

№ 1 (1) 2012

НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредители:
Ставропольская
государственная
медицинская
академия

Территория
распространения:
Российская Федерация

Зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору
за соблюдением
законодательства
в сфере связи,
информационных
технологий
и массовых
коммуникаций
ПИ № ФС77-49267
от 4 апреля 2012 года.

Ответственный редактор
Иваненко А. С.

Перевод:
Петросян В. С.
Джирова К. П.

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Тираж: 600 экз.

Адрес редакции:
355017, Ставрополь,
ул. Мира, 310

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

Главный редактор КОРОЙ П. В.

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
кафедра пропедевтики тоματοлогических
заболеваний

ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА
кафедра иностранных языков

ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ
кафедра ортопедической стоматологии

КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

КУДЖЕВА ФАТИМА АУЕСОВНА
кафедра госпитальной хирургии

КУЮМЧЕВА КРИСТИНА
КОНСТАНТИНОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ
кафедра детской хирургии
с курсом анестезиологии
и реаниматологии

МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА
кафедра детской хирургии с курсом
анестезиологии и реаниматологии

ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
кафедра дерматовенерологии
и косметологии

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
кафедра иностранных языков

ПОЛЯКОВА МАРИЯ БОРИСОВНА
кафедра патологической анатомии
с курсом судебной медицины

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра эндокринологии,
детской эндокринологии
и диабетологии

ТИТОРЕНКО МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА
кафедра инфекционных болезней
с курсом фтизиатрии

Дорогой читатель!	3	Dear reader!	3
ВЕЛИКИЕ ИМЕНА		GREAT NAMES	
РЕНЕ ТЕОФИЛЬ ГИАЦИНТ ЛАЗННЕК	4	Rene-Rheopgike-Hyacinthe Kaënnec	4
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL RESEARCH	
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ		INTERNAL DISEASES	
О. В. Фалеева		O. V. Faleeva	
АДИПОКИНЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	5	BLOOD ADIPOKINES IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	5
З. В. Нигиян, Г. Г. Бабашева		Z. V. Nigiyan, G. G. Babasheva	
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	9	ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE POSSIBILITY OF ITS MEDICAL CORRECTION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	9
Е. М. Бондаренко		E. M. Bondarenko	
ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙТРОФИЛОВ В ДИНАМИКЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С	13	INDICATORS OF NEUTROPHILS IN THE ANTIVIRAL THERAPY DYNAMICS FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS C	13
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ		OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	
Е. С. Кальченко		E. S. Kalchenko	
КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА	17	SPA FACTORS IN THE TREATMENT OF MENOPAUSAL SYNDROME	17
МОРФОЛОГИЯ		MORPHOLOGY	
Г. Д. Джикаев		G. D. Dzhikaev	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА	21	MORPHOLOGICAL CRITERIA OF THE AUTOIMMUNE THYROIDITIS ACTIVITY	21
ГЕНЕТИКА		GENETICS	
А. А. Царукян		A. A. Tsarukyan	
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО «МЕДЛЕННЫМ» АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ ГЕНАСУР2С9 У ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ	23	THE RESULTS EVALUATION OF GENETIC TYPING ALONG THE «SLOW» ALLELIC VARIANTS OF CYP2C9 GENE AMONG RESIDENTS OF THE STAVROPOL REGION	23
ПЕДИАТРИЯ		PEDIATRICS	
Rahul Mathur, Gouri Mathur, Raman Mathur, N. A. Fedko, V. A. Bondarenko, E. V. Popova		Rahul Mathur, Gouri Mathur, Raman Mathur, N. A. Fedko, V. A. Bondarenko, E. V. Popova	
COMPARATIVE STUDY OF IMPACT OF NEONATAL HEPATITIS ON INFANT MORTALITY RATE BETWEEN RUSSIAN AND INDIAN BABIES	26	COMPARATIVE STUDY OF IMPACT OF NEONATAL HEPATITIS ON INFANT MORTALITY RATE BETWEEN RUSSIAN AND INDIAN BABIES	26
ОБЗОР		REVIEW	
О. С. Овчинникова		O. S. Ovchinnikova	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ	30	CURRENT ASPECTS OF AETIOLOGY, PATHOGENESIS AND EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER PATHOLOGY	30
А. А. Дубовой		A. A. Dubovoy	
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ-ПРЕДИКТОРОВ ГЕСТОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ	34	STUDY PROSPECTS OF BIOMARKERS-PREDICTORS OF GESTOSIS AND ITS COMPLICATIONS	34
А. Л. Ворожбитова		A. L. Vorozhbitova	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СПОРТА (ПО МАТЕРИАЛАМ I ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «МЕДИЦИНА ДЛЯ СПОРТА»)	40	SUMMARY GENETIC STUDIES IN THE SPORT (BASED ON THE 1ST ALL-RUSSIAN CONGRESS «MEDICINE FOR SPORT»)	40



ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Вашему вниманию предлагается первый номер научного журнала «Вестник молодого ученого» – издания, призванного помочь молодым ученым, аспирантам, соискателям Юга России, а также других регионов нашей страны и зарубежья анализировать экспериментальные и клинические данные, публиковать первые научные результаты, а также знакомиться с работами коллег из других регионов России и стран зарубежья.

Идея создания этого межрегионального печатного органа появилась всего год назад и стараниями молодых ученых академии была достаточно быстро воплощена в реальность. Это и не удивительно, так как именно творческая, стремящаяся к научному поиску молодежь является движущей силой науки и инновационного прогресса.

Материалы, которые мы планируем публиковать на страницах журнала, будут отличать многопрофильность – от обзорных статей до оригинальных исследований, от кратких сообщений до клинических наблюдений.

Наш журнал будет выходить четыре раза в год. Мы планируем практиковать как выпуск тематических номеров, так и классический принцип рубрикации журнала с большим числом постоянных разделов, организованных таким

образом, чтобы не ограничивать авторов в выборе темы.

Данный проект мы позиционируем и как своеобразную школу для молодых ученых, которые на страницах журнала получают консультации по актуальным и важным вопросам, касающимся подготовки и защиты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, грантовой поддержки исследований, а также советы, которые помогут молодым изобретателям ориентироваться в современной бизнес-среде, коммерциализировать свои разработки.

И, конечно же, в наших планах – включение научного журнала «Вестник молодого ученого» в перечень изданий, рецензируемых ВАК.

От всей души хочется пожелать молодым ученым успехов в образовательной, практической, научно-инновационной деятельности, сохранять и приумножать существующие традиции. Ведь именно молодежь способна предложить свежие, оригинальные идеи и проекты, и помочь им в этом мудреные опытом люди...

В. Н. Муравьева,
ректор Ставропольской государственной
медицинской академии,
доктор медицинских наук, профессор

Редколлегия журнала планирует знакомить читателей с великими учеными-медиками прошлого, деятельность которых коренным образом изменила наши представления о методах диагностики, лечения и профилактики в медицине.

Рене Теофиль Гиацинт Лаэннек (фр. René-Théophile-Hyacinthe Laënnec) родился 17 февраля 1781 года в Кемпере. В 1799 поступил на службу в республиканскую армию ассистентом хирурга. В 1801 году работал в одной из клиник Парижа под руководством М. Биша и Ж. Корвизара. В 1802 вышла его первая научная работа, посвященная описанию симптоматики перитонитов. В 1804 Лаэннек защитил диссертацию «Учение Гиппократа и практическая медицина». В 1814 стал главным редактором «Медицинского журнала». С 1816 года работал врачом в парижской больнице Неккера.



В 1816 году Лаэннек разработал новую методику выслушивания больных.

А случилось это, как пишет сам Лаэннек, так:

«Я был приглашен к одной молодой даме, представлявшей признаки сердечной болезни, у которой прикладывание руки, а равно и перкуссия, не дали никаких результатов вследствие имевшейся у нее значительной жировой подстилки. Но так как возраст и пол больной не позволили мне предпринять описанный выше метод исследования, то мне пришлось на память известное акустическое явление: прикладывая ухо к одному концу бревна, можно прекрасно расслышать дотрагивание иголкой до другого его конца. Я взял лист бумаги, сделал из него узкий цилиндр, один конец которого приставил к сердечной области и, приложив ухо к другому его концу, я был столь же удивлен, как и обрадован, тем, что мог слышать удары сердца

гораздо громче и точнее, чем это мне представлялось до тех пор при непосредственном прикладывании уха. Я тотчас пришел к заключению, что это средство может сделаться драгоценным методом исследования, который может быть применен не только при исследовании всех движений, обуславливающих образование внутри грудной клетки шумов, значит при исследовании дыхания, голоса, хрипения и, быть может, даже флюктуации жидкости, излившейся в полость плевры или околосердечной сумки».

