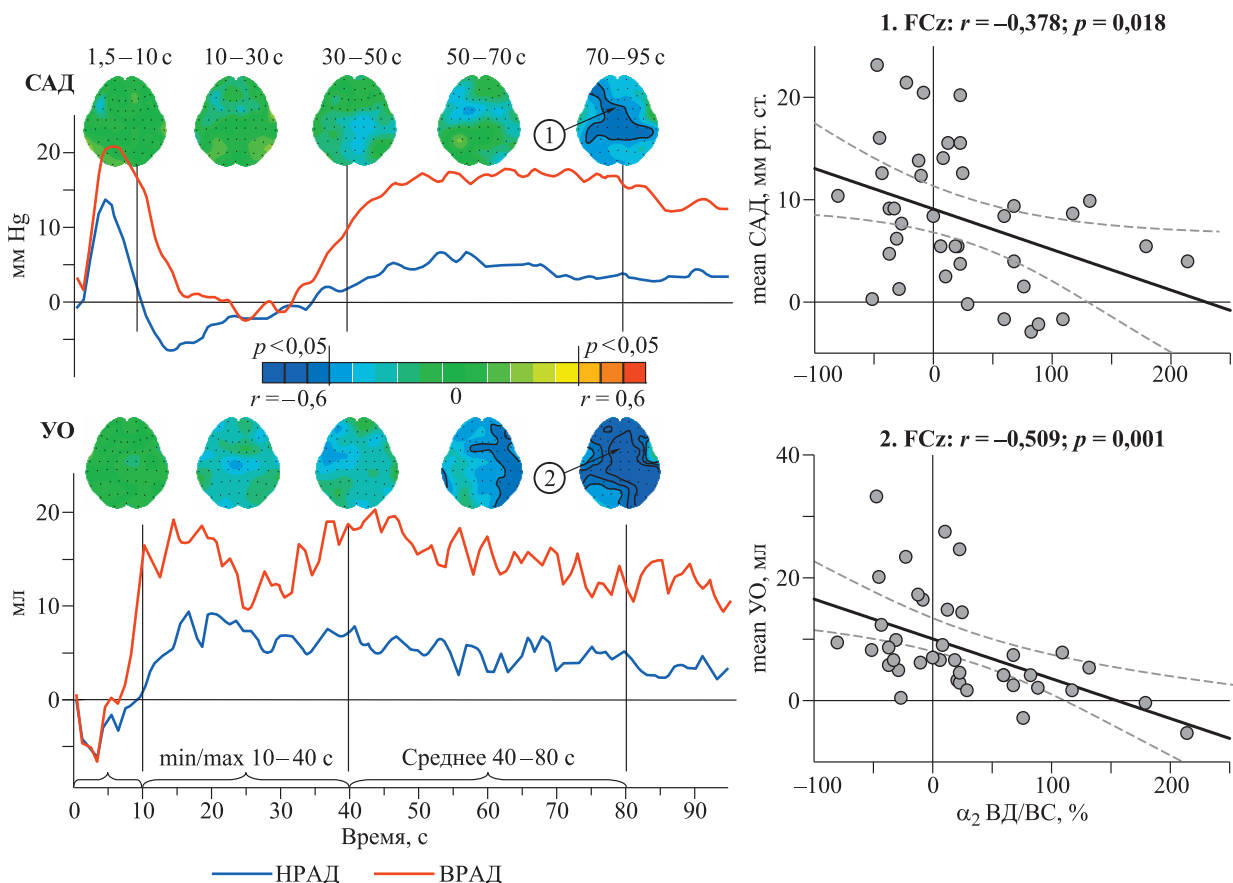
#### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что индивиды, идентифицируемые как высокорезактивные по наличию длиннотентного увеличения АД в ОРС, характеризуются повышенной кардиоваскулярной реактивностью не только в другие фазы этой оборонительной реакции, но и в периоды ожидания аверсивного раздражителя.





**Рис. 3.** Статистические карты распределения коэффициентов корреляции ВД/ВС ЭЭГ в тета-2-диапазоне в 5 постстимульных интервалах (1,5–10, 10–30, 30–50, 50–70 и 70–95 с) с сопутствующей во времени коротколатентной, длиннолатентной реактивностью ЧСС, СВ, САД и со временем наступления максимума коротколатентного снижения АД. Черными линиями выделены области статистически достоверных различий при  $p < 0,05$  (коэффициент корреляции Пирсона). Примеры корреляционных распределений в отведениях FC4 (1), FC6 (2, 3) и FCz (4) приведены справа. Для интервалов ЭЭГ 1,5–10 и 10–50 с в корреляции включали реактивность коротколатентных максимумов и минимумов ЧСС, САД и УО, а для интервала 50–95 с – длиннолатентную реактивность ЧСС, САД и УО, усредненную по всему интервалу



**Рис. 4.** Статистические карты распределения коэффициентов корреляции ВД/ВС ЭЭГ в альфа-2-диапазоне в постстимульных интервалах (1,5–10, 10–30, 30–50, 50–70 и 70–95) с сопутствующей во времени коротколатентной и длиннолатентной реактивностью АД и УО. Примеры корреляционных распределений в отведении FCz приведены справа (1, 2). Черными линиями выделены области статистически достоверных различий при  $p < 0,05$  (коэффициент корреляции Пирсона). Для интервалов ЭЭГ 1,5–10 и 10–50 с в корреляции включали реактивность коротколатентных максимумов и минимумов АД и УО, а для интервала 50–95 с – длиннолатентную реактивность АД и УО, усредненную по всему интервалу

В концептах когнитивно-эмоциональных процессов кардиоваскулярные изменения в ОРС функционально отражают последовательный переход от импульсивной фазы мобилизации внимания, направленного на восприятие угрозы, к рефлексивной фазе мотивационной защиты. Наличие комплекса коротколатентных кардиоваскулярных изменений у всех исследованных ясно показывает, что на этапе первичной оценки у индивидов обеих групп происходит регистрация мотивационной значимости аверсивного раздражителя. Однако для высокореперативных людей его значимость выше – увеличенная амплитуда коротколатентного подъема АД и ЧСС свидетельствует о большей мобилизации внимания стрессором, ослаблении вагусных, усилении симпатикотонических влияний и вазоконстрикторной активности поверхностных сосудов [1, 24, 36].

В рефлексивную фазу у низкореперативных индивидов в результате категоризации раздражителя, как не представляющего реальной угрозы, не происходит активации системы борьбы-бегства, что приводит к формированию «упрощенного» ОРС без наличия длиннолатентного увеличения ЧСС/АД [10, 21]. Однако у высокореперативных лиц расширенная когнитивная оценка не отменяет, а подтверждает угрозу, и система борьбы-бегства готовится к активной обороне. Это отражается в формировании длиннолатентных комплексов увеличения сердечной активности (рост ЧСС, УО и СВ) и АД, физиологической основой которых является вызванное активацией оборонительной системы усиление активности центрального звена симпатической нервной системы наряду с реципрокным ослаблением тормозных вагусных влияний [1, 8, 24, 47]. Манифестация комплекса длиннолатентного ускорения ЧСС и подъема АД в рефлексив-

ную фазу ОРС подразумевает также и наличие у высокорективных индивидов вполне определенных когнитивно-эмоциональных стратегий совладания с угрозой [1, 47]. И действительно, у них обнаруживаются: усиленное сканирование окружающего пространства на предмет угрозы с преобладанием дефенсивной компоненты над ориентировочной [36, 47]; повышенная склонность к научению страху и формированию резистентности к его угашению [22]; повышенная эмоциональная лабильность и негативная эмоциональность в виде тревожного беспокойства [8, 24, 46]. Кроме того, в настоящей работе у индивидов с длинноталентной гиперреактивностью АД впервые обнаружена повышенная готовность к генерации гнева как личностная черта, реализующаяся в условиях фрустрации или в качестве реакции на негативную оценку [9, 14, 41]. Этот факт хорошо согласуется с идеями важной роли враждебного темперамента в кардиоваскулярной психофизиологии, профилактической и клинической кардиологии, постулирующих, что сочетание враждебных реакций с повышенной кардиоваскулярной реактивностью на когнитивно-эмоциональные стрессоры предсказывает развитие симптомов и негативных исходов АГ и ИБС [25, 45].

В ответ на повторные предъявления раздражителя в обеих группах наблюдается угашение ОРС, отражающееся в системном уменьшении магнитуды коротко- и длинноталентных изменений. Между тем увеличенный ударный объем в ожидании предъявления повторных раздражителей свидетельствует о сохраняющейся повышенной мотивационной мобилизации у высокорективных людей [1, 7, 33, 46, 47].

В настоящей работе впервые проведен психофизиологический анализ мозговых механизмов ОРС. Среди всех исследованных нами только для тета- (6–8 Гц) и альфа-частотных диапазонов (10–12 Гц) ЭЭГ установлено их дифференцированное вовлечение в механизмы масштабирования и центрального нисходящего («top-down») тормозного контроля коротко- и длинноталентной реактивности АД в ОРС.

В последние годы по данным прямой внутримозговой регистрации у человека и приматов, локализации дипольных источников поверхностной ЭЭГ показано, что источником регистрируемой на поверхности скальпа тета-активности являются преимущественно передний цингулат (dACC) и медиальная префронтальная кора (mPFC) [26, 48]. А результаты анализа тета-мощности ЭЭГ и фазовых корреляций между электродами, расположенными на различных

расстояниях друг от друга, предполагают, что генераторы тета-ритма могут быть и локального неокортексного происхождения [32]. У человека различают две функциональные разновидности тета-активности. Одна проявляется в виде топографически распределенного ритма, связанного со сниженным уровнем бодрствования, усталостью, невниманием при синдроме дефицита внимания и пр. [38]. Другая, максимально выраженная по средней линии в лобно-центральных области коры, увеличивается при различных видах когнитивной и эмоциональной деятельности, список которых непрерывно пополняется [11, 26–28]. Между тем, по мнению ряда авторов, тета-осцилляции имеют отношение скорее к комплексным функциональным состояниям мозга, чем к специфическим процессам в нем, отражая динамическое функциональное связывание («binding») дистантно расположенных нейронных ансамблей, а собственно процесс связывания формирует источник(и) тета-активности, регистрируемые с помощью поверхностной ЭЭГ [35, 48]. Таким образом, происхождение из специализированных структур (префронтальной коры, цингулята и миндалины), участвующих в реализации механизмов кардиоваскулярной реактивности, и функция динамического функционального связывания дистантно расположенных нейронных ансамблей позволяют рассматривать тета-2-осцилляции в качестве важного компонента центральных механизмов регуляции ОРС. Нами установлено, что усиление вызванной тета-2-синхронизации в переднецентральной коре коррелирует с увеличением сердечной активности (абсолютные максимумы ускорения ЧСС и увеличения СВ) в длинноталентную фазу ОРС и с короткоталентным снижением АД (максимумы снижения и время их достижения), в основе которых лежит усиление симпатической активации. Индуцированная стрессором симпатическая активация готовит эффекторы аверсивной мотивационной системы к действию, увеличивая сердечную активность и вызывая вазодилатацию в скелетных мышцах (комплекс длинноталентного ускорения ЧСС и короткоталентного снижения АД), в результате чего система борьбы-бегства получает необходимый для активной обороны метаболический ресурс [47]. Можно полагать, что значимые сопряжения тета-2-мощности в переднецентральной коре (т. н. Fm-тета [28]) с показателями сердечной активности и АД свидетельствуют о вовлечении тета-осцилляций в центральные механизмы масштабирования кардиоваскулярной реактивности в ОРС, отражающей степень активации

аверсивной мотивационной системы и ее реализующего звена – подсистемы борьбы-бегства [47]. Менее вероятной представляется связь тета-2-осцилляций с механизмами характерного для высокорективных индивидов длиннотентного увеличения и удержания повышенных значений АД, поскольку в этот период значимые сопряжения с показателями реактивности АД не обнаруживаются.

В отношении альфа-активности необходимо отметить, что до настоящего времени ее генераторы доподлинно неизвестны. Альфа-супрессия, интерпретируемая в терминах десинхронизации, подразумевает, что во время переработки информации большие популяции нейронов больше не осциллируют синхронно. Альфа-ВД в широком частотном диапазоне (7–13 Гц) возникает на различные типы заданий [31]. Между тем она не является однородным феноменом, поскольку ее частотные поддиапазоны обнаруживают разные типы связанной с задачей реактивности и топографии. В низкочастотных (7–10 Гц) поддиапазонах альфа-ВД топографически распространяется по всему скальпу, но функциональная значимость ее до конца не понятна – вероятно, она имеет преимущественное отношение к механизмам бдительности и внимания, ориентированного вовне («intake») [34]. В высокочастотном (10–13,5 Гц) поддиапазоне альфа-ВД топографически более локализована и обнаруживает явное отношение к когнитивной активности и переработке семантической информации [15].

Синхронизация альфа-активности ЭЭГ традиционно рассматривалась как функциональный показатель сниженной скорости переработки информации или «бездействия» («idling state») подлежащей коры [31]. Позднее такая точка зрения была пересмотрена, и ее стали связывать с процессами, требующими интернализации («rejection») или внутренней фокусировки внимания (воображение, креативная активность, обращение к долговременной памяти и пр.) [34]. Наблюдения за периодами альфа-синхронизации во время когнитивной деятельности позволили интерпретировать ее как функциональный коррелят механизма избирательного нисходящего («top-down») контроля, функция которого состоит в торможении когнитивных процессов, напрямую не связанных с текущей когнитивной активностью [13, 15, 16, 37].

Таким образом, в целом можно различать два функциональных аспекта альфа-активности: десинхронизацию, имеющую преимущественное отношение к состоянию активации мозга и переработки информации, и синхронизацию, свя-

занную преимущественно с тормозными процессами, состояниями сниженной возбудимости и согласованием во времени процессов переработки информации.

В альфа-2-частотном диапазоне ЭЭГ обнаруженные нами межгрупповые отличия осцилляторной динамики соотносятся с периодом длиннотентных изменений АД. В этот период у низкорективных лиц АД возвращается к исходному уровню, сочетаясь с альфа-2-синхронизацией в лобной, лобно-центральной, центральной и центрально-теменной коре обоих полушарий. У высокорективных людей подъему АД сопутствует отсутствие синхронизации либо слабо выраженная альфа-2-десинхронизация. Вовлечение высокочастотной альфа-синхронизации в механизмы центрального контроля длиннотентных компонентов ОРС подтверждается и данными корреляционного анализа, согласно которым альфа-2-ВС значимо коррелирует со сниженной реактивностью САД и УО сердца, а топографически в сопряжения вовлечены лобные, лобно-центральные и центральные области коры обоих полушарий мозга. Поскольку длиннотентные кардиоваскулярные комплексы ОРС соотносятся с рефлексивным этапом переработки стрессора, включающим его расширенную оценку, переоценку и актуализацию копинговых стратегий [10, 21], можно думать, что у лиц с НРАД в результате переоценки значимости аверсивного стимула происходят «отмена угрозы» и переход в фоновый режим ненаправленного ассоциативного мышления («mind-wandering»). Этот процесс сопровождается альфа-2-синхронизацией в лобных, центральных и теменных областях коры. Альфа-2-синхронизация может быть также связана с работой регуляторных механизмов нисходящего («top-down») контроля, обеспечивающих активное торможение подкорковых образований, контролирующих реализацию ОРС, с целью скорейшего восстановления гемодинамики к исходному состоянию [15, 37]. Напротив, сохраняющаяся десинхронизация или отсутствие синхронизации альфа-2-активности ЭЭГ в этих же областях коры у ВРАД свидетельствует об актуальности угрозы для индивида. В этом случае продолжается экстернализация внимания, сканирование окружающего пространства на предмет угрозы, актуализованы механизмы оценки рисков («risk assessment») и сохраняется повышенная активность системы борьбы-бегства в виде повышенных АД и УО во второй половине ОРС.

Установленное вовлечение тета-2- и альфа-2-осцилляторов ЭЭГ в механизмы кардио-

васкулярной стресс-реактивности ОРС можно рассмотреть в контексте работы трех канонических функциональных нейрональных сетей мозга: «сети значимости» («salience network»), «центральной исполнительной сети/сети когнитивного контроля» («central executive network/cognitive control network») и «сети режима по умолчанию» («default mode network»). Эти сети, основанные на функциональной коннективности дистантно разделенных нейрональных ансамблей, обеспечивают реализацию сенсорных, когнитивных, эмоциональных и моторных функций. При когнитивно-эмоциональном запросе «сеть значимости» и «сеть когнитивного контроля» усиливают активность, а «сеть режима по умолчанию» – снижает, и наоборот. Причем «сеть значимости» выступает в роли «переключателя» между двумя остальными сетями [6, 39, 42, 43]. Хотя гемодинамические «отпечатки» работы этих сетей в BOLD-активности задокументированы достаточно хорошо, их осцилляторная сигнатура является предметом активного изучения [20]. «Сетевой» сценарий центрального контроля ОРС можно представить следующим образом. С учетом локализации, корреляций с BOLD-активностью и функциональной роли тета-осцилляции ЭЭГ уместно соотнести с активностью «сети значимости». Участвуя в механизмах центральной регуляции кардиоваскулярной реактивности, передний цингулят, фронтальная кора, инсула и миндалина являются источниками тета-активности и одновременно – узлами «сети значимости». В зависимости от величины зарегистрированной угрозы «сеть значимости» посредством симпатических эфферентных влияний от dACC и фронтоинсулярной (FIC) коры «калибрует» основные характеристики ОРС – магнитуду и длительность: чем сильнее активация сети, тем более опасной ситуация представляется индивиду, больше генерация тета-осцилляций в проекционных зонах сети (т. е. в лобных и лобно-центральных областях коры) и больше вероятность возникновения характерного для лиц с ВРАД длиннолатентного комплекса ОРС, отражающего активацию аверсивной мотивационной системы. Справедливость такого предположения подтверждается не только данными литературы о связи тета-синхронизации ЭЭГ с BOLD-реакциями ключевых узлов сети, но и выявленными сопряжениями реактивности тета-2-мощности в данных корковых областях с кардиоваскулярными индикаторами активации аверсивной мотивационной системы (длиннолатентное увеличение ЧСС и СВ наряду с коротколатентным снижением АД). Альфа-2-десинхронизация ЭЭГ в лобно-

центрально-теменной коре отражает активность «сети когнитивного контроля» (контроль/поддержание внимания, направленного вовне, активное удержание и манипуляцию информацией в оперативной памяти, оценку и принятие решения в контексте целенаправленного поведения) в обеих группах в первой половине ОРС. У людей с НРАД в результате «отмены угрозы» и перехода в фоновый режим ненаправленного ассоциативного мышления («mind-wandering») происходят синхронизация альфа-активности и усиление тормозного «top-down» контроля, указывая на активацию «сети режима по умолчанию». У индивидов с ВРАД сохраняющаяся актуальность угрозы пролонгирует во времени активность не только «сети значимости», но и «сети когнитивного контроля», препятствуя активации «сети режима по умолчанию» и развитию альфа-2-синхронизации [42].

В целом можно заключить, что, по существу, комплекс длиннолатентного ускорения ЧСС/подъема АД является психофизиологическим эндофенотипическим индикатором повышенной кардиоваскулярной стресс-реактивности. Нами впервые получены доказательства, позволяющие рассматривать осцилляторные системы мозга в качестве нейробиологического механизма индивидуальной настройки взаимодействия в системе «мозг – тело», сопрягающего обработку острых стрессоров в ЦНС с периферическими проявлениями кардиоваскулярных реакций. Кроме того, установлено дифференцированное участие осцилляторных систем мозга в механизмах центрального контроля кардиоваскулярной стресс-реактивности: тета-2-осцилляторы лобно-центральных отделов коры вовлекаются в центральные симпатотонические механизмы масштабирования магнитуды, а альфа-2-осцилляторы медиальных отделов центрально-теменной коры – в механизмы нисходящего («top-down») контроля коротко- и длиннолатентной реактивности АД в ОРС.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афтанас Л.И., Брак И.В., Гилинская О.М. и др. Индивидуальная вариабельность сердечно-сосудистой реактивности при реализации защитного кардиорефлекса у человека // Рос. физиол. журн. 2008. 94. (2). 163–173.  
Aftanas L.I., Brak I.V., Gilinskaia O.M. et al. Individual variability of cardiovascular reactivity during protective cardiac reflex in humans // Ros. fiziol. zhurn. 2008. 94. (2). 163–175.
2. Афтанас Л.И., Гилинская О.М., Брак И.В. и др. Динамика реактивности осцилляторов головного мозга и артериального давления в оборони-

тельном рефлексе сердца у больных с гипертонией // Бюл. СО РАМН. 2011. 6. (31). 108–121.

Aftanas L.I., Gilinskaia O.M., Brak I.V. et al. Brain oscillations and arterial blood pressure reactivity dynamics during cardiac defense in treatment naive hypertensives // Byul. SO RAMN. 2011. 6. (31). 108–121.

3. Başar E. Oscillations in «brain-body-mind» – a holistic view including the autonomous system // Brain Res. 2008. 1235. 2–11.

4. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress // Lancet. 2007. 370. (9592). 1089–1100.

5. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence // Hypertension. 2010. 55. (4). 1026–1032.

6. Cole M.W., Pathak S., Schneider W. Identifying the brain's most globally connected regions // Neuroimage. 2010. 49. (4). 3132–3148.

7. Cook E.W., Turpin G. Differentiating orienting, startle, and defense response: the role of affect and its implications for psychopathology // Attention and Orienting / Eds. P.J. Lang, R.F. Simons, M.T. Balaban. Hillsdale: Erlbaum, 1997. 137–164.

8. Delgado L.C., Guerra P., Perakakis P. et al. Psychophysiological correlates of chronic worry: cued versus non-cued fear reaction // Int. J. Psychophysiol. 2009. 74. (3). 280–287.

9. Eckhardt C.I., Kassino H., Tsytsarev S.V., Sukhodolsky D.G. A Russian version of the State-Trait Anger Expression Inventory: preliminary data // J. Pers. Assess. 1995. 64. (3). 440–455.

10. Frijda N.H. Impulsive action and motivation // Biol. Psychol. 2010. 84. (3). 570–579.

11. Gruzelier J. A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration // Cogn Process. 2009. 10 (1). S101–S109.

12. Holmes S.D., Krantz D.S., Rogers H. et al. Mental stress and coronary artery disease: a multidisciplinary guide // Prog. Cardiovasc. Dis. 2006. 49. (2). 106–122.

13. Jensen O., Tesche C.D. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task // Eur. J. Neurosci. 2002. 15. 1395–1399.

14. Kassino H., Sukhodolsky D.G., Eckhardt C.I., Tsytsarev S.V. Development of a Russian State-Trait Anger Expression Inventory // J. Clin. Psychol. 1997. 53. (6). 543–557.

15. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis // Brain Res. Rev. 2007. 53. (1). 63–88.

16. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // Brain Res. Rev. 1999. 29. 169–195.

17. Lane R.D., Waldstein S.R., Chesney M.A. et al. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine, part I: historical context, methods and relevant basic science // Psychosom. Med. 2009. 71. 117–134.

18. Lane R.D., Waldstein S.R., Critchley H.D. et al. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine, part II: clinical applications and implications for research // Psychosom. Med. 2009. 71. 135–151.

19. Lang P.J., Bradley M.M. Emotion and the motivational brain // Biol. Psychol. 2009. 84. 437–450.

20. Laufs H. Multimodal analysis of resting state cortical activity: what does EEG add to our knowledge of resting state BOLD networks? // Neuroimage. 2010. 52. (4). 1171–1172.

21. Lazarus R.S., Folkman S. Stress, appraisal, and coping. N.Y.: Springer, 1984.

22. Lypczak R., Poy R., Pastor M.C. et al. Cardiac defense response as a predictor of fear learning // Int. J. Psychophysiol. 2009. 74. (3). 229–235.

23. Lovallo W.R. Cardiovascular reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease // Int. J. Psychophysiol. 2005. 58. (2–3). 119–132.

24. Marfil M.N.P., Santaella M.C.F., Leyn A.G. et al. Individual differences associated with cardiac defence response: psychophysiological and personality variables // Psychology in Spain. 1999. 3. (1). 54–62.

25. McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. 1186. 190–222.

26. Meltzer J.A., Fonzo G.A., Constable R.T. Transverse patterning dissociates human EEG theta power and hippocampal BOLD activation // Psychophysiol. 2009. 46. (1). 153–162.

27. Meltzer J.A., Negishi M., Mayes L.C., Constable R.T. Individual differences in EEG theta and alpha dynamics during working memory correlate with fMRI responses across subjects // Clin. Neurophysiol. 2007. 118. (11). 2419–2436.

28. Mitchell D.J., McNaughton N., Flanagan D., Kirk I.J. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal «theta» // Progr. Neurobiol. 2008. 86. 156–185.

29. Newton T.L. Cardiovascular functioning, personality, and social world the domain of hierarchical power // Neurosci. Biobehav. Rev. 2009. 33. 145–159.

30. Obrist P.A. Cardiovascular psychophysiology: A perspective. N.Y.: Plenum Press, 1981.
31. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles // Clin. Neurophysiol. 1999. 110. (11). 1842–1857.
32. Raghavachari S., Lisman J.E., Tully M. et al. Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators // J. Neurophysiol. 2006. 95. 1630–1638.
33. Ramírez I., Sánchez M.B., Fernández M.C. et al. Differentiation between protective reflexes: cardiac defense and startle // Psychophysiol. 2005. 42. 732–739.
34. Ray W.J., Cole H.W. EEG activity during cognitive processing: influence of attentional factors // Int. J. Psychophysiol. 1985. 3. (1). 43–48.
35. Sammer G., Blecker C., Gebhardt H. et al. Relationship between regional hemodynamic activity and simultaneously recorded EEG-theta associated with mental arithmetic-induced workload // Hum. Brain Mapp. 2007. 28. (8). 793–803.
36. Sánchez-Navarro J.P., Martínez-Selva J.M., Román F., Ginesa T. The effect of content and physical properties of affective pictures on emotional responses // Span J. Psychol. 2006. 9. (2). 145–153.
37. Sauseng P., Griesmayr B., Freunberger R., Klimesch W. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations // Neurosci. Biobehav. 2009. 34. 1015–1022.
38. Schacter D.L. EEG theta waves and psychological phenomena: a review and analysis // Biol. Psychol. 1977. 5. (1). 47–82.
39. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // J. Neurosci. 2007. 27. (9). 2349–2356.
40. Sgoifo A., Costoli T., Meerlo P. et al. Individual differences in cardiovascular response to social challenge // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. 29. (1). 59–66.
41. Spielberger C.D., Sydeman S.J. State-Trait Anger Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory // The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment / Ed. M.E. Maurish. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1994. 300–321.
42. Sridharan D, Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. 105. (34). 12569–12574.
43. Taylor K.S., Seminowicz D.A., Davis K.D. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex // Hum. Brain Mapp. 2009. 30. (9). 2731–2745.
44. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart–brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // Neurosci. Biobehav. Rev. 2009. 33. 81–88.
45. Treiber F.A., Kamarck T., Schneiderman N. et al. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states // Psychosom. Med. 2003. 65. 46–62.
46. Turpin G., Schaefer F., Boucsein W. Effects of stimulus intensity, rise time, and duration on autonomic and behavioral responding: Implication for the differentiation of orienting, startle, and defense responses // Psychophysiol. 1999. 36. 453–463.
47. Vila J., Guerra P., Mucos M.A. et al. Cardiac defense: from attention to action // Int. J. Psychophysiol. 2007. 66. (3). 169–182.
48. Womelsdorf T., Johnston K., Vinck M., Everling S. Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. 107. (11). 5248–5253.

## **BRAIN OSCILLATIONS AND INDIVIDUAL VARIABILITY OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE REACTIVITY DYNAMICS DURING CARDIAC DEFENSE IN HEALTHY MEN**

**Lyubomir Ivanovich AFTANAS, Ivan Viktorovich BRAK,  
Nataliya Vladimirovna REVA, Sergei Valentinovich PAVLOV**

*Institute of Physiology SB RAMS,  
630117, Novosibirsk, Timakova str., 4*

---

**Objectives.** Assessment of defensive behavior in the cardiovascular system is based on the presentation of an intense aversive unexpected stimulus prompting a specific dynamic pattern of cardiovascular reactivity (usually based on HR and/or arterial BP reactivity) coined as the cardiac defense response (CDR). The CDR indexes activity of the defensive motivational system along with behavioral coping programs. Using the CDR as a model of defensive behavior, the aim was to analyze putative contribution of brain oscillations into central mechanisms of enhanced cardiovascular stress reactivity in healthy men. **Materials and Methods:** To address this issue the CDR was elicited in 39 subjects, rated as high and low reactive according to presence or absence of the long-latency systolic blood pressure reactivity. Heart rate (HR), arterial blood pressure (BP), and stroke volume (SV), based on the beat-by-beat technology (Finometer®) along with 64-channel EEG were simultaneously recorded while the three CDR were sequentially evoked. As for the neurophysiological analysis of the CDR's time-course the event-related synchronization/desynchronization (ERD/ERS) of EEG in different frequency bands was calculated throughout the all recorded CDRs. **Results:** It was revealed that theta-2 (6–8 Hz) power over the frontal and the fronto-central brain areas correlates with short-latency reactivity indices of HR, BP and SV. The long-latency sustained systolic BP increases in the high reactive individuals were marked by lack of the alpha-2 (10–12 Hz) ERS over the fronto-centro-parietal cortex bilaterally. On the contrary, the low reactive subjects manifested alpha-2 ERS over the same regions which was concomitant to the lowered long-latency BP reactivity. **Conclusions.** It is suggested that upper theta oscillations are involved into central mechanisms of cardiovascular reactivity scaling whereas high frequency alpha oscillations from the anterior cortex occur the top-down inhibitory control of arterial BP stress reactivity.

---

**Key words:** brain oscillations; electroencephalogram; theta and alpha oscillations; Fm-theta, high frequency alpha (10–12 Hz); event-related EEG; emotion; defensive motivational system; fight-flight system; cardiac defense; cardiovascular reactivity; arterial hypertension; psychophysiology.

---

*Aftanas L.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, head of the psychophysiology laboratory, e-mail: l.aftanas@physiol.ru*

*Brak I.V. – scientific researcher of the psychophysiology laboratory, e-mail: brack@physiol.ru*

*Pavlov S.V. – senior scientific researcher of the psychophysiology laboratory, e-mail: pavlov@physiol.ru*

*Reva N.V. – senior scientific researcher of the psychophysiology laboratory, e-mail: n.v.reva@physiol.ru*



УДК 615.03: 615.28: 615.036.8

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ  
СИНТЕЗИРОВАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ АНТИБИОТИКОВ  
И НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ У МЫШЕЙ (СВА × C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub>**

Константин Валентинович ГАЙДУЛЬ<sup>1</sup>, Александр Петрович ЛЫКОВ<sup>2</sup>,  
Ольга Николаевна ЛАРИНА<sup>3</sup>, Ирина Александровна ГОЛЬДИНА<sup>1</sup>,  
Ирина Васильевна САФРОНОВА<sup>1</sup>, Сергей Александрович ГУСЬКОВ<sup>4</sup>,  
Вероника Ивановна ЕВСЕЕНКО<sup>4</sup>, Александр Валерьевич ДУШКИН<sup>4</sup>,  
Николай Захарович ЛЯХОВ<sup>4</sup>, Владимир Александрович КОЗЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН  
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> ФГБУ «Новосибирская межобластная ветеринарная лаборатория»  
630007, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, 5

<sup>4</sup> ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН  
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18

Изучена терапевтическая эффективность механически модифицированных с сорбцией на наноструктурированных частицах коллоидного диоксида кремния форм антибиотиков, по сравнению с их официальными формами, на модели экспериментального сепсиса, индуцированного различными штаммами микроорганизмов у мышей (СВА × C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub>. Показано, что применение механохимически полученных композиций антибиотиков и наноструктурированного коллоидного нано-SiO<sub>2</sub> позволяет существенно увеличить выживаемость животных и выраженность системной воспалительной реакции, что свидетельствует о целесообразности использования данной модификации антибиотиков для повышения их терапевтической эффективности при экспериментальном сепсисе.

**Ключевые слова:** сепсис, наноструктурированные частицы диоксида кремния, механическое измельчение, антибиотики.

Рост заболеваемости, обусловленной микрофлорой, резистентной к антибактериальным препаратам, в том числе к наиболее широко применяемым в терапевтической практике це-

фалоспоринам, определяет необходимость разработки новых антибиотиков, способных преодолеть мультирезистентность микроорганизмов, либо модификации существующих с целью

*Гайдуль К.В.* – проф., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза,  
e-mail: kgaidul@mail.ru

*Лыков А.П.* – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов, e-mail: lykovalex@freemail.ru

*Ларина О.Н.* – зав. бактериологической лабораторией, e-mail: o.larina.72.@mail.ru

*Гольдина И.А.* – научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: igoldina@mail.ru

*Сафронова И.В.* – к.м.н., научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: safiv@freemail.ru

*Гуськов С.А.* – инженер группы механохимии органических соединений, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

*Евсеев В.И.* – к.х.н., младший научный сотрудник группы механохимии органических соединений,  
e-mail: evseenko@solid.nsk.ru

*Душкин А.В.* – д.х.н., рук. группы механохимии органических соединений, e-mail: dushkin@solid.nsk.ru

*Ляхов Н.З.* – член-кор. РАН, зав. лабораторией химического материаловедения, директор,  
e-mail: lyakhov@solid.nsk.ru

*Козлов В.А.* – академик РАМН, зав. лабораторией регуляции иммунопоэза, директор,  
e-mail: niiki01@online.nsk.ru

оптимизации их свойств [2–4]. Твердофазная механохимическая технология получения композиций лекарственных веществ с веществами-носителями продемонстрировала свою эффективность для повышения фармакологической активности и безопасности ряда лекарственных препаратов [5, 8]. Известно, что измельчение твердых веществ используется для изменения их физических и химических свойств, определяющих биологическую доступность, устойчивость и биологическую активность [1, 5, 8]. Так, образование молекулярных комплексов лекарственных веществ, в частности антибиотиков, в результате твердофазных химических реакций с различными носителями приводит к изменению растворимости, повышению стабильности лекарственного препарата в растворе, увеличению его биодоступности, что способствует повышению фармакологической эффективности [6, 7]. Наноструктурированный коллоидный диоксид кремния (нано-SiO<sub>2</sub>) рассматривается как перспективный, характеризующийся биосовместимостью и биodeградируемостью материал, не обладающий цитотоксичностью, способный, пенетрируя клеточную мембрану, проникать внутрь клеток для создания на его основе композиций лекарственных препаратов [10, 11].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности композиций различных групп антибиотиков с наноструктурированным коллоидным диоксидом кремния, модифицированных механохимически, при экспериментальном сепсисе у мышей.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Модификация антибактериальных препаратов осуществлялась путем механической обработки смеси антибиотика и коллоидного диоксида кремния (энтеросорбент «Полисорб», Россия) в шаровой ротационной мельнице (энергонапряженность 1g) в массовом соотношении антибиотика и нано-SiO<sub>2</sub> 30 : 1 с целью изменения физико-химических свойств и антибактериальной активности антибиотика путем формирования механокомпозитов [1, 5]. При выборе массовых соотношений антибиотика и нано-SiO<sub>2</sub> принималось во внимание, что увеличение относительного количества нано-SiO<sub>2</sub> при внутривенном введении приводило к закупориванию сосудов экспериментальных животных нерастворившимися крупными (более 10 мкм) частицами. С другой стороны, уменьшение количества диоксида кремния не обеспечивало получения достаточного для проявле-

ния терапевтического эффекта количества мелкодисперсных (менее 5 мкм) частиц нано-SiO<sub>2</sub>.

Электронные микрофотографии диоксида кремния получали на электронных микроскопах JEOL-2000 (Япония) и HITACHI TM-100 (Япония). Гранулометрический состав водных суспензий исходного диоксида кремния и его композиций с антибиотиками определяли на лазерном гранулометре Micro-Sizer 201 (Россия). Концентрации водных растворов антибиотиков определялись методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1200 (США) стандартным методом.

Для оценки степени сорбции навеску композиции антибиотика и диоксида кремния, рассчитанную для получения раствора с концентрацией исследуемого антибиотика 100 г/л, суспендировали в 5 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и центрифугировали в течение 30 мин при скорости 12 000 об/мин. Затем надосадочную жидкость осторожно сливали, осадок ресуспендировали в таком же количестве дистиллированной воды. Концентрацию антибиотика, десорбированного в водную фазу, определяли методом ВЭЖХ. Затем процедуру осаждения и суспендирования повторяли. Количество сорбированного антибиотика рассчитывали на основании суммарного определения количества антибиотика, десорбированного из диоксида кремния.

Биологические эксперименты проводились на мышах (СВА × C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животных содержали в условиях вивария в клетках по 10 особей при естественном освещении, на стандартном пищевом рационе и свободном доступе к воде. Для индукции генерализованного сепсиса мышам (по 10 животных в каждой группе) внутривенно в боковую вену хвоста вводили, в зависимости от условий эксперимента, 24-часовую культуру *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC № 27853 (5 × 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь), *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) ATCC № 25923 (1 × 10<sup>10</sup> КОЕ/мышь) или *Echerichia coli* (*E. coli*) ATCC № 25922 (8 × 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь) [11]. Доза микроорганизмов, вызывающая генерализованный септический процесс, на основании положительных результатов посевов крови мышам на стерильность через сутки от момента индукции сепсиса, была определена в серии предварительных экспериментов. Через 24 ч от начала эксперимента в течение 3 сут ежедневно внутривенно 1 раз в сутки вводили мышам

контрольной группы по 0,25 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, а животным опытных групп – по 2,5 мг/мышь официальной или модифицированной форм исследуемых антибиотиков в таком же объеме. Учет выживаемости мышей проводился ежедневно, начиная со 2-х по 8-е сутки эксперимента включительно. На 8-е сутки от момента индукции сепсиса у мышей контрольной и опытных групп, получавших официальные и модифицированные формы фосфомицина, меропенема и цефотаксима, подсчитывали количество лейкоцитов периферической крови. Проведено 3 серии опытов.

Данные представлены в виде медианы и границ нижнего и верхнего квартилей показателя выживаемости мышей (%), достоверность различий рассчитывали по  $\chi^2$ -критерию сопряженности и принимали при значениях  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах была изучена антимикробная активность  $\beta$ -лактамных антибиотиков цефалоспоринового ряда I поколения (цефазолина), II поколения (цефокситина), III поколения (цефтазидима, цефтриаксона и цефотаксима), монобактамов (азтреонама), карбапенемов (меропенема), производного фосфоновой кислоты фосфомицина, а также их механохимически полученных композиций с аморфным коллоидным диоксидом кремния.

**Структурные характеристики получаемых композиций.** Использованный нами материал коллоидного аморфного диоксида кремния на основании данных анализа электронных микрофотографий состоял из округлых наночастиц размером 20–100 нм, образующих рыхлые агрегаты размером 5–100 мкм, которые в водной среде частично разрушались. При механохимическом получении композиций с антибиотиками происходило дальнейшее уменьшение размеров агрегатов.

При оценке распределения по размерам частиц исходного коллоидного диоксида кремния и полученной механохимически композиции с антибиотиком на основании изучения гранулометрического состава водных суспензий исходного диоксида кремния и его композиций с антибиотиками было установлено, что в композициях, полученных механохимически, удается существенно (почти в 50 раз) увеличить массовую долю и количество мелких (менее 3–5 мкм) фракций частиц  $\text{nano-SiO}_2$ .

**Иммобилизация антибиотиков частицами диоксида кремния.** Мы провели оценку количества антибиотиков, сорбированных на  $\text{nano-SiO}_2$ .

Было экспериментально определено, что более 95 % сорбированных антибиотиков удаётся «извлечь» уже за два цикла осаждения/суспендирования.

Так как степень сорбции антибиотиков не зависела от времени механохимической обработки при получении композиций (от 0,5 до 4 ч), мы выбирали минимально возможный период измельчения – в пределах 0,5–2 ч. При увеличении массовых соотношений антибиотика в механохимически полученных композициях антибиотика и  $\text{nano-SiO}_2$  от 10 : 1 до 40 : 1 степени сорбции также были приблизительно одинаковыми и составляли 53 % для композиции цефтазидима, 85 % – цефтриаксона, 56 % – цефотаксима, 73 % – цефоперазона, 40 % – фосфомицина (при массовом соотношении антибиотика и  $\text{nano-SiO}_2$ , равном 30 : 1). Относительно неизменная степень сорбции и легкость высвобождения сорбированных антибиотиков, по нашему мнению, указывают на объемный механизм сорбции за счет эффекта мезопористости использованного материала  $\text{nano-SiO}_2$ , т. е. свидетельствуют о концентрационном накоплении антибиотика в порах частиц коллоидного диоксида кремния.

Таким образом, в результате механохимической модификации формируются твердые дисперсии – «плотные» агрегаты частиц компонентов смешанного состава. При этом на границе раздела фаз происходит сорбция молекул антибиотиков на поверхности твердой фазы диоксида кремния, вероятно, за счет кулоновских взаимодействий или образования водородных связей между полярными группами молекул антибиотиков и поверхностных гидроксильных групп  $\text{SiO}_2$ . Независимо от возможного механизма сорбции механохимическая обработка позволила многократно увеличить массовую и количественную долю малоразмерных фракций частиц  $\text{nano-SiO}_2$  и тем самым повысить количество антибиотика, сорбированного наиболее биологически активными микро- и наноразмерными частицами.

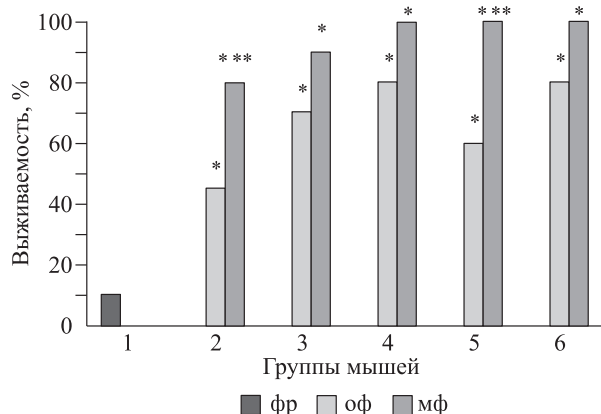
При изучении терапевтической эффективности модифицированных антибиотиков нами были проведены предварительные исследования по определению дозы исследуемых штаммов бактерий, которая при внутривенном введении лабораторным животным вызывала бы гибель от сепсиса не менее чем в 70 % случаев в течение периода наблюдения. Для индукции сепсиса *E. coli* доза  $8 \times 10^8$  КОЕ/мышь, которая без антибиотикотерапии вызывала гибель животных в 90 % случаев в течение недели, была выбрана как оптимальная. Для индукции сеп-

сиса у мышей *P. aeruginosa* была выбрана доза  $5 \times 10^8$  КОЕ/мышь, а для *St. aureus* – доза  $10^{10}$  КОЕ/мышь. Эти количества исследованных микроорганизмов без применения антибиотиков в течение периода наблюдения вызывали гибель животных от генерализованного сепсиса в 80 % случаев.

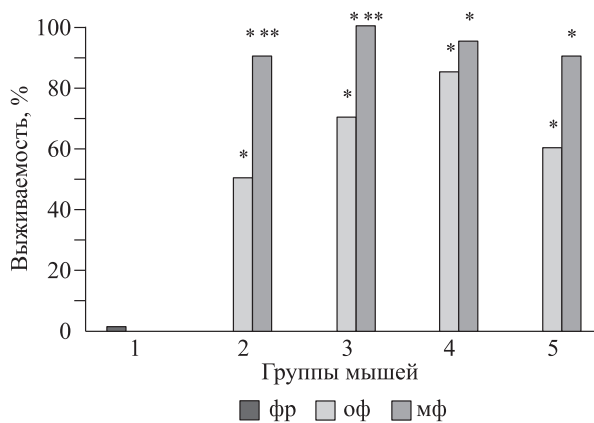
На основании спектра антибактериальной активности [2, 3] на модели сепсиса у мышей, индуцированного *P. aeruginosa*, была исследована терапевтическая эффективность цефтазидима, меропенема, азтреонама и фосфомицина. При сепсисе, вызванном *St. aureus*, исследовали эффективность цефтриаксона, цефотаксима, цефокситина, цефазолина и фосфомицина. Для терапии сепсиса, индуцированного *E. coli*, был использован цефтриаксон.

Было установлено, что при лечении экспериментального сепсиса, индуцированного *E. coli* модифицированным цефтриаксоном, выживаемость мышей достигает 90,0 % (90,0 %; 90,0 %) и статистически значимо превышает аналогичный показатель в контрольной группе – 10,0 % (0,0 %; 10,0 %), а также в группе мышей, получавших лечение официальной формой данного антибиотика – 50,0 % (40,0 %; 60,0 %).

Результаты, представленные на рис. 1, демонстрируют, что выживаемость мышей при сепсисе, индуцированном *St. aureus*, на фоне терапии модифицированными формами различ-



**Рис. 1.** Выживаемость мышей (*CBA × C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>*)*F<sub>1</sub>* при индукции сепсиса *St. aureus*. 1 – контрольная группа; 2 – цефтриаксон; 3 – цефотаксим; 4 – цефокситин; 5 – цефазолин; 6 – фосфомицин. Здесь и на рис. 2, 3 фр – физиологический раствор; оф – официальная форма препарата; мф – модифицированная форма препарата; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величины соответствующего показателя: \* – контрольной группы, \*\* – группы животных, которым вводили официальную форму препарата;  $n = 30$  в каждой группе



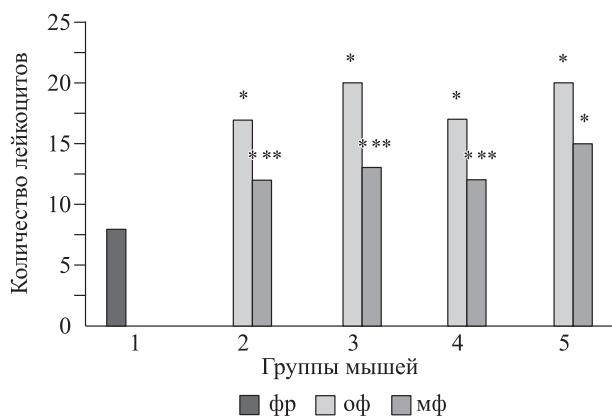
**Рис. 2.** Выживаемость мышей (*CBA × C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>*)*F<sub>1</sub>* при индукции сепсиса *P. aeruginosa*. 1 – контрольная группа; 2 – цефтазидим; 3 – меропенем; 4 – азтреонам; 5 – фосфомицин

ных групп антибиотиков достигает 80–100 %. Так, терапия модифицированным цефтриаксоном и цефазолином приводит к повышению выживаемости мышей в сравнении с животными контрольной группы, а также с группой мышей, которым проводили лечение официальными формами данных антибиотиков ( $p < 0,05$ ). Отсутствие статистически значимых различий в группах животных, которым вводили другие исследованные антибиотики (цефотаксим, цефокситин, фосфомицин), объясняется тем, что использованный штамм *St. aureus* был высокочувствителен к ним, о чем свидетельствуют высокие показатели выживаемости экспериментальных животных при терапии официальными формами данных антибиотиков.

Обнаружено, что при сепсисе, индуцированном *P. aeruginosa*, терапия модифицированными цефтазидимом и меропенемом приводит к возрастанию выживаемости животных по сравнению с мышами как контрольной группы, так и групп, которым вводили официальные формы этих антибиотиков (рис. 2).

Таким образом, при экспериментальном сепсисе у мышей, индуцированном различными штаммами микроорганизмов, выявлено увеличение терапевтической эффективности модифицированных форм цефтазидима, меропенема, цефтриаксона, цефазолина, по сравнению с официальными формами этих антибиотиков.

Так как выраженность системной воспалительной реакции является одним из показателей тяжести септического процесса [2, 3], мы изучали данный параметр при сепсисе, индуцированном *P. aeruginosa* и *St. aureus*. При исследовании выраженности системного воспа-



**Рис. 3.** Количество лейкоцитов в периферической крови ( $10^9/l$ ) мышей ( $CBA \times C_{57}Bl/6$ ) $F_1$  при индукции сепсиса *P. aeruginosa* и *St. aureus*. 1 – контрольная группа (здоровые мыши); 2 – сепсис *P. aeruginosa*, фосфомицин; 3 – сепсис *P. aeruginosa*, меропенем; 4 – сепсис *St. aureus*, фосфомицин; 5 – сепсис *St. aureus*, цефокситин

ления, оцениваемого по количеству лейкоцитов периферической крови, было установлено, что в периферической крови животных с экспериментальным сепсисом, индуцированным *P. aeruginosa*, и *St. aureus*, выявляется статистически значимое увеличение количества лейкоцитов по сравнению с исходными значениями. На 8-е сутки от момента индукции сепсиса у животных, которым вводили модифицированный фосфомицин (сепсис *P. aeruginosa*), меропенем (сепсис *P. aeruginosa*), цефокситин (сепсис *St. aureus*), содержание лейкоцитов в крови было ниже, чем у мышей, получавших официальные формы данных антибиотиков (рис. 3). Эти результаты свидетельствуют о меньшей выраженности воспалительной реакции при использовании измельченных и сорбированных на наноструктурированных частицах коллоидного диоксида кремния форм антибиотиков, то есть о более благоприятном течении септического процесса на фоне лечения модифицированными формами антибиотиков. Полученные в нашем исследовании данные об эффективности антибиотиков, измельченных и сорбированных на наноструктурированных частицах  $nano-SiO_2$ , согласуются с представленными в литературе данными о более высоком антимикробном потенциале гентамицина в комплексе с микроструктурированным золь-гелевым матриксом полиэтиленгликоля и диоксида кремния [11]. Примененная нами технология механохимического получения композиций антибиотика и  $nano-SiO_2$  позволяет многократно увеличить долю мелкодисперсных, наиболее биологичес-

ки активных частиц  $nano-SiO_2$ , которые являются носителями активного вещества, в данном случае – антибиотика.

Таким образом, показано, что механохимически полученные композиции антибиотиков и наноструктурированного коллоидного  $nano-SiO_2$  при тестировании на модели экспериментального сепсиса у мышей ( $CBA \times C_{57}Bl/6$ ) $F_1$ , индуцированного *P. aeruginosa*, *St. aureus* или *E. coli*, обладают, на основании показателей выживаемости животных и выраженности системной воспалительной реакции, более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с их официальными формами. Следовательно, данный метод модификации антибиотиков позволяет оптимизировать их свойства и является перспективным для модификации антибактериальных препаратов с целью увеличения их терапевтической эффективности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов // Химия в интересах устойчивого развития. 2004. 12. (3). 251–274.
2. Dushkin A.V. Features of mechanochemical technology of organic synthesis and new materials // Khimiya v interesakh ustoichivogo razvitiya. 2004. (3). 251–274.
3. Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы // Биомедицинская химия. 2009. 55. (1). 50–60.
4. Ivanov D.V., Egorov A.M. Distribution and mechanisms of resistance of microorganisms, producing beta-lactamases // Biomeditsinskaya khimiya. 2009. (1). 50–60.
5. Лазарева И.Б., Игонин А.А. Актуальные вопросы фармакотерапии сепсиса и септического шока // Лечащий врач. 2004. (4). 11–14.
6. Lazareva I.B., Igonin A.A. Actual questions of pharmacotherapy of sepsis and septic shock // Lechaschiy vrach. 2004. (4). 11–14.
7. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: Бионика, 2003. 208 с.
8. Sidorenko S.V., Yakovlev S.V. Infections in the intensive care. M.: Bionika, 2003. 208 p.
9. Ляхов Н.З., Григорьева Т.Ф., Барينو А.П., Ворсина И.А. Механохимический синтез органических соединений и композитов с их участием // Успехи химии. 2010. 79. (3). 218–233.
10. Lyakhov N.Z., Grigorieva T.F., Barinova A.P., Vorsina I.A. Mechanochemical synthesis of organic compounds and composites with their participation // Uspekhi khimii. 2010. (3). 218–233.
11. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых

комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. (6). 1274–1282.

Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity of water-soluble complexes of arabinogalactan and drugs // Rus. Chem. Bul. 2008. (6). 1299–1307.

7. Гайдюль К.В., Гольдина И.А., Сафронова И.В. и др. Сравнительное исследование иммуноактивных и антибактериальных свойств нативного и механически модифицированного цефотаксима // Вестн. Уральской мед. академич. науки. 2009. (2/1). 202–203.

Gaidul K.V., Goldina I.A., Safronova I.V. et al. Comparative investigation of immunoreactive and antibacterial properties of native and mechanically modified cefotaxim // Vestn. Ural'skoy med. akademich. nauki. 2009. (2/1). 202–203.

8. Dushkin A.V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials // High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. Oxford: Woodhead Publishing Ltd., 2010. 249–273.

9. Seleem M.N., Mumusamy P., Ranjan A. et al. Silica-Antibiotic hybrid nanoparticles for targeting intracellular pathogens // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. 53. 4270–4274.

10. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.W., Lin V.C. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2008. 60. 1278–1288.

11. Miyazaki S., Okazaki K., Tsuji M., Yamaguchi K. Pharmacodynamics of S-3578, a novel Cephem, in murine lung and systemic infection models // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. 48. 378–383.

## THE THERAPEUTIC EFFICIENCY OF MECHANOCHEMICALLY SYNTHESIZED COMPOSITIONS OF NANOSTRUCTURED PARTICLES OF SILICIUM DIOXIDE AND ANTIBIOTICS AT EXPERIMENTAL SEPSIS IN (CBA×C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> MICE

Konstantin Valentinovich GAIDUL<sup>1</sup>, Aleksandr Petrovich LYKOV<sup>2</sup>, Olga Nikolaevna LARINA<sup>3</sup>, Irina Aleksandrovna GOLDINA<sup>1</sup>, Irina Vasilievna SAFRONOVA<sup>1</sup>, Sergey Aleksandrovich GUS'KOV<sup>4</sup>, Veronica Ivanovna EVSEENKO<sup>4</sup>, Aleksandr Valerievich DUSHKIN<sup>4</sup>, Nikolai Zakharovich LYAKHOV<sup>4</sup>, Vladimir Aleksandrovich KOZLOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Immunology SB RAMS, 630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>3</sup>Novosibirsk Interregional Veterinary Laboratory, 630007, Novosibirsk, Serebrennikovskaya str., 5

<sup>4</sup>Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, 630128, Novosibirsk, Kutateladze str., 18

The therapeutic efficiency of officinal forms of antibiotics mechanochemically modified by sorption on nanostructured particles of silicium dioxide in comparison with their officinal forms on the model of experimental sepsis, induced by different strains of bacteria in (CBA×C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub> mice, has been studied. It has been shown that the application of these antibiotic compositions and nanostructured colloid nano-SiO<sub>2</sub> allows considerably increasing animals' survival rate and intensity of system inflammatory reaction. This testifies to the expediency of using of the modification of antibiotics for the enhancement of their therapeutic efficiency at experimental sepsis.

**Key words:** sepsis, nanostructured particles of silica dioxide, mechanical grinding, antibiotics.

Gaidul K.V. – professor, leading researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: kgaidul@mail.ru

Lykov A.P. – candidate of medical sciences, leading researcher of physical-chemical indication of immune processes laboratory, e-mail: lykovalex@freemail.ru

Larina O.N. – head of the bacteriological laboratory, e-mail: o.larina.72.@mail.ru

Goldina I.A. – researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: igoldina@mail.ru

Safronova I.V. – candidate of medical sciences, researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: safiv@freemail.ru

Gus'kov S.A. – engineer of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

Evseenko V.I. – candidate of chemical sciences, junior researcher of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru

Dushkin A.V. – doctor of chemical sciences, head of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: dushkin@solid.nsc.ru

Lyakhov N.Z. – corresponding member of RAS, director, e-mail: lyakhov@solid.nsk.su

Kozlov V.A. – academician RAMS, director, head of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: niiki01@online.nsk.su

## РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИИ ФОСФОМИЦИНА С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ДИОКСИДОМ КРЕМНИЯ, ПОЛУЧЕННОЙ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ, НА МОДЕЛИ РЕЗАНОЙ И ОЖОГОВОЙ РАНЫ КОЖИ

Константин Валентинович ГАЙДУЛЬ<sup>1</sup>, Александр Петрович ЛЫКОВ<sup>2</sup>,  
Ольга Николаевна ЛАРИНА<sup>3</sup>, Ирина Александровна ГОЛЬДИНА<sup>1</sup>,  
Ирина Васильевна САФРОНОВА<sup>1</sup>, Сергей Александрович ГУСЬКОВ<sup>4</sup>,  
Александр Валерьевич ДУШКИН<sup>4</sup>, Николай Захарович ЛЯХОВ<sup>4</sup>,  
Владимир Александрович КОЗЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН  
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

<sup>3</sup> ФГБУ «Новосибирская межобластная ветеринарная лаборатория»  
630007, г. Новосибирск, ул. Серебрянниковская, 5

<sup>4</sup> ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН  
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18

Изучен терапевтический эффект официального и модифицированного измельчением с сорбцией на наноструктурированных частицах диоксида кремния фосфомицина на динамику заживления резаной и ожоговой раны кожи лабораторных животных. Аппликационная терапия модифицированным фосфомицином приводит к эпителизации раневой поверхности в более короткий период времени, чем использование официального антибиотика.

**Ключевые слова:** резаная, ожоговая рана, наночастицы диоксида кремния, механическая активация, антибиотика.

В структуре гнойно-септических заболеваний значительное место занимает местная раневая инфекция, характеризующаяся полимикробным спектром микрофлоры, изменением ее чувствительности к антибиотикам в динамике раневого процесса [1, 13]. Проблема рациональной антибиотикотерапии инфекций хирургических, ожоговых и травматических ран обусловлена широким распространением лекарственно-устойчивых возбудителей, ухудшением

иммунного статуса значительной части населения, особенностями взаимодействия бактерий с макроорганизмом [5]. Инфицированная рана характеризуется замедленным синтезом коллагена и регенерации эпителия, удлинением первой фазы раневого процесса, что приводит к более выраженному повреждению тканей, замедлению репарации [1]. Известно, что некоторые антимикробные препараты, в частности гентамицин и офлоксацин, наряду с антибактериальными

*Гайдуль К.В.* – проф., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза,  
e-mail: kgaidul@mail.ru

*Лыков А.П.* – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов, e-mail: lykovalex@freemail.ru

*Ларина О.Н.* – зав. бактериологической лабораторией, e-mail: o.larina.72@mail.ru

*Гольдина И.А.* – научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: igoldina@mail.ru

*Сафронова И.В.* – к.м.н., научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: safiv@freemail.ru

*Гуськов С.А.* – инженер группы механохимии органических соединений, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

*Душкин А.В.* – д.х.н., рук. группы механохимии органических соединений, e-mail: dushkin@solid.nsk.ru

*Ляхов Н.З.* – член-кор. РАН, зав. лабораторией химического материаловедения, директор,  
e-mail: lyakhov@solid.nsk.su

*Козлов В.А.* – академик РАМН, зав. лабораторией регуляции иммунопоэза, директор,  
e-mail: niiki01@online.nsk.su

свойствами обладают ранозаживляющим эффектом, оказывая позитивное влияние на функциональный статус и кинетические параметры эпителиоцитов, способствуя ускорению заживления экспериментальных ран роговицы [12, 14]. Антибиотик широкого спектра действия фосфомицин может применяться для лечения инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов путем внутривенного введения его парентеральной формы, которая представляет собой натриевую соль фосфомицина. В то же время при местном применении фосфомицин также способен ускорять репарацию послеоперационных и посттравматических ран с нарушением целостности кожных покровов, стимулируя процессы гемостаза и ангиогенеза, активируя хемотаксис моноцитов и фибробластов в очаг воспаления, а также повышая количество макрофагов, продуцирующих тканевой фибронектин [10, 11, 15]. Однако данные свойства фосфомицина в настоящее время не находят широкого клинического применения, возможно, за счет недостаточной ранозаживляющей активности [8]. На основании данных о том, что механическая модификация лекарственных препаратов, в частности антибиотиков, в комплексе с веществами-носителями является перспективным методом повышения их эффективности за счет изменения физико-химических свойств – увеличения растворимости, повышения стабильности, способности проникать в клетку, возможности создания более высокой локальной концентрации [2, 3, 6, 7], целью данного исследования было создание и сравнительное изучение терапевтического эффекта официальной («ОФ-фосфомицин») и модифицированной механическим измельчением с сорбцией на наноструктурированных частицах коллоидного диоксида кремния (нано-SiO<sub>2</sub>) («МФ-фосфомицин») форм фосфомицина на процесс заживления экспериментальной инфицированной резаной и термической раны кожи у лабораторных животных.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Модификация фосфомицина осуществлялась путем механической обработки смеси антибиотика и коллоидного диоксида кремния (энтеросорбент «Полисорб») в шаровой ротационной мельнице в массовом соотношении антибиотика и нано-SiO<sub>2</sub> 1 : 5 с целью формирования механокомпозигов [4, 7, 9]. Рентгенофазовый анализ порошкообразных композиций проводился на дифрактометре ДРОН-3 (Россия) с использованием CuK<sub>α</sub>-излучения при скорости вращения счетчика 2 град/мин. Электронные

микрофотографии нано-SiO<sub>2</sub> и его композиции с фосфомицином получали на электронных микроскопах JEOL и HITACHI TM-1000 (Япония). Гранулометрический состав водных суспензий исходного диоксида кремния и его композиции с антибиотиком определяли на лазерном гранулометре Micro-Sizer 201 (Россия).

Биологические эксперименты проводили на беспородных морских свинках в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755). Животных содержали в условиях вивария на стандартном пищевом рационе при свободном доступе к воде и естественном освещении. Для моделирования инфицированной резаной раны на освобожденном от шерсти участке кожи поясничного отдела экспериментальных животных с обеих сторон под местной анестезией 1,5 % раствором новокаина наносили разрезы длиной 3 см и глубиной 0,8 см с захватом мышечного слоя. Экспериментальный термический ожог кожи производили в аналогичных условиях (под местной анестезией 1,5 % раствором новокаина) прижиганием металлическим шпателем, предварительно нагретым в верхней зоне пламени спиртовки, температура которой, согласно техническим параметрам, указанным изготовителем, составляет 900 °С (Технобиоэн, Москва), в течение 40 с. Одинаковое положение шпателя в пламени и время прогрева перед моделированием каждого ожога обеспечивали одинаковую глубину повреждения тканей, оцениваемую гистологически в серии предварительных экспериментов. Затем в 8 точках обожженного участка, а также резаной раны внутрикожно вводили 24-часовую культуру *Staphylococcus aureus* ATCC № 25923 в дозе 10<sup>10</sup> КОЕ/мл в объеме 0,1 мл. Контрольной группе животных раны обрабатывали ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 5 дней 1 мл физиологического раствора, закрывали стерильной салфеткой и фиксировали лейкопластырем. Опытным животным аналогичным способом на рану наносили 1 мл 5 % суспензии ОФ- или МФ-фосфомицина. Динамику заживления ран учитывали визуально, начиная со 2-го дня, ежедневно, на основании размера и глубины, состояния краев, стенок и дна раны, наличия и вида некротических тканей, площади неэпителизированной поверхности раны в мм<sup>2</sup>, а также микроскопически, после окраски фуксином и по Романовскому–Гимзе. Состояние раны, на основании данных микроскопии раневого отделяемого, оценивали по количеству морфологических элементов (клетки, микроорганизмы,



тканевой детрит) в 10 полях зрения в баллах: 0 баллов – отсутствие изучаемых элементов, 1 балл – 1–2 элемента, 2 балла – 3–5 элементов, 3 балла – 6–10 элементов, 4 балла – более 10 элементов.

Результаты представляли в виде медианы (Me), достоверность различий рассчитывали по U-критерию Манна–Уитни и принимали при значениях  $p < 0,05$ . Сопряженность параметров микроскопии раневого отделяемого с параметрами раны оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Структурные характеристики получаемых композиций.** Использованный материал  $\text{nano-SiO}_2$ , на основании анализа электронных микрофотографий, состоял из округлых наночастиц размером 20–100 нм, образующих рыхлые агрегаты размером 5–100 мкм.

При механохимическом формировании порошкообразных композиций  $\text{nano-SiO}_2$  с фосфомицином, на основании данных рентгенофазового анализа, в них происходили структурные и морфологические преобразования: изменялось фазовое состояние антибиотика с потерей его кристалличности и переходом в аморфное состояние (рентгенограммы, рис. 1), частицы уплотнялись и уменьшались в размерах.

Изменения происходили и в водных суспензиях изучаемых материалов. Агрегаты исходного препарата «Полисорб» частично разрушались до размеров 5–25 мкм. При формировании композиций с фосфомицином происходило дальнейшее уменьшение размеров агрегатов с образованием фракции 0,5–5 мкм. Наряду с этим увеличивалось количественное содержание частиц размером 2,75–3,16 мкм с 0,1–0,3 % в исходном  $\text{nano-SiO}_2$  до 3,0–6,0 % в композиции с фосфомицином. Анализ гранулометрического состава исходного коллоидного диоксида кремния и механохимически сформированной композиции

его с фосфомицином в массовом соотношении 1 : 5 (фосфомицин :  $\text{nano-SiO}_2$ ) выявил, что в результате механохимической модификации доля частиц  $\text{nano-SiO}_2$  наноразмерного диапазона в композиции увеличилась с 0,94 % в исходном  $\text{nano-SiO}_2$  до 24,99 % в композиции с антибиотиком (для частиц размером менее 3 мкм) и с 5,67 % в исходном  $\text{nano-SiO}_2$  до 47,5 % в композиции с фосфомицином (для частиц размером 3–5 мкм). Таким образом, в композициях, полученных механохимически, удается существенно (почти в 25 раз) увеличить массовую долю мелких, потенциально наиболее биологически активных фракций частиц  $\text{nano-SiO}_2$ , являющегося активным сорбентом. Механохимическая обработка, разрушающая кристаллическую структуру фосфомицина, способствовала его ускоренному растворению и сорбции на частицы  $\text{nano-SiO}_2$ .

**Оценка состояния резаной и ожоговой раны у экспериментальных животных.** При исследовании динамики заживления резаной раны на протяжении периода наблюдения была зарегистрирована полная эпителизация резаной раны и уменьшение размеров раневой поверхности у животных под действием МФ-фосфомицина на 14 сутки эксперимента. Полная эпителизация ран в группе животных, получавших лечение ОФ-фосфомицином, происходила на 17 сутки. В контрольной группе заживление раны произошло на 23 сутки от начала эксперимента. Таким образом, обработка экспериментальных инфицированных резаных ран МФ-фосфомицином приводит к заживлению их в более короткие сроки, чем в контроле.

Далее мы исследовали терапевтическую эффективность фосфомицина при экспериментальной инфицированной термической ране. У всех животных через 24 ч после термического воздействия кожа в области ожога была уплотнена, отечна, в центре ожога отмечалось нарушение целостности кожных покровов, сукровичное от-

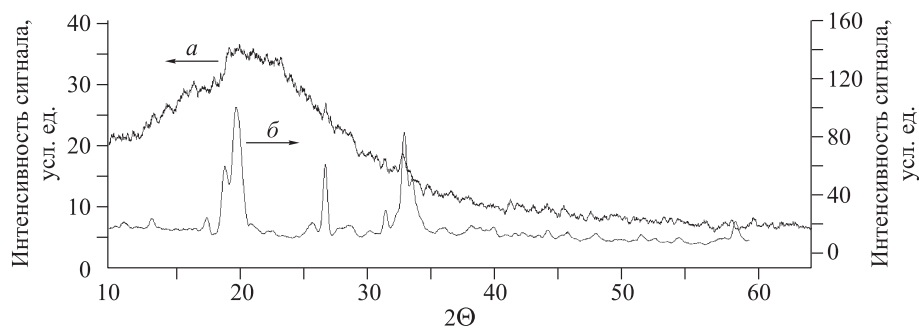
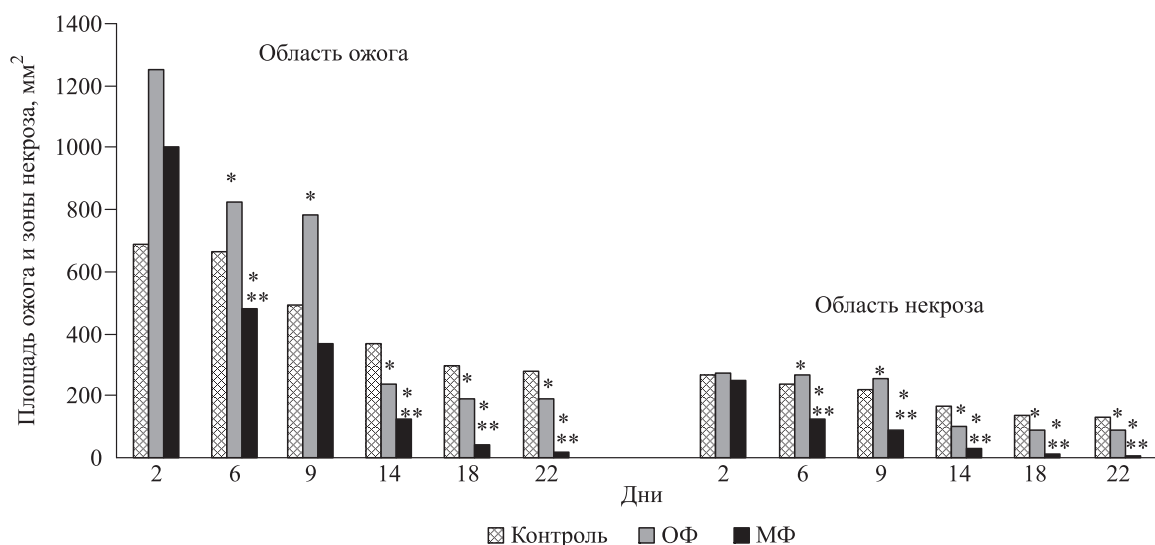


Рис. 1. Данные рентгенофазового анализа; а – композиция фосфомицина и диоксида кремния после механической обработки; б – исходный фосфомицин



**Рис. 2.** Динамика заживления инфицированной ожоговой раны кожи морских свинок под действием официального (ОФ) и модифицированного (МФ) форм фосфомицина, мм<sup>2</sup>. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величины соответствующего показателя: \* – контрольной группы, \*\* – группы животных, которым вводили официальную форму препарата;  $n = 16$  в каждой группе

деляемое; края ожоговой раны были четко ограничены от окружающей здоровой кожи. Начиная с 3 суток эксперимента в центре ожога отмечалось скопление некротических масс. Динамика изменения площади раны под действием различных форм фосфомицина представлена на рис. 2.

Установлено, что полная эпителизация ожоговой раны у животных под действием МФ-фосфомицина происходила на 22 сутки, при терапии ОФ-фосфомицином – на 27 сутки, в контроле – на 32 сутки ( $p < 0,05$ ). Следовательно, обработка экспериментальной инфицированной термической раны МФ-фосфомицином приводит к ускорению репарации тканевого дефекта по сравнению с контрольными значениями.

На основании данных микроскопии экссудата из резаной раны было обнаружено, что при применении ОФ-фосфомицина быстрее, чем в контроле, происходило привлечение в зону повреждения моноцитов/макрофагов и фибробластов (на 6 и 14 сутки соответственно), санация раневой поверхности от микроорганизмов (на 9 и 14–17 сутки соответственно) ( $p < 0,05$ ). В то же время при терапии МФ-фосфомицином смена нейтрофилов клетками моноцитарно/макрофагального ряда и привлечение в зону повреждения фибробластов, а также санация раны происходила на 2 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ), определялась исходно меньшая контаминация микроорганизмами раневой поверхности ( $p < 0,05$ ), а очищение от детрита выявлялось на 9 сутки (у животных контрольной группы

и получавших ОФ-фосфомицин – на 14 сутки,  $p < 0,05$ ), что подтверждает наличие стимулирующего влияния МФ-фосфомицина на процессы репарации кожных покровов.

При изучении клеточного состава экссудата из ожоговой раны начиная с 9 дня эксперимента, после отпадения струпа в центре раны, были выявлены различия между контрольной и опытными группами животных (рис. 3). У морских свинок, которым применяли ОФ-фосфомицин, происходила более быстрая, чем в контроле, смена клеточного состава раневого отделяемого с преобладанием нейтрофилов на моноциты/макрофаги и фибробласты (на 14 и 22–25 сутки соответственно) ( $p < 0,05$ ), а также очищение раневой поверхности от детрита (на 22–25 сутки и после 25 суток соответственно), снижение уровня микробной контаминации (на 18 и 22 сутки соответственно) ( $p < 0,05$ ). У животных, получавших МФ-фосфомицин, отмечалась смена нейтрофилов в экссудате из раны на моноциты/макрофаги и фибробласты на 9 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ), очищение раневой поверхности от тканевого детрита на 18 сутки ( $p < 0,05$ ), снижение уровня микробной контаминации на 9 сутки ( $p < 0,05$ ), что указывает на стимуляцию процессов регенерации и более эффективную санацию раневой поверхности модифицированным фосфомицином.

Следовательно, фосфомицин, как официальный, так и модифицированный, обладает ранозаживляющим эффектом на модели инфицированной резаной и ожоговой раны, который

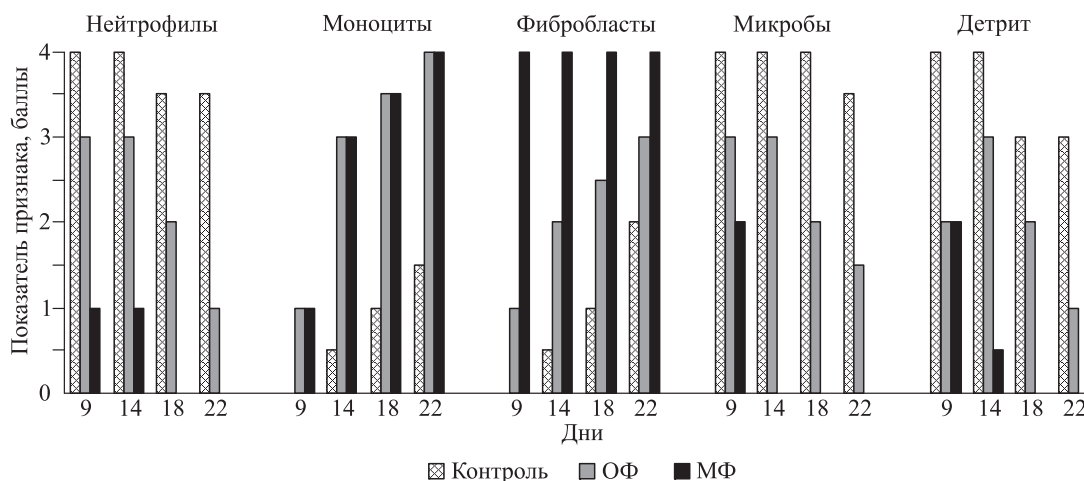


Рис. 3. Показатели микроскопии экссудата из ожоговой раны под действием различных форм фосфомицина;  $n = 4$  в каждой группе

более выражен у композиции фосфомицина с наноструктурированным диоксидом кремния.

Ранозаживляющий эффект ОФ- и МФ-фосфомицина подтверждается наличием корреляционных связей между размерами раны и данными микроскопии раневого экссудата у групп животных, которым применяли данные формы антибиотика. Так, в контроле отмечена высокой силы обратная зависимость между площадью резаной раны и количеством в раневом экссудате моноцитов/макрофагов ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,01$ ) и фибробластов ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,01$ ), а также умеренной силы прямая связь с количеством детрита ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,02$ ), что указывает на строгую зависимость процессов репарации от количества моноцитов/макрофагов и фибробластов в ране. В группе животных, которым проводили лечение ОФ-фосфомицином, площадь раневой поверхности находилась в прямой и сильной взаимосвязи с количеством в экссудате нейтрофилов, микроорганизмов и детрита ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,71$ ;  $p < 0,01$  соответственно) и в сильной обратной связи с количеством моноцитов/макрофагов и фибробластов ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,88$ ;  $p < 0,01$  соответственно). У морских свинок, леченных МФ-фосфомицином, площадь раневой поверхности также находилась в сильной и прямой зависимости от количества нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и детрита в раневом экссудате ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,65$ ;  $p < 0,011$  и  $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$  соответственно) и в сильной обратной связи с количеством моноцитов/макрофагов и фибробластов ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,88$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Так как под действием изучаемых форм фосфомицина происходило уменьшение площади раневой поверхности,

и данный параметр зависел от количества моноцитов/макрофагов и фибробластов, можно заключить, что официальный и модифицированный фосфомицин стимулирует привлечение этих клеток в раневую экссудат, уменьшая микробную контаминацию и количество тканевого детрита.

Анализ данных микроскопии отделяемого из ожоговых ран выявил наличие взаимосвязей между площадью ожога/некроза и абсолютным и относительным количеством морфологических элементов в раневом экссудате. В частности, в контрольной группе обнаружена сильная обратная зависимость площади ожога от количества в раневом экссудате моноцитов/макрофагов и фибробластов ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,82$ ;  $p < 0,01$  соответственно), что в совокупности с показателями изменения площади раневой поверхности указывает на низкую интенсивность процессов репарации. Для ОФ-фосфомицина показано наличие прямых и сильных связей площади ожога/некроза с количеством нейтрофилов и микроорганизмов в раневом экссудате ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,85$ ;  $p < 0,01$  соответственно) и обратной связи с количеством моноцитов/макрофагов и фибробластов ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,81$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Для МФ-фосфомицина отмечалось наличие прямых связей показателя площади ожога с количеством в раневом экссудате нейтрофилов ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ ), микроорганизмов ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ) и детрита ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ) и обратной связи с количеством моноцитов/макрофагов и фибробластов ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,81$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Следовательно, изучаемые формы фосфомицина влияют на динамику репарации ожоговой раны, увеличивая количес-

тво клеток, принимающих участие в репарации и санации раневой поверхности, а также уменьшая микробную контаминацию и количество тканевого детрита в ожоговой ране.

Таким образом, и официальный, и модифицированный фосфомицин обладает ранозаживляющими свойствами; модифицированный фосфомицин, увеличивая количество фибробластов и моноцитов/макрофагов в ране, уменьшая контаминацию микроорганизмами раневой поверхности, приводя к более быстрой смене нейтрофилов клетками моноцитарно/макрофагального звена, привлекая в зону повреждения фибробласты, а также уменьшая период очищения раневой поверхности от тканевого детрита и, тем самым, уменьшая сроки заживления резаной и ожоговой ран, обладает более выраженным ранозаживляющим эффектом, чем официальный, на модели резаной и ожоговой раны у экспериментальных животных. Изменение фазового состояния антибиотика, увеличение доли мелкодисперсной фракции частиц наноструктурированного SiO<sub>2</sub> и более высокая интенсивность сорбции на них молекул фосфомицина, вероятно, определяют более выраженную терапевтическую эффективность композиции антибиотика и нано-SiO<sub>2</sub> на моделях инфицированных резаных и ожоговых ран у экспериментальных животных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева И.И. Заживление ран // Consilium provisorum. 2002. 2. (8). 5–8.
2. Ананьева И.И. Wound healing // Consilium provisorum. 2002. (2). 5–8.
3. Гайдюль К.В., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Якимова Ю.Л. и др. Антибактериальные свойства цефотаксима, механически иммобилизованного на полимерном носителе // Якутский мед. журн. 2009. (2). 163–164.
4. Gaidul K.V., Goldina I.A., Safronova I.V., Jakimova J.L., Kozlov V.A. Antibacterial properties of cefotaxim, mechanically immobilized on the polymeric carrier // Yakutskiy med. zhurn. 2009. (2). 163–164.
5. Болдырев В.В. Механохимия и механическая активация твердых веществ // Успехи химии. 2006. 75. 203–216.
6. Boldyrev V.V. Mechanochemistry and mechanical activation of solid // Uspekhi khimii. 2006. (75). 203–216.
7. Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов // Химия в интересах устойчивого развития. 2004. 12. (3). 251–274.
8. Dushkin A.V. Features of mechanochemical technology of organic synthesis and new materials // Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya. 2004. (3). 251–274.
9. Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу // Биомед. химия. 2009. 55. (1). 50–60.
10. Ivanov D.V., Egorov A.M. Distribution and mechanisms of resistance of microorganisms, producing of beta-lactamases // Biomed. khimiya. 2009. (1). 50–60.
11. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. (6). 1274–1282.
12. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity of water-soluble complexes of arabinogalactan and drugs // Rus. Chem. Bul. 2008. (6). 1299–1307.
13. Ляхов Н.З., Григорьева Т.Ф., Барина А.П., Ворсина И.А. Механохимический синтез органических соединений и композитов с их участием // Успехи химии. 2010. 79. (3). 218–233.
14. Lyakhov N.Z., Grigorieva T.F., Barinova A.P., Vorsina I.A. Mechanochemical synthesis of organic compounds and composites with their participation // Uspekhi khimii. 2010. (3). 218–233.
15. Манграм А.Д., Хоран Т.К., Пирсон М.Л. и др. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства // Клин. микробиол. антимикробн. химиотер. 2003. 5. (1). 74–101.
16. Mangram A.D., Horan T.K., Pearson M.L. et al. Preventing of infections in the area of surgical intervention // Clin. microbiol. antimicrobn. khimioter. 2003. (1). 74–101.
17. Душкин А.В. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials // High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. Oxford: Woodhead Publishing Ltd., 2010. 249–273.
18. Patent EP0470431. Use of fosfomycin pharmaceutically acceptable salts as a topical cicatrizer / Rapisarda N., Francia F., Pignataro S.; published 12.02.1996.
19. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B.M. et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. 44. 2728–2732.
20. Hendrix D.V., Ward D.A., Barnhill M.A. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture // Am. J. Vet. Res. 2001. 62. 1664–1669.

13. Mishkin I.N., Nir-Paz R., Block C. Antimicrobial therapy for wound infected after catastrophic earthquakes // N. Engl. J. Med. 2010. 363. 2571–2573.
14. Nelson J.D., Silverman V., Lima P.H., Beckman G. Corneal epithelial wound healing: a tissue culture assay on the effect of antibiotics // Curr. Eye Res. 1990. 3. 277–285.
15. Schintler M.V., Traunmuller F., Metzler J. et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection // J. Antimicrob. Chemother. 2009. 64. 574–578.

## THE WOUND HEALING EFFECT OF THE PHOSPHOMYCIN AND NANOSTRUCTURED SILICIUM DIOXIDE COMPOSITION SYNTHESIZED MECHANOCHEMICALLY AT THE MODEL OF CUTTING AND BURN WOUND OF SKIN

Konstantin Valentinovich GAIDUL<sup>1</sup>, Aleksandr Petrovich LYKOV<sup>2</sup>, Olga Nikolaevna LARINA<sup>3</sup>, Irina Aleksandrovna GOLDINA<sup>1</sup>, Irina Vasilievna SAFRONOVA<sup>1</sup>, Sergey Aleksandrovich GUS'KOV<sup>4</sup>, Aleksandr Valerievich DUSHKIN<sup>4</sup>, Nikolai Zakharovich LYAKHOV<sup>4</sup>, Vladimir Aleksandrovich KOZLOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Immunology SB RAMS  
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

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

<sup>3</sup> Novosibirsk Interregional Veterinary Laboratory  
630007, Novosibirsk, Serebrennikovskaya str., 5

<sup>4</sup> Institute of Chemistry of Solid and Mechanochemistry  
630128, Novosibirsk, Kutateladze str., 18

The therapeutic effect of the officinal and mechanically modified forms of phosphomycin with sorption on the nanostructured particles of silicium dioxide on the dynamics of the regenerative process in animal model of cutting and burn wound healing of skin has been studied. The application therapy with modified form of phosphomycin promotes the more rapid wound repair in comparison with the officinal antibiotic.

**Key words:** cutting and burn wound, nanoparticles of silicium dioxide, mechanical modification, antibiotics.

**Gaidul K.V.** – professor, leading researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: kgaidul@mail.ru

**Lykov A.P.** – candidate of medical sciences, leading researcher of physical-chemical indication of immune processes laboratory, e-mail: lykovalex@freemail.ru

**Larina O.N.** – head of the bacteriological laboratory, e-mail: o.larina.72@mail.ru

**Goldina I.A.** – researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: igoldina@mail.ru

**Safronova I.V.** – candidate of medical sciences, researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: safiv@freemail.ru

**Gus'kov S.A.** – engineer of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

**Dushkin A.V.** – doctor of chemical sciences, head of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: dushkin@solid.nsk.ru

**Lyachov N.Z.** – corresponding member of RAS, director, e-mail: lyachov@solid.nsk.su

**Kozlov V.A.** – academician RAMS, director, head of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: niiki01@online.nsk.su

## ВЛИЯНИЕ МИОГЛОБИНУРИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПРОДУКЦИЮ ОКСИДА АЗОТА У КРЫС

Роман Александрович СУХОВЕРШИН

ФГБУ НИИ физиологии СО РАМН

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Исследованы суточная экскреция метаболитов оксида азота (NO) с мочой, содержание аргинина и эндогенных регуляторов биодоступности NO метиларгининов в почечной ткани при миоглобинурической острой почечной недостаточности (ОПН), индуцированной глицерином у крыс. Показано, что миоглобинурическая ОПН сопровождается снижением суточной продукции NO в организме. В нарушение продукции NO при ОПН вносит вклад уменьшение содержания аргинина и метиларгининов в почечной ткани, а также изменение их количественного соотношения в сторону преобладания ингибиторов NO-синтазы.

**Ключевые слова:** оксид азота, аргинин, метиларгинин, острая почечная недостаточность, нитрит, нитрат.

Миоглобинурическая острая почечная недостаточность (ОПН) возникает при травме и ишемии мышц, воспалительных миопатиях, некоторых метаболических заболеваниях, при воздействии токсинов и лекарств [1]. Главную роль в развитии миоглобинурической ОПН играет миоглобин – гем-содержащий протеин, высвобождающийся в кровоток из поврежденных миоцитов при рабдомиолизе. Миоглобин инициирует массивное перекисное окисление липидов мембран клеток почечной ткани [1, 2]. Помимо этого он формирует сгустки в канальцах нефронов, что приводит к закупорке последних [1, 3]. В повреждении почки также участвует оксид азота (NO). Показано, что NO связывается миоглобином, при этом биодоступность NO снижается [1, 4]. Это приводит к вазоконстрикции ренальных сосудов, гипоперфузии [1, 5] и ишемии почечной ткани [6].

NO выделяется в процессе преобразования аргинина в цитруллин внутриклеточным ферментом NO-синтазой (NOS). NO легко окисляется в жидких средах организма, образуя стабильные метаболиты: нитрит- и нитрат-ионы [7]. Эффективная эндогенная регуляция синтеза NO осуществляется путем конкурентной блокады NOS метилированными дериватами аргинина: монометиларгинином (ММА) и асимметричным диметиларгинином (АДМА) [8]. Структурный изомер АДМА, симметричный диметиларгинин (СДМА), не является

ингибитором NOS, но способен ограничивать биодоступность ее субстрата в клетку [8, 9].

Синтез аргинина и элиминация метиларгининов осуществляются почкой [10]. Поскольку ткань почки при ОПН повреждается [1], можно ожидать, что содержание аргинина и метиларгининов в почечной ткани при миоглобинурической ОПН будет изменяться, оказывая влияние на биодоступность NO. Однако данные о концентрации метиларгининов в ткани почки при ОПН в литературе не представлены.

Для исследований миоглобинурической ОПН животных весьма удобна глицериновая модель [11]: внутримышечное введение глицерина приводит к некрозу мышц и высвобождению миоглобина в кровь. Модель легко воспроизводится. Патолого-анатомические изменения почек сопоставимы с миоглобинурической ОПН человека [11].

Цель данной работы – исследовать продукцию NO организмом и содержание аргинина и метиларгининов в почечной ткани при миоглобинурической ОПН, индуцированной глицерином у крыс.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс Wistar (180–220 г). Животные содержались индивидуально в метаболических клетках (Tecniplast, Италия) при стандартных условиях освещенности со свободным доступом к пище и

воде. Эксперимент проводился после 48 ч адаптации животного к клетке. Экспериментальный протокол был одобрен этическим комитетом НИИ физиологии СО РАМН и выполнен в соответствии с директивами 86/609/ЕС.

**Индукция ОПН.** Миоглобинурическую ОПН ( $n = 11$ ) индуцировали инъекцией 50 % водного раствора глицерина в мышцы обеих задних конечностей (всего 10 мл/кг массы тела). За 24 ч до инъекции животных лишали доступа к воде. Сразу после введения глицерина доступ к воде восстанавливали [11]. Животным контрольной группы ( $n = 8$ ) вводили 0,9 % раствор NaCl в том же объеме. Спустя 72 ч после инъекции регистрировали суточный объем мочи и забирали образец мочи для анализа. Затем под эфирным наркозом животных декапитировали для забора крови и ткани почки. Кровь собирали в пробирки, содержащие 40 мкл 5 % ЭДТА, и немедленно центрифугировали 20 мин при 1000 g и 5 °С. Образцы плазмы и суточной мочи хранили в морозильной камере при –20 °С. Правую почку извлекали через транслюмбальный разрез и хранили при –70 °С.

**Оценка функции почек.** Концентрации креатинина и мочевины в плазме и суточной моче определяли стандартными диагностическими наборами (Fluitest, Bioson, Германия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по почечному клиренсу креатинина, используя стандартную формулу:  $Cr_{CL} = (U_{Cr} \times V) / P_{Cr} / 1440$ , где  $Cr_{CL}$  – клиренс креатинина, мл/мин;  $U_{Cr}$  – концентрация креатинина в моче, мкМ;  $V$  – объем мочи, мл;  $P_{Cr}$  – концентрация креатинина в плазме крови, мкМ.

**Определение суммарного содержания нитритов и нитратов ( $NO_x$ ) в плазме и моче.** Образцы мочи разбавляли деионизованной водой в 10 раз и депротеинизировали добавлением 15 мкл раствора  $ZnSO_4$  (500 г/л) к 300 мкл образца. Встряхивали 2 мин, выдерживали 10 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали при 12000g 14 мин. Восстановление нитрат-иона до нитрит-иона осуществляли гранулами кадмия (Cd), покрытыми медью [12]. К 250 мкл супернатанта добавляли 84 мкл глицин-NaOH буфера (15 г/л, pH 9,7). В пробирку с образцом помещали 4 гранулы ( $d \sim 2$  мм) покрытого медью Cd и встряхивали 15 мин. Затем образец переносили в чистую пробирку и центрифугировали 7 мин при 12000g. Супернатант забирали для определения содержания нитрит-иона. Для покрытия медью гранулы Cd трижды промывали деионизованной водой и помещали в 5 мМ раствор  $CuSO_4$  на 5 мин, помешивая

на протяжении всей инкубации. Затем дважды промывали глицин-NaOH буфером, подсушивали и сразу использовали (активность теряется через 10 мин). Отработанный Cd промывали деионизованной водой, хранили в 0,1 М  $H_2SO_4$  и использовали повторно. Содержание нитрит-иона определяли реакцией Грисса [12]. 150 мкл супернатанта (после восстановления Cd) помещали в лунку 96-луночной планшеты. Последовательно добавляли 75 мкл сульфаниламида (10 г/л в 7 % HCl) и 75 мкл нафтилэтилендиамина дигидрохлорида (NEDA; 0,2 г/л). Спустя 5 мин определяли поглощение света образцом на длинах волн 540 и 630 нм (планшетный ридер ELx 808iu, Bio-Tek, США). Калибровочную кривую строили по стандартам  $KNO_3$  в диапазоне 0–100 мкМ после восстановления нитрат-иона до нитрит-иона (описано выше).