В том же году Лаэннек изобрел «стетоскоп» («осматриватель груди»), при помощи которого открыл симптомы заболеваний грудной полости, дал их точное описание и сопоставил клинические данные с патологоанатомической картиной.

В феврале 1818 года на заседании Медицинского общества он представил результаты своих исследований, а в апреле 1819 года издал «Трактат о непрямой аускультации и болезнях легких и сердца».

* * *

Прошло около двухсот лет с того момента, когда впервые им был введен в клиническую практику термин «цирроз». В 1819 году Лаэннек описал больного, погибшего от «геморрагического левостороннего плеврита с асцитом». На секции была найдена резко уменьшенная и необычно плотная печень, состоящая из множества мелких, рыжевато-коричневых зерен. Тяжелое поражение печени и необычный цвет ткани органа, близкий цвету обожженной керамики послужили основанием для использования греческого слова «kirros» – желто-коричневый.

Длительно к основным причинам цирроза печени относили гепатотропные вирусы и злоупотребление алкоголем. В настоящее время актуальной проблемой гепатологии является неалкогольная жировая болезнь печени, что связано с популяционным ростом частоты метаболического синдрома как ее предтечи. Цирроз печени в исходе неалкогольного стеатогепатита развивается в 15–20 % случаев, и 30–50 % этих пациентов умирают от печеночных причин в течение 10 лет. Более того, полагают, что половина случаев криптогенного цирроза печени обусловлена неалкогольным стеатогепатитом.

В рубрике «Оригинальные исследования» представлены результаты многолетних исследований кафедры госпитальной терапии, посвященных межклеточным взаимодействиям и раскрывающих новые аспекты патогенеза неалкогольной жировой болезни печени.

Главный редактор журнала
«Вестник молодого ученого»

АДИПОКИНЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

О. В. Фалеева

Ставропольская государственная медицинская академия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), будучи мультифакторным и многостадийным заболеванием, тесно взаимосвязана с метаболическим синдромом, что позволяет рассматривать ее как поражение печени при инсулинорезистентности [2]. Жировая ткань как эндокринный орган играет ключевую роль в изменении функционирования печеночной паренхимы в связи с развитием местных, периферических и центральных эффектов адипокинов. Системная воспалительная реакция, формирующаяся на фоне гормональной гиперактивности жировой ткани, является одной из важных составляющих в повреждении печени [8].

Абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-типа являются основными факторами риска развития НАЖБП, так как их маркеры ассоциированы с тяжестью стеатоза, воспалительных и фибротических изменений болезни [9, 16]. При висцеральном ожирении внутрибрюшной жир является источником свободных жирных кислот, которые попадают в воротную вену, аккумулируются в гепатоцитах в виде триглицеридов с последующим формированием стеатоза печени [2, 9].

Печеночная инсулинорезистентность является ключевым моментом в накоплении жиров в гепатоцитах. Ее развитие обусловлено системной инсулинорезистентностью и нарушенным захватом глюкозы и свободных жирных кислот скелетной мускулатурой и жировой тканью, оксидативным стрессом и изменением профиля адипокинов. В результате нарушается передача сигналов инсулина в гепатоците, что приводит к усиленному накоплению триглицеридов в клетке [2].

В результате комбинации генетических и приобретенных факторов вначале развивается стеатоз как результат инсулинорезистентности и увеличенного содержания в печени свободных жирных кислот. Следующий этап эволюции неалкогольной жировой болезни печени заключается

в присоединении воспалительного компонента под влиянием оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [18].

Взаимосвязь ожирения с НАЖБП объясняется не только тем, что жировая ткань является источником аккумулирующихся в гепатоцитах триглицеридов. Адипоциты продуцируют гормоны, оказывающие многочисленные эффекты в жировой и других тканях [15]. Так, лептин обеспечивает афферентную сигнализацию в ЦНС о количестве жировой ткани и контролирует пищевое поведение и расход энергии, однако, несмотря на анорексигенные эффекты, его уровни при ожирении повышены как результат развития лептинорезистентности.

В гепатоцитах лептин усиливает инсулинорезистентность и увеличивает клеточный пул жирных кислот, результатом чего является формирование жировой инфильтрации печени [15]. Кроме того, он индуцирует воспалительный ответ и фиброгенез печени через активацию синусоидальных эндотелиальных клеток и звездчатых клеток и повышение продукции фактора некроза опухоли- α , экспрессии трансформирующего фактора роста-1 β , проколлагена-1 и гладкомышечного актина [11].

Данные о сопряженности лептина с неалкогольной жировой болезнью печени нередко противоречивы. Так, в ряде работ определено повышение содержания гормона в крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [6, 12]. Однако имеются сведения о нормальных сывороточных значениях лептина и печеночных уровнях его мРНК при НАЖБП или неалкогольном стеатогепатите [4]. E. Serin и соавт. [14] выявили снижение концентрации медиатора в крови при тяжелых формах заболевания, что ставит под сомнение его роль в патогенезе заболевания.

Адипонектин – белок, вырабатываемый клетками белой жировой ткани, обладает противовоспалительными, антилипидными и гепатопротективными свойствами, усиливает чувствительность тканей к инсулину и снижает содержание жира в организме [5]. Показано повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину на фоне влияния адипонектина, поэтому его низкие уровни были связаны с инсулинорезистентностью и нарушениями липидного профиля [7].

Фалеева Оксана Владимировна,
врач-эндокринолог
эндокринологического отделения,
ГБУЗ СК СККЦ СММП,
тел.: (8652)712552, 89280090831,
e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

В ряде исследований продемонстрировано снижение показателей адипонектина у больных неалкогольной жировой болезнью печени [6], особенно в случаях неалкогольного стеатогепатита [12]. Напротив, при формировании цирроза печени у этой категории пациентов отмечено возрастание содержания гормона в крови. Рядом авторов предполагается более важная роль полиморфизма гена адипонектина в развитии НАЖБП по сравнению с циркулирующей концентрацией гормона [13].

Несмотря на то, что наличие нарушений адипокинового гомеостаза при неалкогольной жировой болезни печени не вызывает сомнений, роль этих отклонений изучена недостаточно. Поэтому **целью исследования** явилось изучения сывороточных уровней лептина и адипонектина у больных неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы. Обследовано 80 больных неалкогольной жировой болезнью печени (42 мужчины, 38 женщин) в возрасте от 22 до 62 лет. Контрольную группу составили 25 здоровых людей в возрасте от 23 до 55 лет.

Содержание лептина в сыворотке крови устанавливали методом ИФА наборами фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада), адипонектина – «BioVendor» (Чехия). Также рассчитывали соотношение адипонектин/лептин.

Результаты статистически обрабатывали с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007», «Primer of Biostatistics 4.0», «Microsoft Office Excel 2007», «Attestat 10.5.1». Количественные признаки, характеризующиеся ненормальным распределением, представлены в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса с вычислением критерия множественных сравнений Данна. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных неалкогольной жировой болезнью печени отмечалось повышение сывороточных уровней лептина и снижение адипонектина крови и коэффициента адипонектин/лептин (табл. 1). Содержание лептина в крови было сопряжено с полом больных и здоровых: у женщин значения лептина были выше, чем у мужчин. Со стороны показателей адипонектина и соотношения адипонектин/лептин половых различий не выявлено.

Сывороточные уровни лептина были повышены, а значения адипонектина и соотношения адипонектин/лептин были снижены независимо от антропометрических характеристик НАЖБП. Вместе с тем содержание лептина в крови при наличии абдоминального ожирения (увеличенный объем талии, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/см}^2$) было максимальным, достоверно отличаясь от такового у пациентов с неизменными значениями объема талии. У больных с нормальной

массой тела (индекс массы тела $< 25 \text{ кг/см}^2$) уровни лептина не отличались от контрольных величин.

Таблица 1

Содержание адипокинов в крови у здоровых и больных НАЖБП (Ме (Q1-Q3))

Группы обследованных	Изучаемые показатели		
	лептин (нг/мл)	адипонектин (мкг/мл)	А/Л (у. е.)
Здоровые	10,0 (1,4–11,8)	76,0 (33,6–99,7)	7,8 (3,8–14,3)
НАЖБП	38,0 (19,1–20,3) *	15,4 (10,8–22,9) *	0,4 (0,2–1,2) *

Примечание. А/Л – коэффициент адипонектин/лептин, * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

При наличии инсулинорезистентности сывороточное содержание лептина было выше, а показатели адипонектина и соотношения адипонектин/лептин были ниже, чем у пациентов с нормальными значениями НОМА-индекса. Случаи гиперинсулинемии также характеризовались достоверно более высокими уровнями лептина в крови по сравнению с больными, имеющими нормальные значения инсулина.