**Определение аргинина и метиларгининов в почечной ткани.** Почку оттаивали на ледяной бане. Верхнюю треть почки гомогенизировали в четырех объемах 0,1 М  $Na_2HPO_4$  буфера (pH 6,5), содержащего 0,5 мМ 1,4-дителиотрита. Гомогенат центрифугировали 40 мин при 9100g и 4 °С. К 300 мкл супернатанта добавляли 10 мкл 30 % 5-сульфосалициловой кислоты, встряхивали и снова центрифугировали 10 мин. Отбирали 200 мкл супернатанта, добавляли 400 мкл 0,1 М раствора  $Na_2HPO_4$  и 100 мкл 40 мкМ внутреннего стандарта (гомоаргинин). Далее объем образца доводили водой до 1 мл и подвергали процедуре твердофазной экстракции и ВЭЖХ-анализу согласно методу Teerlink T. [13] с некоторыми модификациями, описанными нами ранее [14].

**Статистический анализ.** Данные представлены как  $M \pm SD$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение). Нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова–Смирнова. Значимость различий средних значений между группами определяли t-тестом для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Линейный коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) рассчитывали по всей выборке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внутримышечная инъекция 10 мл/кг 50 % раствора глицерина существенно нарушала функцию почек (см. таблицу). Спустя 72 ч после инъекции глицерина в крови животных увеличивались концентрации креатинина и мочевины, СКФ значимо снижалась.

Концентрации  $NO_x$  в плазме животных обеих групп не различались значимо (см. таблицу),

Таблица

Основные показатели животных группы контроля и при миоглобинурической ОПН ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 8)	ОПН (n = 11)
Содержание креатинина в плазме, мкМ	37,5 ± 6,5	266,6 ± 70,7**
Содержание мочевины в плазме, мМ	7,2 ± 1,2	51,4 ± 13,1**
СКФ, мл/мин	1,2 ± 0,2	0,05 ± 0,04**
Содержание NO <sub>x</sub> в плазме, мкМ	7,0 ± 3,2	6,7 ± 3,8
Суточная экскреция NO <sub>x</sub> , ммоль/24 ч	10,8 ± 3,7	2,3 ± 2,5**

Примечание. \*\* – отличие от величины соответствующего показателя в контроле статистически значимо при  $p < 0,01$ .

однако суточная экскреция NO<sub>x</sub> с мочой при ОПН была значимо снижена и коррелировала с СКФ ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ ), содержанием креатинина ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,01$ ) и мочевины в плазме крови ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,01$ ).

Экскреция NO<sub>x</sub> с мочой является надежным неинвазивным методом оценки изменений синтеза NO в целом организме как в физиологических условиях, так и при различной патологии [7]. Несмотря на то, что в нашем исследовании воздействию подвергалась почка, снижение количества NO<sub>x</sub>, выделенных с мочой, нельзя объяснить нарушением почечной элиминации, так как накопления NO<sub>x</sub> в крови отмечено не было.

Поскольку метилированные аналоги аргинина играют важную роль в регуляции синтеза NO [8, 9], мы исследовали их концентрации в почечной ткани контрольных животных и у животных с ОПН. Содержание аргинина в ткани почки животных обеих групп было на несколько порядков выше, чем метиларгининов (см. рисунок). При миоглобинурической ОПН наблюдалось значимое снижение концентраций аргинина и его метилированных аналогов: уровень аргинина уменьшался на  $66,4 \pm 2,4\%$ , ММА – на  $40,6 \pm 6,4\%$ , АДМА – на  $58,0 \pm 7,9\%$  и СДМА – на  $59,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,01$ . Содержание данных веществ значимо коррелировало с СКФ:  $r = 0,82$  для аргинина,  $r = 0,86$  для ММА,  $r = 0,85$  для АДМА и  $r = 0,91$  для СДМА,  $p < 0,01$ .

Мы полагаем, что падение концентраций аргинина и его метилированных дериватов в ткани почки при ОПН может быть следствием нарушенной реабсорбции аминокислот поврежденными канальцами нефрона [15] и/или уменьшения синтеза аргинина почкой. Пос-

кольку аргинин – субстрат NOS, уменьшение его концентрации, вероятно, вносит вклад в нарушение продукции NO, зарегистрированное нами у животных с миоглобинурической ОПН. Снижение экскреции NO<sub>x</sub> и содержания аргинина в почечной ткани также показаны на модели ОПН, индуцированной уранил-нитратом [16]. Экзогенный аргинин, по-видимому, может компенсировать его недостаток при ОПН. Положительные эффекты введения аргинина на развитие и течение ОПН были продемонстрированы Chander V. et al. [17], причем в основе его эффектов лежит усиление продукции NO.

Изменение уровня аргинина и метиларгининов в почечной ткани при миоглобинурической ОПН в нашей работе приводило к уменьшению соотношения количества субстрата на единицу ингибиторов NOS. Так, отношение концентрации аргинина к суммарному содержанию АДМА и ММА у животных группы контроля составляло  $40,3 \pm 7,1$  при  $32,2 \pm 6,7$  у животных с ОПН,  $p < 0,05$ . Данное изменение свидетельствует об уменьшении биодоступности NO [9] в почке при миоглобинурической ОПН.

Известно, что метиларгинины образуются посредством метилирования аргининовых остатков клеточных белков, а затем высвобождаются в результате протеолиза. При этом ММА в белке является предшественником АДМА и СДМА [9]. Используя концентрации метиларгининов в ткани почки, мы выполнили интегративную количественную оценку продуктов, произведенных из аргинина путем метилирования, – рассчитали индекс метилирования аргинина, представляющий собой отношение содер-

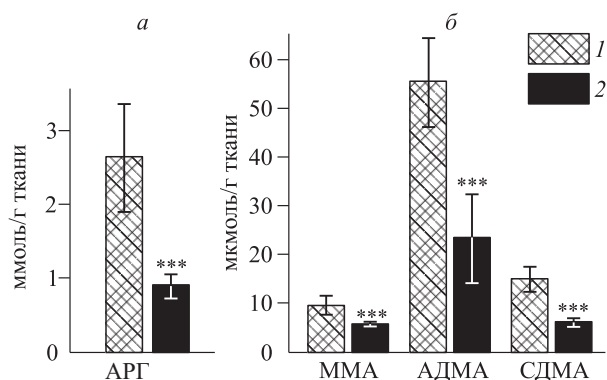


Рис. Концентрации (а) аргинина и (б) монометиларгинина (ММА), асимметричного (АДМА) и симметричного (СДМА) диметиларгининов в гомогенате ткани почки животных группы контроля (1) и при миоглобинурической ОПН (2),  $M \pm SD$ . \*\*\* – отличие от величины соответствующего показателя в контроле статистически значимо при  $p < 0,001$



жания диметилированных (АДМА и СДМА) модификаций аргинина к концентрации их непосредственного монометилированного предшественника (ММА) [18], (АДМА + СДМА)/ММА. В нашем исследовании индекс метилирования аргинина у контрольных животных был равен  $7,37 \pm 0,39$  и снижался до  $5,12 \pm 1,40$  при миоглобинурической ОПН,  $p < 0,01$ . Соотношение АДМА/СДМА при этом значимо не менялось:  $3,69 \pm 0,44$  в контроле и  $3,93 \pm 1,69$  при ОПН. Уменьшение индекса метилирования аргинина отражает усиленную (по сравнению с синтезом диметиларгининов) продукцию ММА – наиболее эффективного ингибитора NOS среди метиларгининов [18].

На биодоступность NO в нашем исследовании также может влиять нарушение ферментативного гидролиза АДМА и ММА, который обеспечивается ферментом диметиларгининдиметиламиногидролазой (ДДАГ) [9]. ДДАГ широко экспрессируется в ткани почки [19]. Повышение экспрессии протеинаргининметилтрансфераз (ферментов, осуществляющих метилирование аргинина в белке) и снижение экспрессии ДДАГ в ткани почки при уремии были показаны ранее [20]. Уменьшение активности ДДАГ при миоглобинурической ОПН может быть обусловлено интратренальным воспалением, окислительным стрессом и разрушением эпителия канальцев [1].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миоглобинурическая ОПН, индуцированная глицерином у крыс, сопровождается снижением суточной продукции NO. В нарушение продукции NO при ОПН может вносить вклад уменьшение концентрации аргинина и его метилированных аналогов в почечной ткани, а также изменение их количественного соотношения в сторону преобладания ингибиторов NOS.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю признательность и благодарность научному руководителю данной работы – д.б.н. Гилинскому Михаилу Абрамовичу, заведующему лабораторией регуляции адаптационных процессов НИИ физиологии СО РАМН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zager R.A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure // *Kidney Int.* 1996. 49. (2). 314–326.

2. Baliga R., Ueda N., Walker P.D., Shah S.V. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure // *Drug Metab. Rev.* 1999. 31. 971–997.

3. Clyne D.H., Kant K.S., Pesce A.J., Pollak V.E. Nephrotoxicity of low molecular weight serum proteins: physicochemical interactions between myoglobin, hemoglobin, bence-jones proteins and tamm-horsfall mucoprotein // *Curr. Probl. Clin. Biochem.* 1979. (9). 299–308.

4. Flögel U., Merx M.W., Godecke A. et al. Myoglobin: A scavenger of bioactive NO // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. 98. (2). 735–740.

5. Ayer G., Grandchamp A., Wylter T., Truniger B. Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat // *Circ. Res.* 1971. 29. (2). 128–135.

6. Rosenberger C., Goldfarb M., Shina A. et al. Evidence for sustained renal hypoxia and transient hypoxia adaptation in experimental rhabdomyolysis-induced acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. 23. (4). 1135–1143.

7. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids // *Free Radic. Res.* 2005. 39. (8). 797–815.

8. Гилинский М.А. Асимметричный диметиларгинин: метаболизм, аргининовый парадокс, патофизиология // *Успехи физиол. наук.* 2007. 38. (3). 21–39.

Gilinsky M.A. Asymmetric dimethylarginine: metabolism, arginine paradox, pathophysiology // *Uspehi fiziol. nauk.* 2007. 38. (3). 21–39.

9. Teerlink T., Luo Z., Palm F., Wilcox C.S. Cellular ADMA: regulation and action // *Pharmacol. Res.* 2009. 60. (6). 448–460.

10. Böger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. 41. 79–99.

11. Sourcebook of models for biomedical research / Ed. P.M. Conn. Totowa: Humana Press, 2008. 786 p.

12. Navarro-González J.A., Garcia-Benayas C., Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids // *Clin. Chem.* 1998. 44. (3). 679–681.

13. Teerlink T. HPLC analysis of ADMA and other methylated L-arginine analogs in biological fluids // *J. Chromatogr. B.* 2007. 851. (1–2). 21–29.

14. Гилинский М.А., Айзман Р.И., Корощенко Г.А. и др. Метиларгинины у крыс в глицериновой модели острой почечной недостаточности // *Бюл. СО РАМН.* 2010. (4). 82–86.

Gilinsky M.A., Aisman R.I., Koroshchenko G.A. et al. Methlarginines in glycerol-induced acute renal failure of rats // *Byul. SO RAMN.* 2010. (4). 82–86.

15. Герасев А.Д., Луканина С.Н., Святаш Г.А., Айзман Р.И. Влияние природных цеолитов на функции почек крыс в условиях острой почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. 2. (4). 21–24.

*Gerasev A.D., Lukanina S.N., Sviatash G.A., Aizman R.I.* Influence of natural ceolite on the renal functions in acute renal failure // *Nephrology and dialysis*. 2000. 2. (4). 21–24.

16. Schramm L., La M., Heidbreder E. et al. L-arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation // *Kidney Int.* 2002. 61. (4). 1423–1432.

17. Chander V., Chopra K. Molsidomine, a nitric oxide donor and L-arginine protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure

// *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. 1723. (1–3). 208–214.

18. Wang Z., Tang W.H., Cho L. et al. Targeted metabolomic evaluation of arginine methylation and cardiovascular risks: potential mechanisms beyond nitric oxide synthase inhibition // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. 29. (9). 1383–1391.

19. Tojo A., Welch W.J., Bremer V. et al. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney // *Kidney Int.* 1997. 52. (6). 1593–1601.

20. Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S. et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 17. (8). 2176–2183.

## THE INFLUENCE OF MYOGLOBINURIC RENAL FAILURE ON NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN RATS

Roman Aleksandrovich SUKHOVERSHIN

*Institute of Physiology SB RAMS*  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

The daily urinary excretion of nitric oxide (NO) metabolites, renal tissue concentrations of arginine and of endogenous regulators of NO bioavailability (methylarginines) in myoglobinuric acute renal failure induced by glycerol were investigated. It has been shown that whole body NO synthesis is reduced in myoglobinuric ARF. The decreasing of renal tissue arginine and methylarginines content as well as the changing of their ratios with the predominance of NO synthase inhibitors contribute to the derangement of NO production in ARF.

**Key words:** nitric oxide, arginine, methylarginine, acute renal failure, nitrite, nitrate.

*Sukhovershin R.A.* – postgraduate student, the laboratory of adaptation processes regulation,  
e-mail: suhovershin@physiol.ru

## ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ГИДРОКОРТИЗОНОВОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

**Виталий Гамбалович БАНЗАРАКШЕЕВ**

*ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН  
670047, г. Улан-Удэ, ул. М. Сахьяновой, 6*

На крысах изучена фармакотерапевтическая эффективность многокомпонентного фитосредства, составленного по прописям рецептуры тибетской медицины, при гидрокортизоновой дислиппротеинемии. Установлено, что индуцированная дислиппротеинемия сопровождается повышением содержания в крови общего холестерина на 32 %, триацилглицеридов (ТГ) на 40 %, атерогенной фракции холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) на 33 % и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в 2,8 раза, снижением концентрации антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 13 %. Кроме того, гидрокортизон-индуцированная дислиппротеинемия сопровождается усилением процессов липопероксидации и снижением активности эндогенной антиоксидантной защиты: уровень малонового диальдегида (МДА) возрастает на 75 %, диеновых конъюгатов (ДК) на 17 %, активность каталазы снижается на 54 %. Курсовое профилактическое введение фитосбора снижает в крови содержание общего холестерина на 20 %, ТГ в 2,1 раза, атерогенной фракции ХС ЛПОНП в 2 раза, ХС ЛПНП на 45 %, отчасти способствует повышению концентрации фракции антиатерогенного ХС ЛПВП. Кроме того, средство ингибирует процессы свободнорадикального окисления липидов – снижает уровень МДА на 40 %, ДК на 28 % и повышает активность фермента антиоксидантной защиты – каталазы сыворотки крови – на 52 %.

**Ключевые слова:** растительное средство, дислиппротеинемия, холестерин, антиоксиданты.

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются причиной не менее 1/3 всех смертей на Земле [1]. Если в настоящее время ежегодно от данного вида патологии умирает 15 миллионов человек, то, по прогнозам экспертов, к 2020 году эта цифра может вырасти до 25 миллионов [2].

По мнению исследователей, сложившаяся неблагоприятная ситуация обусловлена ростом распространенности факторов риска, среди которых лидирующие позиции занимают патологические состояния, связанные с развитием дислиппротеинемий [1, 3].

Вышеизложенное обосновывает необходимость разработки, внедрения и совершенствования мер по предупреждению и лечению дислиппротеинемий и их осложнений. Несмотря на широкий выбор гиполипидемических препаратов, они не всегда оказывают желаемый эффект и довольно часто вызывают тяжелые побочные реакции [4].

В этом плане перспективными являются средства растительного происхождения, которые имеют ряд преимуществ перед синтетичес-

кими средствами: они малотоксичны, обладают более мягким действием, что обусловлено родством метаболизма растительной и животной клетки. Кроме того, фитосредства благодаря широкому набору биологически активных соединений, относящихся к различным классам химических групп, обладают поливалентным эффектом, что обеспечивает их комплексное воздействие на организм [5].

Цель исследования – оценка гипохолестеринемического и антиоксидантного эффекта многокомпонентного растительного средства при гидрокортизоновой дислиппротеинемии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 60 крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 170–190 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для

экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

Экспериментальная дислиппротеинемия индуцирована у крыс однократным внутривентральным введением суспензии гидрокортизона ацетата в дозе 5 мг/кг [6].

Объектом исследования явилось комплексное растительное средство, разработанное на основе оригинальной рецептурной прописи, описанной в первоисточнике тибетской медицины – трактате «Чжуд-ши» [7]. В состав указанного средства входят цветки *Calendula officinalis* L., бутоны *Eugenia caryophyllata* Thunb., плоды *Crataegus sanguinea* Pall., плоды *Malus baccata* (L.) Borkh., корни *Valeriana officinalis* L., семена *Lactuca sativa* L., корневища *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., цветки и плоды *Rosa* sp. и др. Отдельные растительные компоненты фитосбора были собраны в летне-осенний период в Прибайкальском и Тарбагатайском районах Республики Бурятия, а ряд пряных и пищевых растений были приобретены в торговой и аптечной сети. Технологическая схема получения многокомпонентного растительного сбора осуществлялась согласно данным тибетских классических источников и рецептурных справочников [7, 8]. Исходное сырье сбора взвешивали, затем измельчали одновременно всю смесь в чугунной ступке, периодически просеивая через сито с диаметром отверстия 0,5–1,0 мм и тщательно перемешивая. Полученную измельченную смесь использовали для приготовления отвара с учетом требований ГФ (XI). Для изучения фармакотерапевтической эффективности сбор применяли в форме отвара профилактическим курсом в объеме 10 мл/кг массы тела в течение 7 дней 1 раз в сутки, последнее введение осуществляли за 1 ч до индукции дислиппротеинемии [6]. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме.

Кровь для лабораторных исследований у животных забирали через 5 ч после введения гидрокортизона ацетата. Для исследования гиполипидемической активности фитосредства в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триацилглицеридов и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) общепринятым ферментативным методом с использованием диагностических наборов «Кормей» (Польша) на анализаторе «Saphire-400» (Япония) [9]. Фракцию ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопрот-

теинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекс атерогенности и отношение ХС ЛПНП /ХС ЛПВП рассчитывали по формулам [3].

Антиоксидантные свойства растительного средства изучали по степени ингибирования образования продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов, содержание которых определяли путем экстрагирования смесью гептан–изопропанол с последующим измерением оптической плотности при длине волны 233 нм [10], и малонового диальдегида, концентрацию которого определяли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [11], а также по влиянию на изменение каталазоподобной активности сыворотки крови [12].

Полученные данные статистически обработаны общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины и средней арифметической ошибки. Достоверность результатов оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента [13].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глюкокортикоиды обладают широким спектром действия на обменные процессы, в частности на метаболизм липидов [4]. Механизм дислиппротеинемии, вызванный введением гидрокортизона ацетата, обусловлен каскадом последовательных реакций: увеличением липолиза в жировой ткани и повышением выброса незэтерифицированных жирных кислот в кровь. Последнее стимулирует синтез триацилглицеридов и ЛПОНП в печени, что приводит к выраженному увеличению их количества в крови [6] (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, при введении гидрокортизона ацетата в крови крыс повышалось содержание общего ХС на 32 %, триацилглицеридов – на 40 %, атерогенной фракции ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП – на 33 % и в 2,8 раза соответственно. Кроме того, индуктор вызывал резкое возрастание индекса атерогенности и сдвиг отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП в сторону атерогенных ЛПНП в 3,2 раза по сравнению с данными в интактной группе животных. Наряду с этим отмечена тенденция к снижению содержания антиатерогенного ХС ЛПВП на 13 %.

При курсовом превентивном введении испытуемого фитосредства выраженность дислиппротеинемии заметно уменьшалась и приводила к нормализации ряда показателей липидного обмена. Так, в опытной группе животных снижалось содержание общего ХС на 20 %, триацилглицеридов в 2,1 раза, уменьшалась концентра-

Таблица 1

Влияние многокомпонентного фитосредства на показатели липидного обмена в сыворотке крыс при гидрокортизоновой дислипотеинемии ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа животных		
	Интактная ( $n = 10$ )	Контрольная ( $n = 10$ )	Опытная ( $n = 10$ )
Содержание общего ХС, ммоль/л	1,88 ± 0,31	2,48 ± 0,19	2,00 ± 0,17
Содержание триацилглицеридов, ммоль/л	0,30 ± 0,03	0,42 ± 0,02	0,20 ± 0,11*
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41 ± 0,12	1,25 ± 0,17	1,32 ± 0,02
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,41 ± 0,03	1,15 ± 0,05	0,64 ± 0,03*
Содержание ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,06 ± 0,001	0,08 ± 0,002	0,04 ± 0,001*
Индекс атерогенности	0,33 ± 0,02	0,98 ± 0,04	0,51 ± 0,02*
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	0,29 ± 0,01	0,92 ± 0,03	0,48 ± 0,01*

Примечание. \* – здесь и в табл. 2 отличие от величины соответствующего показателя в контрольной группе статистически значимо при  $p < 0,05$ .

ция атерогенного класса ХС ЛПОНП в 2 раза и на 45 % – ХС ЛПНП. Помимо этого фитотерапия приводила к снижению индекса атерогенности в 1,9 раза и отношения ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП на 48 % по сравнению с показателями у крыс контрольной группы. Следует отметить, что средство в незначительной степени влияло на содержание в крови антиатерогенного ХС ЛПВП, но существенно уменьшало содержание триацилглицеридов и атерогенного ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП.

Отсюда следует, что фитосредство благоприятно влияет на липидный обмен при экспериментальной дислипотеинемии, вызванной гидрокортизоном ацетата. По всей видимости, снижение содержания триацилглицеридов и атерогенных липопротеинов в сыворотке крови при назначении испытуемого фитосредства можно объяснить торможением биосинтеза жирных кислот и, возможно, ингибирующим действием на липолиз, стимуляция которого является одним из важных условий развития дислипотеинемии, вызванной действием данного индуктора [6].

Общеизвестно, что дислипотеинемия активирует процессы липопероксидации и окис-

лительную модификацию ЛПНП, повышая их атерогенность и способность аккумулироваться в моноцитах-макрофагах стенки сосуда, что вызывает развитие липоидоза на ранних стадиях атерогенеза [14, 15].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что введение крысам суспензии гидрокортизона ацетата помимо дислипотеинемии приводило к усиленному образованию первичных и вторичных продуктов липопероксидации. Так, в контрольной группе крыс выявлялось повышение концентрации малонового диальдегида на 75 % и диеновых конъюгатов на 17 %, что свидетельствовало о выраженной активации свободнорадикальных реакций. Более того, вызываемый под действием индуктора дисбаланс между скоростью перекисного окисления и активностью антиоксидантной защиты характеризовался резким снижением каталазоподобной активности сыворотки крови до 54 % (табл. 2).

При оценке влияния растительного средства на показатели процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной защиты при гидрокортизон-индуцированной дислипотеинемии было установлено достоверное снижение

Таблица 2

Влияние многокомпонентного фитосредства на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крыс при гидрокортизоновой дислипотеинемии ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа животных		
	Интактная ( $n = 10$ )	Контрольная ( $n = 10$ )	Опытная ( $n = 10$ )
Содержание малонового диальдегида, мкМ/(мл × мин)	3,32 ± 0,17	5,83 ± 0,16	3,50 ± 0,10*
Содержание диеновых конъюгатов, ед. опт. пл.	5,90 ± 0,45	6,91 ± 0,56	5,00 ± 0,02*
Каталазоподобная активность, мКат/мл	0,58 ± 0,03	0,27 ± 0,01	0,41 ± 0,01*

интенсивности свободнорадикальных реакций и повышение антиокислительного потенциала. Так, в частности, содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс снижалось по сравнению с контролем на 40 и 28 % соответственно, а каталазоподобная активность повышалась на 52 % по сравнению с соответствующими данными у животных контрольной группы.

Полученные результаты позволяют предположить, что комплексное растительное средство снижает интенсивность свободнорадикальных реакций, уменьшая содержание токсических метаболитов-прооксидантов, повышает антиоксидантный потенциал и тем самым препятствует окислительной модификации атерогенного класса липопротеинов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментальные исследования свидетельствуют, что изучаемое фитосредство при индуцированной дислипидемии снижает уровень триацилглицеридов, ХС ЛПОНП и ЛПНП, несколько повышает содержание антиатерогенной фракции ХС ЛПВП, а также предотвращает процессы липопероксидации и повышает антиокислительный потенциал организма.

По всей видимости, фармакотерапевтическая эффективность фитосредства обусловлена комплексом взаимодополняющих и взаимостабилизирующих компонентов, эволюционно сложившихся как защитные системы и предотвращающих гиперпродукцию свободнорадикальных соединений при экспериментальной дислипидемии, тем самым проявляя выраженный гиполипидемический эффект.

Можно предположить, что высокая антиокислительная и гиполипидемическая активность средства обусловлены содержанием в фитосборе комплекса биологически активных веществ, прежде всего полифенольных соединений, витаминов, каротиноидов, ингибирующих процессы перекисного окисления липидов и тем самым предотвращающих развитие дислипидемии [14, 15].

Успешное сочетание в фитосборе гиполипидемических и антиокислительных свойств позволяет полагать, что его применение может открыть новые возможности эффективной комплексной профилактики и терапии дислипидемий как одной из ведущих причин сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Журавлева М.В. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза // Врач. 2011. (5). 45–49.  
*Zhuravleva M.V. Primary and secondary prevention of atherosclerosis // Vrach. 2011. (5). 45–49.*
2. Bhatt D. Registry investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2006. (5). 180–189.
3. Пупкова В.И. Гиперлипидемия. Новосибирск, 2006. 32 с.  
*Pupkova V.I. Hyperlipoproteinemia. Novosibirsk, 2006. 32 p.*
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. М., 2009. 896 с.  
*Federal guide-book for use medicinal remedies. M., 2009. 896 p.*
5. Соколов С.Я. Фармакотерапия и фитотерапия. М., 2000. 342 с.  
*Sokolov S.Ya. Pharmacotherapy and herbal medicine. M., 2000. 342 p.*
6. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с.  
*Guidebook for experimental study of new pharmacological substances. M., 2005. 832 p.*
7. Чжуд-ши: канон тибетской медицины. М., 2001. 766 с.  
*Chgud-zhi: a Canon of Tibetan Medicine. M., 2001. 766 p.*
8. Кунпан-дудзи: Большой рецептурный справочник Агинского дацана. М., 2008. 216 с.  
*Kunpan-dudzi: the large reception dictionary from the Aginsky datsan. M., 2008. 216 p.*
9. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск, 2000. 463 с.  
*Kamyshnikov V.S. Reference book in clinico-biochemical laboratory diagnosis. Minsk, 2000. 463 p.*
10. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. (3). 33–35.  
*Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric measurement of the amount of lipids hydroperoxides in the blood plasma // Lab. delo. 1983. (3). 33–35.*
11. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. 1981. (4). 209–211.

*Temirbulatov R.A., Seleznev Ye.I.* A method for increasing intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value // *Lab. delo.* 1981. (4). 209–211.

12. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* Методы определения активности каталазы // *Лаб. дело.* 1988. (1). 16–19.

*Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.Ye.* Methods for determination of catalase activity // *Lab. delo.* 1988. (1). 16–19.

13. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. М., 2001. 256 с.

*Sergienko V.I., Bondareva I.B.* Mathematical statistics in clinical research. M., 2001. 256 p.

14. *Lankin V.Z., Tikhaze A.K.* Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease // *Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical and Clinical Aspects.* Amsterdam etc.: IOS Press, 2003. 344. 218–231.

15. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // *Кардиология.* 2004. (2). 72–81.

*Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu. N.* Antioxidants in complex therapy of atherosclerosis: pro et contra // *Kardiologiya.* 2004. (2). 72–81.

## **HYPOCHOLESTERINEMIC AND ANTIOXIDANT EFFECT OF THE MULTICOMPONENT PLANT REMEDY IN HYDROCORTISONE- INDUCED DYSLIPOPROTEINEMIA**

**Vitaly Gambalovich BANZARAKSHEEV**

*Institute of General and Experimental Biology SB RAS  
670047, Ulan-Ude, M. Sakhyanova str., 6*

---

The pharmacotherapeutic efficacy of multicomponent phytoremedy composed of the copies formulations of Tibetan medicine has been studied in the rats with hydrocortisone dyslipoproteinemia. It has been established that the induced dyslipoproteinemia accompanies by the increase in blood total cholesterol by 32 %, triacylglycerides (TG) by 40 %, atherogenic fraction lipoproteins very low density (VLDL) cholesterol by 33 % and low density lipoproteins (LDL) cholesterol by factor of 2,8, lower concentration of antiatherogenic high density lipoproteins (HDL) cholesterol by 13%. In addition, hydrocortisone-induced dyslipoproteinemia is accompanied by increased lipid peroxidation and decreased activity of endogenous antioxidant defense: the level of malondialdehyde (MDA) increased by 75 %, diene conjugates (DC) by 17 %, catalase activity was reduced by 54 %. Course preventive medication with phytopreparations decreases the blood total cholesterol by 20 %, TG by factor of 2,1, atherogenic fraction VLDL by factor of 2, LDL by 45 %, partly contributes to increased concentration of antiatherogenic HDL fraction. Additionally, the remedy inhibits the processes of free radical oxidation of lipids – reduces the level of MDA by 40 %, DC by 28 % and increases the activity of antioxidant enzymes – catalase in blood serum by 52 %.

---

**Key words:** plant remedy, dyslipoproteinemia, cholesterol, antioxidants.

*Banzaraksheev V.G. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of experimental pharmacology of department of biological active substances, e-mail: gambalovi4@mail.ru*

## **ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ СТВОЛА МОЗГА ПРИ УДАЛЕНИИ БАЗАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ, ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ВИТАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ (СООБЩЕНИЕ 1)**

**Сергей Борисович ЦВЕТОВСКИЙ, Вячеслав Владимирович СТУПАК**

*ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

В ходе нейрохирургических операций по удалению базально расположенных опухолей функциональное состояние ствола мозга контролировалось путем регистрации коротколатентных акустических потенциалов. Их параметры сопоставлялись с параметрами, контролируемые анестезиологом. Обнаружено, что увеличение в ходе операции задержек компонентов акустических ствольных вызванных потенциалов при сохранении соотношения амплитуд и без грубых изменений соотношения межпиковых интервалов не является коррелятом каких-либо ствольных нарушений, угрожающих витальным функциям. В отсутствие повреждающего действия на ствол коротколатентные слуховые вызванные потенциалы в большей мере отражают особенности и течение анестезиологического обеспечения.

**Ключевые слова:** ствол мозга, интраоперационный мониторинг, наркоз, витальные функции.

Использование лазерного хирургического инструмента при операциях по поводу удаления опухолей мозга уменьшает кровопотерю, существенно снижает инвазивность хирургического вмешательства [1]. Однако при удалении базально расположенных опухолей важно контролировать функциональное состояние ствольных отделов мозга с целью определения допустимых границ вмешательства и предупреждения возможного нежелательного термического воздействия на ствол. В литературе имеются сведения об использовании регистрации коротколатентных акустических вызванных потенциалов (так называемых ствольных ВП) для интраоперационного мониторинга состояния ствольных структур [2–5]. Однако в некоторых случаях данные о чувствительности коротколатентных ВП (слуховых и соматосенсорных) к ствольным повреждениям являются противоречивыми [6].

При этом, если вопрос о влиянии наркоза на соматосенсорные потенциалы, используемые в операционной в основном для мониторинга проводниковой функции спинного мозга и локализации зон соматической чувствительности в коре, освещен в литературе весьма широко [7–11], то данные об изменениях ствольных вызванных потенциалов, считающихся устойчивыми к наркозу, ограничены [2, 12, 13].

Остается неясным, в какой степени изменения параметров акустических ствольных вызванных потенциалов (АСВП) при интраоперационном мониторинге определяются хирургическими манипуляциями, в частности термическим воздействием лазера на близко расположенную к стволу опухоль, и каков вклад в эти изменения различных видов наркоза, гемодинамической ситуации и других факторов, контролируемых анестезиологом.

В связи с этим представляется важным проведение сопоставлений результатов мониторинга состояния ствола путем регистрации АСВП на различных этапах операции в условиях разных видов наркоза с данными мониторинга витальных функций: артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода и концентрации  $CO_2$  на выдохе.

В связи с объемом полученных данных и тем обстоятельством, что основными характеристиками вызванных потенциалов являются амплитуда и латентное время, представление материала разделено на два сообщения, в первом из которых рассматриваются вопросы о влиянии наркоза и хирургических манипуляций на задержки мониторируемых ВП, во втором – о связи этих же действующих факторов и



параметров, контролируемых анестезиологом, с амплитудными характеристиками ВП.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мониторинг состояния мозгового ствола осуществлялся нами у 32 пациентов (8 мужчин и 24 женщины в возрасте от 26 до 65 лет, средний возраст 47,2 года), которые были оперированы по поводу менингиом различной базальной локализации (26 человек) и невриноом слухового нерва (6 человек). С целью мониторинга регистрировались коротколатентные акустические (стволовые) вызванные потенциалы, использовался электромиограф «Нейропак-2» фирмы «Нихон Коден» (Япония). Для обеспечения интраоперационной регистрации звуковые стимулы подавались с помощью малогабаритных телефонов, интенсивность стимулов 100 дБ, полярность – биполярная (сжатие/разрежение). Отведение вызванных потенциалов производилось подкожно вводимыми электродами, изготовленными с использованием хирургических игл. В качестве критериев нормы рассматривались данные, приведенные в работах [4, 14]. При микрохирургической резекции менингиом применялся Nd-Yag-лазер с длиной волны 1,06 мкм, все невриномы удалялись с использованием стандартных медицинских технологий. Средняя продолжительность операций составила 3 ч 35 мин. В качестве основного наркоза для 20 пациентов использовался кетамин, для 12 – пропофол. При необходимости применялись препараты, регулирующие гемодинамику, в основном клофелин, с целью снижения артериального давления, имеющего тенденцию к повышению при кетаминном наркозе. Статистический анализ осуществлялся с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона. Послеоперационные обследования проводились в сроки от 6 до 14 дней. Исследования выполнены с соблюдением биоэтических норм, нейромониторинг входит в стандарт медицинских технологий, разработанных в Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии (в том числе «Удаление менингиом основания черепа с применением ND-YAG-лазера с длиной волны 1,06 мкм»), утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

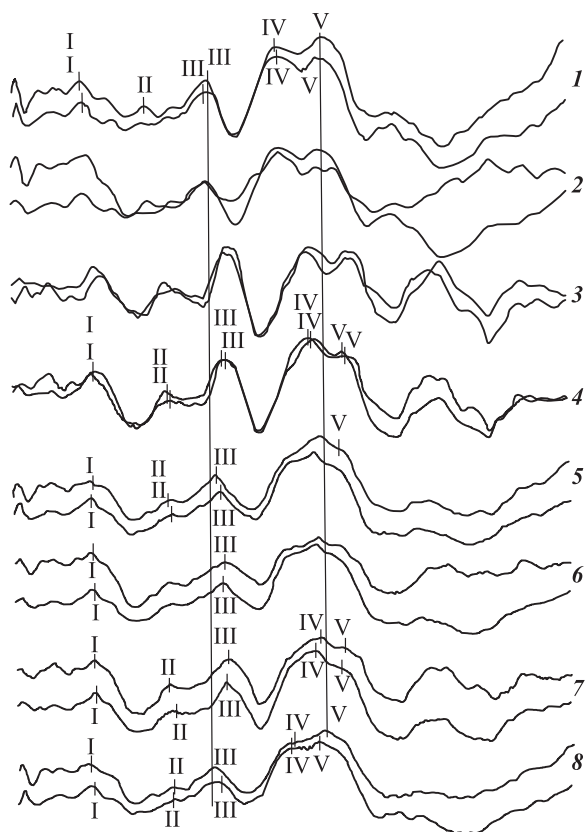
В предоперационном периоде производилась регистрация исходных АСВП с целью определения оптимальных условий мониторинга.

У пациентов с невриномами слухового нерва регистрировались односторонние измене-

ния АСВП, от небольших, не выходящих за границы нормы, до выраженного одностороннего снижения первого компонента, генерируемого слуховым нервом, увеличения межпикового интервала I–III, грубого снижения или отсутствия третьего компонента. Увеличенной при этом была и задержка комплекса компонентов IV–V на стороне поражения, амплитуда снижена. В таких случаях для мониторинга использовались АСВП, регистрируемые со стороны с более сохранными вызванными ответами.

В предоперационном периоде у пациентов с менингиомами выраженные отклонения от нормы слуховых стволых ВП отмечены лишь в 26 % случаев. При этом в отличие от пациентов с опухолями мосто-мозжечкового угла или с невриномами слуховых нервов регистрация ВП не выявляла выраженных латеральных различий, с односторонним снижением или выпадением первых трех компонентов коротколатентных слуховых ВП. У исследованного контингента больных с менингиомами в случае наличия очевидно определяемых изменений ВП на первом плане были изменения собственно стволых компонентов IV и V различной степени выраженности. Первоочередные изменения стволых компонентов IV и V имели место у больных с гигантской менингиомой ольфакторной ямки, опухолью основной кости. Лишь в двух случаях у пациентов с опухолью основной кости выявлялось также поражение слухового нерва и выраженная асимметрия ВП в левом и правом отведениях, касающаяся как компонентов, за генерацию которых ответственны периферические структуры нервного аппарата слуха, так и стволых компонентов. Небольшие проявления асимметрии, выражающиеся в особенностях соотношения амплитуд и задержек максимумов компонентов, встречались практически у всех остальных обследуемых больных. Выявлялась эта асимметрия в основном при моноауральной стимуляции слева и справа.

Наркоз существенно снижал амплитуду и увеличивал задержки компонентов ВП по сравнению с регистрацией в дооперационном периоде. Увеличение задержки компонента V АСВП, наблюдавшееся уже на этапе трепанации, до начала хирургического вмешательства на собственно мозговых структурах, достоверно ( $p < 0,01$ ) различалось в зависимости от того, какой анестетик использовался для основного наркоза: при кетамине оно составляло от 3,4 до 14,8 % (в среднем 7,0 %), при пропофоле – от 0,4 до 4,8 % (в среднем 2,8 %). При совместном применении пропофола и кетамина (2 случая) увеличение времени задержки компонента V



**Рис. 1.** Интраоперационный мониторинг функционального состояния ствола мозга при удалении базально расположенных опухолей с применением лазерного хирургического инструмента. 1 – обследование до операции; 2 – начало операции; 3 – подход, выделение опухоли, увеличение задержки компонентов IV–V; 4 – продолжение выделения; 5 – начало удаления, 6 – удаление, «сглаживание» комплекса IV–V, снижение компонента V; 7 – окончание удаления; 8 – опухоль удалена, задержки меньше

составило соответственно 7,2 и 8,7%. Данные двух пациентов с летальным исходом в послеоперационном периоде в анализ не включены. Таким образом, при использовании в качестве основного наркоза кетамина нейродинамические процессы замедляются в существенно большей степени, чем при применении пропофола.

Увеличение задержки коррелирует с длительностью времени пребывания под наркозом. Продолжительность операции, время пребывания пациента под наркозом влияют на задержку всех компонентов ВП. При длительных операциях увеличивается латентное время в том числе и компонента I, генерируемого слуховым нервом. При этом и витальные функции в ходе операции, и исходы не отличаются значимо от ситуаций с меньшим увеличением задержек.

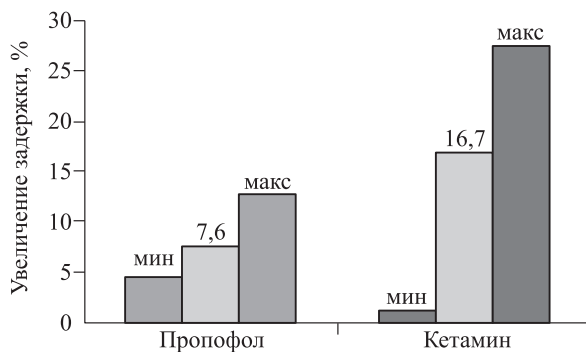
Соотношения задержек максимумов компонентов АСВП в условиях продолжительного

наркоза без механических, тепловых и прочих повреждений стволовой области сохраняются практически равными таковым до операции. Увеличение времени задержки компонентов V (источником генерации которого, по данным литературы, считаются нижние бугры четверохолмия) и III (верхний оливарный комплекс) происходит синхронно пропорционально.

Пример данных мониторинга с регистрацией слуховых стволовых ВП на различных этапах операции с применением лазера приведен на рис. 1.

В данном случае представлены АСВП пациента, оперированного с целью удаления гигантской менингиомы. Наиболее выраженное и быстрое увеличение задержки компонента V, увеличение межпикового интервала IV–V произошло на этапе выделения опухоли. На этапе удаления регистрировалось «сглаживание» комплекса IV–V, составляющие его компоненты были плохо дифференцированы. После удаления опухоли задержка комплекса уменьшилась.

При этом отмечены различия изменений в ходе операции мозговой нейродинамики в зависимости от используемого для наркоза анестетика. Обнаружено, что степень увеличения задержки всех компонентов слуховых ВП зависит от типа применяемого для основного наркоза препарата: при использовании пропофола она существенно меньше, чем при кетаминовом наркозе с добавлением фентанила. Если при использовании кетамина у одного из пациентов зарегистрировано приращение времени задержки пятого компонента ВП к концу операции 1,28 мс (с 6,02 мс в начале операции до 7,29 мс в конце, 27,2%, рис. 2), то при применении пропофола она никогда не превышала 0,72 мс (12,7%). Нужно отметить, что максимальные в процентном выражении увеличения задержек АСВП на начальных этапах операции по отношению к зарегистрированным при предоперационных обследованиях и максимальные при-



**Рис. 2.** Увеличение в ходе операции задержки компонента V АСВП при разных видах наркоза

ращения задержек в ходе операций отмечались у разных пациентов.

Регистрировавшееся нами увеличение задержки компонентов V АСВП под действием использовавшихся анестетиков отличает полученные данные от приводимых в обзоре Vanoub et al. [15], где пропофол и кетамин обозначены как не влияющие на латентность пика V, но при этом совершенно не рассматривается фактор продолжительного действия наркоза.

Обусловленные длительным наркозом изменения мозговой нейродинамики имеют последствие в послеоперационном периоде. Так, при сопоставлении АСВП, регистрируемых через 2 недели после операции с теми, что были зарегистрированы до нее, отмечалось, что при нормализации формы и соотношения компонентов вызванных потенциалов увеличения амплитуды компонента V (например, после удаления гигантской менингиомы) задержки комплекса IV–V были большими, чем при предоперационном обследовании.

Укорочение латентного времени компонента III и пиков комплекса IV–V по отношению к предыдущему этапу операции на величину более 3 % зарегистрированы только у 4 пациентов, у 3 из них это укорочение происходило после удаления объемных опухолей, могущих оказывать компрессирующее воздействие на ствол (у двух – гигантских менингиом, у одной – невриномы слухового нерва), на конечной стадии операции; в одном случае нестабильные параметры АСВП регистрировались на фоне нестабильной гемодинамики. У пациентов с менингиомами интраоперационное уменьшение задержки компонента V после удаления опухоли совпадало с уменьшением задержек в послеоперационном периоде по отношению к обследованиям до операции.

Следует, однако, иметь в виду, что наличие интракраниальных объемных образований, не затрагивающих непосредственно структуры, генерирующие ВП, но оказывающие на них компрессирующее и, главное, смещающее воздействие, может приводить к парадоксальному уменьшению латентного времени компонентов ВП, например зрительных [13]. В этом случае послеоперационное увеличение латентности компонента без выхода за значения, определяемые в литературе как заведомо патологические, может считаться признаком нормализации функционального состояния.

Так, в послеоперационном периоде увеличение задержки или сохранение значений, практически не отличающихся от таковых при обследовании до операции, зарегистрировано не у

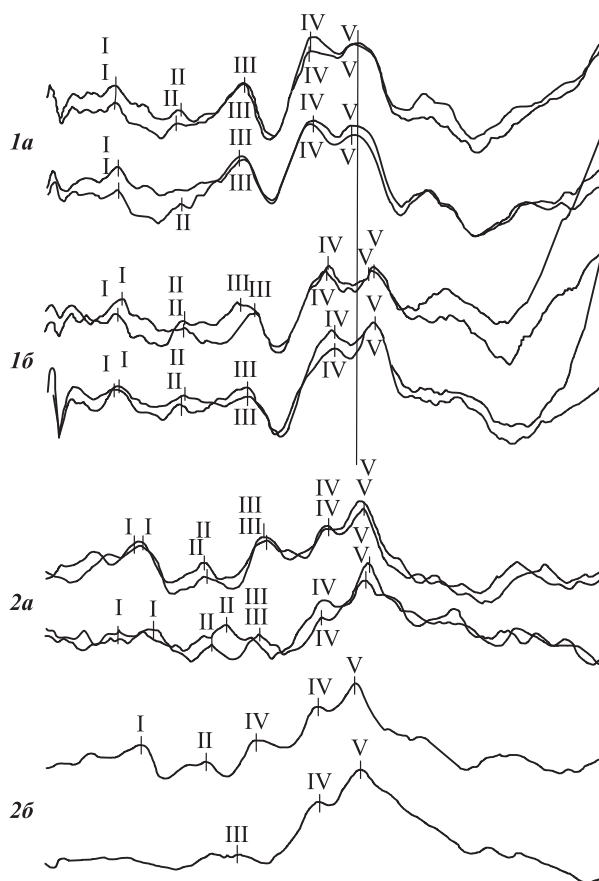


Рис. 3. Изменение латентного времени стволовых вызванных потенциалов в послеоперационном периоде.

1а – ВП пациента до операции; 1б – увеличение времени задержки компонентов V, типичное последствие наркоза; 2а – ВП до операции с объемной опухолью; 2б – небольшое уменьшение задержки компонентов IV–V, эффект декомпрессии

всех пациентов (рис. 3). У четырех из них (двое с базальными менингиомами, одна с менингиомой задней трети сагиттального синуса, одна с глиобластомой гипофиза) задержка комплекса IV–V уменьшилась. Так, у пациентки М. при обследовании до операции задержка пика компонента V составляла 5,74 мс, после операции уменьшилась до 5,56 мс. В этих случаях, вероятно, при взаимодействии двух конкурирующих факторов, а именно последствие наркоза, могущего замедлять нейродинамику и устранения компрессии стволовых структур, улучшающего условия электрогенеза, фактор декомпрессии был более существенным. В пользу этого предположения свидетельствует то обстоятельство, что при послеоперационном уменьшении задержки и увеличении амплитуды компонентов IV и V задержки компонента I превышали тако-

вые до операции. Отмечено также увеличение асимметрии АСВП в левом и правом отведении, в основном по задержке комплекса IV–V.

Существенно большее при использовании кетамина увеличение задержек компонентов АСВП по сравнению с дооперационными обследованиями в начале операции и удлинение этих задержек в течение времени пребывания пациента под наркозом обусловлено, вероятно, тем, что кетамин вызывает активацию лимбической системы с последующим распространением возбуждения на таламокортикальные структуры, что приводит к дезорганизации деятельности центральной нервной системы. Необходимость удерживать АД в границах, приемлемых для нейрохирурга, обуславливает применение клофелина, дополнительно воздействующего на синаптическую передачу, чем и определяется его седативный эффект. Таким образом, факторы фармакологического воздействия на стволые структуры, осуществляющие генерацию АСВП, складываются. При этом хирургическая агрессия, в том числе вблизи мозговых структур, ответственных за контроль витальных функций, затрудняет оперативное регулирование АД, в частности оперативный подбор оптимальных доз клофелина. То обстоятельство, что при наркозе пропופолом, когда нет необходимости превентивно снижать АД, последнее стабильнее, подтверждает данное предположение. Слабый анальгетик, гипнотик пропופол в меньшей степени замедляет нейродинамические процессы, меньше увеличивает задержки компонентов АСВП.

Низкие, задержанные АСВП на начальном этапе операции и их нестабильность могут быть отнесены к прогностически неблагоприятным признакам. Так, у пациента И. с опухолью правого мосто-мозжечкового угла, с наружной гидроцефалией и выраженной симметричной внутренней (необтурационной) гидроцефалией и кистозным очагом в левой теменной области задержки компонентов V после ввода в наркоз (использовался пропופол) составляли 6,7 и 6,76 мс, что на 1 мс (18 %) превышает среднее нормальное значение для ненаркотизированных испытуемых и на 0,3 мс больше среднего приращения латентности этого компонента в начальной стадии операции у других пациентов. У данного пациента меры по коррекции АД предпринимались еще до начала хирургических действий. При этом параллельно с некоторым снижением АД (с 124/84 до 114/78) задержки компонента V еще увеличились (до 7,04 мс), в ходе последовательных регистраций наблюдалась нестабильность и асимметрия амплитуд

компонентов. Нестабильность АД и АСВП с дальнейшим увеличением задержки и варьирующей асимметрией амплитуд компонентов в левом и правом отведении наблюдались и в ходе операции. В послеоперационном периоде больной погиб от тромбоэмболии легочной артерии, и, хотя изменения электрогенеза на уровне стволых структур не являются прямым предвестником данного явления, косвенно они могут отражать ухудшение функционального состояния и дефицит компенсаторных возможностей организма.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг с помощью акустических стволых ВП показал, что значительное увеличение в ходе операции латентного времени компонентов АСВП, в том числе собственно стволых их компонентов IV и V (увеличение задержки компонента V до значения 6,8 мс и более), при сохранении соотношения амплитуд и без грубых изменений соотношения межпиковых интервалов, не является коррелятом каких-либо стволых нарушений, угрожающих витальным функциям. Как показал опыт мониторинга, увеличение задержек компонентов ВП отражает в первую очередь не локальные изменения функционального состояния стволых структур, находящихся вблизи удаляемой с помощью лазерного инструмента опухоли, а действие на скорость и характер проведения нервных сигналов наркоза определенной глубины и продолжительности, а также препаратов, регулирующих гемодинамику. Таким образом, в отсутствие повреждающего действия на ствол коротколатентные слуховые ВП в большей мере отражают особенности и течение анестезиологического обеспечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ступак В.В., Чернов С.В., Калиновский А.В.* Клинические результаты хирургии менингиом головного мозга с применением ND-YAG лазера // *Неврологич. вестн.* 2007. 39. (2). 14–19.
2. *Stupak V.V., Chernov S.V., Kalinovskiy A.V.* Clinical results of surgical treatments of brain meningiomas using ND-YAG laser // *Nevrologich. vestnik.* 2007. 39. (2). 14–19.
3. *Шекутьев Г.А., Лубнин А.Ю., Баркалая Д.Е., Согомонян С.А.* Мониторинг коротколатентных вызванных потенциалов во время операций на

стволе головного мозга // Анестезиол. реаниматол. 1994. (5). 48–52.

*Shchekut'ev G.A., Lubnin A.Yu., Barkalaya D.E., Sogomonian S.A.* Monitoring of short latent evoked potentials during brain stem surgery // *Anesteziol. reanimatol.* 1994. (5). 48–52.

4. *Гнездицкий В.В., Шамишинова А.М.* Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. М., 2001. 473 с.

*Gnezditsky V.V., Shamshinova A.M.* Clinical experience with evoked potentials monitoring. М., 2001. 473 p.

5. *Острейко Л.М.* Особенности нейрофизиологического интраоперационного мониторинга при удалении опухолей головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.

*Ostreiko L.M.* Peculiarities of neurophysiological intraoperative monitoring during brain tumor removal: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Sankt-Peterburg, 2000.

6. *Щекутьев Г.А.* Нейрофизиологические исследования в клинике. М., 2001. 232 с.

*Shchekut'ev G.A.* Neurophysiological studies in clinical practice. М., 2001. 232 p.

7. *McPherson R.W., Mahla M., Jonson R., Trayzman R.J.* Effects of enflurane, isoflurane and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials during fentanyl anesthesia // *Anesthesiology.* 1995. 62. 626–633.

8. *Frazier W.T., Odom S.M., Biggs B.D. Frazier W.T.* Anesthetic technique for spinal cord monitoring // *Spinal cord monitoring.* Eds. J. Schramm, S.J. Jones. Berlin: Springer-Verlag, 1985. 69–81.

9. *Guerit J.M.* Evoked potentials: A safe brain death confirmatory tool // *Eur. J. Med.* 1992. 1. 233–242.

10. *Gautier P.E., Baele P.L., Guerit J.M., Kestens-Servaye Y.* Changes in somatosensory evoked responses during carotid endarterectomy related to head position // *Anesth. Analg.* 1991. 73. 649–652.

11. *Sebel P.S., Flynn P.J., Ingram D.A.* Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials // *Br. J. Anaesth.* 1987. 59. 1403–1407

12. *Thurner F., Schramm J., Romstock J., Pasch T.* Effect of fentanyl and enflurane on sensory evoked potentials in the human in basic flunitrazepam/N<sub>2</sub>O anesthesia // *Anaesthesist.* 1987. 36. 548–554.

13. *Цветовский С.Б., Ступак В.В.* Нейрофизиологический контроль функционального состояния головного мозга в оценке реабилитации больных с внутримозговыми опухолями при комбинированном лечении с применением иммуноактивирующей терапии // *Клинич. неврол.* 2010. (4). 17–22.

*Tsvetovsky S.B., Stupak V.V.* Neurophysiological control of the brain functional status in assessment of patients with intramedullar tumor after multimodal treatment using immunoactivating therapy // *Klinich. неврол.* 2010. (4). 17–22.

14. *Оглезнев К.Я., Шестериллов С.А., Зарецкий А.А.* Слуховые стволовые вызванные потенциалы в диагностике заболеваний центральной нервной системы. М., 1982. 103 с.

*Ogleznev K.Ya., Shesterilov S.A., Zaretsky A.A.* Brainstem auditory evoked potentials in the diagnosis of central nervous system diseases. М., 1982. 103 p.

15. *Banoub M., Tetzlaff J.E., Schubert A.* Pharmacological and physiologic influences affecting sensory evoked potentials // *Anesthesiology.* 2003. 99. 716–737.

## INTRAOPERATIVE MONITORING OF THE BRAINSTEM STATE DURING BASAL TUMOR REMOVAL, ANESTHESIA SPECIFICS, AND VITAL FUNCTIONS (REPORT 1)

Sergey Borisovich TSVETOVSKY, Vjacheslav Vladimirovich STUPAK

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

Functional state of the brain stem during neurosurgical removal of the basal tumor was controlled via registration of short-latency brainstem auditory evoked potentials (BAEP). Their parameters were compared with those controlled by an anesthesiologist. It has been revealed that intraoperative increase in delay of the BAEP with preservation of correlation between amplitudes and without major alteration in correlation between interpeak intervals does not indicate any brainstem disorder threatening vital functions. Short-latency auditory evoked potentials, in the absence of damaging effect to the brainstem, largely reflect peculiarities and the course of anesthetic management.

**Key words:** brain stem, intraoperative monitoring, anesthesia, vital functions.

*Tsvetovsky S.B.* – candidate of biological sciences, head of neurophysiologic laboratory, e-mail: scvetovskiy@niito.ru

*Stupak V.V.* – doctor of medical sciences, professor, head of neurosurgery clinic, e-mail: vstupak@niito.ru

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Алексей Николаевич СУМИН<sup>1</sup>, Олег Геннадьевич АРХИПОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз»,  
652840 г. Мыски, ул. Лесхозная, 1

С целью изучения показателей внутрижелудочкового распространения раннего транстрикуспидального потока в различных возрастных группах обследовано 270 человек (129 мужчин) в возрасте от 13 до 83 лет с отсутствием заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Обследуемым проводили эхокардиографию с дополнительной оценкой скоростей распространения потоков наполнения желудочков в цветном доплеровском М-модальном режиме. С увеличением возраста закономерно снижаются скорости распространения раннедиастолического потока наполнения левого и правого желудочков, что связано с ухудшением их диастолической функции и следует учитывать в исследованиях и клинической практике.

**Ключевые слова:** диастолическая функция, правый желудочек, возрастные изменения.

Функция правого желудочка (ПЖ) является важным предиктором физической работоспособности и смертности у больных с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией, независимо от влияния функции левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Нарушения наполнения ПЖ развиваются раньше его систолической дисфункции или структурных изменений [3], поэтому в последние годы исследователи чаще стали обращать на изменения диастолической функции ПЖ при различных патологических состояниях [1, 4–7]. Известно прогностическое значение диастолической дисфункции ПЖ [1], ее взаимосвязь с клиническими проявлениями сердечной недостаточности [1, 8], с толерантностью к физической нагрузке [6]. Наличие диастолической дисфункции ПЖ коррелирует с уровнем мозгового натрийуретического пептида у больных с легочной гипертензией [7]. Однако сложности в визуализации правых отделов сердца [9] и ограничения традиционных показателей диастолической функции ПЖ, основанных на отношении скоростей транстрикуспидальных потоков [10, 11], заставляют искать более надежные критерии ее оценки. В связи с этим заслуживает внимания изучение скорости распространения потоков с помощью цветного доплеровского М-режима. Поток раннего диастолического наполнения в желудочке возникает за счет гра-

диента давления, возникающего в раннюю диастолу, и его скорость определяется величиной этого градиента давления, который зависит от релаксации миокарда [12]. Для левых отделов сердца данный критерий диастолической дисфункции используется достаточно давно [13–16], для правого желудочка такие исследования только стали появляться [6, 17]. Поскольку с возрастом отмечается закономерное ухудшение растяжимости камер сердца и снижение диастолической функции его желудочков [11, 18], то возникает проблема дифференцирования патологических и возрастных изменений диастолической функции ПЖ. Соответственно целью настоящего исследования было изучить показатели внутрижелудочкового распространения раннего транстрикуспидального потока в различных возрастных группах.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 270 человек (129 мужчин) в возрасте от 13 до 83 лет (средний возраст  $45,3 \pm 0,9$  года), проходивших эхокардиографическое обследование в кабинете УЗ диагностики. Критерием включения в исследование было отсутствие заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, согласно записям амбулаторной карты, отсутствие симптомов заболеваний, изменений

на ЭКГ, отсутствие бессимптомных стенозов артерий (более 50 %). Для исключения наличия стенозирующих атеросклеротических бляшек всем обследуемым старше 60 лет проводили цветное дуплексное исследование сонных артерий и подвздошно-бедренного сегмента. Были выделены следующие группы больных: до 20 лет ( $n = 22$ , 1-я группа), 20–29 лет ( $n = 32$ , 2-я группа), 30–39 лет ( $n = 38$ , 3-я группа), 40–49 лет ( $n = 54$ , 4-я группа), 50–59 лет ( $n = 81$ , 5-я группа), 60–69 лет ( $n = 27$ , 6-я группа), 70 лет и старше ( $n = 16$ , 7-я группа).

Обследуемым проводили оценку клинического состояния, регистрировали показатели эхокардиографии на УЗ системе Medison SonoAce 8000 (Южная Корея) с дополнительной оценкой скоростей распространения потоков наполнения желудочков в цветном доплеровском М-модальном режиме. При эхокардиографии оценивали структурные показатели: конечный диастолический, конечный систолический размер и объем левого желудочка (ЛЖ), длины и площади левого и правого желудочков в диастолу и систолу в четырехкамерном сечении из апикального подхода, длинник выносящего тракта правого желудочка в систолу и диастолу, конечно-диастолический размер правого предсердия (ПП), фракцию выброса ЛЖ, массу ЛЖ. Фракцию выброса левого желудочка определяли по методу Simpson, а правого желудочка – по методу Kaul [19]. В доплеровском режиме изучали параметры трансмитрального и трикуспидального кровотока: пиковую скорость раннедиастолического потока (Е), потока предсердной систолы (А), их отношение (Е/А), время замедления раннедиастолического потока, оценивали время изоволюметрической релаксации левого желудочка (ВИР). В комбинированном цветном М-режиме измеряли скорость распространения митрального и трикуспидального потока (СРМП, СРТП). При этом исследовании М-линия устанавливалась в зоне раскрытия створок митрального и трикуспидального клапана, в цветном М-режиме записывалось не менее 5 циклов. Скорость распространения атриовентрикулярного потока определялась с помощью измерения линии наклона ранней диастолической волны цветного доплеровского спектра. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) измерялось по методу Kitabataki: оценивалось соотношение времени ускорения (АТ) и времени изгнания в выносящем тракте правого желудочка. При наличии трикуспидальной регургитации измерялся градиент давления между правым желудочком и правым предсердием (ГДПП), на основании

которого рассчитывалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Анализ нормальности распределения проводился с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнении групп по количественным признакам с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ, оценка межгрупповых различий проводилась с помощью метода наименьших значимых различий. Для непараметрических данных при сопоставлении различных возрастных групп применяли тест Краскела – Уоллиса. Взаимоотношения показателей диастолической функции с возрастом и между собой оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Взаимосвязи показателей диастолической функции с непараметрическими данными оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Уровень критической значимости ( $p$ ) был принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как можно заметить из табл. 1, группы были однородны по половому составу, количеству курящих, количеству лиц с ожирением и с дефицитом веса. Рост в трех группах от 20 до 49 лет был на 3,5–5 см выше, чем в более старших группах и в группе до 20 лет ( $F = 2,8$ ;  $p = 0,03$ ).

Отмечены ожидаемые существенные различия между группами по ряду структурных показателей эхокардиографии (табл. 2). Так, диаметр аорты в последних четырех группах был на 2,9–5,4 мм больше, чем в первой группе ( $F = 7,3$ ;  $p = 0,0000001$ ). Меньшими были отличия диаметра легочной артерии, которые увеличились не более чем на 1 мм в группах от 40 до 69 лет, что не было статистически значимым ( $F = 1,8$ ;  $p = 0,1$ ). Конечный диастолический объем левого желудочка в группах достоверно не отличался – разница составила 3–12 мл ( $F = 1,3$ ;  $p = 0,18$ ). Было отмечено достоверное увеличение диаметра левого предсердия у лиц старше 30 лет на 1,5–2 мм по сравнению с более молодыми исследуемыми ( $F = 8,6$ ;  $p = 0,0000001$ ). Ударный выброс левого желудочка в группах достоверно не отличался, колеблясь в пределах 60–67 мл ( $F = 1,5$ ;  $p = 0,18$ ). Фракция выброса левого желудочка в последних трех группах была меньше на 3–4 %, чем в группе исследуемых в

Таблица 1

Исходная характеристика обследуемых в различных возрастных группах

Показатель	< 20 лет (n = 22)	20–29 лет (n = 32)	30–39 лет (n = 38)	40–49 лет (n = 54)	50–59 лет (n = 81)	60–69 лет (n = 27)	≥ 70 лет (n = 16)	p
Возраст, лет	17,3 ± 0,4	24,6 ± 0,5	34,8 ± 0,5	45,5 ± 0,4	54,5 ± 0,3	62,7 ± 0,5	73,1 ± 0,8	0,0000001
Рост, см	166,5 ± 1,9	171,2 ± 1,9	170,4 ± 1,5	169,5 ± 1,4	166,5 ± 1,0 <sup>β,γ</sup>	165,8 ± 2,0	163,4 ± 2,3 <sup>β,γ,δ</sup>	0,03
Вес, кг	60,4 ± 2,3	65,6 ± 2,0	73,6 ± 2,1 <sup>α,β</sup>	74,2 ± 1,6 <sup>α,β</sup>	75,8 ± 1,6 <sup>α,β</sup>	74,4 ± 2,9 <sup>α,β</sup>	70,5 ± 2,6 <sup>α</sup>	0,000003
ЧСС, уд/мин	71,6 ± 2,1	74,2 ± 2,0	73,0 ± 1,6	72,0 ± 3,1	73,2 ± 0,9	74,1 ± 1,1	73,6 ± 4,5	0,18
Мужчины, n (%)	13 (59 %)	12 (38 %)	19 (50 %)	28 (52 %)	37 (46 %)	13 (48 %)	7 (43 %)	0,24
Курение, n (%)	3 (16 %)	2 (6 %)	8 (21 %)	10 (18 %)	23 (28 %)	6 (22 %)	2 (13 %)	0,19
Ожирение, n (%)	0	1 (3 %)	2 (6 %)	3 (5,7 %)	10 (12 %)	4 (14 %)	1 (6 %)	0,25
Дефицит веса, n (%)	0	3 (9 %)	1 (3 %)	2 (4 %)	2 (2,5 %)	0	1 (6 %)	0,42

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: α – 1-й группы, β – 2-й группы, γ – 3-й группы, δ – 4-й группы, ε – 5-й группы, ζ – 6-й группы.

Таблица 2

Структурные показатели эхокардиографии у обследуемых в различных возрастных группах

Показатель	< 20 лет (n = 22)	20–29 лет (n = 32)	30–39 лет (n = 38)	40–49 лет (n = 54)	50–59 лет (n = 81)	60–69 лет (n = 27)	≥ 70 лет (n = 16)	p
Аорта, мм	27,2 ± 0,6	28,8 ± 0,6	29,7 ± 0,6	31,3 ± 0,4 <sup>α,β,γ</sup>	31,3 ± 0,4 <sup>α,β,γ</sup>	32,2 ± 1,0 <sup>α,β,γ</sup>	32,6 ± 1,2 <sup>α,β,γ</sup>	0,0000001
ЛА, мм	19,6 ± 0,3	19,4 ± 0,3	19,9 ± 0,3	20,3 ± 0,2	20,4 ± 0,4	20,5 ± 0,4	20,2 ± 0,4	0,1
ЛП, мм	28,4 ± 0,8	29,9 ± 0,8	31,6 ± 0,7 <sup>α,δ</sup>	33,7 ± 0,5 <sup>α,β,γ</sup>	33,3 ± 0,5 <sup>α,β,γ</sup>	33,5 ± 0,7 <sup>α,β,γ</sup>	33,8 ± 1,0 <sup>α,β</sup>	0,0000001
КДРПЖ, мм	25,5 ± 0,6	25,6 ± 0,6	27,5 ± 0,6 <sup>α,β</sup>	28,6 ± 0,3 <sup>α,β</sup>	28,1 ± 0,3 <sup>α,β</sup>	29,4 ± 0,4 <sup>α,β,γ,ε</sup>	28,2 ± 0,6 <sup>α,β</sup>	0,0000001
СПЖД, мм	3,9 ± 0,05	4,0 ± 0,04	4,0 ± 0,05	4,1 ± 0,05	4,2 ± 0,04	4,3 ± 0,01	4,1 ± 0,07	0,08
ПП, мм	29,6 ± 0,6	30,3 ± 0,7	30,7 ± 0,5	31,8 ± 0,4 <sup>α,β</sup>	32,1 ± 0,4 <sup>α,β</sup>	32,6 ± 0,6 <sup>α,β,γ</sup>	31,5 ± 0,8	0,005
КДОЛЖ, мл	112,5 ± 3,2	109,2 ± 3,6	113,0 ± 3,2	112,3 ± 3,2	110,3 ± 2,8	103,8 ± 4,8	96,3 ± 8,1	0,18
КСОЛЖ, мл	43,4 ± 1,9	41,0 ± 1,8	44,6 ± 3,1	42,3 ± 1,4	43,1 ± 1,8	41,1 ± 1,9	38,9 ± 3,6	0,78
ФВЛЖ, %	61,9 ± 1,0	63,1 ± 1,0	62,2 ± 0,8	62,3 ± 0,8	60,1 ± 0,6 <sup>β,γ,δ</sup>	59,7 ± 0,8 <sup>β</sup>	59,3 ± 1,2 <sup>β</sup>	0,03
ФВПЖ, %	61,7 ± 0,9	61,2 ± 0,7	59,7 ± 0,8	59,5 ± 0,6	57,1 ± 0,6 <sup>α,β,γ,δ</sup>	56,5 ± 0,8 <sup>α,β,γ,δ</sup>	56,1 ± 0,8 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001

Примечание. ЛП – размер левого предсердия; КДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; СПЖД – толщина стенки правого желудочка в диастолу; ПП – конечный диастолический размер правого предсердия; ЛА – диаметр легочной артерии; КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФВПЖ – фракция выброса правого желудочка.

возрасте 20–29 лет ( $F = 2,5$ ;  $p = 0,03$ ). Фракция выброса правого желудочка снижалась на 1,5–2 % через каждые две декады, за исключением последних трех, где она оставалась стабильной ( $F = 7,6$ ;  $p = 0,0000001$ ). Впрочем, значения фракции выброса обоих желудочков во всех случаях не выходили за пределы нормы. Такие структурные показатели, как толщина свободной стенки правого желудочка, конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, в группах достоверно не отличались.

При оценке диастолической функции в группах выявлены значительные различия по большинству показателей импульсно-волновой доплерометрии (табл. 3). Скорость раннего

трикуспидального потока (Ет) прогрессивно снижалась с 69 до 48 см/с, начиная с группы тридцатилетних ( $F = 7,05$ ;  $p = 0,000024$ ). Время его замедления, а также скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка (Ат) в группах существенно не отличались. Однако отношение Ет/Ат в группах старше 40 лет было значительно ниже, чем в более молодых группах, хотя и не снижалось меньше 1,0 ( $F = 14,7$ ;  $p = 0,0000001$ ). Отмечено отчетливое снижение скоростей распространения митрального (СРМП) и трикуспидального потока (СРТП) в зависимости от возраста. Так, СРМП была максимальной в группе до 20 лет (около 60 см/с), в группах обследуемых до 49



Таблица 3

Показатели диастолической функции левого и правого желудочков в различных возрастных группах

Показатель	< 20 лет (n = 22)	20–29 лет (n = 32)	30–39 лет (n = 38)	40–49 лет (n = 54)	50–59 лет (n = 81)	60–69 лет (n = 27)	≥ 70 лет (n = 16)	<i>p</i>
ВИР, мс	47,7 ± 2,3	51,8 ± 2,2	61,3 ± 2,4	64,8 ± 1,6	76,2 ± 1,6 <sup>α,β,γ,δ</sup>	78,2 ± 3,0 <sup>α,β,γ,δ</sup>	82,5 ± 3,2 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
Е, м/с	86,7 ± 3,1	90,2 ± 2,1	85,7 ± 2,3	75,9 ± 1,9	72,3 ± 1,9 <sup>α,β,γ,δ</sup>	77,8 ± 2,9 <sup>α,β,γ,δ</sup>	62,3 ± 3,7 <sup>α,β,γ,δ,ε,ζ</sup>	0,0000001
А, м/с	49,1 ± 3,1	53,3 ± 2,1	64,3 ± 2,7 <sup>α,β</sup>	61,5 ± 2,3 <sup>α,β</sup>	69,4 ± 2,4 <sup>α,β,δ</sup>	74,4 ± 3,6 <sup>α,β,γ,δ</sup>	66,3 ± 5,7 <sup>α,β</sup>	0,0000001
Е/А	1,9 ± 0,11	1,75 ± 0,06	1,41 ± 0,07	1,32 ± 0,06 <sup>α,β,γ,δ</sup>	1,1 ± 0,04 <sup>α,β,γ,δ</sup>	1,10 ± 0,06 <sup>α,β,γ,δ</sup>	1,02 ± 0,09 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
ВЗЕМ, мс	152,7 ± 6,7	160,3 ± 6,7	163,5 ± 6,4	161,5 ± 4,3	166,4 ± 4,2	177,8 ± 9,4	173,1 ± 9,6	0,3
Ет, м/с	65,2 ± 2,9	69,5 ± 2,3	60,8 ± 1,6	54,9 ± 1,4 <sup>α,β,γ</sup>	53,2 ± 1,4 <sup>α,β,γ</sup>	51,1 ± 2,1 <sup>α,β,γ</sup>	48,2 ± 2,3 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
Ат, м/с	42,2 ± 1,8	43,8 ± 2,1	43,6 ± 1,7	41,2 ± 1,4	45,9 ± 1,4	43,5 ± 2,0	48,4 ± 4,5	0,24
Ет/Ат	1,6 ± 0,06	1,64 ± 0,06	1,44 ± 0,05	1,38 ± 0,04 <sup>α,β</sup>	1,2 ± 0,03 <sup>α,β,γ,δ</sup>	1,2 ± 0,04 <sup>α,β,γ,δ</sup>	1,1 ± 0,09 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
ВЗЕт, мс	162,7 ± 7,3	172,9 ± 6,7	178,5 ± 6,0	177,6 ± 4,8	178,6 ± 4,4	176,7 ± 7,1	170,7 ± 12,8	0,67
СРМП, м/с	59,7 ± 2,2	52,9 ± 1,9 <sup>α</sup>	52,5 ± 2,2 <sup>α</sup>	52,8 ± 1,8 <sup>α,β,γ</sup>	44,7 ± 1,1 <sup>α,β,γ,δ</sup>	45,3 ± 2,1 <sup>α,β,γ,δ</sup>	40,9 ± 2,1 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
Е/СРМП	1,49 ± 0,07	1,76 ± 0,07 <sup>α</sup>	1,72 ± 0,07	1,50 ± 0,05 <sup>β,γ</sup>	1,68 ± 0,05 <sup>δ</sup>	1,81 ± 0,12 <sup>α,δ</sup>	1,56 ± 0,1	0,02
СРТП, м/с	49,2 ± 1,6	46,6 ± 1,4	45,0 ± 1,7 <sup>α</sup>	43,2 ± 0,9 <sup>α,β</sup>	39,6 ± 0,7 <sup>α,β,γ,δ</sup>	38,4 ± 1,3 <sup>α,β,γ,δ</sup>	36,8 ± 1,5 <sup>α,β,γ,δ</sup>	0,0000001
Ет/СРТП	1,35 ± 0,07	1,54 ± 0,07	1,43 ± 0,06	1,29 ± 0,04	1,36 ± 0,04	1,41 ± 0,07	1,35 ± 0,08	0,07

*Примечание.* ВИР – время изоволюметрической релаксации левого желудочка; Е, Ет – скорость раннего диастолического митрального и трикуспидального потока; А, Ат – скорость позднего диастолического митрального и трикуспидального потока; ВЗЕМ, ВЗЕт – время замедления раннего диастолического митрального и трикуспидального потока; Е/А, Ет/Ат – отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального и транстрикуспидального потока; СРМП – скорость распространения митрального потока; СРТП – скорость распространения трикуспидального потока; Е/СРМП, Ет/СРТП – отношение скоростей раннего диастолического митрального и трикуспидального потока к скоростям их распространения.

лет она была выше 50 см/с, в возрасте 50–69 лет – около 45 см/с, а у 70-летних снижалась до 40 см/с ( $F = 9,3$ ;  $p = 0,0000001$ ). Более характерным было снижение СРТП, которое составляло около 49 см/с у исследуемых до 20 лет и линейно снижалась по 1–3 см/с в каждую декаду ( $F = 9,1$ ;  $p = 0,0000001$ ).

При анализе взаимосвязей параметров диастолической функции желудочков выявлены достоверные корреляции с возрастом следующих показателей: времени изоволюметрической релаксации ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,000001$ ), скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ – Е ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,0001$ ) и А ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ), отношения Е/А ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,0001$ ), скорости раннего трикуспидального потока Ет ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,0001$ ), отношения Ет/Ат ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,0001$ ), скоростей распространения митрального и трикуспидального потока СРМП ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,0001$ ) и СРТП ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,0001$ ). При анализе взаимосвязей данных диастолической функции левого и правого желудочков между собой выявлены существенные корреляционные связи скоростей раннего диастолического наполнения Е и Ет ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,0001$ ), отношений Е/А и Ет/Ат ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,0001$ ), а также скоростей распространения митрального и трикуспидального потока СРМП и СРТП ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,000001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые выявлены значения скорости распространения раннедиастолического потока наполнения в правом желудочке в различных возрастных группах и показано ее закономерное снижение с возрастом.

Сам по себе этот факт удивления не вызывает, поскольку хорошо известно о возрастных изменениях аналогичных показателей диастолической функции ЛЖ [13, 15] и схожих моделях наполнения обоих желудочков, полученных в ходе инвазивных исследований [19]. Тем не менее диастолическое наполнение ПЖ имеет свои особенности, связанные как с его геометрией, так и со структурой миокарда [2], поэтому могут быть определенные отличия между показателями правого и левого желудочков [20]. Например, при обследовании 494 здоровых людей в возрасте от 13 до 87 лет средние значения отношения Е/А митрального потока меньше 1,0 выявлены уже у лиц старше 60 лет, в то же время это отношение на трикуспидальном клапане достигало данного значения только у 80-летних [11]. С другой стороны, имеются сведения и о более выраженном снижении с возрастом отношения Е/А для транстрикуспидальных потоков ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,001$ ) [8]. Наши данные – отсутствие снижения отношения раннего и позднего

го транстрикуспидального потоков менее 1,0 вплоть до возраста старше 70 лет – вполне согласуются с результатами работ других авторов [11, 20]. В настоящем исследовании инверсия отношения Е/А митрального потока в группе 70-летних имела место у 50 % исследуемых, в то время как в группе 60- и 50-летних она встречалась у 41 и 40 % соответственно. Это было несколько меньше, чем в исследовании Watanabe S. и соавт. [11], – инверсия Е/А среди 60-летних выявлена у 73 % обследуемых, а среди 70–80-летних – в 90 % случаев, что может быть связано не только с возрастными, но и с расовыми или региональными особенностями. Однако и в приведенном, и в нашем исследовании демонстрировались довольно схожие особенности возрастных изменений трикуспидального потока, прослеживался более низкий процент пожилых людей со снижением отношения Ет/Ат меньше 1,0 – 40 и 31 % соответственно. Причины менее выраженного снижения этого отношения в правом желудочке по сравнению с левым можно объяснить различиями между желудочками по влиянию внутрижелудочкового давления на стенку. Последние рекомендации [2] считают нормальными значения отношения Ет/Ат, равными примерно 1,6 (в 30-летнем возрасте), с последующим декадным снижением на 0,1, что вполне согласуется с полученными в нашем исследовании данными. Тем не менее критерием диастолической дисфункции предложено считать значения транстрикуспидального отношения Е/А менее 0,8 [2], что не совсем логично и отличается от подобных критериев для левого желудочка (Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, 2010). Видимо, в оценке диастолической дисфункции правого желудочка следует опираться на другие показатели.

Метод комбинированного цветного М-модального исследования скорости распространения потока наполнения используется обычно для оценки диастолической функции левого желудочка [13, 15, 21, 22]. Сообщения о применении данной методики для оценки показателей наполнения правого желудочка крайне немногочисленны [6, 17]. Наличие отрицательного давления в полости правого желудочка и наличие градиента давления с правым предсердием в раннюю диастолу подтверждено в экспериментальных исследованиях с использованием микрокатетеров достаточно давно [23]. Следующим шагом стало обоснование возможности неинвазивной оценки данного градиента с помощью использования цветного доплеровского картирования потока наполнения [17].

В экспериментальной части работы показана тесная корреляционная связь ( $r = 0,88$ ) между значениями градиента давления в правом желудочке, полученными инвазивно и с помощью цветного дуплексного картирования потока его наполнения. Данные этого исследования подчеркивают роль релаксации ПЖ как главной детерминанты его наполнения, максимальный градиент давления в раннюю диастолу определяется константой релаксации ПЖ. Поэтому авторы предлагают использовать оценку ранне-диастолического градиента давления в ПЖ как маркер нарушения диастолической дисфункции ПЖ в клинических условиях, подчеркивая его независимость от различных гемодинамических влияний [17]. Тем не менее вычисление данного показателя требует выполнения дополнительных математических расчетов, поэтому более удобна оценка в этом же цветном доплеровском М-режиме не градиента давления в раннюю диастолу, а скорости распространения потока наполнения ПЖ, которая пока исследовалась только в одной работе [6]. У больных с системной красной волчанкой наличие легочной гипертензии сопровождалось снижением СРТП, отмечена высокая степень корреляции СРТП и дистанции шестиминутной ходьбы ( $r = 0,748$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, частота повторных госпитализаций в течение года была выше среди пациентов с низкими значениями СРТП [6]. Полученные в настоящем исследовании значения скорости распространения ранне-диастолического потока наполнения ПЖ в различных возрастных группах (от  $49,2 \pm 1,6$  см/с у подростков до  $36,8 \pm 1,5$  см/с у лиц старше 70 лет) могут служить основой для использования в последующих исследованиях и клинической практике. Возрастное снижение скорости этого потока вполне согласуется с известными сведениями о повышении жесткости и ухудшении релаксации миокарда. Другой изученный нами показатель, отношение Ет/СРТП, не зависел от возраста обследуемых ( $p = 0,07$  для тренда). В левом желудочке аналогичный показатель (Е/СРМП) считается неинвазивным маркером давления в полости ЛЖ [14]. По-видимому, возрастные изменения наполнения правого желудочка не влияли на уровень давления в его полости, но это предположение нуждается в подтверждении в инвазивных исследованиях.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести то, что обследуемым не проводилась катетеризация правых отделов сердца для инвазивной верификации наличия градиента давления и диастолической дисфункции. Мы не нашли необходимости в проведении

этой процедуры у людей без признаков наличия сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Другим ограничением было включение в исследование меньшего количества обследуемых старших возрастных групп, нежели молодых людей. Это было связано с трудностью поиска здоровых лиц в возрасте старше 60 лет. Кроме того, почти у всех исследуемых в возрасте старше 70 лет были признаки субклинического атеросклероза, проявляющегося утолщением комплекса интима-медиа, что не позволяет исключить у них наличие бессимптомных стенозов коронарных артерий. Тем не менее проведение коронароангиографии для исключения такой возможности у данной категории обследуемых не представляется возможным по этическим соображениям при отсутствии клинических проявлений.

Клиническое значение настоящего исследования видится нам в том, что установлены возрастные рамки изменений новых маркеров диастолической функции правого желудочка, прежде всего, скорости распространения раннедиастолического потока наполнения. Наряду с имеющимися сведениями о возрастных изменениях параметров диастолического наполнения, основанными на тканевой импульсной доплерографии [20, 24], это позволит более четко разграничивать нормальные и патологические значения диастолической функции правого желудочка, прежде всего в старших возрастных группах. Несомненно, это дополнительно будет способствовать выявлению ранних стадий патологии правых отделов сердца [7], а также поможет в оценке динамики их состояния в ходе лечебных и диагностических мероприятий [5, 25].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением возраста у здоровых лиц отмечается закономерное снижение скорости распространения раннедиастолического потока наполнения желудочков, отражающее ухудшение диастолической функции. Возрастные изменения отношения скоростей раннего и позднего потоков наполнения были более выражены в левом желудочке, чем в правом. Для скоростей распространения раннедиастолических внутрижелудочковых потоков таких различий между отделами сердца не было выявлено. Отмечена выраженная корреляционная связь между скоростями распространения раннедиастолических потоков наполнения в левом и правом желудочках ( $r = 0,65$ ). Оценку диастолической функции правого желудочка целесообразно проводить с учетом возрастных изменений ее показателей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meluzin J., Spinarovb L., Hude P. et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2005. 105. (2). 164–73.
2. Rudski L.G., Lai C.W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. 23. 685–713.
3. Gaynor S.L., Maniar H.S., Bloch J.B. et al. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload // *Circulation.* 2005. 112. (9, Suppl). I212–I218.
4. Беленков Ю.Н., Агманова Э.Т. Возможности тканевой доплеровской эхокардиографии в диагностике диастолической функции правого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса // *Кардиология.* 2007. (5). 4–9.
5. Belenkov Yu.N., Agmanova E.T. Tissue Doppler echocardiography potential in right ventricular diastolic function assessment in patients with stage I–IV chronic heart failure // *Kardiologiya.* 2007. (5). 4–9.
6. Gan C.T., Holverda S., Marcus J.T. et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients // *Chest.* 2007. 132. (1). 11–17.
7. Cheng C.-C., Huang W.-C., Chiou K.-R. et al. Tricuspid flow propagation velocity predicts exercise tolerance and readmission in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. 22. (4). 411–417.
8. Shiina Y., Funabashi N., Lee K. et al. Right atrium contractility and right ventricular diastolic function assessed by pulsed tissue Doppler imaging can predict brain natriuretic peptide in adults with acquired pulmonary hypertension // *Int. J. Cardiol.* 2009. 135. (1). 53–59.
9. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G., Kazzam E. Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time and pulmonary pressure // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2006. 26. (1). 1–8.
10. Jurcut R., Giusca S., La Gerche A. et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do 2010? // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. 11. 81–96.
11. Pelà G., Regolisti G., Coghi P. et al. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects // *Eur. J. Echocardiogr.* 2004. 5. (4). 262–271.
12. Watanabe S., Suzuki N., Kudo A. et al. Influence of aging on cardiac function examined by echo-

cardiography // *Tohoku J. Exp. Med.* 2005. 207. (1). 13–19.

12. *Pasipoularides A., Shu M., Shah A. et al.* Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. 284. H1064–H1072.

13. *Mego D.M., DeGeare V.S., Nottestad S.Y., et al.* Variation of Flow Propagation Velocity with Age // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998. 11. 20–25.

14. *Ueno Y., Nakamura Y., Kinoshita M. et al.* Noninvasive estimation of pulmonary capillary wedge pressure by color M-mode Doppler echocardiography in patients with acute myocardial infarction // *Echocardiography.* 2002. 19. (2). 95–102.

15. *Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Галимзянов Д.М.* Внутрижелудочковые потоки наполнения в оценке диастолической функции левого желудочка у пожилых людей // *Кардиология.* 2003. (10). 22–31.

*Sumin A.N., Gaifulin R.A., Galimzyanov D.M.* Ventricular inflow in left ventricular diastolic function assessment in elderly patients // *Kardiologiya.* 2003. (10). 22–31.

16. *Гахова Т.А., Рябиков А.Н., Щербаклова Л.В., Малутина С.К.* Оценка скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарном диабете // *Бюл. СО РАМН.* 2009. (6). 126–130.

*Gakhova T.A., Ryabikov A.N., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K.* Early diastolic left ventricular inflow velocity assessment in arterial hypertension, coronary artery disease and diabetes mellitus // *Byul. SO RAMN.* 2009. (6). 126–130.

17. *Cortina C., Bermejo J., Yotti R. et al.* Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient // *Circulation.* 2007. 116. 1015–1023.

18. *Teske A.J., Prakken N.H., De Boeck B.W. et al.* Effect of long term and intensive endurance train-

ing in athletes on the age related decline in left and right ventricular diastolic function as assessed by Doppler echocardiography // *Am. J. Cardiol.* 2009. 104. (8). 1145–51.

19. *Фейгенбаум Х.* Эхокардиография / Ред. В.В. Митьков, пер. с англ., 5-е изд. М., 1999.

*Feigenbaum H.* Echocardiography / Ed. V.V. Mit'kov, translated from English, 5<sup>th</sup> Edition. М., 1999.

20. *Innelli P., Esposito R., Olibet M. et al.* The impact of ageing on right ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study // *Eur. J. Echocardiogr.* 2009. 10. 491–498.

21. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // *Сердечная недостаточность.* 2010. 11. (1). 3–62.

National All-Russian Scientific Cardiology Society and Heart Failure Society guidelines on chronic heart failure treatment (3d Revision) // *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2010. 11. (1). 3–62.

22. *Yotti R., Bermejo J., Benito Y., et al.* Noninvasive estimation of the rate of relaxation by the analysis of intraventricular pressure gradients // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2011. 4. (2). 94–104.

23. *Sabbah H.N., Anbe D.T., Stein P.D.* Can the human right ventricle create a negative diastolic pressure suggestive of suction? // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1981. 7. 259–267.

24. *Chiha J., Boyd A., Thomas L.* Does normal ageing alter right ventricular relaxation properties? A tissue Doppler study // *Heart Lung Circ.* 2010. 19. (7). 406–412.

25. *Orozco-Gutiérrez J.J., Castillo-Martinez L., Orea-Tejeda A. et al.* Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction // *Cardiol. J.* 2010. 17. (6). 612–8.

## AGE-RELATED CHANGES IN RIGHT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION

Aleksey Nikolaevich SUMIN<sup>1</sup>, Oleg Gennad'evich ARKHIPOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Institute for Integrated Problems of Cardiovascular Diseases SB RAMS*  
650002, Kemerovo, Sosnovyi boul., 6

<sup>2</sup> *Federal State Institution Rehabilitation Center of Social Insurance Fund of the RF "Topaz"*  
652840, Myski, Leskhoznyaya str., 1

270 patients (129 males) aged 13–83 years without respiratory or cardiovascular diseases have been examined in order to evaluate early tricuspid ventricular inflow parameters in different age groups. The patients have been surveyed with the echocardiography performed with the color Doppler M-mode assessment of ventricular inflow velocity. Early diastolic left and right ventricular inflow was typically less in older patients, which is due to the worsening of ventricular diastolic function and this should be taken into account in research studies and clinical practice.

**Key words:** diastolic function, right ventricle, age-related changes.

*Sumin A.N.* – doctor of medical sciences, head of the laboratory for cardiovascular pathology,  
e-mail: sumian@cardio.kem.ru

*Arkhipov O.G.* – candidate of medical sciences, ultrasound physician, e-mail: arhipov-uzi@mail.ru

## НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО, Ирина Николаевна СИМОНОВА,  
Кира Константиновна ХОДОСОВА, Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК

Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Изучен уровень в плазме крови предсердного (pro-ANP) и мозгового (NT-proBNP) натрийуретических пептидов у больных с метаболическим синдромом (МС). В исследовании участвовало 52 человека, группу наблюдения и контрольную группу, сопоставимые по возрасту и полу, составили соответственно 40 больных с МС и 12 условно здоровых человек. Установлено, что в плазме крови больных с МС выше, чем у лиц контрольной группы, содержание NT-proBNP (на 20 %;  $p < 0,05$ ) и pro-ANP (на 67,8 %;  $p < 0,05$ ). Выявленные сильные корреляционные связи между концентрацией в плазме предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и инсулином, индексом инсулинорезистентности являются предпосылкой для дальнейшего изучения натрийуретических пептидов в качестве маркеров ранней диагностики метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** натрийуретические гормоны, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о потенциальной возможности использования уровней циркулирующих натрийуретических пептидов (НУП) в качестве биохимических маркеров выраженности миокардиальной дисфункции и предикторов прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией. Наряду с традиционными факторами риска новые биомаркеры развития сердечно-сосудистых осложнений – НУП – имеют самостоятельное прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день известно, что систему НУП составляют предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, С-натрийуретический пептид, а также ренальная их форма – уродилатин [2–4, 6].

Предсердный и мозговой НУП секретируются клетками миокарда в ответ на нагрузку давлением и объемом, биологические эффекты их действия включают регуляцию диуреза, натрийуреза, вазодилатацию, подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиальной систем. Высвобождение НУП из кардиомиоцитов происходит непрерывно, однако соответствующие механические и/или нейроэн-

докринные стимулы могут усиливать секрецию НУП при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в патологический процесс правого и левого желудочков [5, 11]. Гемодинамические эффекты НУП включают разгрузку сердца в ответ на повышение внутрисосудистого объема. Увеличение их концентрации в крови сигнализирует о срыве функционирования сердечно-сосудистой системы. Есть несомненные доказательства вовлеченности натрийуретической пептидной системы в патофизиологические механизмы артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, атеросклероза [2, 5, 10]. Научно-клинический интерес представляет открытый вопрос об изменении содержания в крови натрийуретических пептидов при метаболическом синдроме (МС), объединяющем патологию сердечно-сосудистой системы с нарушениями липидного и углеводного обменов. При этом необходимо отметить, что данные о взаимосвязи НУП с инсулинорезистентностью противоречивы [3, 4, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней в плазме крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов у больных с метаболическим синдромом и ус-

Гвозденко Т.А. – д.м.н., директор; e-mail: vfdnz@mail.ru

Симонова И.Н. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: Simonova168@mail.ru

Ходосова К.К. – зав. лабораторией клинко-лабораторной диагностики, e-mail: kira\_hodosova@mail.ru

Веремчук Л.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской и информационной технологии, e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru

тановление их взаимосвязей с абдоминальным ожирением, параметрами углеводного и липидного обменов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проведенном исследовании участвовало 52 человека (38 женщин, 14 мужчин), средний возраст составил  $46,6 \pm 1,62$  года. Обследование пациентов проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (2008) и после подписания пациентом формуляра информированного согласия.

Для диагностики МС использовали критерии, соответствующие Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) [7]. Критериями исключения были хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. В соответствии с избранными критериями были выделены две сопоставимые по возрасту и полу группы: группа контроля состояла из 12 условно здоровых человек (4 мужчин и 8 женщин), группу наблюдения составили 40 пациентов с МС (12 мужчин и 28 женщин) (табл. 1).

Проводилось общеклиническое обследование, в том числе антропометрическое для выявления абдоминального ожирения. В венозной крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) (анализатор А-25 «Bio Sitem», Германия; наборы фирмы «Олвекс», Россия). По формуле Фридвалда рассчитывали содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) критерием снижения содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови считали уровень у женщин менее 1,2 ммоль/л, у мужчин – 1 ммоль/л; критерием повышения содержания ОХС – более 5,0 ммоль/л, ТГ – более или равно 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – более 0,3 ммоль/л. Определяли концентрацию глюкозы натощак, инсулина. Инсулинорезистентность оценивали по индексу НОМА, который рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА} = (\text{содержание инсулина натощак (мЕд/мл)} \times \text{содержание глюкозы натощак (ммоль/л)}) / 22,5$ . ИР диагностировали при значении индекса НОМА  $> 2,7$  ед. [9].

Содержание pro-ANP и N-терминальной фракции NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом (AxSYM, Нор-

Таблица 1

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов различных групп,  $M \pm t$

Показатель	Группа	
	Контроль, $n = 12$	Пациенты с МС, $n = 40$
Возраст, лет	$45,06 \pm 2,35$	$46,3 \pm 0,32$
САД, мм рт. ст.	$117,44 \pm 2,71$	$165,00 \pm 3,03^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$72,44 \pm 2,78$	$103,91 \pm 2,10^{**}$
Индекс Кетле	$28,25 \pm 0,81$	$30,10 \pm 0,87$
Объем талии у мужчин, см	$81,33 \pm 3,33$	$99,37 \pm 4,41^{**}$
Объем талии у женщин, см	$73,25 \pm 2,38$	$93,66 \pm 3,04^{**}$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,81 \pm 0,14$	$6,12 \pm 0,17$
Содержание инсулина, мкЕД/мл	$9,43 \pm 1,44$	$16,42 \pm 1,70^{**}$
Индекс НОМА, усл. ед.	$2,40 \pm 0,80$	$4,70 \pm 0,65^*$
Содержание ОХС, ммоль/л	$4,95 \pm 0,18$	$6,32 \pm 0,24$
Содержание ТГ, ммоль/л	$1,08 \pm 0,19$	$2,45 \pm 0,35^{**}$
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,35 \pm 0,14$	$1,05 \pm 0,05$
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,11 \pm 0,12$	$4,42 \pm 0,45^*$
Содержание pro-ANP, нмоль/мл	$1,46 \pm 0,24$	$2,45 \pm 0,80^*$
Содержание NT-proBNP, фмоль/мл	$7,5 \pm 0,21$	$9,12 \pm 0,18^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; отличие от величины соответствующего показателя лиц контрольной группы статистически значимо: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

вегия, с использованием коммерческих наборов pro-ANP (1-98) и pro-BNP (1-108), Bimedica GmbH, Австрия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки связи зависимости между различными показателями применили модуль «Парные и частные корреляции», где рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов группы наблюдения диагностировано абдоминальное ожирение (см. табл. 1). Артериальная гипертензия I стадии определена у 39,1 % человек, II стадии – у 56,5 % пациентов. При лабораторном обследовании уровень ОХС у 56,5 % пациентов с МС оказался повышенным на 27,6 %, а концентрация ТГ в сыворотке крови у 34,78 % человек – в 2 раза ( $p < 0,001$ ), содержание атерогенных липопротеинов низкой плотности было выше нормы в 69,56 % случаев, гипоальфахолестеринемия определена у 63,5 % человек.

Инсулинорезистентность установлена у 86,5 % пациентов группы наблюдения по индексу НОМА, значение которого было выше в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) относительно такового у лиц контрольной группы. При этом инсулинорезистентность не у всех обследованных больных сопровождалась гиперинсулинемией, а только

у 11,5 % пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, при которой индекс НОМА был выше значений контроля в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Исследование уровня NT-proBNP показало, что у пациентов с МС он выше, чем у лиц контрольной группы, на 20 % ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные изменения (увеличение на 67,8 %) были выявлены у больных с МС в отношении уровня pro-ANP.

Для определения связей между плазменными концентрациями предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и клинико-биохимическими маркерами метаболического синдрома был проведен корреляционный анализ, при интерпретации результатов которого использовали следующие критерии:  $r < 0,4$  – слабые связи,  $r = 0,4-0,6$  – средние связи,  $r > 0,6$  – сильные связи (табл. 2).

В контрольной группе сильные и значимые связи между клинико-лабораторными показателями и исследуемыми пептидами не наблюдались. В группе больных с МС сформировались средние и сильные значимые связи между НУП и лабораторными показателями углеводного обмена: NT-proBNP коррелировал с уровнем инсулина ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ); pro-ANP – с инсулином ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ). У больных с метаболическими изменениями выявлена корреляционная зависимость между индексом Кетле и количеством в плазме крови NT-proBNP, о чем свидетельствовало образованные связи средней силы ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Корреляционные связи ( $r$ ) между лабораторными показателями и содержанием натрийуретических пептидов у пациентов с метаболическим синдромом

Показатель	Содержание натрийуретических пептидов			
	Контроль		Пациенты с МС	
	NT-proBNP	pro-ANP	NT-proBNP	pro-ANP
Содержание инсулина	-0,23	-0,33	<b>-0,73</b>	<b>0,55</b>
Индекс НОМА	-0,21	-0,34	<b>-0,78</b>	<b>0,57</b>
Содержание ОХС	0,42	-0,13	0,01	-0,05
Содержание ТГ	0,08	-0,38	-0,29	0,01
Содержание ХС ЛПНП	0,49	-0,12	-0,08	0,34
Содержание ХС ЛПВП	0,03	0,25	0,27	-0,20
САД	0,20	-0,32	-0,31	0,34
ДАД	0,23	-0,08	-0,34	0,24
Масса тела	0,23	-0,45	-0,42	0,27
Индекс Кетле	-0,02	-0,45	-0,66	-0,21

Примечание. Жирными шрифтом и курсивом отмечены сильные связи, жирным шрифтом – средние связи.

Полученные результаты клинического, лабораторного исследования и выявленные при этом значимые корреляционные связи уровня натрийуретических пептидов с уровнем инсулина, индексом инсулинорезистентности позволяют констатировать наличие взаимосвязи между содержанием в плазме крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и нарушениями липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом.

Абдоминальному ожирению как основному критерию метаболического синдрома, приводящему к инсулинорезистентности и усугубляющему развитие метаболических изменений, отводится ведущая роль. Известно, что висцеральный жир синтезирует ряд гормонов и биологически активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензин и т.д.) [4, 6, 10]. Важен тот факт, что при абдоминальном ожирении адипоциты являются источником провоспалительных цитокинов. При этом повреждающее воздействие на миокард системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли  $\alpha$ , реализуется путем прямого повреждающего действия на кардиомиоциты, на поверхности которых экспрессируются так называемые «рецепторы смерти». В свою очередь известно, что фактор некроза опухоли  $\alpha$  запускает процесс апоптоза при связывании с выше-названными рецепторами [8].

В настоящее время также известно, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основой ряда обменных, функциональных нарушений при МС. Так, при инсулинорезистентности формируются эндотелиальная дисфункция и дисбаланс вазоактивных медиаторов со сдвигом в сторону усиления секреции вазоконстрикторов. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, повышает активность симпатической нервной системы, которая в свою очередь является триггером каскада реакций, приводящих к ремоделированию сердца и сосудов. При МС происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующая повышению общего периферического сосудистого сопротивления и развитию артериальной гипертензии [1, 4, 10]. Вышеперечисленные данные свидетельствуют, что при метаболическом синдроме отмечается повышение содержания НУП в плазме крови, обусловленное активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, нарушением эндотелиальной функции сосудов, дисбалансом вазоактивных медиаторов [4, 10], повышенной секрецией цитокинов [8]. В

этом случае процессы ремоделирования сердца определяются не только гемодинамической перегрузкой, но и гуморальными факторами. В ответ на повреждение миокарда совершается активный выброс натрийуретических гормонов, являющийся своего рода нейрогормональной защитой сердца.

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом уровень предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в плазме крови был повышен на 67,8 и 20 % соответственно. На этом фоне выявлена сильная корреляционная связь между содержанием НУП и клинико-биохимическими маркерами метаболического синдрома, что может свидетельствовать о важности и значении натрийуретической пептидной системы в патофизиологических механизмах развития метаболического синдрома, возможности участия в ответной реакции сердечно-сосудистой системы при формировании процессов ремоделирования сердечной мышцы у больных с метаболическим синдромом. Для выявления маркеров ранней диагностики метаболического синдрома, биомаркеров развития сердечно-сосудистых осложнений необходимы дальнейшие исследования с целью определения самостоятельного прогностического значения натрийуретических пептидов в отношении метаболического синдрома.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров О.В., Алехина Р.М., Григорьев С.П. Метаболический синдром // Рос. мед. журн. 2006. (6). 50–55.  
*Aleksandrov O.V., Alekhin R.M., Grigor'ev, S.P. Metabolic syndrome // Ros. med. zhurn. 2006. (6). 50–55.*
2. Андреев Д.А., Рыкова М.С. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности // Клинич. медицина. 2004. (6). 4–7.  
*Andreev D., Rykova M.S. Natriuretic peptides B-type in heart failure // Klinich. meditsina. 2004. (6). 4–7.*
3. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2006. (1). 51–56.  
*Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S. Brain natriuretic peptide as a marker and prognostic factor in chronic heart failure // Kardiologiya. 2006. (1). 1–56.*
4. Визир В.А., Березин А.Е. Взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации у больных с сердечной не-



- достаточностью // Клинич. медицина. 2001. (9). 21–27.
- Vizir V.A., Berezin A.E. Relationship of myocardial remodeling and neutroinflammatory activation in patients with heart failure // Klinich. meditsina. 2001. (9). 21–27.
5. Джериев И.С., Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения // Клинич. медицина. 2010. (2). 4–7.
- Dzheriev I.S., Volkova N.I. Arterial hypertension and metabolic disorders // Klinich. meditsina. 2010. (2). 4–7.
6. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевт. арх. 2003. (9). 40–45.
- Eliseev O.M. Natriuretic peptides. Evolution of knowledge // Terapevt. arkh. 2003. (9). 40–45.
7. Национальные рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. (6; Прил. 2). 28.
7. National guidelines GFCF for diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision) // Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2009. (6; Suppl. 2). 28.
8. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Терапевт. арх. 2001. (12). 82–84.
- Olbinskaya L.I., Ignatenko S.B. Role of cytokines in the pathogenesis of chronic heart failure // Terapevt. arkh. 2001. (12). 82–84.
9. Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорощ Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома // Кардиология. 2004. (3). 94–101.
- Roytberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh Zh.V. Role of insulin resistance in the diagnosis of metabolic syndrome // Kardiologiya. 2004. (3). 94–101.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Medica, 2004. 63 с.
- Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. M.: Medica, 2004. 63 p.
11. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2001. 22. 1527–1560.

## NATRIURETIC PEPTIDES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROM

**Tatyana Aleksandrovna GVOZDENKO, Irina Nikolaevna SIMONOVA,  
Kira Konstantinovna KHODOSOVA, Lyudmila Vasilievna VEREMCHUK**

*Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology  
of Respiration of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g*

Present research aimed at study of the atrial (proANP) and brain natriuretic (NT-proBNP) peptide levels in blood plasma of the patients with metabolic syndrome. 52 patients have been examined; an observation group was composed of 40 patients with metabolic syndrome, and a control group 12 was composed of conventionally healthy people. The NT-proBNP increase of 20 % ( $p < 0.05$ ) and proANP of 67.8 % ( $p < 0.05$ ) have been revealed in blood plasma of the patients with metabolic syndrome. A strong correlation between atrium and brain natriuretic peptides in plasma and insulin, insulin resistance index have been established that allows considering natriuretic peptides as the markers of the early diagnostics of metabolic syndrome.

**Key words:** natriuretic hormones, metabolic syndrome, insulin resistance.

*Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, director, e-mail: vfdnz@mail.ru*

*Simonova I.N. – candidate of medical sciences, junior researcher of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: SimonovaI68@mail.ru*

*Khodosova K.K. – head of laboratory for clinical and laboratory diagnosis, e-mail: kira\_hodosova@mail.ru*

*Veremchuk L.V. – doctor of biological sciences, leading researcher of the laboratory for medical and informational technologies, e-mail: Veremchuk@mail.primorye.ru*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Вера Васильевна КНЫШОВА, Алла Валентиновна ЮРЕНКО, Алла Ивановна ШЕЙКИНА

Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Представлены результаты обследования 139 больных с коморбидным течением хронического некалькулезного холецистита и хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Показано, что ведущим проявлением, определяющим особенности течения сочетанной патологии в фазе ремиссии заболеваний, является нарушение основных видов обмена. У больных с коморбидным течением заболеваний обменные нарушения характеризуются дислипидемией, диспротеинемией, гиперинсулинемией с инсулинорезистентностью. Установлена связь между степенью выраженности метаболических нарушений и функциональным состоянием печени при коморбидном течении заболеваний. При нарушении функционального состояния печени дислипидемия приобретает атерогенный характер, усугубляются нарушения белкового и углеводного обмена.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения, холецистит, гастрит.

Полиморбидность является характерной чертой современного гастроэнтерологического больного. Хронический холецистит у каждого второго пациента сочетается с хроническим гастритом [1, 2]. Сочетание двух заболеваний взаимно отягощает их течение, качественно трансформирует клиническую симптоматику, снижает эффективность традиционных лечебных мероприятий. Существует мнение, что в основе полиморбидности в гастроэнтерологической практике лежат метаболические нарушения, обуславливающие системные морфофункциональные изменения органов пищеварения и нечеткую клиническую симптоматику [3, 4]. Можно предположить, что одновременное течение двух заболеваний формирует новый симптомокомплекс со своими клинико-метаболическими особенностями.

Целью работы явилось изучение характера метаболических нарушений у больных хроническим холециститом в сочетании с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, в фазе ремиссии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 299 человек, из них 266 больных хроническим некалькулезным холециститом в фазе ремиссии (средний возраст

47,2 ± 8,77 года) и 33 практически здоровых человека (средний возраст 43,6 ± 4,16 года).

Диагноз устанавливали на основании данных клинического осмотра, ультразвукового исследования желчного пузыря и печени, фракционного хроматического дуоденального зондирования, фиброгастроудоденоскопии с взятием гастробиоптатов слизистой оболочки с последующей их гистобактериоскопией и проведением уреазного теста. Лабораторное обследование включало определение биохимических функциональных проб печени по стандартным методикам (активность аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего билирубина). Критерием увеличения активности АлАТ считали уровень более 0,68 ммоль/(ч × л), АсАТ – более 0,45 ммоль/(ч × л), ЩФ – более 360 нмоль/(с × л), содержания общего билирубина – более 20,5 мкмоль/л [5]. С целью исследования метаболического статуса у всех больных в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, инсулина с использованием наборов «OlveX», «Вектор-Бест» (Россия), «DRG» (Германия), общего белка биуретовым методом (набор «Агат», Россия)

**Кнышова В.В.** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: veramix@mail.ru

**Юренко А.В.** – к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники

**Шейкина А.И.** – аспирант лаборатории восстановительного лечения

и белковых фракций методом электрофореза на аппарате УЭФ-01 («Астра», Россия). Содержание холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности рассчитывали по формулам Фридвальда [6]. Уровни липидов сыворотки крови оценивали согласно рекомендациям National Cholesterol Education Program, АТР-III, США (2001). Рассчитывали индекс атерогенности, индекс резистентности к инсулину (ИР) по НОМА. Гиперинсулинемию диагностировали при содержании инсулина  $> 12$  мкЕд/мл, инсулинорезистентность – при значении ИР по НОМА  $> 2,7$  ед. [7].

Диагноз устанавливали согласно международному классификатору болезней МКБ-10 (К 81.1 – хронический холецистит), классификации функциональных расстройств билиарной системы («Римский консенсус», 2006) и классификации гастрита («Сиднейская система», 1997). Обследование пациентов проводили после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008). В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе хронический гепатит вирусной и невирусной этиологии, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет.

По данным УЗИ у пациентов определялись признаки хронического холецистита – уплотнение и утолщение стенки желчного пузыря ( $4,46 \pm 0,3$  мм), неравномерность ее толщины с неровным внутренним контуром, деформация желчного пузыря (перегибы и перетяжки в области дна и шейки). Хронический холецистит протекал преимущественно на фоне гипокинетической и гипотонической дисфункции желчного пузыря (84 % больных), нормотония встречалась у 16 % пациентов. У 139 больных хроническим холециститом сопутствующая патология была представлена хроническим неатрофическим антральным гастритом, *GI S0 no OLGA-system* (126 человек), и хроническим мультифокальным атрофическим гастритом, *GI S1 no OLGA-system* (13 человек), ассоциированным с *H. pylori*. Эти пациенты составили 1-ю группу наблюдения. Во 2-ю группу наблюдения вошли 127 больных хроническим некалькулезным холециститом. Продолжительность анамнеза заболеваний у пациентов в обеих группах варьировала от 2 до 10 лет. Группу контроля составили 33 человека, у которых после тщательного обследования не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной систем. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее ариф-

метическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления заболевания у больных обеих групп характеризовались отсутствием (74 % случаев) или слабо выраженными редко возникающими и кратковременными эпизодами диспептического синдрома (26 % случаев) (табл. 1). Пациенты 1-й и 2-й групп указывали на чувство тяжести в правом подреберье, горечь в ротовой полости, тошноту, изжогу.

У пациентов 1-й группы с сочетанной патологией в 53,2 % случаев отмечалось изменение функциональных проб печени. В 38,8 % случаев наблюдалось увеличение активности АсАТ ( $0,76 \pm 0,05$  ммоль/(ч  $\times$  л) при  $0,34 \pm 0,04$  ммоль/(ч  $\times$  л) у здоровых людей,  $p < 0,001$ ), у 25,2 % больных – активности АлАТ ( $1,14 \pm 0,04$  ммоль/(ч  $\times$  л) при  $0,43 \pm 0,03$  ммоль/(ч  $\times$  л) у здоровых людей,  $p < 0,01$ ), у 14,4 % больных – активности ЩФ ( $864,33 \pm 50,4$  нмоль/(с  $\times$  л) при  $554,0 \pm 24$  нмоль/(с  $\times$  л) у здоровых людей,  $p < 0,02$ ) и у 14,4 % больных – содержания общего билирубина ( $33,9 \pm 2,91$  мкмоль/л при  $14,5 \pm 0,53$  мкмоль/л у здоровых людей,  $p < 0,05$ ) за счет прямой фракции. Изменения биохимических проб печени указывали на наличие в 25,2 % случаев умеренно выраженного цитолитического синдрома, в 14,4 % – умеренно выраженного холестатического синдрома и в 13,6 % – умеренной гиперферментемии в виде увеличения активности АсАТ. Следует отметить, что у 33 % больных с сочетанной патологией умеренно выраженный цитолитический и холестатический синдромы определялись при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Изменение липидного обмена у больных 1-й группы проявлялось умеренной гиперхолестеринемией, достоверно выраженной гипертриглицеридемией, гипербеталипопротеинемией и увеличением индекса атерогенности относительно здоровых (см. табл. 2).

Нарушение белкового обмена характеризовалось гипоальбуминемией ( $p < 0,001$ ) и увеличением доли  $\beta$ -глобулинов на 31,5 % ( $p < 0,001$ ), изменение углеводного гомеостаза – умеренной гиперинсулинемией ( $p < 0,001$ ), сопровож-

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n = 139)	2-я группа (n = 127)
Количество мужчин	49	38
Количество женщин	90	89
Средний возраст, лет ( $M \pm m$ )	45,2 ± 7,6	49,6 ± 9,8
Формы хронического гастрита (количество пациентов, %)		
Антральный	90,6	0
Мультифокальный	9,4	0
Клиническая картина (количество пациентов, %)		
Болевой синдром:		
чувство тяжести в эпигастрии	9,3	4,7
чувство тяжести в правом подреберье	17,3	11,0
всего	26,6	15,7
Диспептический синдром:		
отрыжка	9,3	7,9
тошнота	10,8	6,3
изжога	4,3	2,3
горечь в ротовой полости	3,6	8,7
всего	28,0	25,2
Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря:		
количество пузырной желчи > 70 мл	84,2	83,5
время выделения пузырной желчи > 40 мин	86,4	84,8
Изменение биохимических проб печени:		
повышение активности АлАТ	0	34,0
повышение активности АлАТ и АсАТ	25,2	0
повышение активности АсАТ	13,6	0
повышение активности ЩФ	14,4	0
гипербилирубинемия	14,4	0
всего	53,2	34,0

дающей развитием инсулинорезистентности ( $p < 0,001$ ) на фоне нормогликемии. У больных 1-й группы с цитолитическим, холестатическим синдромом и гиперферментемией по АсАТ наряду с увеличением доли атерогенных фракций отмечалась гипоальфахолестеринемия ( $p < 0,01$ ). При повышении активности трансаминаз и гипербилирубинемии наблюдались увеличение фракции  $\gamma$ -глобулина на 27 % ( $p < 0,02$ ) и гипергликемия ( $p < 0,01$ ). Установлены корреляционные связи между маркерами холестаза и параметрами липидного, белкового обменов. Так, определялась прямая зависимость между активностью ЩФ и содержанием ОХС ( $r = 0,647$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП ( $r = 0,601$ ;  $p < 0,05$ ),  $\beta$ -глобулина ( $r = 0,590$ ;  $p < 0,05$ ) и обратная связь между активностью ЩФ и концентрацией альбумина ( $r = -0,828$ ;  $p < 0,05$ ).

Данные исследования показали, что метаболический статус у больных с коморбидным течением хронического холецистита и хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, в

фазе ремиссии характеризуется дислиппротеидемией, диспротеинемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. У каждого второго пациента 1-й группы определяются умеренно выраженный цитолитический и холестатический синдромы. При этом у пациентов с цитолитическим и холестатическим синдромами отмечаются более тяжелые по степени выраженности метаболические нарушения. Дислиппротеидемия проявляется гипоальфахолестеринемией на фоне гипертриглицеридемии и гипербеталипопротеидемии, увеличением индекса атерогенности крови. В протеинограмме у этих пациентов наряду с гипербеталглобулинемией и гипоальбуминемией определяется гипергаммаглобулинемия, что, вероятно, отражает изменение иммунореактивности организма [8].

Во 2-й группе у 34 % больных выявлена умеренная гиперферментемия, характеризующаяся увеличением активности АлАТ ( $1,12 \pm 0,07$  ммоль/(ч × л),  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы на фоне нормальных

Показатели липидного, углеводного и белкового обменов у больных хроническим некалькулезным холециститом и с сочетанной патологией ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые люди ( $n = 33$ )	Обследованные пациенты ( $n = 266$ )			
		1-я группа, пациенты с хроническим некалькулезным холециститом и хроническим гастритом		2-я группа, пациенты с хроническим некалькулезным холециститом	
		А ( $n = 139$ )	Б ( $n = 74$ )	А ( $n = 127$ )	Б ( $n = 43$ )
Показатели липидного спектра крови					
Содержание ОХС, ммоль/л	4,89 ± 0,2	5,73 ± 0,4*	5,46 ± 0,4	5,3 ± 0,27	6,04 ± 0,27*
Содержание ТГ, ммоль/л	0,88 ± 0,08	2,67 ± 0,26**	2,8 ± 0,47**	*1,44 ± 0,19	1,85 ± 0,22**
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 ± 0,22	3,87 ± 0,36*	3,85 ± 0,35*	3,30 ± 0,25	4,12 ± 0,27**
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,09	1,2 ± 0,09	0,88 ± 0,07**	1,21 ± 0,09	1,08 ± 0,09*
ИА, ед.	2,41 ± 0,19	3,79 ± 0,42**	4,35 ± 0,46**	3,95 ± 0,6	5,15 ± 0,8**
Показатели углеводного обмена					
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	4,78 ± 0,53	5,96 ± 0,62	6,29 ± 0,82	5,08 ± 0,22	4,98 ± 0,26
Содержание инсулина, мкЕд/мл	3,08 ± 0,43	12,40 ± 0,82**	12,70 ± 0,50**	*6,72 ± 0,84**	*5,09 ± 0,89
Индекс НОМА, ед.	0,48 ± 0,09	3,12 ± 0,7**	3,23 ± 1,08**	*1,63 ± 0,17**	1,25 ± 0,1**
Показатели белкового спектра крови					
Содержание общего белка, г/л	76,38 ± 1,14	73,91 ± 1,82	75,81 ± 1,28	74,16 ± 1,7	75,73 ± 1,83
Содержание альбумина, %	64,38 ± 1,23	56,34 ± 1,2**	55,90 ± 1,07**	56,00 ± 1,63**	56,33 ± 1,17**
Содержание α1-глобулина, %	2,8 ± 0,64	4,13 ± 0,34	4,27 ± 0,36	4,00 ± 0,26	4,17 ± 0,12*
Содержание α2-глобулина, %	8,4 ± 0,29	8,73 ± 0,4	8,05 ± 0,16	8,50 ± 0,32	9,20 ± 1,31
Содержание β-глобулина, %	11,25 ± 0,54	14,79 ± 0,6**	14,80 ± 0,23**	15,70 ± 0,48**	15,10 ± 0,4**
Содержание γ-глобулина, %	13,35 ± 1,09	16,10 ± 1,31	16,95 ± 1,04*	16,1 ± 0,98	15,23 ± 0,44

Примечание. А – вся группа, Б – лица с цитолитическим и холестатическим лабораторными синдромами; звездочками отмечены статистически значимые отличия от соответствующих показателей: справа – лиц контрольной группы (здоровых людей), слева – лиц 2-й группы; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

значений других биохимических проб печени (см. табл. 1). Величины параметров липидного спектра крови в целом по группе статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы (см. табл. 2). При этом уровень ТГ у больных 2-й группы был в 2 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов 1-й группы. Изменения в протеинограмме отмечались у всех пациентов 2-й группы и проявлялись достоверным снижением альбуминовой фракции и увеличением фракции β-глобулина на 13 % относительно контрольной группы. Величины параметров углеводного обмена – содержание инсулина и индекс НОМА – были достоверно выше аналогичных показателей у здоровых лиц, но их значения не превышали рекомендуемых норм. У пациентов с гиперферментемией по АсАТ определялось достоверное увеличение содержания ОХС и ХС ЛПНП на 23,5 и 37,8 % соответственно относительно контрольной группы. В то же время содержание ТГ и ХС ЛПВП у этих больных, достоверно превышавшее показатели

в контрольной группе, не выходило за границы рекомендованных целевых уровней.

Представленные данные свидетельствуют, что метаболический статус у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом характеризуется диспротеинемией, при этом изменение соотношения белковых фракций не отличается от изменения аналогичных показателей у пациентов 1-й группы. Показатели углеводного обмена, находящиеся в границах рекомендуемых норм, указывают на сохранение глюкозоинсулинового гомеостаза у пациентов этой группы. У каждого третьего пациента 2-й группы определяется изменение функциональных проб печени в виде повышения активности АлАТ. У больных с гиперферментемией диспротеинемия сочетается с дислипидопротеинемией и гипербеталипопротеинемией.

Результаты исследования показали, что у пациентов с сочетанной патологией и монопатологией в фазе ремиссии имеются изменения

метаболического статуса, в то время как клинические проявления характеризуются скудной симптоматикой, представленной преимущественно диспептическим синдромом. У пациентов с сочетанной патологией нарушение обменных процессов носит более выраженный характер, проявляясь диспротеинемией, дислипидопропротеинемией и дисбалансом глюкозоинсулинового гомеостаза. Обращает на себя внимание тот факт, что тяжесть нарушений белкового, липидного и углеводного обменов сопряжена с дисфункцией гепатоцитов, которая сопровождает заболевания билиарной системы и проявляется изменением функциональных проб печени. Умеренно выраженные диспротеинемия, дислипидопропротеинемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, вероятно, связаны с нарушением липолиза свободных жирных кислот и рецепторного катаболизма липопротеидов, ультраструктурными изменениями гепатоцитов в виде полиморфизма митохондрий, расширения и деструкции гладкой эндоплазматической сети и угнетения энергетического обмена без патологических изменений функциональных проб печени [9]. Атерогенная дислипидопропротеинемия, гиперглобулинемия с увеличением доли фракции  $\gamma$ -глобулина и гипергликемия могут быть следствием мембранодеструктивных процессов, о чем свидетельствует диагностируемый у этих пациентов цитолитический синдром. Существует мнение, что гиперферментемия является адаптивной реакцией усиления аланин-глюкозного пути и активации компенсаторного синтеза глюкозы из белковых субстратов, что может проявляться нарушением глюкозоинсулинового гомеостаза [10]. Одной из причин повышения уровня трансаминаз считается увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов в печени, инициируемых гипоксией, эндогенной интоксикацией и нарушением регионарного кровообращения [11, 12]. Важную роль в развитии дислипидопропротеинемии и диспротеинемии играет нарушение липолитической, липид- и белковосинтетической функций печени. Это может быть следствием нарушения процессов желчевыделения, о чем свидетельствует наличие у пациентов умеренно выраженного холестатического синдрома и корреляционных связей индикаторов холестаза с показателями липидного и белкового обменов [12, 13].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с коморбидным течением хронического холецистита и хронического гастри-

та, ассоциированного с *H. pylori*, приоритетную роль в фазе ремиссии заболеваний играют метаболические нарушения. Нарушение липидного обмена характеризуется умеренной гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и гипербеталипопротеинемией. Нарушение белкового обмена проявляется гипербеттаглобулинемией, а углеводного – гиперинсулинемией в сочетании с инсулинорезистентностью.

2. У 53,2 % больных с изменениями функциональных проб печени нарушение липидного обмена носит более выраженный характер, проявляясь гипоальфахолестеринемией на фоне увеличения атерогенных фракций.

3. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости коррекции метаболических нарушений при коморбидном течении хронического холецистита и хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, в фазе ремиссии и целесообразности разработки дифференцированных подходов к восстановительному лечению.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев Ю.А., Пальцев А.И., Кузнецова Т.В. Особенности клинического течения заболеваний органов пищеварения у пришлого населения на Севере // Бюл. СО РАМН. 2006. (3). 122–126.

*Nikolaev Yu.A., Finger A.I., Kuznecova T.V.* The Particularities of the clinical current of the digestive system diseases beside stranger of the population on North // Byul. SO RAMN. 2006. (3). 122–126.

2. Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты) / Ред. Л.Б. Лазебник. М.: Боргес, 2002. 555 с.

Practical geriatrics (the selected clinical and organizational aspects) / Ed. L.B. Lazebnik. M.: Borges, 2002. 555 p.

3. Гриневич В.Б., Ласый В.П., Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Рос. кардиол. журн. 2003. 39. (1). 74–79.

*Grinevich V.B., Lasyu V.P., Uspenskiy U.P. et al.* Metabolic syndrome in patients with digestive system diseases: importance for theory and practical persons // Ros. kardiol. zhurn. 2003. 39. (1). 74–79.

4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения // Терапевт. арх. 2007. (10). 9–13.

*Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E. G.* The Metabolic syndrome beside patient with digestive system diseases // Terapevt. arkh. 2007. (10). 9–13.

5. Руководство по гастроэнтерологии. Т. 2 / Ред. Ф.И. Комаров. М.: Медицина, 1995. 526 с.

The guide to gastroenterology. Vol. 2 / Ed. F.I. Kotarov. M.: Meditsina, 1995. 526 p.

6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. Изд. 3-е, перераб. и доп. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.

Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Lipid and lipoprotein metabolism and its disorders. A management for doctors. The edition 3, processed and added. Sankt-Peterburg: Piter Kom, 1999. 512 p.

7. Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома // Кардиология. 2004. (3). 94–100.

Roytberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh Zh.V. The role of insulin resistance in diagnostics metabolic syndrome // Kardiologia. 2004. (3). 94–101.

8. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Зотина М.М. Состояние местного и общего гуморального иммунитета при холелитиазе и билиарном сладже // Рос. гастроэнтерол. журн. 2001. (1). 10–15.

Ilichenko A.A., Vikhrova T.V., Zotina M.M. Sostojanie local and the general humoral immunity at cholelitiatis and biliary sludge // Ros. gastroenterol. zhurn. 2001. (1). 10–15.

9. Субботина Т.И. Ультраструктурные изменения гепатоцитов как показатель тяжести функциональных нарушений печени // Вестн. новых мед. технологий. 1997. (4). 15–18.

Subbotina T.I. Ultrastruktural change hepatocytis as factor to gravity of the functional breaches liver // Vestn. novykh med. tekhnologiy. 1997. (4). 15–18.

10. Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? // Вестн. РАМН. 2002. (8). 3–8.

Roslyy I.M., Abramov S.V., Pokrovskiy V.I. Fermentemiya – the adaptive mechanism or a marker of cytolysis? // Vestn. RAMN. 2002. (8). 3–8.

11. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.

Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Slovo, 2006. 556 p.

12. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Рос. мед. вестн. 2008. 13.(1). 17–23.

Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Atherogenic dislipidemia and liver // Ros. med. vestn. 2008. 13. (1). 17–23.

13. Хворостинка В.Н., Вовк К.В. Нарушение желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующей гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря // Украин. терапевт. журн. 2004. (4). 38–42.

Khvorostinka V.N., Vovk K.V. The breach bile production and billiary excretion in patient with chronic acalculous cholecystitis with accompanying hypotonichesky-hypocynetichesky dyskinesia bilious bubble // Ukrain. terapevt. zhurn. 2004. (4). 38–42.

## METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH COMORBID COURSE OF CHRONIC CHOLECYSTITIS AND CHRONIC GASTRITIS

Vera Vasyly'evna KNYSHOVA, Alla Valentinovna YURENKO, Alla Ivanovna SHEYKINA

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g

The results of the observation of 139 patients with comorbide course of the chronic non-calculous cholecystitis and chronic gastritis associated with *H. pylori* are presented. It was shown that the major manifestation of the metabolic status in polypathia is a disorder of the main types of metabolism. Dislipidemia, disproteinemia, hyperinsulinemia with insulin resistance characterize metabolism disorders in patients with comorbide course of the disease. The connection between degree of manifestation of the metabolic disorder and liver functional condition has been established at comorbide course of diseases. Dislipidemia assumes atherogenic character, while protein and carbohydrate metabolism is aggravated on the background of the disorder of liver functional condition.

**Key words:** metabolic disorder, cholecystitis, gastritis.

*Knyshova V.V.* – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: veramix@mail.ru

*Yurenko A.V.* – candidate of medical sciences, head of hospital division of clinic, e-mail: yurenko\_allya@mail.ru

*Sheykina A.I.* – post-graduate student of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: alashejkina@yandex.ru

## СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО, Павел Владимирович БОРЩЕВ,  
Евгений Матвеевич ИВАНОВ, Диана Викторовна ДАНИЛЬЧУК,  
Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК

Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Проанализированы взаимосвязи показателей систем перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, иммунитета у 46 мужчин и 14 женщин с хроническим катаральным необструктивным бронхитом (ХКНБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II стадий. Процесс формирования воспалительной реакции при ХКНБ и ХОБЛ I–II стадий выражался в усилении перекисного окисления липидов, супрессии клеточного звена иммунитета. Выявлено преобладание пролиферативной стадии воспаления в результате резкого роста увеличения уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ведущего к необратимой обструкции бронхов.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, перекисное окисление липидов, иммунный статус, хроническая воспалительная реакция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности [1]. Болезнь поражает наиболее трудоспособную часть населения, формируясь в возрасте 20–39 лет, при этом мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины [2].

В основе развития ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс, сформировавшийся вследствие дисбаланса функционирования иммунной системы. Наибольшее значение в формировании воспалительной реакции придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), которые обладают мощными специализированными системами генерации активных форм кислорода (АФК). Стимулированный фагоцит продуцирует супероксидные анион-радикалы, которые образуют  $H_2O_2$ . Далее из них синтезируются более сильные окислители – гидроксильный радикал, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые

кислоты. В свою очередь модифицированные белки меняют свои антигенные свойства, а окисление липидов (особенно арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов. Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, формируя порочный круг воспалительной реакции [3].

В таких условиях динамическое равновесие в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты («ПОЛ – АОЗ») смещается в сторону интенсификации ПОЛ, что ведет к хронизации воспалительной реакции и усилению пролиферативной стадии воспаления, а это в свою очередь приводит к обструкции бронхов [4].

Во многих статьях рассматривалось состояние показателей иммунитета и системы «ПОЛ – АОЗ» при острых и хронических заболеваниях легких [4–6], в которых выявлялись новые закономерности развития иммунодепрессии, факты влияния межсистемных взаимодей-

Гвозденко Т.А. – д.м.н., директор, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Борщев П.В. – аспирант, e-mail: pavelborchsh@mail.ru

Иванов Е.М. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: imkvl\_ivanov@mail.ru

Данильчук Д.В. – врач-аллерголог-иммунолог клиники, e-mail: danalex1972@yandex.ru

Веремчук Л.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской экологии, e-mail: veremchuk@mail.primorye.ru



твий на адекватность и реализацию механизмов иммунореактивности. Однако вопросы прогрессирования хронического воспалительного процесса в легких, в том числе трансформация хронического катарального необструктивного бронхита (ХКНБ) в ХОБЛ I стадии и переход ее в более тяжелые формы, остаются открытыми. Требуется дальнейшее изучение иммунно-воспалительных процессов при заболеваниях органов дыхания с целью установления объективных маркеров момента начала обструкции бронхов.

В связи с этим важным является установление взаимосвязей между состоянием иммунитета и системой «ПОЛ – АОЗ» у пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХКНБ, ХОБЛ I стадии, ХОБЛ II стадии) в фазе ремиссии, что и явилось целью настоящего исследования.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании на основании письменного добровольного информированного согласия приняло участие 60 человек, среди них 46 мужчин и 14 женщин, средний возраст  $49,0 \pm 1,6$  года. Все обследованные лица были разделены на 3 группы. Первую группу составили 26 больных с хроническим катаральным необструктивным бронхитом (16 мужчин и 10 женщин), во 2-ю группу вошли 16 пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести (I стадия; 14 мужчин и 2 женщины), в 3-й группе наблюдались 18 человек с ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия; 16 мужчин и 2 женщины). Все пациенты находились в фазе ремиссии, получали базисную терапию (М-холинолитики). Контролем служили 38 человек (25 мужчин и 13 женщины) без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Постановка диагноза ХОБЛ основывалась на клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и рентгенологических данных в соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992), рекомендациями GOLD (2008).

Общеклинические методы исследования включали анализ жалоб больных, анамнез заболевания и жизни с акцентом на выявление факторов риска ХОБЛ.

Исследования проводились в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008 г.) и после подписания пациентом информированного согласия. Критерием исключения явилось наличие у человека бронхиальной астмы в анамнезе.

При выполнении клинического анализа крови подсчитывали лейкоцитарную формулу, определяли общее количество лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови производили с помощью моноклональных антител к молекулам  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{16}^+$ ,  $CD_{22}^+$ ,  $CD_{25}^+$ , HLA-DR<sup>+</sup> (Белоруссия). Высчитывали иммунорегуляторный индекс (соотношение содержания  $CD_4^+$  и  $CD_8^+$  ( $CD_4^+/CD_8^+$ ); определяет направленность иммунологического процесса (в сторону активации либо в сторону супрессии)) [7].

Для определения неспецифической резистентности организма исследовали функциональные возможности нейтрофилов. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН: процент нейтрофилов, фагоцитировавших частицы латекса), фагоцитарный резерв (ФР: соотношение числа фагоцитов, стимулированных и нестимулированных продигиозаном), фагоцитарное число (ФЧ: среднее число поглощенных одним фагоцитом частиц латекса) и резерв фагоцитарного числа (ФЧР: отношение среднего числа поглощенных одним фагоцитом частиц латекса в стимулированных продигиозаном нейтрофилах к аналогичному параметру в нестимулированной крови) изучали по методу Д.Н. Маянского и соавт. [8]. Изучение метаболической активности нейтрофилов проводилось с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ: процент нейтрофилов, содержащих восстановленный нитросиний тетразолий), определения резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТР: соотношение процента стимулированных и нестимулированных продигиозаном нейтрофилов, содержащих восстановленный нитросиний тетразолий), индекса активации нейтрофилов (по формуле:  $ИАН = (A*0 + B*1 + C*2 + D*3)/100$ , где А – количество клеток, не содержащих диформаза или содержащих его в виде пылевидных включений; В – количество клеток, в которых площадь отложений диформаза не превышает 1/3 площади ядра клетки; С – количество клеток, в которых названные отложения занимают от 1/3 до всей величины ядра; D – количество клеток с диформазановыми включениями, по площади превосходящими величину ядра) и резерва индекса активации (ИАНР: отношение расчетного значения ИАН стимулированных фагоцитов к расчетному значению ИАН нестимулированных) по методу Park в модификации Е.В. Шмелева [9].

Оценивали уровень цитокинов: туморнекротизирующего фактора (TNF- $\alpha$ ), основного

фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TFG- $\beta$ ), растворимого лиганд-рецептора к TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$  RI), определяемых в цельной крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы «Genzyme diagnostics» (США) согласно прилагаемой к наборам инструкции. Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты определяли содержание малонового диальдегида в эритроцитах крови (МДА), восстановленного глутатиона (ГЛ) в цельной крови, общую антиоксидантную активность плазмы (АОА, оцениваемую по накоплению в модельной системе желточных липопротеидов конечных продуктов перекисного окисления (МДА)) [10, 11], активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) в цельной крови, каталазы в эритроцитах ( $A = \Delta E/E_k \times 100 \%$ , где  $A$  – активность фермента в процентах,  $\Delta E$  – разность экстинкций контрольной и опытной проб,  $E_k$  – экстинкция контрольной пробы) [11].

Высчитывали коэффициент, характеризующий состояние равновесия в системе «ПОЛ – АОЗ» путем деления концентрации МДА на АОА (МДА/АОА, у. е.) [12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Для оценки скрытого дисбаланса иммунной системы использовали корреляционно-регрессивный анализ, вычисляя коэффициент сопряженности (отношение сумм достоверных и недостоверных корреляционных связей) и коэффициент тесноты связи (отношение количеств достоверных и возможных корреляционных связей). Снижение величин указанных коэффициентов свидетельствует о нормализации функционирования системы [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех трех группах наблюдения исходные значения ряда показателей отличались от значений в контрольной группе. Уровень МДА у пациентов с ХОБЛ I–II стадий был ниже соответственно на 16 и 13 % ( $p \leq 0,01$ ), чем у здоровых лиц. АОА плазмы в группе больных с ХОБЛ II стадии по сравнению с контрольной группой

была меньше на 18 % ( $p \leq 0,01$ ). У пациентов с ХОБЛ II стадии наблюдалось увеличение соотношения МДА/АОА на 17 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на усиление процессов свободнорадикального окисления в данной группе за счет снижения антиоксидантной защиты (табл. 1).

Во всех группах наблюдения активность глутатионпероксидазы была сниженной у больных с ХКНБ на 9 % ( $p \leq 0,01$ ), с ХОБЛ I стадии – на 37 % ( $p \leq 0,01$ ), с ХОБЛ II стадии – на 25 % ( $p \leq 0,01$ ). Активность каталазы во 2-й и 3-й группах наблюдения была понижена в 1,5 раза ( $p \leq 0,01$ ), глутатионредуктазы во 2-й группе – на 11 %, в 3-й группе – на 19 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем. Количество CD<sub>3</sub>-позитивных клеток, несущих маркеры зрелых Т-лимфоцитов, было снижено в 1-й группе на 14 % ( $p \leq 0,01$ ), во 2-й группе на 21 % ( $p \leq 0,01$ ), в 3-й группе на 30 % ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с группой здоровых лиц. В группе с ХОБЛ II стадии число клеток CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> было меньше соответственно на 32 % ( $p \leq 0,01$ ) и 12 % ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к контролю. Иммунорегуляторный индекс во всех группах исследования был в 1,5 раза ниже значений в контрольной группе здоровых лиц ( $p \leq 0,05$ ), что указывает на увеличивающийся иммунный дисбаланс по мере утяжеления патологического процесса. Количество клеток CD<sub>22</sub><sup>+</sup> у больных с ХКНБ и с ХОБЛ II стадии было снижено соответственно на 29 % ( $p \leq 0,01$ ) и 17 % ( $p \leq 0,01$ ) по отношению к контрольной группе. Число клеток CD<sub>25</sub><sup>+</sup> во всех группах наблюдения было в 2 раза выше ( $p \leq 0,01$ ) значений в контрольной группе. Количество клеток поздней стадии активации (HLA-DR) превышало контроль в 1-й и во 2-й группах соответственно на 34 % ( $p \leq 0,05$ ) и 52 % ( $p \leq 0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции и высокой антигенной нагрузке на организм. Во 2-й и в 3-й группах наблюдения ФЧ было ниже по сравнению с контролем соответственно на 9 и 11 % ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов групп ХКНБ, ХОБЛ I–II стадии показатель ИАН был в 2 раза выше ( $p \leq 0,05$ ), а показатель ИАНР в 2 раза ниже ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровень TFG- $\beta$  у пациентов 2-й и 3-й групп был в 30 раз ( $p \leq 0,01$ ) выше, чем у здоровых людей. Содержание bFGF у пациентов с ХОБЛ I–II стадий по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы было повышено в 1,4 раза ( $p \leq 0,01$ ).

У больных с ХКНБ, ХОБЛ I–II стадии по мере утяжеления патологического процесса наблюдалось усиление процессов свободнора-

Таблица 1

Показатели систем «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета у больных ХКНБ и ХОБЛ I–II стадий ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа, здоровые (n = 38)	1-я группа ХКНБ (n = 26)	2-я группа ХОБЛ I (n = 16)	3-я группа ХОБЛ II (n = 18)
Содержание МДА, мкмоль/г гемоглобина	7,62 ± 0,34	7,32 ± 0,25	** <sup>1</sup> 6,41 ± 0,15	** <sup>1</sup> 6,64 ± 0,15
АОА плазмы, %	61,90 ± 3,52	62,10 ± 2,59	–	** <sup>2</sup> 50,49 ± 3,10
МДА/АОА	0,120 ± 0,002	–	–	* 0,140 ± 0,009
Содержание ГЛ, мкмоль/г гемоглобина	5,59 ± 0,12	–	–	–
Активность ГП, мкмоль/г гемоглобина в час	128,6 ± 2,3	** 117,1 ± 3,2	** <sup>2</sup> 81,0 ± 6,6	** 97,0 ± 9,4
Активность ГР, мкмоль НАДФ-Н/г гемоглобина в мин	172,50 ± 6,60	163,60 ± 5,90	* 152,88 ± 8,50	** <sup>1</sup> 140,40 ± 8,30
Активность каталазы, %	75,6 ± 1,8	73,1 ± 2,1	** <sup>2</sup> 49,4 ± 3,4	** <sup>2</sup> 44,6 ± 2,1
Содержание лейкоцитов, Г/л	6,00 ± 0,28	–	–	–
Содержание лимфоцитов, %	27,50 ± 1,34	–	–	–
Содержание CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> , %	45,00 ± 1,90	** 38,60 ± 1,50	** 35,50 ± 1,87	** <sup>2</sup> 31,80 ± 1,38
Содержание CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> , %	40,00 ± 2,13	36,10 ± 2,11	36,00 ± 2,38	** <sup>2</sup> 27,10 ± 1,43 <sup>2</sup>
Содержание CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> , %	22,0 ± 1,2	–	–	* 19,3 ± 1,1
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	2,20 ± 0,08	** 1,85 ± 0,12	* 1,83 ± 0,16	** <sup>2</sup> 1,45 ± 0,09 <sup>1</sup>
Содержание CD <sub>22</sub> <sup>+</sup> , %	24,50 ± 1,30	** 17,30 ± 1,12	<sup>1</sup> 21,90 ± 1,78	** 20,40 ± 1,00
Содержание CD <sub>16</sub> <sup>+</sup> , %	17,50 ± 1,06	–	–	–
Содержание CD <sub>25</sub> <sup>+</sup> , %	9,00 ± 0,8	** 15,30 ± 0,87	** 16,30 ± 1,89	** 18,30 ± 2,11
Содержание HLA-DR <sup>+</sup> , %	11,20 ± 0,50	* 15,00 ± 1,41	** 17,00 ± 1,55	–
ФАН, %	61,0 ± 2,7	–	–	–
ФР	1,040 ± 0,001	–	–	–
ФЧ	4,00 ± 0,83	–	* 3,63 ± 0,17	* 3,57 ± 0,17
ФЧР	1,040 ± 0,001	* 1,010 ± 0,010	–	** 1,010 ± 0,010
НСТ	13,00 ± 1,07	–	–	–
НСТР	2,50 ± 0,74	** 1,46 ± 0,25	** 1,67 ± 0,24	** 1,48 ± 0,22
ИАН	0,12 ± 0,03	** 0,33 ± 0,07	* 0,28 ± 0,06	** 0,37 ± 0,08
ИАНР	2,80 ± 0,92	** 1,46 ± 0,23	** 1,63 ± 0,24	** 1,38 ± 0,25
Содержание bFGF, пг/мл	38,30 ± 1,00	* 41,10 ± 1,27	** <sup>2</sup> 54,10 ± 2,40	** <sup>2</sup> 52,50 ± 1,90
Содержание TFG-β, пг/мл	1865 ± 11	3411 ± 1873	** <sup>2</sup> 43991 ± 2764	** <sup>2</sup> 45384 ± 1010
Содержание sTNF-α RI, пг/мл	789,0 ± 7,1	** 463,0 ± 15,7	–	<sup>2</sup> 724,0 ± 60,2
Содержание TNF-α, пг/мл	2,60 ± 0,03	** 4,42 ± 0,21	* 6,49 ± 1,66	** 6,84 ± 1,45

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя в группе контроля статистически значимо: \* – при  $p \leq 0,05$ ; \*\* – при  $p \leq 0,01$ ; слева цифрами обозначено статистически значимое отличие от величины соответствующего показателя в группе ХКНБ: <sup>1</sup> – при  $p \leq 0,05$ ; <sup>2</sup> – при  $p \leq 0,01$ ; справа цифрами обозначено статистически значимое отличие от величины соответствующего показателя в группе ХОБЛ II стадии: <sup>1</sup> – при  $p \leq 0,05$ ; <sup>2</sup> – при  $p \leq 0,01$ .

дикального окисления вследствие снижения активности антиоксидантной системы: АОА плазмы, активности ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза). Так, АОА плазмы крови пациентов 3-й группы была снижена на 19 % по сравнению с показателем больных 1-й группы ( $p \leq 0,01$ ), в то

же время уровень МДА у обследованных лиц 2-й и 3-й групп был меньше, чем в 1-й клинической группе соответственно на 12 и 9 % ( $p \leq 0,05$ ). В свою очередь активность каталазы и глутатионредуктазы у пациентов 3-й группы была ниже соответственно на 39 % ( $p \leq 0,01$ ) и 14 % ( $p \leq 0,05$ ), чем в 1-й группе больных; во

2-й группе больных активность каталазы была снижена по отношению к таковой в 1-й группе на 32 % ( $p \leq 0,01$ ). Активность глутатионпероксидазы у пациентов 2-й группы была меньше на 31 % ( $p \leq 0,01$ ), чем у лиц 1-й группы.

У пациентов с ХОБЛ I–II стадии в сравнении с пациентами с ХКНБ было выявлено снижение величины большинства показателей клеточного звена иммунитета. Количество  $CD_3^+$  в группе больных с ХОБЛ II стадии было ниже на 18 %, чем в группе больных с ХКНБ ( $p \leq 0,01$ ). Число клеток  $CD_4^+$  у пациентов 3-й группы наблюдения было ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й групп, на 25 % ( $p \leq 0,01$ ). Иммунорегуляторный индекс в группе с ХОБЛ II стадии снизился на 22 и 21 % по сравнению с больными ХКНБ ( $p \leq 0,01$ ) и ХОБЛ I стадии соответственно. Однако некоторые показатели возросли: так, число клеток  $CD_{25}^+$  в 2-й и 3-й группах наблюдения было больше на 7 и 20 % соответственно. Содержание клеток поздней стадии активации (HLA-DR-позитивных) во 2-й группе больных было больше, чем в 1-й группе, на 13 %. Количество клеток  $CD_{22}^+$  во 2-й клинической группе было выше на 27 % ( $p \leq 0,05$ ), чем в 1-й клинической группе.

В группах больных с ХОБЛ I и II стадии выявлено значительное увеличение содержания bFGF и TFG- $\beta$  по сравнению с пациента-

ми с ХКНБ, что свидетельствовало о развитии фиброза и обструкции бронхов: концентрация bFGF была больше соответственно на 32 % ( $p \leq 0,01$ ) и 28 % ( $p \leq 0,01$ ), TFG- $\beta$  – в 13 раз в обеих группах ( $p \leq 0,01$ ), sTNF- $\alpha$  RI в 3-й группе – на 57 % ( $p \leq 0,01$ ).

Для выявления взаимосвязей между показателями системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета, а также для оценки скрытого дисбаланса иммунной системы были проведены корреляционный и корреляционно-регрессивный анализы [13].

В 1-й группе наблюдения обнаружено большое количество положительных и отрицательных связей ( $p \leq 0,05$ ) между параметрами изучаемых систем (см. табл. 2). Коэффициент сопряженности в группе лиц с ХКНБ равнялся 0,27, а коэффициент тесноты связей был равен 0,54. Данные взаимосвязи указывают на нестойкое равновесие между патологическим очагом и защитными силами организма, что характеризуется активно протекающим процессом свободнорадикального окисления в лимфоцитах и нейтрофилах.

Во 2-й группе наблюдения количество значимых ( $p \leq 0,05$ ) корреляций было меньше, а их сила сопоставима с таковой в 1-й группе (табл. 3). Выявлены связи между содержанием МДА, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ и клеточное звено

Таблица 2

Корреляционные связи ( $r$ ) между показателями системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета в группе больных с ХКНБ (при  $p \leq 0,05$ )

Показатель	Содержание МДА	АОА плазмы	МДА/АОА	Содержание глутатиона	Активность ГП	Активность ГР	Активность каталазы
Содержание лимфоцитов	-0,49	–	–	-0,60	–	–	-0,58
Содержание $CD_4^+$	0,66	–	0,54	–	–	–	0,56
Содержание $CD_8^+$	-0,53	–	–	–	–	–	-0,62
$CD_4^+/CD_8^+$	0,77	–	0,50	–	0,62	–	0,75
Содержание $CD_{22}^+$	–	–	–	–	–	–	-0,58
Содержание $CD_{25}^+$	–	–	0,50	–	–	–	–
ФР	-0,59	–	-0,53	–	-0,76	–	-0,63
ФЧ	–	–	–	–	-0,71	–	-0,52
ФЧР	-0,59	0,56	-0,68	–	-0,79	–	-0,79
НСТ	-0,71	–	-0,53	–	–	–	-0,51
НСТР	0,51	-0,50	0,64	–	–	–	–
ИАНР	0,53	–	0,59	–	–	–	–
Содержание bFGF	-0,60	–	-0,61	–	-0,94	–	-0,72
Содержание TFG- $\beta$	-0,69	–	-0,60	–	-0,85	–	-0,97
Содержание sTNF- $\alpha$ RI	–	–	–	–	-0,56	-0,50	-0,60
Содержание TNF- $\alpha$	–	–	–	–	–	–	-0,53

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 статистически не значимые корреляционные связи обозначены как “–”.

Таблица 3

Корреляционные связи ( $r$ ) между системой «ПОЛ – АОЗ» и показателями иммунитета в группе больных с ХОБЛ I стадии (при  $p \leq 0,05$ )

Показатель	Содержание МДА	Активность ГП	Активность ГР
Содержание CD <sub>22</sub> <sup>+</sup>	–	0,56	–
Содержание CD <sub>16</sub> <sup>+</sup>	–	0,66	–
Содержание HLA-DR <sup>+</sup>	0,60	–	–
ФЧР	–0,50	–	–
ИАН	–	–	–0,58

Таблица 4

Корреляционные связи ( $r$ ) между системой «ПОЛ – АОЗ» и показателями иммунитета в группе больных с ХОБЛ II стадии (при  $p \leq 0,05$ )

Показатель	Содержание МДА	АОА плазма	МДА/АОА	Содержание глутатиона	Активность ГП	Активность ГР	Активность каталазы
Содержание лейкоцитов	0,54	–	–	–	–	–	–
Содержание лимфоцитов	–	–	–	–	–	0,61	–
Содержание CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	–	–	–	–	–	0,53	–
Содержание CD <sub>22</sub> <sup>+</sup>	–	–	–0,51	–0,64	–	–	–
Содержание CD <sub>16</sub> <sup>+</sup>	–	–	–	–	–	–	–0,51
ФР	–	–	–	–	–0,49	–	–
ФЧР	–	0,68	–	–	–	–	–
Содержание TFG- $\beta$	–	–0,62	–	–	–	–0,60	–
Содержание TNF- $\alpha$	–	0,67	–	–	–	–	–

иммунитета, фагоцитарной и метаболической активностями нейтрофилов. В данной группе лиц с ХОБЛ I стадии коэффициент сопряженности равнялся 0,11, а коэффициент тесноты связей – 0,27, что указывает на снижение силы иммунного ответа организма, компенсаторное усиление В-клеточного звена и активированных форм лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>, CD<sub>16</sub><sup>+</sup>).

В группе больных ХОБЛ II стадии наиболее важные связи были выявлены между АОА плазмы, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ и клеточное звено иммунитета, содержанием цитокинов (табл. 4). Коэффициент сопряженности в группе лиц с ХОБЛ II стадии равнялся 0,09, а коэффициент тесноты связей – 0,24, указывая на развитие пролиферативной стадии воспаления и супрессию Т-клеточного звена.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета по мере усугубления воспалительного процесса в зависимости от степени обструкции бронхов выявлено усиление активности процессов ПОЛ вследствие снижения активности антиоксидантной защиты (АОА

плазмы, активности ферментов АОЗ, а именно глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы). Выявлено снижение силы иммунного ответа, о чем свидетельствуют изменения показателей клеточного звена иммунитета. Значительное повышение содержания bFGF и TFG- $\beta$  у больных 2-й и 3-й групп указывает на преобладание в воспалительной реакции стадии пролиферации и активно протекающих фиброзе и обструкции бронхов.

Полученные данные согласуются с тем фактом, что перекисное окисление липидов в физиологических условиях является универсальным саногенетическим механизмом, с помощью которого контролируются важнейшие гомеостатические физико-химические параметры клетки (такие как проницаемость), регулируются процессы естественной резистентности клеточных мембран и тканей [14]. Однако при патологических состояниях дисбаланс в системе «прооксиданты – антиоксиданты» способствует развитию «окислительного стресса», что выражается в избыточной продукции АФК. Важным проявлением повреждающего действия АФК является избыточное свободнорадикальное окисление биологических мембран [15]. Повышение проницаемости мембран в результате актива-

ции ПОЛ может быть одним из факторов усиления секреции мокроты, которая препятствует нормальному прохождению потока воздуха через бронхиальное дерево, длительно сохраняющегося агрессивного воздействия избыточных продуктов перекисидации. Нарушается процесс ресинтеза эластазы, повреждается эластический каркас легких, что приводит к формированию обструктивной эмфиземы легких и склеротическим изменениям в бронхах [16].

В группе больных с ХКНБ выявлено значительное количество корреляционных средних и сильных связей показателей иммунитета с содержанием МДА, АОА плазмы, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ, что указывает на активно протекающие процессы ПОЛ и свидетельствует о выраженной воспалительной реакции. Анализ изменений коэффициентов сопряженности и тесноты связи показывает, что у лиц с ХКНБ отмечается нестойкое равновесие между патологическим очагом и защитными силами организма, которые пытаются элиминировать источник воспаления. Данное состояние можно рассматривать как компенсированный тип иммунорезистентности хронической воспалительной реакции. Длительное нахождение иммунной системы в состоянии повышенной напряженности приводит к прогрессированию хронической воспалительной реакции в связи с увеличением интенсивности свободнорадикального окисления, повышением ИАН и уменьшением ИАНР, что свидетельствует о чрезмерном накоплении в очаге воспаления нейтрофилов, не способных нивелировать воспалительную реакцию, а, напротив, усиливающих ее путем повреждения собственных тканей организма [4].

В клинической группе пациентов с ХОБЛ I стадии коэффициенты сопряженности и тесноты связи указывали на значительное снижение иммунного ответа организма на патологическую доминанту воспаления. Корреляционные взаимосвязи между уровнем МДА, активностью ферментативного звена АОЗ, с одной стороны, и  $CD_{25}^+$ ,  $CD_{16}^+$ ,  $CD_{22}^+$ , фагоцитарной и метаболической активностями нейтрофилов – с другой, определяли компенсаторное усиление активности В-клеточного звена, активированных форм лимфоцитов и растущую миграцию нейтрофилов в патологический очаг, свидетельствуя о возрастании антигенной нагрузки [4]. Таким образом, у больных с ХОБЛ I стадии наблюдается нарушение иммунологической регуляции и, учитывая высокие уровни bFGF и TFG- $\beta$ , переход воспалительного процесса в пролиферативную фазу. Это можно рассматри-

вать как субкомпенсированный тип иммунорезистентности при хронической воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ I стадии.

В клинической группе пациентов с ХОБЛ II стадии корреляционные связи АОА плазмы, показателей ферментативного звена АОЗ с метаболической активностью нейтрофилов, содержанием TFG- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , В-лимфоцитов и  $CD_8^+$  подтверждали нарастание процессов иммуносупрессии и развитие пролиферативной стадии воспаления. Известно, что гиперпродукция TNF $\alpha$  в сочетании с гиперсинтезом TGF $\beta$  способствует развитию отека тканей, что, возможно, объясняет формирование нарушений бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ с последующим замещением нормальной легочной ткани фиброзной. Повышенный синтез bFGF стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и приводит к замещению тканей легкого фиброзной тканью. В 3-й группе обследованных наблюдается изменение характера воспалительной реакции у лиц с ХОБЛ II стадии: иммуносупрессия Т-хелперного ответа и усиление пролиферативной стадии воспаления с прогрессированием обструкции и фиброза бронхиального дерева. Данное состояние можно трактовать как декомпенсированный тип иммунорезистентности.

Таким образом, качественные изменения межсистемных взаимосвязей при формировании хронической воспалительной реакции по мере утяжеления течения хронического воспаления у пациентов с ХКНБ, ХОБЛ I и II стадии выражаются в снижении выраженности иммунного ответа за счет усиления интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов, преобладания пролиферативной стадии воспаления, ведущих к необратимой обструкции бронхов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. (2). 5–14.  
Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases // Pulmonologiya. 2008. (2). 5–14.
2. Anthonisen N.R., Connet J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002. 166. 675–679.
3. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2006. (5). 122–126.

- Soodaeva S.K.* Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases // *Pulmonologiya*. 2006. (5). 122–126.
4. *Калинина Е.П., Иванов Е.М., Лобанова Е.Г.* Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном ответе // *Мед. иммунология*. 2007. 9. (6). 581–588.
- Kalinina E.P., Ivanov E.M., Lobanova E.G.* Violations of intersystem interactions in chronic inflammatory response // *Med. immunologiya*. 2007. 9. (6). 581–588.
5. *Иванов Е.М., Калинина Е.П., Козьявина Н.В.* Прогнозная оценка течения неспецифических воспалительных заболеваний легких // *Бюл. СО РАМН*. 2010. 30. (1). 14–18.
- Ivanov E.M., Kalinina E.P., Kozuyavina N.V.* Prognosis estimation of the current nonspecific inflammatory pulmonary diseases // *Byul. SO RAMN*. 2010. 30. (1). 14–18.
6. *Невзорова В.А., Боровская Т.Ф., Дмитриева Т.Б. и др.* Состояние местного и системного иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста // *Тихоокеанский мед. журн*. 2009. (3). 106–109.
- Nevzorova V.A., Borovskaya T.F., Dmitrieva T.B. et al.* Local and system immune response in case community-acquired pneumonia in young patients // *Tikhookeanskiy med. zhurn*. 2009. (3). 106–109.
7. *Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередыев А.Н. и др.* Оценка иммунного статуса человека: Методич. рекомендации МЗ СССР. М., 1984. 36 с.
- Petrov R.V., Lopukhin Y.M., Cheredeyev A.N. et al.* Evaluation of human immune status: USSR Ministry of Health Guidelines. M., 1984. 36 p.
8. *Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П.* Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Методич. рекомендации. Новосибирск, 1988. 24 с.
- Mayanskiy D.N., Shcherbakov V.I., Makarov O.P.* Comprehensive assessment of the function of phagocytes in inflammatory diseases: methodological recommendations. Novosibirsk, 1988. 24 p.
9. *Шмелев Е.В., Бумагина Г.К., Митеров П.П.* Модификация метода Park // *Лаб. дело*. 1979. (9). 13–15.
- Shmelev E.V., Bumagin G.K., Miterov P.P.* Modification of the method Park // *Lab. delo*. 1979. (9). 13–15.
10. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лаб. дело*. 1988. (5). 59–62.
- Klebanov G.I., Babenkova I. V., Teselkin O.S. et al.* Assessing the blood plasma antioxidant activity using the yolk lipoproteins // *Lab. delo*. 1988. (5). 59–62.
11. *Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И.* Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд. Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
- Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yan'kova V.I.* Guidance on methods study the parameters of the «lipid peroxidation-antioxidant protection» in biological fluids. Vladivostok: Far East University Publishing House, 2003. 80 p.
12. *Янькова В.И., Павлущенко Е.В., Быкова Н.И.* Пищевые биологически активные добавки энтеросорбентного действия в восстановительном лечении // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2000. (6). 28–34.
- Yankova V.I., Pavlushchenko E.V., Bykova N.I.* Biological active food additives with enterosorbition action in rehabilitation // *Byul. fiziologii i patologii dykhania*. 2000. (6). 28–34.
13. *Земсков А.М., Земсков В.М., Ворновский В.А. и др.* 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех, 2002. 336 с.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Vornovskiy V.A. et al.* 1000 formulas of clinical immunology. M.: Zdorov'e dlya vsekh, 2002. 336 p.
14. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патофизиология с основами иммунопатологии: Учебник для студентов медВУЗов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 656 с.
- Zaichik A.Sh., Churilov L.P.* Total pathophysiology with the basics of immunopathology: Textbook for medical students in higher education. SPb.: ELBI-SPb, 2005. 656 p.
15. *Зиятдинова Г.К., Лапин А.А., Погорельцев В.И. и др.* Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и взаимосвязь с содержанием микроэлементов // *Патолог. физиология и эксперим. терапия*. 2006. (1). 15–17.
- Ziyatdinova G.K., Lapin A.A., Pogorel'tsev V.I. et al.* Integral antioxidative capacity of blood plasma and the relationship with the content of trace elements // *Patolog. fiziologiya i experim. terapiya*. 2006. (1). 15–17.
16. *Юлдашев И.А.* Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой // *Иммунология*. 2002. (2). 107–111.
- Yuldashev I.A.* Change in immune status and lipid peroxidation in patients with bronchial asthma // *Immunologiya*. 2002. (2). 107–111.

## **CONDITION OF THE IMMUNITY AND PEROXIDATION SYSTEM – ANTIOXIDANT DEFENSE IN PROGRESSING CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

**Tatayna Aleksandrovna GVOZDENKO, Pavel Vladimirovich BORSHCHEV,**

**Evgeny Matveevich IVANOV**, Diana Viktorovna DANILCHUK,

**Lyudmila Vasilevna VEREMCHUK**

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiratory of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g*

---

The correlations between the lipid peroxidation system indices, antioxidant defense indices, and immunity indices among 46 men and 14 women with chronic catarrhal non-obstructive bronchitis and chronic obstructive lung disease of the I–II stage have been analyzed. The process of formation of the inflammatory reaction in chronic catarrhal non-obstructive bronchitis and chronic obstructive lung disease of the I–II stage declares itself in lipid peroxidation amplification and suppression of the cellular component of immune system. The prevalence of the proliferative inflammatory stage, caused by the abrupt increase of the transforming growth factor level,  $\beta$  (TFG- $\beta$ ), which results in irreversible bronchitis obstruction, was revealed.

---

**Key words:** chronic obstructive lung disease, lipid peroxidation, immune status, chronic inflammatory reaction.

*Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, director, e-mail: tagvozdenko@mail.ru*

*Borshchev P.V. – post-graduate student, e-mail: pavelborchsh@mail.ru*

*Ivanov E.M. – doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of rehabilitation treatment, e-mail: imkvl\_ivanov@mail.ru*

*Danilchuk D.V. – physician clinic allergist-immunologist, e-mail: danalex1972@yandex.ru*

*Veremchuk L.V. – doctor of biological sciences, senior researcher of the laboratory of medical ecology, e-mail: veremchuk@mail.primorye.ru*



## **ВЛИЯНИЕ СИНУСОИДАЛЬНЫХ МОДУЛИРОВАННЫХ ТОКОВ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

**Алла Ивановна ШЕЙКИНА, Вера Васильевна КНЫШОВА**

*Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

Изучено влияние синусоидальных модулированных токов (СМТ) на липидный и белковый обмен. Показано, что синусоидальные модулированные токи оказывают липидмодулирующее действие, сопряженное с регуляцией функционального состояния печени. Полученные данные являются основанием для дальнейшей разработки комплексов восстановительного лечения с включением СМТ для коррекции метаболических нарушений у больных хроническим холециститом в фазе ремиссии.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения, холецистит, физиотерапия.

В патогенезе хронического некалькулезного холецистита метаболические нарушения рассматриваются как важный фактор прогрессирования заболевания [1, 2]. Их развитие связывают с вовлечением в патологический процесс печени, роль которой в регуляции липидного и белкового обмена в организме общепризнанна. В печени синтезируются белки и эндогенный холестерин, переносимый в составе основных липопротеинов. Наряду с этим оксигеназные системы гепатоцитов окисляют от 60 до 80 % холестерина, что является основным путем его выведения из организма. При патологии желчевыводящих путей угнетается функциональная активность гепатоцитов, нарушается белковый и липидный обмен, что, в свою очередь, способствует развитию дисхолии и структурных изменений органов-мишеней [3]. В то же время следствием воспалительного процесса в желчевыводящих путях, сопровождающегося застоем желчи, является снижение активности липопротеинлипазы эндотелия желчных капилляров, нарушение синтеза липопротеинов в печени и клеточного захвата липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из плазмы, что приводит к развитию дислипидемии [2]. С нарушениями липидного обмена связывают прогрессирование патологического процесса и его трансформацию в желчнокаменную болезнь [4]. Поэтому проблема разработки методов коррекции метаболических нарушений у больных

хроническим некалькулезным холециститом является актуальной.

В восстановительном лечении больных с патологией желчевыводительной системы широко применяют методы электролечения, преимущественно электрофорез постоянным током [5]. Одним из видов электролечения является амплипульстерапия – терапия синусоидальными модулированными токами (СМТ), оказывающими широкий спектр действия. Наряду с обезболивающим эффектом СМТ общеизвестно их положительное влияние на кровообращение, секреторную функцию желудка, двигательную функцию желчевыводящих путей, показатели общего и местного гуморального иммунитета, трофические процессы при локальном воздействии на область проекции органа [6, 7]. Представленные клинические, функциональные и метаболические эффекты связывают с нормализацией функциональной лабильности нервных элементов органов и тканей, ингибирующим влиянием на симпатическую нервную систему, уменьшением спазма артериол и стимуляцией капиллярного кровотока. В лечении хронического холецистита терапию СМТ применяют с анальгетической и прокинетической целью, воздействуя на зону проекции желчного пузыря и желчевыводящих путей [8]. В свете вышеизложенного представляет интерес изучение влияния амплипульстерапии на обменные процессы у больных хроническим некалькулез-

*Шейкина А.И. – аспирант лаборатории восстановительного лечения, e-mail: alashejkina@yandex.ru  
Кнышова В.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения,  
e-mail: veramix@mail.ru*

ным холециститом при локальном воздействии на печень.

Цель – оценить влияние синусоидальных модулированных токов при локальном воздействии на печень на состояние липидного и белкового обменов у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с дислипотеинемией и диспротеинемией.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 74 человека (женщины и мужчины) с хроническим некалькулезным холециститом в фазе ремиссии и 30 здоровых лиц. Средний возраст обследованных составил  $47,55 \pm 2,5$  года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 10 лет с преобладанием периода от 1 года до 5 лет (48,5 %). Пациенты обследованы в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008 г.) и после подписания информированного согласия.

Диагноз выставляли на основании данных анамнеза, осмотра, функционального, эндоскопического и лабораторного обследования. Пациентам произведено тщательное обследование для исключения желчекаменной болезни, хронического гепатита вирусной и алкогольной этиологии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета в соответствии с протоколами диагностики этих заболеваний. Пациентам проводилось хромотическое дуоденальное зондирование с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи, ультразвуковое исследование желчного пузыря и печени на аппарате «Aloka-260» (Япония), гастроскопия с использованием фиброгастродуоденоскопа фирмы «Olimpus GIF-Q20» (Япония), ЭКГ. В сыворотке крови определяли активность трансаминаз – аланин- и аспартатаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего билирубина и его фракций, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием наборов «Olvex» и «Biocon» (Россия); общего белка биуретовым методом (набор «Агат», Россия) и белковых фракций методом электрофореза на аппарате УЭФ-01 («Астра», Россия), аполипопротеинов А и В с использованием наборов «DiaSys» (Германия). Рассчитывали индекс атерогенности, содержание ХС ЛПНП по формулам Фридвальда [9].

После обследования больные хроническим некалькулезным холециститом методом рандомизации были разделены на 2 группы, сопоставимые по клинико-функциональным харак-

теристикам. В 1-ю группу вошли 42 человека, которые получали лечебный комплекс, включающий физиотерапию синусоидальными модулированными токами на область проекции печени в сочетании с диетотерапией (диета № 5 по Певзнеру), бальнеотерапией в виде внутреннего приема углекислой хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды. Пациенты 2-й группы (32 человека) получали диетотерапию и внутренний прием минеральной воды. Курс лечения составил 21 день. Минеральную воду назначали в зависимости от секреторной функции слизистой оболочки желудка: при сниженной кислотообразующей функции желудка – за 30 мин до приема пищи,  $t +25 \dots +30$  °С, при повышенной – за 1,5–2 часа до еды,  $t +35 \dots +40$  °С). При выполнении физиотерапевтического метода один из электродов от аппарата «Амплипульс-5» накладывали на область правого подреберья, другой – на область ThVI – ThX. Применяли методику с использованием I режима, I и IV рода работы, частотой модуляций 100 Гц, глубиной модуляций 25–50 %, длительностью посылок 2–3 с. Пациенты получали 10 процедур.

При статистической обработке полученных данных достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения, оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента после проверки на нормальность распределения изучаемых параметров.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у больных хроническим некалькулезным холециститом жалобы отсутствовали. При опросе выявлено, что у пациентов в 67,6 % случаев заболевание проявлялось диспептическим синдромом в виде изжоги, отрыжки, метеоризма, в 58 % случаев – не выраженным болевым синдромом в виде тяжести в правом подреберье, возникающими на фоне погрешностей в питании и купирующихся при соблюдении диеты. По результатам ультразвукового исследования желчевыводящих путей у больных хроническим некалькулезным холециститом определялось утолщение стенки желчного пузыря ( $4,78 \pm 0,98$  мм), неравномерность ее толщины с неровным внутренним контуром, деформация желчного пузыря (перегибы и перетяжки в области дна и шейки). В 77 % случаев отмечалось увеличение объема желчного пузыря ( $71,5 \pm 2,03$  мм<sup>3</sup>). В 76 % случаев визуализировался осадок в виде хлопьев в полости желчного пузыря, в остальных –

гомогенное содержимое. В пузырной желчи (порция В) определялись характерные для воспаления признаки: снижение прозрачности желчи, изменение рН в кислую сторону (4–5,5), наличие билирубината кальция и кристаллов холестерина, повышение литогенности пузырной желчи – снижение содержания суммарных желчных кислот ( $32,74 \pm 2,24$  ммоль/л при норме 57,2–184,6 ммоль/л), холато-холестеринового коэффициента (до  $7,5 \pm 1,81$  ед. при норме более 10 ед.).

В группе здоровых лиц по результатам УЗИ билиарной системы определялась грушевидная форма желчного пузыря, в 13,3 % случаев – перетяжка тела, толщина стенки желчного пузыря составила  $2,35 \pm 0,78$  мм, объем –  $37,6 \pm 1,79$  мм<sup>3</sup>.

У обследованных больных хроническим некалькулезным холециститом дислипоте-

инемия проявлялась гиперхолестеринемией и гипербеталипопротеинемией, о чем свидетельствовало достоверное увеличение содержания ОХС и ХС ЛПНП на 26,6 и 64,2 % соответственно ( $p < 0,01$ ) относительно показателей лиц контрольной группы (табл. 1). Содержание ХС ЛПВП было ниже, чем у здоровых, но в то же время находилось в границах значений, рекомендованных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Отмечалось увеличение индекса атерогенности на 33,1 % относительно здоровых лиц. В липид-транспортной системе, представленной аполипопротеином А и аполипопротеином В, статистически значимых отличий от здоровых людей не наблюдалось. Диспротеинемия характеризовалась увеличением фракции  $\beta$ -глобулина на 24,3 %,  $\alpha_1$ -глобулина – на 29,6 % и  $\gamma$ -глобулина – на 24,5 % относительно аналогичных

Таблица 1

Показатели липидного, белкового обменов и функциональных проб печени у больных хроническим некалькулезным холециститом ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые ( $n = 30$ )	Пациенты с хроническим некалькулезным холециститом ( $n = 74$ )
Функциональные пробы печени		
Активность АлАТ, ммоль/(ч × л)	$0,43 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,07^{***}$
Активность АсАТ, ммоль/(ч × л)	$0,34 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,05^*$
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	$14,5 \pm 0,53$	$15,26 \pm 0,70$
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	$2,5 \pm 0,2$	$3,91 \pm 0,4^{***}$
Содержание непрямого билирубина, мкмоль/л	$12,0 \pm 0,4$	$11,53 \pm 1,03$
Активность ЩФ, нмоль/(с × л)	$554,00 \pm 24,6$	$632,35 \pm 67,13$
Показатели липидного спектра крови		
Содержание ОХС, ммоль/л	$4,89 \pm 0,2$	$6,19 \pm 0,23^{**}$
Содержание ТГ, ммоль/л	$0,88 \pm 0,08$	$1,54 \pm 0,14^{**}$
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,05$
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,99 \pm 0,22$	$3,91 \pm 0,28^{**}$
Индекс атерогенности, ед.	$2,41 \pm 0,19$	$3,57 \pm 0,31^{**}$
Содержание апоА	$166,27 \pm 14,70$	$153,95 \pm 11,19$
Содержание апоВ	$130,17 \pm 12,15$	$105,77 \pm 10,72$
апоВ/апоА	$0,91 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,06$
Показатели белкового спектра крови		
Содержание общего белка, г/л	$76,38 \pm 1,14$	$71,39 \pm 0,79$
Содержание альбумина, г/л	$64,38 \pm 1,23$	$57,65 \pm 0,79$
Содержание $\alpha_1$ -глобулина, %	$2,8 \pm 0,64$	$3,63 \pm 0,16$
Содержание $\alpha_2$ -глобулина, %	$8,4 \pm 0,29$	$7,5 \pm 0,26^*$
Содержание $\beta$ -глобулина, %	$11,25 \pm 0,54$	$13,98 \pm 0,45^*$
Содержание $\gamma$ -глобулина, %	$13,35 \pm 1,09$	$16,62 \pm 0,66^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 отличие от величины соответствующего показателя лиц контрольной группы статистически значимо: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

Таблица 2

Динамика показателей липидного и белкового обмена, функционального состояния печени у больных хроническим некалькулезным холециститом в процессе восстановительного лечения (M ± m)

Показатель	Здоровые (n = 30)		Больные хроническим некалькулезным холециститом			
	Группа наблюдения (n = 42)		Группа наблюдения (n = 42)		Группа сравнения (n = 32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Функциональные пробы печени						
Активность АлАТ, ммоль/(ч × л)	0,43 ± 0,03	1,08 ± 0,04	0,44 ± 0,05 <sup>###</sup>	1,02 ± 0,08	0,48 ± 0,14	0,48 ± 0,14
Активность АсАТ, ммоль/(ч × л)	0,34 ± 0,04	0,48 ± 0,02	0,31 ± 0,04 <sup>*#</sup>	0,42 ± 0,07	0,37 ± 0,04 <sup>*</sup>	0,37 ± 0,04 <sup>*</sup>
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	14,50 ± 0,53	16,04 ± 0,97	16,67 ± 0,98	14,14 ± 0,97	14,86 ± 1,01	14,86 ± 1,01
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	2,50 ± 0,20	3,83 ± 0,24	3,54 ± 0,30	4,48 ± 1,54	4,49 ± 0,37 <sup>**</sup>	4,49 ± 0,37 <sup>**</sup>
Содержание непрямого билирубина, мкмоль/л	12,00 ± 0,40	13,59 ± 1,04	12,93 ± 0,90	9,13 ± 4,90	9,07 ± 0,40	9,07 ± 0,40
Активность ЩФ, нмоль/(с × л)	554,0 ± 24,6	649,4 ± 27,5	562,2 ± 28,5 <sup>#</sup>	612,1 ± 61,0	517,5 ± 59,7	517,5 ± 59,7
Показатели липидного спектра крови						
Содержание ОХС, ммоль/л	4,89 ± 0,2	5,88 ± 0,48	4,89 ± 0,25	6,07 ± 0,25	5,53 ± 0,33 <sup>**</sup>	5,53 ± 0,33 <sup>**</sup>
Содержание ТГ, ммоль/л	0,88 ± 0,08	1,77 ± 0,32	1,49 ± 0,21 <sup>##</sup>	1,82 ± 0,18	1,5 ± 0,29 <sup>*</sup>	1,5 ± 0,29 <sup>*</sup>
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,09	1,04 ± 0,05	1,21 ± 0,06	1,33 ± 0,1	1,35 ± 0,19	1,35 ± 0,19
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 ± 0,22	4,03 ± 0,49	2,98 ± 0,2 <sup>#</sup>	4,16 ± 0,57	3,79 ± 0,88	3,79 ± 0,88
Индекс атерогенности, ед.	2,41 ± 0,19	4,75 ± 0,54	3,22 ± 0,3 <sup>**###</sup>	3,48 ± 0,15	3,15 ± 0,46	3,15 ± 0,46
Показатели белкового спектра крови						
Содержание общего белка, г/л	76,38 ± 1,14	70,32 ± 1,93	70,50 ± 1,95 <sup>**</sup>	72,15 ± 1,35	71,12 ± 1,53 <sup>**</sup>	71,12 ± 1,53 <sup>**</sup>
Содержание альбумина, г/л	64,38 ± 1,23	57,96 ± 2,44	59,15 ± 2,23 <sup>*</sup>	57,67 ± 0,8	58,97 ± 0,9	58,97 ± 0,9
Содержание α1-глобулина, %	2,8 ± 0,64	3,68 ± 0,29	3,69 ± 0,35	3,54 ± 0,2 <sup>*</sup>	3,19 ± 0,2	3,19 ± 0,2
Содержание α2-глобулина, %	8,4 ± 0,29	7,12 ± 0,42	6,81 ± 1,01	8,12 ± 0,35	8,62 ± 0,32	8,62 ± 0,32
Содержание β-глобулина, %	11,25 ± 0,54	13,89 ± 0,72	13,52 ± 0,50	13,61 ± 0,64	13,04 ± 0,46 <sup>**</sup>	13,04 ± 0,46 <sup>**</sup>
Содержание γ-глобулина, %	13,35 ± 1,09	16,73 ± 0,93	16,32 ± 0,66 <sup>*</sup>	16,48 ± 1,19	16,08 ± 0,61 <sup>*</sup>	16,08 ± 0,61 <sup>*</sup>

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо: # – при  $p < 0,05$ , ## – при  $p < 0,01$ , ### – при  $p < 0,001$ ; \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

показателей у здоровых лиц. Средние значения доли альбуминовой фракции у больных хроническим некалькулезным холециститом и у здоровых достоверно не различались. Исследование функциональных проб печени показало наличие у пациентов умеренной гиперферментемии, характеризующейся увеличением активности АлАТ и АсАТ в 1,3–2 раза относительно показателей здоровых людей, что указывало на развитие умеренно выраженного цитолитического синдрома.

После проведенного лечения у всех больных хроническим некалькулезным холециститом отмечалась положительная динамика клинических симптомов. В 85 % случаев исчез болевой синдром, а у остальных уменьшилась его интенсивность. У всех пациентов регрессировали проявления диспептического синдрома.

Исследование метаболического статуса показало, что у пациентов 1-й группы достоверно снизился уровень атерогенных фракций липидов сыворотки (табл. 2). Содержание ОХС уменьшилось на 16,8 %, ХС ЛПНП – на 26,1 % ( $p < 0,05$ ), индекс атерогенности – на 32,2 % ( $p < 0,02$ ), приблизившись к показателям здоровых лиц. Положительным моментом явилось увеличение содержания ХС ЛПВП на 16,3 %. У пациентов к концу курса лечения сохранялась диспротеинемия в виде высокой доли  $\alpha_1$ -глобулина,  $\beta$ -глобулина и  $\gamma$ -глобулина. У всех пациентов отмечалась положительная динамика функциональных проб печени. Достоверно снизилась активность АлАТ, АсАТ и ЩФ (в 2,4 раза, в 1,5 раза и на 13,4 % соответственно). Значения этих показателей к концу лечения не отличались от показателей у здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют, что лечебный комплекс, включающий СМТ на область проекции печени, оказывает липидмодулирующее действие, что подтверждается снижением уровня атерогенных и увеличением содержания антиатерогенных фракций сывороточных липидов к концу курса лечения. Метаболические эффекты, вероятно, связаны со способностью СМТ регулировать функциональное состояние печени путем рефлекторной стимуляции регионарной гемодинамики опосредованно через воздействие на чувствительные вегетативные нервные волокна и повышение адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы [7]. В пользу этого свидетельствует регрессия умеренно выраженного цитолитического синдрома у больных 1-й группы под действием лечебного комплекса. Кроме того, гиполипидемическое действие этого лечебного комплекса может быть связано со

способностью СМТ влиять на интенсивность окисления свободных жирных кислот и холестерина, как было показано на примере экспериментального атеросклероза [10]. Результаты исследования показали, что лечебный комплекс, включающий СМТ, не оказал влияния на состояние белкового обмена и белоксинтетическую функцию печени у больных хроническим некалькулезным холециститом. У пациентов сохранялась диспротеинемия с повышенной долей глобулиновых и пониженной долей альбуминовой фракций. В литературе имеются данные об увеличении содержания общего белка и его альбуминовой фракции у больных язвенной болезнью при воздействии на эпигастральную область СМТ в комплексе с пелоидами [11].

У пациентов 2-й группы, получавших диетотерапию и внутренний прием минеральной воды, динамика показателей липидного спектра крови была менее выражена. На фоне лечения содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП снизилось, но оставалось выше, чем у здоровых лиц. Вследствие снижения уровня ОХС и сохранения концентрации ХС ЛПВП в пределах нормальных значений индекс атерогенности снизился на 9,5 %. Под действием лечебного комплекса не наблюдалось статистически значимой динамики показателей белкового обмена. Сохранялся дисбаланс белковых фракций с высокой долей  $\beta$ -глобулинов,  $\alpha_1$ -глобулина и  $\gamma$ -глобулина и низкой долей альбумина. Отмечалась положительная динамика функциональных проб печени: уменьшилась активность трансаминаз (АлАТ – в 2 раза, АсАТ – в 1,14 раза) и ЩФ (на 15,5 %), достигнув значений показателей у здоровых людей.

Результаты показали, что диетотерапия и бальнеолечение оказывают менее выраженное гиполипидемическое действие у больных хроническим некалькулезным холециститом, чем лечебный комплекс, включающий СМТ на область проекции печени. У пациентов группы сравнения к концу лечебного курса отмечалось снижение активности трансаминаз, но сохранялись умеренная гиперхолестеринемия, гипербеталипопротеинемия и дисбаланс белковых фракций.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты исследования, можно сделать заключение, что лечебный комплекс с включением СМТ оказывает более выраженное влияние на обменные процессы по сравнению с лечебным комплексом, включающим диету и бальнеотерапию. Синусоидальные модули-

рованные токи при локальном воздействии на область проекции печени оказывают липидмодулирующее действие, способствуют регрессии цитолитического синдрома у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с нарушениями липидного обмена. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения синусоидальных модулированных токов в восстановительном лечении больных хроническим некалькулезным холециститом в фазе ремиссии с целью коррекции дислиппротеинемий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения // *Терапевт. арх.* 2007. (10). 9–13.  
*Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. Metabolic syndrome at patients with diseases of digestive organs // Terapevt. arkh.* 2007. (10). 9–13.
2. Осадчук М.А., Конькова А.В., Липатова Т.Е. и др. Изменение литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите // *Клинич. медицина.* 2002. (12). 42–45.  
*Osadchuk M.A., Kon'kova A.V., Lipatova T.E. et al. Change lytogenesis of bile and a metabolism of a connecting tissue at a chronic cholecystitis // Klinich. meditsina.* 2002. (12). 42–45.
3. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. 8. (1). 81–92.  
*Marakhovskiy Yu.H. Gallstone disease: a problem current state // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2003. 8. (1). 81–92.
4. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулушко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 138 с.  
*Dadvany S. A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I. The gallstone disease. M.: Vidar-M, 2000. 138 p.*
5. Антипенко П.В., Пономаренко Г.Н. Гальванизация печени в профилактике холелитиаза у больных хроническим холециститом // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.* 1997. (1). 20–21.  
*Antipenko P.V., Ponomarenko G.N. Liver galvanizing in preventive maintenance cholelithiasis at patients of a chronic cholecystitis // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lecheb. fizcul'tury.* 1997. (1). 20–21.
6. Вардимиади Н.Д., Бровкина И.И., Кива И.К., Лыков А.А. Эффективность влияния импульсных токов в комплексной терапии у больных хроническим гастритом с секреторной недостаточностью // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.* 1995. (3). 38–39.  
*Vardimiadi N.D., Brovkina I.I., Kiva I.K., Lykov A.A. Efficiency of influence of pulse currents in complex therapy at sick of a chronic gastritis with secretory insufficiency // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizcul'tury.* 1995. (3). 38–39.
7. Хан М.А., Буканович О.В., Чистова Л.В. Синусоидальные модулированные токи, ультразвук, их сочетанное воздействие, трансцеребральная амплипульстерапия в лечении хронических гастродуоденитов у детей // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2004. (1). 54–57.  
*Han M.A., Bukanovich O.V., Chistova L.V. Sinusoidal the modulated currents, ultrasound, them influence, transcerebral amplypulstherapy in treatment chronic gastroduodenitis at children // Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya.* 2004. (1). 54–57.
8. Ушаков А.А. Современная физиотерапия в клинической практике. М.: Медицина, 2002. 364 с.  
*Ushakov A.A. The modern physiotherapy in the clinic practice. M.: Meditsina, 2002. 364 p.*
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.  
*Klimov A.N., Niculcheva N.G. Exchange of lipids and lipoproteins and its infringements. SPb.: Piter Kom, 1999. 512 p.*
10. Физиотерапия и курортология / *Ред. В.М. Боголюбов.* М.: БИНОМ, 2008. 408 с.  
*Physiotherapy and balneology / Ed. V.M. Bogolyubov. M.: BINOM, 2008. 408 p.*
11. Пономаренко Г.Н., Золотарева Т.А. Физические методы лечения в гастроэнтерологии. СПб.: Балтика, 2004. 287 с.  
*Ponomarenko G.N., Zolotareva T.A. The physical methods of treatment in the gastroenterology. Sankt-Peterburg: Baltika, 2004. 287 p.*

**INFLUENCE OF THE SINUSOIDAL MODULATED CURRENTS  
ON THE LIPID AND PROTEIN METABOLISM OF THE PATIENTS  
WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS**

**Alla Ivanovna SHEYKINA, Vera Vasyl'evna KNYSHOVA**

*Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology  
of Respiration of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g*

---

The influence of the sinusoidal modulated currents on lipid and protein metabolism was studied. It was shown that sinusoidal modulated currents had lipid modulating effect associated with the regulation of the liver functional condition. The finding can be considered as a base for further development of the medical rehabilitation complexes which include sinusoidal modulated currents for correction of metabolic disorder in patients with chronic cholecystitis in remission.

---

**Key words:** metabolic disorder, cholecystitis, physiotherapy.

*Sheykina A.I. – post-graduate student of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: [alashajkina@yandex.ru](mailto:alashajkina@yandex.ru),*

*Knyshova V.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of rehabilitative treatment,  
e-mail: [veramix@mail.ru](mailto:veramix@mail.ru)*

## ВЛИЯНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА И ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СРОКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ В ХИРУРГИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Андрей Анатольевич КАРПЕНКО<sup>1</sup>, Александр Михайлович ЧЕРНЯВСКИЙ<sup>1</sup>,  
Алтай Ахметкалиевич ДЮСУПОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина»  
Росмедтехнологий  
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

<sup>2</sup> Государственный медицинский университет г. Семей  
Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103

Проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения двух групп больных с неосложненной инфраренальной аневризмой брюшной аорты и сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в период с 1998 по 2010 годы. Первую группу составили 40 (41,2 %) больных, которым выполнялось оперативное лечение инфраренальной аневризмы брюшной аорты без хирургической коррекции нарушений кровоснабжения в бассейне коронарного русла и брахиоцефальных артерий. Во 2-ю группу вошли 57 (58,8 %) пациентов, которым, при наличии показаний, в первую очередь выполнялась хирургическая коррекция нарушений кровоснабжения сердца и головного мозга, следующим этапом производилось вмешательство на брюшной аорте. Сочетанное поражение коронарного русла наблюдалось в 1-й группе в 87,5 % случаев, во 2-й группе – в 80,7 % случаев; сопутствующее поражение брахиоцефальных артерий диагностировано в 1-й группе у 15,0 % больных, во 2-й группе – у 38,6 % пациентов. Предварительная хирургическая коррекция нарушений коронарного кровотока и брахиоцефальных артерий позволила уменьшить количество инфарктов миокарда в отдаленном периоде с 15,0 до 1,7 %, инсультов – с 12,5 до 1,7 % и улучшить актуарную 5-летнюю выживаемость с 77,5 до 91,3 %.

**Ключевые слова:** аневризма брюшной аорты, осложнения, коронарное русло, брахиоцефальные артерии.

Аневризма брюшной аорты (АБА) поражает 1 % населения старше 55 лет, достигая 10 % у мужчин 80 лет. Мужчины заболевают в 4–6 раз чаще, чем женщины [1, 2]. В 95 % и более случаев аневризма развивается в инфраренальном отделе брюшной аорты [3].

На сегодняшний день кардиальные осложнения являются основной причиной летальности после операций по поводу АБА. Частота их достигает более 20 % и служит причиной 50–70 % всех летальных исходов [4, 5].

Целенаправленное изучение брахиоцефальных артерий у больных с АБА выявило, что частота их поражений составляет 4–67 %. Цереброваскулярные осложнения, хотя и относятся к достаточно редким, в 0,5–1 % случаев, од-

нако, тяжелы по своему течению и последствиям, летальность достигает 30–40 % [6].

Наличие АБА и сочетанных поражений в артериальных бассейнах жизненно важных органов ставят непростую задачу перед сердечно-сосудистыми хирургами в плане определения оперативной тактики. По данным литературы, одни авторы предпочитают выполнять одномоментные оперативные вмешательства сразу в двух и более пораженных артериальных бассейнах, другие предлагают выполнять этапные вмешательства, есть мнения о целесообразности терапевтической коррекции нарушения кровоснабжения пораженных органов [7–9].

Одним из важных показателей эффективности любого оперативного вмешательства является

*Карпенко А.А.* – д.м.н., проф., рук. Центра сосудистой и гибридной хирургии,  
e-mail: andreikarpenko@rambler.ru

*Чернявский А.М.* – д.м.н., проф., рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий,  
e-mail: amchern@mail.ru

*Дюсупов А.А.* – к.м.н., ассистент кафедры хирургии № 1, сосудистый хирург, e-mail: altay-doc77@mail.ru



ся срок выживаемости больного после операции. В связи с этим целью нашего исследования явился анализ отдаленных результатов лечения больных, оперированных по поводу АБА с хирургической этапной коррекцией и без коррекции сочетанных поражений коронарного русла и брахиоцефальных артерий.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения двух групп больных с неосложненной инфраренальной аневризмой брюшной аорты (АБА) и сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в период с 1998 по 2010 годы. Первую группу составили 40 (41,2 %) больных, которым выполнялось оперативное лечение АБА без хирургической коррекции нарушений кровоснабжения в бассейне коронарного русла и брахиоцефальных артерий. Данная группа больных проходила лечение в Медицинском центре Государственного медицинского университета г. Семей и в 1-й городской больнице г. Павлодара. Во 2-ю группу вошли 57 (58,8 %) пациентов, которым, при наличии показаний, в первую очередь выполнялась хирургическая коррекция нарушений кровоснабжения жизненно важных органов, таких как сердце и головной мозг, следующим этапом производилось вмешательство на брюшной аорте. Пациенты этой группы пролечены в Новосибирском НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина. Всего в период с 1998 по 2010 г. в трех стационарах прооперировано 69 и 80 пациентов с АБА соответственно.

Средний возраст больных на момент операции в 1-й группе составил  $62,9 \pm 1,3$  года, во 2-й группе –  $65,9 \pm 1,2$  года. Мужчины составили основную массу в обеих группах больных – 38 (95 %) человек в 1-й группе и 55 (96,5 %) – во 2-й. Причиной развития АБА в исследуемых группах являлся атеросклероз, только у 1 (2,5 %) пациента 1-й группы аневризма была обусловлена неспецифическим аортоартериитом. Большинство больных в обеих группах имели различную сопутствующую патологию (табл. 1). Средний максимальный поперечный диаметр АБА у больных 1-й группы составил  $79,6 \pm 5,8$  мм, во 2-й группе больных –  $93,8 \pm 4,6$  мм.

Больные обеих групп оперировались в плановом порядке. Всем больным выполнялась резекция аневризмы с различными видами реконструкции брюшной аорты. Пациентам 1-й группы выполнялось только вмешательство по поводу АБА, больным 2-й группы – этапные

Таблица 1

Сопутствующая патология у больных в исследуемых группах

Сопутствующая патология	Абсолютное число (%)	
	1-я группа	2-я группа
Ишемическая болезнь сердца	35 (87,5)	46 (80,7)
Постинфарктный кардиосклероз	5 (12,5)	26 (45,6)
Нарушения мозгового кровообращения	6 (15,0)	22 (38,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 (7,5)	4 (7,1)
Хронические обструктивные заболевания легких	17 (42,5)	10 (17,5)
Артериальная гипертензия	19 (47,5)	49 (85,9)
Хронический гастрит	4 (10,0)	33 (57,9)
Аденома предстательной железы	3 (7,5)	10 (17,5)
Хроническая почечная недостаточность	11 (27,5)	29 (50,9)
Хронический холецистит	4 (10,0)	3 (5,3)
Сахарный диабет	1 (2,5)	3 (5,3)
Прочие	12 (30,0)	30 (52,6)

вмешательства. Очередность оперативного вмешательства зависела от клинического течения АБА, выраженности сочетанных поражений артериального русла сердца и головного мозга. Первым этапом производили хирургическую коррекцию коронарного или брахиоцефального русла, затем, после определенного восстановительного периода, выполняли резекцию АБА. Одноэтапные операции – только резекция АБА – произведены в 25 (43,8 %) случаях. Двухэтапные операции выполнены в 29 (50,9 %) случаях, из них первым этапом аортокоронарное шунтирование осуществлено 23 (40,3 %) больным, стентирование коронарных артерий – 3 (5,3 %) больным, одномоментное стентирование коронарной и сонной артерии – 1 (1,7 %) больному и каротидная эндартерэктомия – 2 (3,5 %) больным. Трехэтапные операции перенесли 3 (5,3 %) пациента: стентирование сонной артерии, аортокоронарное шунтирование и резекцию АБА – 1 (1,7 %) больной; каротидную эндартерэктомию, бедренно-подколенное шунтирование и резекцию АБА – 2 (3,5 %) больных.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отдаленные результаты прослежены у 97 пациентов: в сроки от 1 года до 12 лет у 40 (41,2 %) больных 1-й группы и в сроки от 1 до 6 лет у 57 (58,8 %) пациентов 2-й группы (табл. 2).

Осложнения в отдаленном периоде

Вид осложнения	Абсолютное число (%)	
	1-я группа	2-я группа
Инфаркт миокарда	6 (15,0)	1 (1,7)
Прогрессирование стенокардии	2 (5,0)	1 (1,7)
Сердечно-легочная недостаточность, полиорганная недостаточность	1 (2,5)	1 (1,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	5 (12,5)	1 (1,7)
Нагноение протеза, ангиогенный сепсис	1 (2,5)	–
Хронический ишемический колит	12 (30,0)	11 (19,3)
Несостоятельность аорто-протезо-бедренного анастомоза с формированием ложной аневризмы	4 (10,0)	1 (1,7)
Онкологическое заболевание	3 (7,5)	1 (1,7)
Послеоперационная вентральная грыжа	2 (5,0)	2 (3,4)
Почечная недостаточность	1 (2,5)	
Спаечная кишечная непроходимость	–	1 (1,7)
Неизвестная причина	–	1 (1,7)

Осложнения в отдаленном периоде у больных 1-й группы привели к летальному исходу у 10 (25,0 %) больных: причиной смерти в 2 (5,0 %) случаях стал инфаркт миокарда, 2 (5,0 %) больных скончались от инсульта, в 1 (2,5 %) случае произошло нагноение протеза с развитием ангиогенного сепсиса, 3 (7,5 %) пациента умерли от онкологической патологии, в 1 (2,5 %) случае причиной смерти стала прогрессирующая почечная недостаточность и 1 (2,5 %) пациент умер от полиорганной недостаточности. Во 2-й группе больных фатальные осложнения в отдаленном периоде развились у 5 (8,7 %) пациентов: в 1 (1,7 %) случае причиной стал инфаркт миокарда, у 1 (1,7 %) больного – острое нарушение мозгового кровообращения, в 1 (1,7 %) случае смерть наступила от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, у 1 (1,7 %) пациента развился рак поджелудочной железы и у 1 (1,7 %) пациента причины смерти выяснить не удалось.

На рисунке представлены актуарные кривые выживаемости пациентов. 5-летняя выживаемость

больных 1-й группы составила 77,5 %, больных 2-й группы – 91,3 %.

Литературные данные касательно отдаленных результатов хирургического лечения АБА свидетельствуют о благоприятном течении заболевания после операции, если отсутствуют сопутствующие окклюзирующие поражения других артерий, в особенности коронарных, актуарная кривая выживаемости больных после этих вмешательств приближается к кривой выживаемости общей популяции данного возрастного и полового состава [10].

На выживаемость в отдаленные сроки большое влияние оказывают различные сопутствующие заболевания, среди них на первом месте – ишемическая болезнь сердца. 5-летняя выживаемость среди оперированных пациентов с АБА при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца на 10 % меньше, чем у пациентов при ее отсутствии [11]. Ряд авторов указывают на снижение выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде при наличии цереброваскулярной патологии [12].

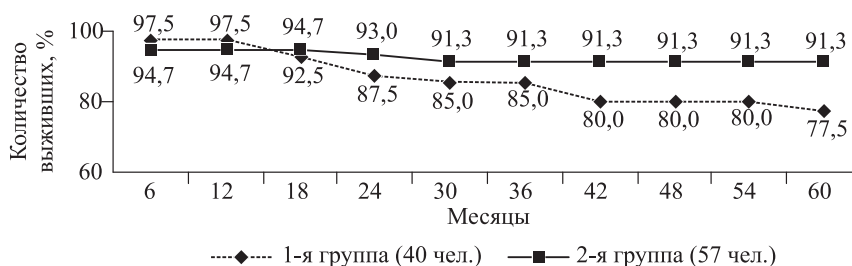


Рис. Актуарная кривая выживаемости больных после резекции АБА

В нашем исследовании отдаленные результаты лечения отслеживались путем приглашения пациентов на прием к ангиохирургу, производилось ультразвуковое исследование, ЭКГ, эхокардиография. Если пациент не приходил на обследование, а также в случае иногороднего проживания, то с ним связывались по телефону и просили ответить на вопросы анкеты. Причины смерти выяснялись на основании данных патолого-анатомического вскрытия или заключения врача по месту жительства.

Нужно отметить, что в 1-й группе больных, которым выполнялось только хирургическое вмешательство по поводу АБА, в отдаленном послеоперационном периоде инфаркт миокарда развился у 6 (15,0 %) пациентов, при этом в 2 (5,0 %) случаях – с летальным исходом. Среди больных 2-й группы инфаркт миокарда диагностирован у 1 (1,7 %) пациента, которому выполнялось два этапа операций: аортокоронарное шунтирование и резекция АБА.

Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у 5 (12,5 %) больных 1-й группы, что привело к летальному исходу в 2 (5,0 %) случаях, и у 1 (1,7 %) пациента 2-й группы, которое явилось фатальным осложнением для данного пациента. Нужно отметить, что в последнем случае у больного на момент стационарного лечения показаний к оперативному вмешательству на брахиоцефальных артериях не было, ему выполнялось только одноэтапное вмешательство на брюшной аорте.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа отдаленных результатов лечения больных с применением 2 тактик хирургического лечения АБА на фоне сочетанного поражения артериальных бассейнов сердца и головного мозга можно заключить следующее.

1. Больные с АБА должны целенаправленно обследоваться на предмет поражения коронарных и брахиоцефальных артерий.

2. Сочетанное поражение коронарного русла наблюдалось в 1-й группе в 87,5 % случаев, во 2-й группе – в 80,7 % случаев; сопутствующее поражение брахиоцефальных артерий диагностировано в 1-й группе у 15,0 % больных, во 2-й группе – у 38,6 % пациентов.

3. Больным с неосложненным течением АБА целесообразно выполнять этапные вмешательства; предварительная хирургическая коррекция нарушений коронарного кровотока и брахиоцефальных артерий позволила уменьшить количество инфарктов миокарда в отдаленном перио-

де с 15,0 до 1,7 %, инсультов – с 12,5 до 1,7 % и улучшить актуарную 5-летнюю выживаемость с 77,5 до 91,3 %.

4. Дифференцированный подход к лечению больных с АБА и своевременная коррекция сочетанных поражений коронарных и брахиоцефальных артерий позволяют значительно уменьшить частоту развития и тяжесть течения кардиальных осложнений, инсультов и, тем самым, улучшить результаты хирургического лечения и сроки выживаемости больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ширинбек О.* Инфраренальные аневризмы брюшной аорты: современная тактика и исходы лечения (обзор литературы) // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2008. 9. (5). 50–57.

*Shirinbek O.* Infrarenal abdominal aortic aneurysms: modern tactics and outcomes of treatment (review of the literature) // Bull. NCSH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2008. 9. (5). 50–57.

2. *Scott R.A., Ashton H.A., Kay D.N.* Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients: prevalence, development, and management over 6 years // Br. J. Surg. 1991. 78. 1122–1125.

3. *Бураковский В.И., Бокерия Л.А.* Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Медицина, 1989. 752 с.

*Burakovskiy V.I., Bokeriya L.A.* Cardio-vascular surgery. M.: Meditsina, 1989. 752 p.

4. *Казанчян П.О., Попов В.А., Сотников П.Г. и др.* Хирургическая тактика у больных с аневризмой брюшной аорты и ишемической болезнью сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. (2). 30–35.

*Kazanchyan P.O., Popov V.A., Sotnikov P.G. et al.* Surgical tactics for patients with abdominal aortic aneurysms and ischemic heart disease // Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2008. (2). 30–35.

5. *Константинов Б.А., Белов Ю.В.* Клинико-функциональная классификация сочетанных поражений артериальной системы // Хирургия. 1995. (5). 50–53.

*Konstantinov B.A., Belov Yu.V.* Clinical-functional classification of the concomitant affections of arterial system // Khirurgiya. 1995. (5). 50–53.

6. *Казанчян П.О., Попов В.А.* Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты. М.: Изд-во МЭИ, 2002. 304 с.

*Kazanchyan P.O., Popov V.A.* Complications in the surgery of abdominal aortic aneurysms. M.: Izd-vo MEI, 2002. 304 p.

7. *Белов Ю.В., Комаров Р.Н.* Тактика хирургического лечения мультифокальных стенозных поражений артериальных бассейнов // Хирургия. 2007. (3). 60–64.

Belov Yu.V., Komarov R.N. Surgical treatment of multifocal stenotic lesions of the arterial pools // *Khirurgiya*. 2007. (3). 60–64.

8. Беспаев А.Т., Спиридонов А.А., Алеян Б.Г. и др. Принципы хирургического лечения атеросклеротических сочетанных поражений брахиоцефальных артерий, брюшной аорты и артерий нижних конечностей // *Анналы хирургии*. 2003. (4). 45–50.

Bespaev A.T., Spiridonov A.A., Alekyan B.G. et al. Principles of surgical treatment of concomitant atherosclerotic lesions of brachiocephal arteries, abdominal aorta and arteries of lower extremities // *Annaly khirurgii*. 2003. (4). 45–50.

9. Константинов Б.А., Базылев В.В., Белов Ю.В., Савичев Д.Д. Результаты операций при этапном и одномоментном хирургическом лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, аневризмами брюшной аорты и поражениями магистральных артерий нижних конечностей // *Креативная кардиология*. 2008. (1). 47–55.

Konstantinov B.A., Basilev V.V., Belov Yu.V., Savichev D.D. Results of operations at staged and one-staged surgical treatment of patients with ischemic heart disease, abdominal aortic aneurysm and affection of arteries of lower extremities // *Kreativnaya kardiologiya*. 2008. (1). 47–55.

10. Poulias G.E., Doudoulakis N., Skoutas B. et al. Abdominal aneurysmectomy and determinants of improved results and late survival // *J. Cardiovasc. Surg.* 1994. 35. 115–121.

11. Reigel M.M., Hollier L.H., Kazmier F.J. et al. Late survival in abdominal aortic aneurysm patients: the role of selective myocardial revascularization on the basis of clinical symptoms // *J. Vasc. Surg.* 1987. 5. 222–227.

12. Feinglass J., Cowper D., Dunlop D. et al. Late survival risk factors for abdominal aortic aneurysm repair: experience from fourteen Departments of Veterans Affairs hospitals // *Surgery*. 1995. 118. 16–24.

## EFFECT OF CARDIAC AND BRAIN COMPLICATIONS FOR PERIODS OF SURVIVABILITY IN THE SURGERY OF INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Andrey Anatol'yevich KARPENKO<sup>1</sup>, Aleksandr Mikhailovich CHERNYAVSKIY<sup>1</sup>, Altay Akhmetkalievich DYUSSUPOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Novosibirsk Institute of Circulation Pathology named after Academician E.N. Meshalkin of Rosmedtechnologies*  
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

<sup>2</sup>*Semey State Medical University*  
Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abay str., 103

The long-term results of surgical treatment of 2 groups of patients with uncomplicated infrarenal abdominal aortic aneurysm and combined affection of coronary and brachiocephalic arteries in the period from 1998 to 2010 have been analyzed. Group 1 accounted for 40 (41.2 %) patients who underwent surgical treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm without surgical treatment of circulatory disorders in the basin of coronary and brachiocephalic arteries. In Group 2 included 57 (58.8 %) patients, whom, when indicated, first of all performed surgical correction of circulatory disorders of the heart and brain, the next stage was an intervention on abdominal aorta. Concomitant coronary artery lesion was observed in group 1 in 87.5 % of cases, in the 2nd group – in 80.7 % of cases, the concomitant brachiocephalic artery lesion diagnosed in group 1 in 15.0 % of patients, in 2 group in 38.6 % of patients. Pre-surgical correction of coronary blood flow and brachiocephalic arteries has allowed to reduce the number of myocardial infarctions in the late period from 15.0 % to 1.7 %, stroke from 12.5 % to 1.7 % and to improve the actuarial 5-year survival from 77.5 % to 91.3 %.

**Keywords:** abdominal aortic aneurysm (AAA), complications, coronary channel, brachiocephalic arteries

*Karpenko A.A.* – doctor of medical sciences, professor, head of the center of vascular and hybrid surgery, e-mail: andreikarpenko@rambler.ru

*Chernyavskiy A.M.* – doctor of medical sciences, professor, head of the center of aorta, coronary, and peripheral arteries surgery, e-mail: amchern@mail.ru

*Dyussupov A.A.* – candidate of medical sciences, assistant of the chair 1, vascular surgeon, e-mail: altay-doc77@mail.ru

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Сергей Александрович КЛЕЩЕНОГОВ

ФГБУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН  
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Исследованы реакции вегетативной нервной системы (ВНС) на кратковременные функциональные нагрузки (счет в уме, углубленное дыхание) в группах здоровых беременных и небеременных женщин сопоставимого возраста (в среднем  $20,4 \pm 1,4$  года). Маркерами ВНС служили статистические, спектральные и нелинейные показатели variability ритма сердца (ВРС). В исходном состоянии покоя у беременных женщин отмечалась повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) ( $90,5 \pm 11,4$  уд/мин) по сравнению с небеременными ( $77,6 \pm 8,0$  уд/мин,  $p < 0,05$ ), что обуславливало относительно низкие значения ВРС у беременных. Наиболее выраженные отличия между беременными и небеременными женщинами состояли в изменении при дыхательной нагрузочной пробе вариационного размаха кардиоинтервала (Var; снижение на 6 % и увеличение на 36 % соответственно) и спектрального компонента LF ВРС (прирост на 4 и 37 % соответственно,  $p < 0,01$ ). Указанные сдвиги наблюдались в подгруппах женщин с исходно ваготоническим типом нейровегетативной регуляции. Сделан вывод о том, что нормальная беременность характеризуется парадоксально сниженной барорефлекторной реактивностью, несмотря на высокий тонус парасимпатической подсистемы ВНС у значительной части (около 1/3) женщин.

**Ключевые слова:** беременность, нейровегетативная реактивность, variability ритма сердца.

Беременность у человека в норме протекает с глубокими сдвигами материнской гемодинамики, сопровождаясь увеличением секреции различных прессорных гормонов и вазоактивных метаболитов [1]. Эти изменения заметны уже на 4 неделе беременности [2] и практически завершаются к концу первой ее половины [3]. Предполагается, что перестройка системного кровообращения у беременных женщин зависит от рефлекторной деятельности вегетативной нервной системы [4], однако конкретные механизмы этого процесса изучены недостаточно. Более того, совершенно не выяснено, является ли значимой роль симпатической подсистемы ВНС в гемодинамическом гомеостазе у здоровых беременных и при развитии гестационной гипертензии и гестоза [1].

В течение последних лет по результатам изучения реакций ВНС у беременных нами было выдвинуто представление о патогенезе гестационной патологии как незавершенности и/или обратном развитии тех сдвигов в гемодинамике материнского организма, которые наблюдаются при нормальной беременности [5]. Было отмечено, что реактивные изменения маркеров ВНС носят дифференцированный характер, зависящий от типа нейровегетативной

регуляции. Кроме того, при различных гестационных осложнениях реакции ВНС в ответ на тестирующие нагрузки происходят с разной направленностью по сравнению с реакциями здоровых беременных. В связи с этим представлялось интересным в аналогичных экспериментальных условиях и с теми же подходами к статистической обработке данных изучить показатели variability ритма сердца (ВРС) у здоровых беременных и небеременных женщин. Рабочая гипотеза состояла в том, что в группе небеременных могут наблюдаться закономерности реакций вегетативной нервной системы, напоминающие таковые при патологических процессах гестации.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Контингент.** Обследованы здоровые беременные и небеременные женщины, 37 и 36 человек соответственно. Работа осуществлялась с информированного согласия испытуемых, после проведения экспертизы биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН. Клиническая характеристика групп была составлена на основании изучения официальных

документов (истории беременности и родов, амбулаторные карты), а также при собеседовании. Исключались случаи манифестированных соматических, гинекологических заболеваний, аномалий развития тазовых органов, длительного приема лекарств и гормональных контрацептивов. Средний возраст в общей группе обследованных составил  $20,4 \pm 1,4$  года (среднее арифметическое  $M \pm$  стандартное отклонение  $SD$ ). Небеременные на момент снятия физиологических показателей находились на разных стадиях менструального цикла, приблизительно поровну в фолликулярной и лютеиновой фазах. Среди беременных подавляющее большинство женщин (94,6 %) были первородящими. Беременность у них протекала нормально и завершилась срочными неосложненными родами здоровым плодом. Все беременности были моноплодными. Средний гестационный срок на момент обследования составил  $20,3 \pm 5,7$  недель (от 11 до 34 нед). Обе группы были сопоставимыми по индексу массы тела (беременные:  $20,0 \pm 2,4$ ; небеременные:  $20,9 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>;  $p > 0,10$ ).

**Процедура.** Все обследования проводились в утреннее время в положении сидя. Электрокардиографический сигнал (ЭКГ) регистрировался во II стандартном отведении и подавался после аналогово-цифрового преобразования в ПЭВМ. По соответствующей программе фиксировались «нормальные», свободные от артефактов и эктопических сигналов, межсистолические интервалы сердца (временные промежутки между соседними электрическими систолами (зубец R ЭКГ) сердца). Регистрировали серии из 256 интервалов RR на каждом из 5 этапов: 1) спокойное состояние; 2) умственная нагрузка (счет в уме в виде последовательного вычитания из 500 по 7); 3) период восстановления; 4) респираторный тест в виде углубленного дыхания с произвольной частотой и 5) второй период восстановления. Данная процедура позволяет оценить реактивность симпатической (при умственном «стрессе») и парасимпатической (при дыхательной пробе) подсистем ВНС, а также резервы восстановления после нагрузочных проб [6].

**Показатели.** В работе использовали статистические, спектральные и нелинейные показатели variability ритма сердца соответственно международным стандартам [7]. В качестве статистического показателя (time-domain) учитывали вариационный размах (Var), представляющий собой разницу между максимальным и минимальным интервалами RR в данной серии. По своему физиологическому смыслу Var

является маркером общей вариативности ритма сердца, содержащей как периодические компоненты различных частот, так и нелинейные колебания. Спектральные показатели (frequency domain) являются результатом частотно-амплитудного преобразования Фурье и включают следующие 3 основных частотных компонента: very low frequency (VLF) – очень низкочастотный компонент спектра ВРС с периодом колебаний около минуты (от 20–25 с до 2–5 мин), отражает активность сложной регуляторной системы, преимущественно симпатикотропного и эрготропного действия [8]; low frequency (LF) – низкочастотный компонент спектра ВРС с центральной частотой 0,1 Гц и периодом около 10 с, по современным представлениям является маркером резонансных процессов, происходящих непрерывно в сердечно-сосудистой системе и связанных с барорефлексом [9]; high frequency (HF) – синусовая дыхательная аритмия сердца с центральной частотой 0,25 Гц – 4-секундные колебания, соответствующие ритму дыхания 15 циклов в минуту. HF является показателем парасимпатической регуляции сердца [7]. Отношение HF/VLF использовали как оценку вагосимпатического баланса [5, 6].

Нелинейные компоненты ВРС изучались по показателям аппроксимированной энтропии (ApEn) и детрентного флуктуационного анализа (DFA). ApEn («approximate entropy») – показатель «сложности» и регулярности динамических систем. Согласно S. Pincus [10], ApEn отражает вероятность сходных по величине элементов, например, длительности кардиоинтервала в данной серии. Уменьшение разнообразия и сложности (или увеличение сходства элементов) колебательного процесса соответствует снижению величины ApEn. DFA (detrended fluctuation analysis) был предложен для обработки физиологических данных C. Peng et al. [11]. DFA является модифицированным методом регрессии и служит оценкой фрактальности (самоподобия) колебательного процесса. Снижение фрактальности соответствует увеличению DFA, что расценивается как неблагоприятный признак [11].

Сравнение количественных показателей осуществляли по критерию *t*-Стьюдента, качественных – по критерию  $\phi$  Р. Фишера [12]. Применяли дисперсионный анализ с вычислением *F*-критерия Р. Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, представленным в табл. 1, в состоянии бодрствующего покоя и в положении сидя у беременных по сравнению

Таблица 1

Средние показатели в группах женщин с физиологическим течением беременности и небеременных ( $M \pm SD$ )

Показатель	Беременные, $n = 37$			Небеременные, $n = 36$			$p$
	Фон	Ум	Г/в	Фон	Ум	Г/в	
Возраст, лет	20,6 ± 1,6			20,1 ± 1,0			> 0,05
Гестационный возраст, недель	20,3 ± 5,7						
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,0 ± 2,4			20,9 ± 3,9			> 0,05
ЧСС, уд/мин	90,5 ± 11,4	96,2 ± 12,1*	92,2 ± 11,9	76,7 ± 8,0	84,8 ± 12,3**	78,5 ± 8,8	< 0,001
RR, мс	671 ± 78	632 ± 75*	660 ± 78	790 ± 82	720 ± 99**	772 ± 86	< 0,001
Var, мс	180 ± 74	158 ± 60	173 ± 63	231 ± 94	217 ± 106	281 ± 102*	< 0,05
DFA	0,79 ± 0,19	0,86 ± 0,22	0,76 ± 0,28	0,73 ± 0,14	0,80 ± 0,14*	0,68 ± 0,19	> 0,05
ApEn	2,03 ± 0,67	1,84 ± 0,54	2,11 ± 0,64	2,47 ± 0,57	2,20 ± 0,62▼	2,45 ± 0,64	< 0,01
HF	1,02 ± 0,61	0,81 ± 0,53	1,11 ± 0,65	1,44 ± 0,50	1,14 ± 0,54*	1,59 ± 0,50	< 0,01
LF	1,03 ± 0,46	0,80 ± 0,35*	1,10 ± 0,57	1,51 ± 0,35	1,31 ± 0,41*	1,83 ± 0,56**	< 0,001
VLF	1,56 ± 0,47	1,49 ± 0,41	1,48 ± 0,42	1,83 ± 0,44	1,78 ± 0,47	1,99 ± 0,38	< 0,05
ВСИ	0,71 ± 0,25	0,62 ± 0,29	0,81 ± 0,39▼	0,85 ± 0,14	0,73 ± 0,19**	0,88 ± 0,18	< 0,01

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3 Фон – исходное состояние покоя; Ум – умственная нагрузочная проба (счет в уме); Г/в – гипервентиляция; показатели ВРС даны в десятичных логарифмах спектральной плотности мощности (мс<sup>2</sup>/Гц); RR – средний кардиоинтервал; уровень достоверности отличий от фоновой величины показателя (критерий  $t$  Стьюдента): ▼ –  $p \leq 0,10$ , \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ;  $p$  – уровень достоверности различий между группами по исходным значениям показателей.

с небеременными женщинами регистрируются значительно сниженные величины ВРС по показателям RR, Var, ApEn, HF, LF, VLF и вагосимпатическому индексу (ВСИ, отношение HF/VLF). В то же время значения параметра DFA существенно не различались между группами ( $p > 0,10$ ). Средняя ЧСС оказалась значительно повышенной в группе беременных ( $p < 0,001$ ). Это подтверждает известный факт: снижение ВРС по мере прогрессирования беременности обусловлено симпатической активацией и сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений [1, 5, 6]. Однако после нормализации показателей ВРС на величину  $(RR)^2$ , т.е. квадрат среднего кардиоинтервала, различия между группами нивелировались лишь по показателям Var и HF, в то время как по показателям ApEn, LF, VLF и ВСИ сохранялись на высоком уровне. Следовательно, общая вариабельность кардиоинтервала (Var) в состоянии покоя преимущественно обусловлена вагусной регуляцией (HF), которая, в свою очередь, существенно определяет величину ЧСС. Более медленные компоненты ВРС (LF, VLF) и показатель «сложности» колебательного процесса (ApEn) лишь частично связаны с ЧСС и являются, по-видимому, относительно независимыми от вагусной иннервации сердца маркерами активности симпатической подсистемы ВРС и

барорефлекторной функции. Соответственно этому надо полагать, что более низкие значения вагосимпатического соотношения (ВСИ) у беременных по сравнению с небеременными были обусловлены именно симпатической активацией.

Далее представляла интерес динамика показателей ВРС при предъявлении испытуемым нагрузочных проб, преимущественно активирующих симпатическую (умственный «стресс») и парасимпатическую (дыхательная проба) подсистемы ВНС. Согласно полученным данным (см. табл. 1), увеличение ЧСС и, соответственно, снижение RR при умственной пробе было статистически значимым в обеих сравниваемых группах. Симпатическая активация у беременных протекала, как отмечено выше, при более высоком уровне симпатического тонуса, возможно, поэтому у них достоверность отличий ЧСС на фоне умственной нагрузки по сравнению с состоянием покоя была несколько ниже ( $p < 0,05$ ), чем у небеременных ( $p < 0,01$ ). Снижение ВРС при умственной пробе оказалось не столь постоянным, как увеличение ЧСС. В группе беременных депрессия ВРС найдена значимой лишь по показателю барорефлекторной активности (LF), а в группе небеременных – по показателям ApEn, HF, LF и ВСИ. Однако общая тенденция снижения ва-

риабельности ритма сердца при искусственно вызванной симпатической активации была однотипной в обеих группах. Обратное (в сторону увеличения) изменение DFA в тех же условиях обусловлено природой данного показателя, поскольку снижение фрактальности кардиоритма характерно для симпатической активации [11].

При умеренной гипервентиляции увеличение вагосимпатического индекса было незначительным в обеих группах. Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика спектральных компонентов HF и VLF в группе беременных, при этом средний показатель VLF снижался на 5 %, в то время как в группе небеременных он, напротив, увеличивался на 6 %. Можно предположить, что дыхательная нагрузка выявляет качественно различные механизмы сопряженной реактивности симпатической и парасимпатической подсистем регуляции у беременных и небеременных женщин. Однако наиболее отчетливым дифференциальным признаком являлась динамика Var и LF-компонента ВРС, прирост которых при гипервентиляции составил в группе небеременных 29 и 22 % соответственно по сравнению с исходным состоянием покоя ( $p < 0,01$ ), в то время как у беременных Var, напротив, снижался на 4 %, а LF возрастал лишь на 7 % ( $p > 0,10$ ). Однонаправленная динамика Var и LF у небеременных при респираторной нагрузочной пробе указывала на то, что Var в данном случае отражает, скорее, медленные компоненты спектра ВРС. Следовательно, существует значительное качественное отличие в реактивности ВНС небеременных женщин сравнительно с беременными. Оно состоит в различных частотных диапазонах и, по всей видимости, в различных нейрогенных механизмах ответов кардиоритма на умеренную гипервентиляцию.

Для выявления более детальных характеристик ВРС в покое и при нагрузочных пробах мы применяли двухфакторный дисперсионный анализ (ДДА). Отмечалось, что ДДА является эффективным инструментом анализа средних

тенденций. В ситуациях, когда вариации признаков носят разнонаправленный характер, их средние величины могут практически не отличаться между группами. В этих случаях ДДА позволяет оценить вклад различных факторов в общую дисперсию и выявить скрытые дифференциальные признаки [13].

В ДДА различают результирующий показатель, который служит оценкой состояния, и два фактора, обуславливающие вариативность этого показателя. Учитывается вклад в дисперсию не только каждого фактора в отдельности, но и, что особенно важно, их совместное влияние на результирующий признак (взаимодействие факторов по данному признаку). Выбор факторов диктуется логикой проводимого исследования. В нашем случае результирующими признаками являлись показатели variability ритма сердца, а в качестве влияющих были выбраны следующие факторы: 1) состояние беременности/небеременности и 2) вид variability ритма сердца, отражающий тип нейровегетативной регуляции.

Согласно полученным результатам, в исходном состоянии покоя сравниваемые группы значительно различались по результирующему признаку вагосимпатического индекса, тогда как при предъявлении нагрузочных проб различия были несущественными. Аналогичные результаты были получены по признакам нелинейной динамики ВРС (DFA, ApEn). По признаку Var (табл. 2) помимо исходного состояния группы различались и при гипервентиляционной пробе. Динамика Var была наиболее выраженной в подгруппе небеременных женщин с ваготоническим видом спектра ВРС (повышенная спектральная мощность колебаний в диапазоне HF). У них наблюдался прирост средней величины Var на 36 % по сравнению с фоновым состоянием покоя ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика у небеременных женщин с ваготонической регуляцией была отмечена по показателю LF (прирост на 37 %,  $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о барорефлекторной активации на фоне дыхательной пробы. Характерно, что в

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния нагрузочных проб на вариационный размах кардиоинтервала у беременных контрольной и основной групп

Источник варьирования (фактор)	Критерий <i>F</i> Фишера			Уровень достоверности		
	Фон	Ум	Г/в	Фон	Ум	Г/в
Беременность/небеременность	8,6	0,1	6,1	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ВРС	8,8	1,8	0,1	< 0,01	> 0,05	> 0,05
Взаимодействие факторов	0,0	1,1	0,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05



Таблица 3

Распределение различных видов variability ритма сердца у беременных и небеременных женщин с низкой и высокой частотой сердечного ритма, %

Группа	Частота сердечного ритма									
	< M					> M				
	Вид variability ритма сердца									
	Опт	Ваг	Бар	ДІ	ДІІ	Опт	Ваг	Бар	ДІ	ДІІ
Беременные	17,4	56,5	13,0	13,1	–	14,3	–	14,3	57,1**	14,3
Небеременные	4,5	59,1	36,4▼	–	–	14,3	21,4	42,8**	7,2	14,3

Примечание. M – среднее арифметическое; виды variability ритма сердца: Опт – оптимальный; Ваг – ваготонический; Бар – бароактивный, ДІ – депрессивный I типа; ДІІ – депрессивный II типа.

группе беременных отмеченных выше реакций не наблюдалось.

Таким образом, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа удалось уточнить данные, полученные при вычислении среднегрупповых значений показателей ВРС. Показано, что динамика общей variability ритма при дыхательной пробе была выраженной преимущественно у небеременных женщин с ваготоническим типом нейровегетативной регуляции. Эти сдвиги происходили в низкочастотном диапазоне колебаний, точнее в 10-секундном регистре, соответствующем барорефлекторной функции. Указанный феномен отсутствовал в сопоставимой по возрасту группе женщин с несложненным течением беременности.

Представляло также интерес распределение различных видов ВРС в группах беременных и небеременных женщин. Учитывая сильную зависимость ВРС от частоты сердечного ритма, каждая из групп была разделена на 2 подгруппы с относительно низкой и высокой ЧСС. Разделительным значением ЧСС при формировании подгрупп считали среднюю групповую величину показателя, которая у беременных составила 90 уд/мин, у небеременных – 77 уд/мин. Соответствующие данные суммированы в табл. 3.

Видно, что при относительно низкой ЧСС в обеих группах преобладали ваготонические виды ВРС, однако в группе небеременных в этом случае достаточно высокой была представленность бароактивных видов ВРС (36,4 %,  $p < 0,10$  по сравнению с беременными). В подгруппе с повышенной ЧСС у беременных преобладал депрессивный вид ВРС I типа с низкими значениями HF компонента спектра. Данный вид ВРС отражает симпатикотонический тип регуляции [6]. У небеременных, как и в подгруппе с пониженной ЧСС, преобладал бароактивный вид ВРС. Следовательно, характерной чертой небеременных женщин, независимо от частоты

сердечных сокращений, являлась повышенная барорефлекторная активность. Наступление и развитие беременности в нормальных условиях, согласно полученным результатам исследования, характеризуется двумя основными тенденциями: 1) снижением активности барорефлекса и 2) увеличением симпатического тонуса.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании получены новые результаты, подтверждающие предположение о сходном характере нейровегетативной регуляции у небеременных женщин с таковым при развитии гестационной патологии у беременных. Действительно, в предыдущей работе [14] нами была найдена увеличенная реактивность вагосимпатического индекса на фоне умеренной гипервентиляции при беременности, осложненной поздним гестозом, синдромом задержки развития плода, угрозой преждевременных родов, внутриутробным инфицированием, спонтанными преждевременными родами и аномалиями родовой деятельности. Указанный признак реактивности ВСИ ограничивался подгруппами женщин, имевших исходно повышенную барорефлекторную активность и симпатический тонус. Как выяснилось в результате настоящего исследования, аналогичные различия наблюдаются у небеременных женщин по сравнению со здоровыми беременными. По всей вероятности, данный факт отражает происходящее при различных патологических процессах беременности неполное формирование и/или обратное развитие тех адаптационных изменений в системе кровообращения материнского организма, которые наблюдаются при нормальном течении беременности. Можно расценивать найденные динамические признаки variability ритма сердца матери как физиологические факторы риска, которые могут выявляться в ранних сроках беременности, на доклинической стадии

развития патологии. Такие состояния характеризуются, прежде всего, повышенной барорефлекторной активностью вне нагрузочных проб и усиленными ответами ВНС на умеренную гипервентиляцию. С другой стороны, следует отметить, что нормальная беременность характеризуется парадоксально сниженной барорефлекторной реактивностью, несмотря на высокий тонус парасимпатической подсистемы ВНС у значительной части женщин. Увеличение ВРС у небеременных при гипервентиляции происходит за счет медленноволнового регистра, прежде всего 10-секундных колебаний кардиоритма, отражающих активность барорефлекса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fu Q., Levine B.* Autonomic circulatory control during pregnancy in humans // *Semin. Reprod. Med.* 2009. 27. 330–337.
2. *Robson S., Hunter S., Boys R., Dunlop W.* Serial study of factors influencing changes in cardiac output during pregnancy // *Am. J. Physiol.* 1989. 256. H1060–H1065.
3. *Duvekot J., Cheriex E., Pieters F. et al.* Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. 169. 1382–1392.
4. *Ekhholm E., Piha S., Erkkola R., Antila K.* Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study // *Clin. Auton. Res.* 1994. 4. 161–165.
5. *Клещеногов С.А., Флейшман А.Н.* Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери. Обзор // *Бюл. СО РАМН.* 2006. (3). 52–59.  
*Kleshchenogov S.A., Fleishman A.N.* Predicting pregnancy complications on the basis of maternal heart rate variability study. Review // *Byul. SO RAMN.* 2006. (3). 52–59.
6. *Клещеногов С.А., Флейшман А.Н.* Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка течения и прогнозирование осложнений беременности: Метод. пособие для практич. врачей. Новокузнецк, 2003.  
*Kleshchenogov S.A., Fleishman A.N.* Computer spectral analysis of the heart rate variability in pregnant women: assessment of gestation course and prediction complications: Method. manual for practitioners. Novokuznetsk, 2003.
7. *Camm A., Malic M., Bigger J. et al.* Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* 1996. 93. 1043–1065.
8. *Мамий В.И., Хаспекова Н.Б.* О природе очень низкочастотной составляющей вариабельности ритма сердца и роли симпатико-парасимпатического взаимодействия // *Рос. физиол. журн.* 2002. (2). 237–247.  
*Mamiy V.I., Khaspekova N.B.* The nature of very low frequency component of the heart rate variability and the role of sympathetic-parasympathetic interactions // *Ros. Fiziol. Zhurn.* 2002. (2). 237–247.
9. *Julien C.* The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovasc. Res.* 2006. 70. 12–21.
10. *Pincus S.* Approximate entropy as a measure of system complexity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. 88. 2297–2301.
11. *Peng C., Havlin S., Stanley A. et al.* Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // *Chaos.* 1995. 5. 82–87.
12. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.  
*Gubler E.V.* Calculating methods for analyzing and recognition of the pathological conditions. L.: Meditsina, 1978.
13. *Генкин А.А.* Новая информационная технология анализа медицинских данных. СПб.: Политехника, 1999.  
*Genkin A.A.* Novel information technology for the medical data analysis. SPb.: Polytekhnica, 1999.
14. *Клещеногов С.А.* Нейровегетативная реактивность у беременных при различных формах гестационных нарушений // *Бюл. СО РАМН.* 2011. (6). 87–92.  
*Kleshchenogov S.A.* Neuroautonomic reactivity in pregnant women with various gestational abnormalities // *Byul. SO RAMN.* 2011. (6). 87–92.

## **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF NEUROAUTONOMIC RESPONSIVENESS IN HEALTHY PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN**

**Sergey Aleksandrovich KLESHCHENOGOV**

*Research Institute for Integrated Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS  
654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23*

---

Responses of the autonomic nervous system (ANS) to short-term functional loads (calculation in mind, deep breathing) were studied in healthy pregnant (P) and non-pregnant (NP) age matched women (average  $20.4 \pm 1.4$  yrs). As markers of ANS were used statistical, spectral and non-linear measures of heart rate variability (HRV). At rest increased mean heart rate was recorded in P ( $90.5 \pm 11.4$  beat per min) in comparison with NP ( $77.6 \pm 8.0$  beats per min,  $p < 0.05$ ) causing relatively lower HRV values in pregnant women. Most prominent distinction between P and NP groups consisted in changes of cardiac interval variation range (Var) and of LF HRV spectral component against deep breathing (P: Var decrease -6 %, NP: Var increase +36 %,  $p < 0.05$ ; P: LF increase: +4 %, NP: LF increase +37 %,  $p < 0.01$ ). These changes were observed in subgroups of women with initially predominant vagotonic type of neuroautonomic control. It has been concluded that normal pregnancy is characterized by paradoxically attenuated baroreflex responsiveness despite of higher parasympathetic tone in part (approximately 1/3) of women.

---

**Key words:** pregnancy, neuroautonomic responsiveness, heart rate variability.

*Kleshchenogov S.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of physiology,  
e-mail: serg\_kle29@mail.ru*

## НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ДАННЫМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КАРДИОРИТМА МАТЕРИ

Сергей Александрович КЛЕЩЕНОГОВ

ФГБУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН  
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Изучены реактивные изменения показателей variability ритма сердца (BPC) у женщин с нормальными исходами беременности (НБ,  $n = 97$ ) и с аномалиями родовой деятельности (АРД,  $n = 137$ ) на фоне умственной (счет в уме) и дыхательной (углубленное дыхание с произвольной частотой) нагрузочных проб. Найдены значительные отличия между группами НБ и АРД в динамике вагосимпатического индекса (ВСИ: отношение высокочастотного компонента к очень низкочастотному спектральному компоненту BPC) и параметра детрентного флуктуационного анализа (DFA) кардиоритма матери при дыхательной пробе в подгруппах с исходно высокой барорефлекторной (Бар) и симпатической (Сим) активностью: АРД (Бар) – прирост ВСИ на 11 %, НБ (Бар) – снижение ВСИ на 10 %,  $p < 0,05$ ; АРД (Сим) – прирост ВСИ на 33 %, НБ (Сим) – снижение ВСИ на 3 %,  $p < 0,10$ ; АРД (Бар) – снижение DFA на 7 %, НБ (Бар) – прирост DFA на 8 %,  $p < 0,10$ ; АРД (Сим) – снижение DFA на 10 %; НБ (Сим) – прирост DFA на 13 %,  $p < 0,001$ . Сделан вывод о том, что variability ритма сердца матери при респираторной нагрузочной пробе является ценным критерием прогнозирования аномалий родовой деятельности на ранних гестационных сроках (в середине беременности).

**Ключевые слова:** беременность, аномалии родовой деятельности, variability ритма сердца.

Роды – сложный физиологический процесс, клиническое течение которого определяется тремя основными составляющими: сократительной деятельностью матки (нарастание частоты, силы и продолжительности сокращений миометрия), прогрессирующим сглаживанием и раскрытием шейки матки и прохождением плода по родовому каналу. Механизмы, лежащие в основе превращения матки из органа вынашивания в орган изгнания плода, исторически были в центре внимания исследователей [1–4]. Это объясняется тяжестью медико-социальных последствий, которые возникают вследствие аномалий родовой деятельности (АРД). В настоящее время процент нормальных родов в РФ составляет лишь 34,9 % [1], а по некоторым данным – до 20 % [2]. Патогенез АРД не выяснен до настоящего времени, что препятствует формированию эффективной профилактики данного заболевания [3]. Недостаточно изучены и противоречивы сведения о физиологии и патологии родовой схватки. Нет убедительных данных об этиологии и патогенезе дискоординированных маточных сокращений, роли адренергического механизма, метаболических процессов в миометрии [2]. Вместе с тем существует устойчивое мнение о ключевой роли так

называемой «родовой доминанты» в запуске и нормальном течении родового акта [4]. Родовая доминанта закономерно сменяет доминанту беременности, объединяя в единую систему как нервные и нейроэндокринные центры, так и исполнительные органы. Конкретные механизмы, относящиеся к нервно-рефлекторной составляющей указанной системы, преимущественно связаны с вегетативной регуляцией в материнском организме. Однако имеющихся данных пока недостаточно для формирования цельной концепции родовой деятельности с точки зрения нервных механизмов.

Целью данной работы явилось изучение вегетативного баланса материнского организма с акцентом на возможность раннего прогнозирования АРД на основе патофизиологических факторов риска их развития. Использовались бескровные методы оценки variability ритма сердца (BPC) матери, ряд показателей которой отражает вегетативный баланс, степень барорецепторной активности, процессы симпатической активации и другие характеристики деятельности вегетативной нервной системы. Применялись динамические подходы на основе функциональных нагрузочных проб.

Клещеногов С.А. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии,  
e-mail: serg\_kle29@mail.ru

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Контингент.** Исследования осуществлялись с информированного согласия испытуемых, после проведения экспертизы биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН. Всего было обследовано 234 беременных (средний возраст  $25,2 \pm 4,8$  года; здесь и далее данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $SD$  – стандартное отклонение). Основная группа включала 137 женщин с аномалиями родовой деятельности по данным ретроспективного анализа стандартных медицинских документов. В контрольную группу вошли 97 здоровых женщин, имевших нормальное течение беременности и родов. При формировании групп критериями исключения являлись наличие хронических соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний в стадии клинической манифестации, прием лекарств, способных изменить нейровегетативный статус женщин, аномалии развития репродуктивных органов.

В структуре АРД наблюдались следующие осложнения: слабость и дискоординация родовой деятельности (13,1 % от числа обследованных основной группы), быстрые и стремительные роды (25,5 %), дородовое и раннее излитие околоплодных вод (57,7 %), патологический прелиминарный период (3,6 %). В 26 случаях (19 %) было проведено экстренное родоразрешение кесаревым сечением. Дистоция шейки матки зафиксирована у 5 %, управление родами при помощи утеротоников (эндопрост, окситоцин) осуществлялось у 8 % женщин основной группы.

Из общей группы 167 женщин (71 %) являлись первородящими. Средний срок беременности на момент обследования составил 20,7 (от 9 до 36) недели. В I триместре (до 13 нед.) обследовано 18 (8 %), во II триместре (до 25 нед.) – 188 (80 %) и в III триместре (более 25 нед.) – 28 (12 %) женщин. Следовательно, подавляющее большинство женщин было обследовано в ранних сроках, приблизительно в середине беременности.

Соматические и инфекционно-воспалительные осложнения у беременных встречались в 79 случаях (58 %), в том числе железодефицитная анемия (8 %), артериальная гипотония (7 %), хронический пиелонефрит (10 %), дисфункция щитовидной железы (14 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (6 %) и др. Ожирение II степени (индекс Кетле 30–40) диагностировано у 3 женщин основной группы.

**Процедура.** Все исследования проводились в утренние часы в положении сидя. Объектом оценки являлась изменчивость во времени межу ударного интервала сердца, т. е. длительности между соседними зубцами R электрокардиограммы (интервал RR). Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение 256 последовательных сокращений сердца на каждом из этапов обследования: 1) в спокойном состоянии (фон), 2) при предъявлении умственного нагрузочного теста (последовательное вычитание в уме из 500 по 7, seven-test), 3) в периоде восстановления после умственной нагрузки, 4) при дыхательной нагрузочной пробе и 5) в периоде восстановления после дыхательной пробы. Анализ сигнала после преобразования в цифровую форму производился на ПЭВМ по соответствующим программам. На 4-м этапе процедуры испытуемым предлагалось углубить дыхание, соблюдая по возможности одинаковые временные промежутки между экскурсиями легких. В результате достигались умеренные, близкие к физиологическим, воздействия симпатической (умственный «стресс») и парасимпатической (углубленное дыхание с произвольной частотой) направленности [5].

**Показатели.** Спектрально-частотные показатели variability ритма сердца оценивали с помощью компьютерного варианта преобразования Фурье. Соблюдали международные стандарты частотных диапазонов основных компонентов спектра ВРС [6]. В расчет принимали максимальную амплитуду спектрального пика в соответствующем частотном диапазоне ( $\text{m}^2/\text{Гц}$ ). Отношение величины высокочастотного (HF) к величине очень низкочастотного (VLF) спектрального компонента использовали как оценку вегетативного (вагосимпатического) баланса [5]. Для выделения групп беременных по типу нейровегетативной регуляции применяли классификацию спектральных видов ВРС, учитывающую соотношение основных частотных компонентов и общую энергетику колебаний кардиоритма [7]. Нелинейные колебательные характеристики ритма сердца оценивали с помощью параметра детрентного флуктуационного анализа (DFA) и показателя аппроксимированной энтропии (ApEn) [8, 9]. ApEn («approximate entropy») – показатель «сложности» и регулярности динамических систем – был предложен S. Pincus [9]. Данный показатель отражает вероятность сходных по величине элементов, например длительности кардиоинтервала, в данной серии. Уменьшение разнообразия и сложности (или увеличение сходства эле-

ментов) колебательного процесса соответствует снижению величины  $ApEn$ .

DFA (detrended fluctuation analysis) был предложен для обработки физиологических данных С. Peng et al. [8]. DFA является модифицированным методом регрессии и служит оценкой фрактальности (самоподобия) колебательного процесса. Показано, что свойство фрактальности является одной из важнейших характеристик нормального функционирования. При снижении фрактальности наблюдается увеличение значений DFA [8].

Сравнение количественных показателей осуществляли по критерию  $t$  Стьюдента, качественных – по критерию  $F$  Р. Фишера [10]. Применяли дисперсионный анализ с вычислением  $F$ -критерия Р. Фишера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ контрольной и основной групп беременных не выявил значительных различий между ними по средним показателям возраста ( $24,9 \pm 4,6$  и  $25,5 \pm 5,0$  года соответственно,  $p > 0,05$ ), гестационного срока на момент обследования ( $20,9 \pm 5,5$  и  $20,6 \pm 6,0$  недель,  $p > 0,05$ ), срока родоразрешения ( $39,1 \pm 0,6$  и  $39,0 \pm 0,8$  недель,  $p > 0,05$ ), индексу массы тела женщин ( $20,9 \pm 2,7$  и  $21,1 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ) и массо-ростовому показателю новорожденных ( $70,0 \pm 6,2$  и  $69,3 \pm 10,3$  г/см,  $p > 0,05$ ). Доля первородящих была сопоставимой в обеих группах ( $66$  и  $75,2$  %,  $p > 0,10$ ).

Средние показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности ритма серд-

ца в динамике нагрузочных проб представлены в табл. 1. Из этих данных следует, что в обеих сравниваемых группах значительно учащались сердцебиения в ответ на умственный «стресс» по средним показателям ЧСС и RR ( $p < 0,01$  по сравнению с исходным значением показателя в состоянии покоя). Параллельно наблюдалось снижение величины спектральных компонентов HF и LF, вагосимпатического индекса,  $ApEn$  и, напротив, увеличение DFA. Последнее связано с особенностями параметра DFA, величина которого, как правило, возрастает на фоне симпатической активации [8]. Следовательно, депрессия показателей вариабельности ритма сердца в этом случае была обусловлена увеличением частоты сердцебиений, что является известным и хорошо воспроизводимым эффектом [6]. Данный ответ на умственную пробу оказался аналогичным в контрольной и основной группах беременных.

Был проведен двухфакторный дисперсионный анализ влияния факторов «норма беременности/АРД» и «вид вариабельности ритма сердца» на результирующий признак вагосимпатического индекса (ВСИ). Для краткости указанные факторы далее будут обозначаться как НБ/АРД и ВРС соответственно. Анализ дал следующие результаты (табл. 2). При искусственно вызванной симпатической активации (счет в уме) высокую дисперсию ВСИ обуславливал фактор ВРС, независимо от нормы или патологии беременности. Очевидно, при разных условиях нейровегетативной регуляции в организме женщин реактивность на данную нагрузочную

Таблица 1

Нагрузочная динамика показателей частоты и вариабельности ритма сердца у женщин с физиологическим течением беременности и при аномалиях родовой деятельности ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контрольная группа, $n = 97$			АРД, $n = 137$		
	Фон	Ум	Г/в	Фон	Ум	Г/в
ЧСС, уд/мин	$90,1 \pm 10,5$	$95,4 \pm 11,6^{**}$	$91,5 \pm 10,4$	$92,7 \pm 12,9$	$97,7 \pm 14,5^{**}$	$93,1 \pm 12,3$
RR, мс	$673 \pm 75$	$636 \pm 73^{***}$	$662 \pm 72$	$658 \pm 89$	$625 \pm 88^{**}$	$655 \pm 85$
Var, мс	$164 \pm 66$	$148 \pm 54^{\nabla}$	$170 \pm 62$	$157 \pm 104$	$147 \pm 65$	$177 \pm 87^*$
DFA	$0,80 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,19^*$	$0,74 \pm 0,24^*$	$0,85 \pm 0,21$	$0,90 \pm 0,20^*$	$0,78 \pm 0,23^{**}$
$ApEn$	$2,00 \pm 0,58$	$1,80 \pm 0,53^*$	$2,16 \pm 0,58^{\nabla}$	$1,98 \pm 0,70$	$1,78 \pm 0,67^*$	$2,20 \pm 0,78^*$
HF	$1,00 \pm 0,54$	$0,78 \pm 0,49^{**}$	$1,11 \pm 0,57$	$0,90 \pm 0,56$	$0,72 \pm 0,51^{**}$	$1,05 \pm 0,58^*$
LF	$1,00 \pm 0,41$	$0,80 \pm 0,35^{***}$	$1,20 \pm 0,57^{**}$	$0,93 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,44^*$	$1,23 \pm 0,66^{***}$
VLF	$1,53 \pm 0,42$	$1,46 \pm 0,41$	$1,51 \pm 0,36$	$1,49 \pm 0,48$	$1,40 \pm 0,51$	$1,56 \pm 0,48$
ВСИ	$0,72 \pm 0,24$	$0,61 \pm 0,26^{**}$	$0,80 \pm 0,32^*$	$0,67 \pm 0,25$	$0,60 \pm 0,23^*$	$0,74 \pm 0,30^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 Фон – исходное состояние покоя; Ум – умственная нагрузочная проба (счет в уме); Г/в – гипервентиляция; показатели ВРС даны в десятичных логарифмах спектральной плотности мощности (мс<sup>2</sup>/Гц); RR – средний кардиоинтервал; уровень достоверности отличий от фоновой величины показателя (критерий  $t$  Стьюдента):  $\nabla$  –  $p \leq 0,10$ , \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Дисперсионный анализ влияния нагрузочных проб на вагосимпатическое соотношение у беременных контрольной и основной групп

Источник варьирования (фактор)	Критерий <i>F</i> Фишера		Уровень достоверности	
	Ум	Г/в	Ум	Г/в
Норма беременности / АД	3,3	0,3	> 0,05	> 0,05
Спектральный вид ВРС	4,8	5,2	< 0,01	< 0,01
Взаимодействие факторов	0,5	3,1	> 0,05	< 0,05

пробу была различной. Однако в контексте настоящего исследования более интересными оказались результаты применения дыхательной нагрузочной пробы. Функциональная нагрузка в виде умеренной гипервентиляции обнаружила различия реактивности в отношении не только фактора ВРС, но и его взаимодействия с фактором НБ/АРД. Это означало, что различные условия регуляции оказывали существенное влияние на дисперсию ВСИ при дыхательной пробе, причем по-разному при нормально протекающей беременности и в патологических условиях, приводящих впоследствии к аномалиям родовой деятельности. Данный факт мог послужить основанием для прогнозирования АД в ранних гестационных сроках.

При более детальном рассмотрении оказалось, что различия в нагрузочной динамике ВСИ между контрольной и основной группами были значимыми лишь в двух подгруппах беременных: 1) с бароактивным (Бар) и 2) депрессивным I типа (ДI) видами ВРС. Как указывалось ранее [5, 6], доминирующий пик в частотном спектре кардиоритма 0,1 Гц (Бар) свидетельствует о повышенной барорефлекторной активности. При спектральном виде ДI условия регуляции характеризуются повышенной симпатической активностью с депрессией высокочастотного (HF) компонента в спектре ВРС. Оценка сдвигов ВСИ при гипервентиляции в основной и контрольной группах беременных дала следующие результаты: Бар – прирост ВСИ на 11 % в основной группе, снижение на 10 % в контрольной,  $p < 0,05$ ; ДI – прирост ВСИ на 33 % в основной группе, снижение на 3 % в контрольной,  $p < 0,10$ .

Интересно, что в отношении динамики кардиоинтервала значимое влияние факторов НБ/АРД и ВРС на дисперсию RR в тех же условиях отсутствовало. Следовательно, изменения вагосимпатического индекса при дыхательной пробе не зависели от частоты ритма сердца и являлись самостоятельным феноменом. Наблюдалась парадоксально отрицательная динамика variability ритма сердца при специфической нагрузочной пробе, обуславливающей пара-

симпатическую активацию (гипервентиляция), в группе женщин с нормально протекающей беременностью. Данное явление было специфичным для подгрупп беременных с исходно повышенной симпатической и барорефлекторной активностью.

Особое значение в свете современных данных, касающихся колебательных процессов в кардиоваскулярной системе, придается нелинейной динамике ритма сердца. Это обусловлено доказанной общебиологической значимостью ее показателей в процессах адаптации, антистрессорной устойчивости, развития болезней [11, 12]. Мы использовали в качестве оценок нелинейной динамики два показателя: аппроксимированную энтропию (ApEn) и параметр детрентного флуктуационного анализа (DFA). Дисперсионный анализ влияния факторов НБ/АРД и ВРС на изменчивость ApEn при функциональных нагрузочных пробах не выявил значимых результатов. В отношении DFA (табл. 3) также показано отсутствие значимого влияния указанных выше факторов на дисперсию показателя при умственной нагрузочной пробе. Напротив, при дыхательной пробе выявлено существенное ( $p < 0,01$ ) влияние на дисперсию DFA взаимодействия тех же факторов. При этом сами факторы НБ/АРД и ВРС по отдельности не имели подобного влияния на параметр DFA. Очевидно, это означало, что при различных видах ВРС изменения величины DFA на фоне гипервентиляции существенно различались у женщин с нормальной и патологической беременностью. Детальное рассмотрение характера этих изменений DFA в подгруппах показало, что дифференциация зависела от особенностей нагрузочной динамики показателя при 4 спектральных видах ВРС: оптимальном (Опт), ваготоническом (Ваг), бароактивном (Бар) и депрессивном I типа (ДI). Изменения DFA были следующими: Опт – снижение величины показателя на 17 % в основной и на 6 % в контрольной группе,  $p < 0,05$ ; Ваг – снижение на 14 % в основной и на 4 % в контрольной группе,  $p < 0,10$ ; Бар – прирост

Дисперсионный анализ влияния нагрузочных проб на параметр DFA у беременных контрольной и основной групп

Источник варьирования (фактор)	Критерий F Фишера		Уровень достоверности	
	Ум	Г/в	Ум	Г/в
Норма беременности / АРД	0,2	0,0	> 0,05	> 0,05
Спектральный вид ВРС	0,6	1,9	> 0,05	> 0,05
Взаимодействие факторов	1,2	5,5	> 0,05	< 0,01

на 8 % в основной группе и снижение на 7 % в контрольной,  $p < 0,10$ ; ДІ – прирост на 13 % в основной группе и снижение на 10 % в контрольной,  $p < 0,001$ .

Следовательно, снижение величины DFA на фоне гипервентиляции оказалось характерным при оптимальном и ваготоническом видах ВРС для обеих сравниваемых групп беременных. Разница заключалась в существенно более выраженной депрессии DFA в контрольной группе. В подгруппах Бар и ДІ динамика DFA при дыхательной пробе найдена разнонаправленной – в сторону возрастания в контрольной группе и в сторону снижения в основной группе женщин. Наиболее выраженные различия между нормой и патологией беременности наблюдались в подгруппе ДІ, т. е. у беременных с вегетативным дисбалансом в форме превалирования активности симпатического звена регуляции.

Подводя итог полученным результатам, следует отметить дифференцированный характер реакций показателей вагосимпатического баланса и параметра детрентного флуктуационного анализа в ответ на умеренную гипервентиляцию у беременных контрольной и основной групп в связи с исходным типом нейровегетативной регуляции. Независимо от патофизиологического смысла найденных различий, по-видимому, можно рассматривать указанные реактивные изменения ВСИ и DFA в качестве прогностических признаков последующего развития аномалий родовой деятельности.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе установлены новые факторы риска развития аномалий родовой деятельности, которые, по всей вероятности, следует расценивать как отражающие неблагоприятные условия развития плода, связанные с состоянием нейровегетативной регуляции в материнском организме. Показано, что ранним (приблизительно в середине гестационного срока) критерием АРД является характер изменений показателей вариабельности кардиоритма в от-

вет на функциональную нагрузочную пробу в виде умеренной гипервентиляции. Оказалось, что при исходно повышенной симпатической и барорефлекторной активности у беременных формирование АРД происходит лишь при определенных типах ответов показателей ВРС матери на фоне дыхательной пробы. Данный факт важен для установления патогенетических механизмов аномалий родовой деятельности, связанных с состоянием нейровегетативной регуляции у беременных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яннаева Н.Е. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистонии шейки матки. Литературный обзор // Вестн. РНЦРР МЗ РФ. 2010. (10). 18.  
Yannaeva N.E. Contemporary concepts of the cervical dilatation mechanisms at delivery and of the cervical dystocia formation. Review // Vest. RNCRR MZ RF. 2010. (10). 18.
2. Подтетенев А.Д. Прогнозирование, профилактика и лечение слабости и дискоординации родовой деятельности: дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.  
Podtetenev A.D. Prognostication, prophylaxis and treatment of the uterine inertia and dystocia: dis. ... dr. med. sci. M., 2004.
3. Газазян М.Г. О некоторых патогенетических механизмах развития аномалий сократительной деятельности матки // Акушерство и гинекология. 1989. (6). 67–68.  
Gazazyan M.G. On some pathogenetic mechanisms of the uterine contractility abnormalities development // Akusherstvo i ginecologiya. 1989. (6). 67–68.
4. Чернуха Е.А. Родовой блок. М.: Медицина, 1991.  
Chernuha E.A. Obstetric department. M.: Medicina, 1991.
5. Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка течения и прогнозирование осложнений беременности: Метод. пособие для практич. врачей. Новокузнецк, 2003.



*Kleshchenogov S.A., Fleishman A.N.* Computer spectral analysis of the heart rate variability in pregnant women: assessment of gestation course and prediction complications: Method. manual for practitioners. Novokuznetsk, 2003.

6. *Camm A., Malik M., Bigger J. et al.* Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. 1996. 93. 1043–1065.

7. *Флейшман А.Н.* Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука, 1999.

*Fleishman A.N.* Slow hemodynamic oscillation. The theory, practical use and prevention. Novosibirsk: Nauka, 1999.

8. *Peng C., Havlin S., Stanley A. et al.* Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // *Chaos*. 1995. 5. 82–87.

9. *Pincus S.* Approximate entropy as a measure of system complexity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. 88. 2297–2301.

10. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.

*Gubler E.V.* Calculating methods for analyzing and recognition of the pathological conditions. Leningrad: Meditsina, 1978.

11. *Goldberger A.L.* Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside // *Lancet*. 1996. 347. 312–314.

12. *Glass L.* Chaos and heart rate variability // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1999. 10. 1358–1360.

## NEUROAUTONOMIC RISK FACTORS FOR THE LABOR ABNORMALITIES ON THE DATA OF MATERNAL CARDIORHYTHM VARIABILITY

**Sergei Aleksandrovich KLESHCHENOGOV**

*Research Institute for Integrated Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS, 654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23*

Responsive changes of the heart rate variability (HRV) indices were analyzed in women with normal pregnancy outcome (NP,  $n = 97$ ) and with the labor abnormalities (LA,  $n = 137$ ) under mental (calculation in mind) and respiratory (deep breathing with a voluntary periodicity) loading tests. Significant differences were found between NP and LA groups concerning vago-sympathetic index (as a ratio between high and very low HRV spectral components, VSI) and a parameter of detrended fluctuation analysis (DFA) of maternal cardiac rhythm against respiratory probe in subgroups of women with initially high baroreflex (HB) and sympathetic (HS) activity: LA (HB): increase of VSI +11 %; NP (HB): decrease of VSI–10 %,  $p < 0.05$ ; LA (HS): increase of VSI +33 %; NP (HS): decrease of VSI–3 %,  $p < 0.10$ . LA (HB): decrease of DFA–7 %; NP (HB): increase of DFA +8 %,  $p < 0.10$ ; LA (HS): decrease of DFA –10 %; NP (HS): increase of DFA +13 %,  $p < 0.001$ . It has been concluded that maternal heart rate variability under condition of respiratory loading test is the valuable criteria for prediction of the labor abnormalities at early gestational terms (in mid-pregnancy).

**Key words:** pregnancy, labor abnormality, heart rate variability.

*Kleshchenogov S.A.* – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of physiology, e-mail: [serg\\_kle29@mail.ru](mailto:serg_kle29@mail.ru)

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА –344Т/С ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

**Олег Валентинович РАДЬКОВ, Михаил Николаевич КАЛИНКИН,  
Владислав Владимирович ЗАВАРИН**

*ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России  
170100, г. Тверь, ул. Советская, 4*

Изучено влияние полиморфизма –344Т/С гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) на активность ренина, концентрацию альдостерона, вариабельность ритма сердца у 124 пациенток с преэклампсией и 72 беременных с нормальным течением гестации. Концентрация альдостерона выше у беременных с генотипами ТТ и ТС при сравнении с гомозиготами по аллелю С в обеих группах женщин. Уменьшение вагусных влияний на ритм сердца при смещении вагосимпатического баланса в сторону симпатических стимулов у беременных с нормальным течением гестации связано с генотипом СС. Снижение вегетативной реактивности в низкочастотном диапазоне спектра ритма сердца у пациенток с преэклампсией ассоциировано с генотипами ТС и СС.

**Ключевые слова:** преэклампсия, вариабельность сердечного ритма, полиморфизм генов, ренин, альдостерон.

Преэклампсия является уникальным идиопатическим заболеванием у беременных с крайне неблагоприятными перинатальными и акушерскими исходами и недостаточно изученным патогенезом. Имеются сведения, что в механизме развития преэклампсии значительную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), полиморфизм генов которой ассоциирован с гестационным повышением артериального давления (АД), имеющим мультифакторный характер наследования [1, 2]. Одним из генов-кандидатов преэклампсии может быть ген альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), катализирующей конечный этап биосинтеза альдостерона, так как молекулярные варианты *CYP11B2* связаны с артериальной гипертонией [3, 4]. Вероятно, повышение АД ассоциировано с различной концентрацией альдостерона в плазме крови, зависящей от комбинаций гаплотипов гена *CYP11B2* и кооперации с другими компонентами РААС, влияющими на уровень АД и метаболизм натрия [5]. Вместе с тем биологические эффекты РААС тесно связаны с вегетативной нервной системой (ВНС), которая находится под прямым (ангиотензин II) и опосредованным (альдостерон) влиянием РААС, а

свойства периферического симпатического отдела ВНС зависят от уровня натрия и распределения его в организме [7]. С другой стороны, ВНС влияет на секрецию ренина почками, а взаимодействие двух систем может быть причиной трехкратного увеличения активности нервных волокон симпатической ВНС у пациенток с преэклампсией при сравнении с таковой у женщин с физиологической беременностью [6, 7]. Данные о связи ВНС и РААС позволяют полагать, что полиморфизм генов последней может оказывать влияние на уровни ее циркулирующих факторов и функциональную активность ВНС у беременных с преэклампсией.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* на уровни ренина, альдостерона и показатели вариабельности ритма сердца при преэклампсии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 196 беременных (срок беременности 28–38 недель), из которых 124 пациентки с преэклампсией (основная группа) и 72 женщины с физиологической гестацией (контрольная группа), средний возраст в группах  $27,1 \pm 2,9$  и

*Радьков О.В.* – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: unag@mail.ru

*Калинкин М.Н.* – д.м.н., проф., ректор, e-mail: m000293@tversu.ru

*Заварин В.В.* – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, e-mail: vzvavpf@mail.ru

24,3 ± 3,4 года соответственно. Критерии преэклампсии: клиническое АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и суточная протеинурия  $>0,3$  г/л, впервые выявленные после 20 недели гестации [8]. Среднесуточное систолическое АД по данным суточного мониторирования в основной группе составило 132,1 мм рт. ст. (здесь и далее указаны медианы значений), в контрольной – 104,2 мм рт. ст. ( $p = 0,038$ ), среднесуточное диастолическое АД – 82,4 и 63,6 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,026$ ).

Геномную ДНК выделяли из крови сорбентным методом с использованием набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», Россия). Однонуклеотидный полиморфизм  $-344T/C$  гена *CYP11B2* (rs1799998) типировали с помощью ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов («Applied Biosystems»). В качестве детектирующего амплификатора использовали систему регистрации ПЦР «ABI Prism 7500» («Applied Biosystems», США). Концентрацию альдостерона и активность ренина плазмы определяли методом иммуноферментного анализа («BCM Diagnostics», Австрия).

Функциональная активность ВНС исследована на основании анализа варибельности ритма сердца (ВРС) с помощью прибора «ВНС-Ритм» (ООО «Нейрософт», Россия). Анализировалась нормализованная мощность в диапазоне высоких (normalized high frequency, nHF), низких (normalized low frequency, nLF) частот спектра ритма сердца и соотношение LF/HF. Для исследования реакции ВРС на смену положения тела проведен кардиорефлекторный тест. Для этого беременная укладывалась на левый бок, и в этом положении у нее записывалась ритмограмма, затем аналогичная процедура проводилась после поворота женщины на спину. Оценку кардиорефлекторного теста представляет коэффициент  $nHF_{S/L}$  (%). Он вычисляется по формуле:  $nHF_{S/L} = 100\% \cdot (nHF_S - nHF_L) / nHF_L$ , где  $nHF_L$  – нормализованная мощность в HF-диапазоне, зарегистрированная при расположении беременной на левом боку;  $nHF_S$  – нормализованная мощность в HF-диапазоне, зарегистрированная при расположении беременной на спине. Аналогично вычисляется коэффициент  $nLF_{S/L}$ .

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены с помощью критерия  $\chi^2$ . Нормальность распреде-

ления количественных признаков оценена критерием Шапиро–Вилка. Для сравнения независимых выборок применяли непараметрические критерии Манна–Уитни (с расчетом показателя  $Z$ ) и критерий Краскела–Уоллиса (с расчетом показателя  $H$ ), учитывая, что распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по полиморфному варианту  $-344T/C$  гена *CYP11B2* в контрольной группе не соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,039$ ) в отличие от беременных с преэклампсией ( $\chi^2 = 0,49$ ;  $p = 0,48$ ). Генотип ТТ по данному SNP отмечен у 19 (26,4 %) беременных с физиологической гестацией и у 25 (20,1 %) пациенток с преэклампсией, ТС – у 27 (37,5 %) и 57 (46,0 %) и генотип СС – у 26 (36,1 %) и 42 (33,9 %) соответственно ( $\chi^2 = 1,61$ ;  $p = 0,45$ ). Аллель Т в контрольной группе выявлен с частотой 0,451, в основной группе его частота составила 0,431 ( $\chi^2 = 0,15$ ;  $p = 0,7$ ). Таким образом, значимых различий по частоте генотипов и аллелей полиморфизма  $-344T/C$  гена *CYP11B2* между группами не установлено.

Активность ренина плазмы в суммарной выборке у беременных с преэклампсией более низкая (1,6 нг/(мл × ч)), чем у беременных контрольной группы (3,6 нг/(мл × ч);  $p = 0,034$ ). Несмотря на то что при преэклампсии активность ренина плазмы уменьшается, Kim E.H. и соавторы отмечают увеличение экспрессии его гена в плацентарной ткани при реципрокном торможении активности циркулирующей РААС [9]. По активности ренина беременные с разными генотипами полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) в обеих группах значимо не различались (табл. 1).

Концентрация альдостерона при преэклампсии ниже (377,2 пг/мл), чем у нормотензивных беременных (445,2 пг/мл), но не достигает уровня статистической значимости ( $Z = 1,59$ ;  $p = 0,11$ ). Однако у пациенток с преэклампсией, обладающих генотипом СС, величина данного показателя значимо ниже, чем у беременных при физиологической гестации ( $Z = 2,22$ ;  $p = 0,026$ ). Уровень альдостерона ассоциируется с генотипами полиморфизма  $-344T/C$  гена *CYP11B2* у беременных контрольной ( $H = 6,56$ ,  $p = 0,046$ ) и основной ( $H = 7,89$ ;  $p = 0,032$ ) групп: так, у женщин с генотипом СС полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) в обеих группах он значимо ниже, чем у беременных с генотипами

Таблица 1

Зависимость уровня факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы от генотипов полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* у беременных с физиологической гестацией и преэклампсией

Показатель		Генотип группы контроля (n = 72)			Генотип основной группы (n = 124)		
		ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Содержание ренина, нг/(мл × ч)	Ме	3,4	3,2	3,7	2,1	1,88	2,0
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(2,5; 4,7)	(2,8; 4,8)	(2,6; 5,1)	(1,7; 2,4)*	(1,4; 2,1)*	(1,8; 2,3)*
Содержание альдостерона, пг/мл	Ме	442,5	423,7	371,2	384,1	352,7	303,6
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(396,1; 488,2)#	(398,1; 445,3)#	(357,3; 388,7)	(340,8; 412,2) #	(322,8; 399,3)#	(318,3; 294,4)*
КАП/АРП	Ме	120,2	124,5	98,3	188,8	170,3	161,6
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(98,3; 149,6)	(101,2; 142,3)	(81,3; 111,2)	(166,2; 203,1)*	(159,2; 191,7)*	(150,6; 172,7)*

Примечание. Здесь и в табл. 2 \* – различия показателей между основной и контрольной группой значимы; # – различия показателей между подгруппами беременных с генотипами ТТ и ТС и подгруппой с генотипом СС значимы; Ме – медиана; Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – нижний и верхний квартили.

ТТ ( $Z = 1,99$ ;  $p = 0,046$  и  $Z = 2,11$ ;  $p = 0,038$ ) и ТС ( $Z = 2,25$ ;  $p = 0,024$  и  $Z = 2,24$ ;  $p = 0,025$ ). С этой особенностью аллеля дикого типа в ряде исследований связывают и более высокие показатели АД в некоторых популяциях [3, 4].

Отношение концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы (КАП/АРП) у беременных с гипертензией значимо выше (172,2), чем у женщин контрольной группы (112,4;  $p = 0,016$ ), что некоторые авторы связывают с увеличением чувствительности коры надпочечников к стимуляции ангиотензином II при преэклампсии [9]. Значимого влияния полиморфизма гена *CYP11B2* на величину КАП/АРП в обеих группах не установлено. Однако Nicod J. и соавторы при артериальной гипертензии у небеременных обнаружили ассоциацию КАП/АРП с генотипом СС [5], что, видимо, связано с отсутствием гестационных влияний на факторы РААС у этих пациенток.

Изучая связь РААС и ВНС при преэклампсии, мы исследовали ассоциацию полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) с параметрами ВРС. Выраженность вагусных модуляций в суммарной выборке пациенток с преэклампсией ниже ( $nHF_L - 32,5$  нормализованных единиц (н. е.),  $nHF_S - 28,2$  н. е.), чем в группе контроля (58,9 н. е.,  $p = 0,034$  и 49,7 н. е.,  $p = 0,018$  соответственно). Уровень мощности в LF-диапазоне у гипертензивных пациенток более высокий ( $nLF_L - 67,4$  н. е.;  $nLF_S - 77,4$  н. е.), чем у беременных с физиологической гестацией (46,8 н. е.;  $p = 0,055$  и 57,2 н. е.;  $p = 0,062$  соответственно). Показатель симпатовагусного баланса при преэклампсии также выше ( $LF/HF_L - 2,0$ ,  $LF/HF_S - 2,4$ ), чем в контрольной группе (0,77;  $p = 0,04$  и 1,05;  $p = 0,038$  соответственно). По-

добные данные позволяют некоторым авторам расценивать показатели LF и LF/HF как маркеры симпатических влияний на ритм сердца, а преэклампсию относить к состоянию симпатической гиперактивности [6, 10]. По данным кардиорефлекторного теста, мощность в HF-диапазоне снижается, а в LF-диапазоне возрастает в обеих группах, но коэффициенты  $nHF_{L/S}$  и  $nLF_{L/S}$  у пациенток с преэклампсией ниже (-11,2 и 9,3 %), чем у женщин контрольной группы (-15,1 и 21,8 % соответственно). С аортокавальной компрессией Куо С.Д. и соавторы связывают изменение активности ВНС при кардиорефлекторном тесте [11], по результатам которого различия между группами для LF-диапазона значимы ( $p = 0,042$ ), а для HF-диапазона уровень статистической значимости не достигнут ( $p = 0,09$ ).

При процедуре попарного сравнения выяснено, что у нормотензивных беременных с генотипом СС полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) значения  $nHF_L$  ниже, чем у носителей генотипа ТС ( $Z = 2,12$ ;  $p = 0,034$ ) и ТТ ( $Z = 2,17$ ;  $p = 0,03$ ). Напротив, показатель  $LF/HF_L$  выше у гомозигот СС группы контроля, чем у носителей генотипов ТС ( $Z = 1,97$ ;  $p = 0,048$ ) и ТТ ( $Z = 2,29$ ;  $p = 0,022$ ). Однако Stolarz K. и соавторы обнаружили обратную ассоциацию молекулярных вариантов гена *CYP11B2* со значениями LF/HF, но только у индивидуумов с высоким уровнем экскреции натрия [7], который менее характерен для беременных в III триместре. Коэффициент  $nLF_{L/S}$  ниже у гипертензивных пациенток с генотипами ТС и СС, чем с генотипом ТТ ( $Z = 2,24$ ;  $p = 0,025$  и  $Z = 2,36$ ;  $p = 0,018$  соответственно). Возможно, это объясняется гиперсимпатикотонией и снижением чувстви-

Уровни показателей variability ритма сердца у индивидов с разными генотипами по полиморфному варианту –344Т/С гена CYP11B2

Показатель ритмограмм		Генотип группы контроля (n = 72)			Генотип основной группы (n = 124)		
		ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
nHF <sub>L</sub> , н. е.	Me	56,1	51,7	45,1	31,2	30,2	33,4
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(49,4; 62,3)	(48,5; 58,4)	(41,4; 48,1) <sup>#</sup>	(27,3; 36,1)*	(27,1; 34,5)*	(28,5; 39,8)*
nHF <sub>S</sub> , н. е.	Me	47,8	45,1	40,9	26,2	26,3	29,3
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(43,3; 51,3)	(40,4; 49,8)	(36,6; 44,2)	(21,6; 31,1)*	(20,3; 29,3)*	(24,3; 33,7)*
nLF <sub>L</sub> , н. е.	Me	45,1	44,5	44,1	66,3	62,2	69,8
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(36,8; 52,9)	(33,5; 52,6)	(39,2; 56,8)	(51,9; 75,8)	(51,0; 73,4)	(52,4; 79,6)
nLF <sub>S</sub> , н. е.	Me	55,2	52,6	53,4	74,3	67,9	76,1
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(50,1; 60,2)	(44,0; 59,4)	(43,1; 57,7)	(56,5; 82,1)	(53,1; 77,4)	(56,9; 84,7)
LF/HF <sub>L</sub>	Me	0,89	0,90	1,12	2,04	2,08	2,1
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(0,80; 0,99)	(0,84; 0,96)	(1,05; 1,18) <sup>#</sup>	(1,43; 2,91)*	(1,36; 3,02)*	(1,28; 2,89)*
LF/HF <sub>S</sub>	Me	1,09	1,12	1,21	2,68	2,52	2,56
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(0,92; 1,21)	(1,03; 1,24)	(1,14; 1,32)	(2,23; 3,12)*	(2,14; 2,89)*	(1,98; 2,91)*
nHF <sub>L/S</sub> , %	Me	-16,4	-15,6	-17,2	-12,8	-14,3	-11,7
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(-12,3; -19,2)	(-11,7; -19,5)	(-11,9; -21,1)	(-9,7; -16,8)	(-11,8; -17,3)	(-10,5; -15,4)
nLF <sub>L/S</sub> , %	Me	21,7	18,7	20,9	11,8	9,2	9,0
	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	(17,3; 24,2)	(15,3; 21,3)	(17,5; 24,7)	(10,2; 14,8)*	(7,8; 10,0)* <sup>‡</sup>	(7,9; 9,7)* <sup>‡</sup>

Примечание. ‡ – различия показателей между подгруппами беременных с генотипами ТС и СС и подгруппой с генотипом ТТ значимы.

тельности барорефлекса при преэклампсии, так как имеются сведения, что барорецепторная активность связана с LF-диапазоном спектра и зависит от полиморфизма гена CYP11B2 [7, 12].

#### ВЫВОДЫ

1. У пациенток с преэклампсией отмечается супрессия факторов РААС по сравнению с беременными с физиологическим течением гестации, но без статистически значимого влияния полиморфизма генотипов гена CYP11B2.

2. Полиморфизм –344Т/С гена CYP11B2 влияет на концентрацию альдостерона независимо от преэклампсии или нормального течения беременности, так как носительство генотипов ТТ и ТС связано с увеличением концентрации альдостерона при сравнении с таковой у носителей генотипа СС как у гипертензивных беременных, так и у женщин с нормальным уровнем АД.

3. Обнаружена ассоциация полиморфного локуса rs1799998 (CYP11B2) с показателями ВРС. Уровень nHF<sub>L</sub> ниже, а соотношение LF/HF<sub>L</sub> выше у беременных с нормальной гестацией и генотипом СС по сравнению с таковыми у носителей генотипов ТС и ТТ. Среди пациенток с преэклампсией вегетативная реактивность в LF-диапазоне у носителей генотипов ТС и СС

ниже, чем у обладателей гомозиготного генотипа по аллелю Т.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mutze S., Rudnik-Schoneborn S., Zerres K., Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome // J. Perinat. Med. 2008. 36. 38–58.
2. Escher G., Cristiano M., Causevic M. et al. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24. (6). 1870–1875.
3. Barbato A., Russo P., Siani A. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C–344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population // J. Hypertens. 2004. 22. (10). 1895–901.
4. Sookoian S., Gianotti T.F., González C.D. et al. Association of the C–344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis // J. Hypertens. 2007. 25. (1). 5–13.
5. Nicod J., Bruhin D., Auer L. et al. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. 88. (6). 2495–2500.
6. Fischer T., Schobel H.P., Frank H. et al. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a pre-

cursor of preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. 2004. 34. 443–448.

7. Stolarz K., Staessen J.A., Kawecka-Jaszcz K. et al. Genetic variation in *CYP11B2* and *AT1R* influences heart rate variability conditional on sodium excretion // Hypertension. 2004. 44. 156–162.

8. Преэклампсия / Ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.

Preeclampsia / Eds. G.T. Sukhikh, L.E. Murashko. M.: GEOTAR-Media, 2010. 576 p.

9. Kim E.H., Lim J.H., Kim Y.H. et al. The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy // Yonsei. Med. J. 2008. 49. (1). 138 – 143.

10. Yang Ch.C.H., Chao T.-C., Kuo T.B.J. et al. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR // Am. J. Physiol. (Heart. Circ. Physiol.). 2000. 278. 1269–1273.

11. Kuo C.D., Chen G.Y., Yang M.J. et al. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy // Br. J. Anaesth. 2000. 84. 323–329.

12. Courtar D.A., Spaanderman M.E., Aardenburg R. et al. Low plasma volume coincides with sympathetic hyperactivity and reduced baroreflex sensitivity in formerly preeclamptic patients // J. Soc. Gynecol. Investig. 2006. 13. 48–52.

## IMPACT OF THE POLYMORPHISM –344T/C OF ALDOSTERON SYNTHASE GENE ON COMPONENTS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND HEART RATE VARIABILITY IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Oleg Valentinovich RADKOV, Mikhail Nikolaevich KALINKIN,  
Vladislav Vladimirovich ZAVARIN

Tver State Medical Academy  
170642, Tver, Sovetskaya str., 4

The renin activity, aldosterone concentration and heart rate variability in 124 women with preeclampsia and 72 with normal course of pregnancy depending on polymorphism –344 T/C of aldosterone synthase gene (*CYP11B2*) were studied. The aldosterone concentration was significantly higher in TT and TC genotypes carriers compared to homozygous for the C allele in both groups of women. The reduction of vagal modulation of heart rate and sympathovagal balance shifting towards a higher sympathetic modulation in healthy pregnant women associated with genotype CC. Individuals with preeclampsia who are TT and TC genotypes carriers have the most attenuated autonomic reactivity in the low frequency band of cardiac rhythm spectrum.

**Key words:** preeclampsia, gene polymorphism, heart rate variability, renin, aldosterone.

**Radkov O.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of obstetrics and gynecology, e-mail: unag@mail.ru

**Kalinkin M.N.** – doctor of medical sciences, professor, rector, e-mail: m000293@tversu.ru

**Zavarin V.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of pathological physiology, e-mail: vvzavpf@mail.ru