Анализ адипокинов в зависимости от нарушений липидного профиля показал отсутствие сопряженности содержания гормонов жировой ткани с сывороточными уровнями общего холестерина, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП. При наличии гипертриглицеридемии показатели лептина были более высокими, а значения адипонектина и соотношения адипонектин/лептин были более низкими, чем у больных с нормальными значениями триглицеридов.

Наличие артериальной гипертензии у больных НАЖБП характеризовалось более высокой концентрацией лептина в крови и более низкими величинами коэффициента адипонектин/лептин по сравнению с пациентами, имеющими нормальные цифры АД. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени с метаболическим синдромом сопровождалось увеличением сывороточной концентрации лептина и уменьшением значений соотношения адипонектин/лептин.

Уровень гормонов жировой ткани в крови больных не зависел от степени подъема АлАТ. Вместе с тем содержание лептина было достоверно более высоким, а значения адипонектина и соотношения адипонектин/лептин более низкими в случаях наличия мезенхимально-воспалительного синдрома. Наличие или отсутствие холестатических проявлений у больных неалкогольной жировой болезнью печени не влияло на уровни лептина и адипокина в крови.

Изучение содержания адипокинов в зависимости от выраженности стеатоза печени по данным ультразвукового исследования показало рост сывороточной концентрации лептина и уменьшение величин коэффициента адипонектин/лептин с усилением тяжести жировых изменений в органе (табл. 2).

Проведенное комплексное изучение гормонов жировой ткани показало увеличение сывороточного содержания лептина и снижение значений адипонектина и коэффициента адипонектин/лептин у больных НАЖБП, что согласуется с результатами ряда исследований [12, 19]. Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени является компонентом метаболического синдрома, объединяющего также абдоминально-висцеральное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и ряд других патологических состояний [1]. Общей патогенетической основой этих расстройств служат висцеральное ожирение и феномен инсулинорезистентности [1].

лептин. Известно, что лептин усиливает инсулинорезистентность в гепатоцитах и изменяет инсулин-опосредованную передачу сигналов, что приводит к усилению пула внутриклеточных жирных кислот и формированию первой ступени НАЖБП [17]. Напротив, адипонектин улучшает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает аккумуляцию липидов в гепатоцитах путем повышения β -окисления свободных жирных кислот и/или снижения *de novo* свободных жирных кислот в организме [3, 5]. Уменьшение его концентрации в крови способствует появлению инсулинорезистентности и нарушений липидного профиля [7]. Так, была выявлена отрицательная корреляция адипонектина с содержанием жира в печени и печеночной инсулинорезистентностью у больных сахарным диабетом и их родственников.

С учетом вышесказанного, неудивительно, что в случаях сочетания НАЖБП с метаболическим синдромом определялись более высокие уровни лептина и более низкие значения соотношения адипонектин/лептин.

Нами не отмечено взаимосвязи гормонов жировой ткани с активностью аминотрансфераз, что может объясняться наличием у подавляющего большинства пациентов нормальных или незначительно повышенных значений АлАТ и АсАТ. По другим данным, увеличение биохимической активности НАЖБП отрицательно коррелировало с уровнем адипонектина [10]. Отсутствие вовлеченности адипокинов крови в патогенез воспалительных изменений при неалкогольной жировой болезни печени – тезис, постулируемый рядом авторов [19], не подтверждается обнаруженной зависимостью показателей лептина и адипонектина от проявлений мезенхимально-воспалительного синдрома.

Доказательством роли лептина в развитии жировой инфильтрации печени служит факт возрастания концентрации гормона в крови и снижения соотношения адипонектин/лептин с усилением печеночного стеатоза, выявляемого по данным ультразвукового исследования. Аналогичные результаты были получены в ряде других исследований [19]. Известна способность лептина усиливать продукцию провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α [11], повышение сывороточного содержания которого сопряжено с нарастанием выраженности жирового гепатоза. Фактор некроза опухоли- α в свою очередь ответственен за развитие гиперинсулинемии и активацию синтеза жирных кислот и триглицеридов гепатоцитами.

Таким образом, измененные уровни медиаторов жировой ткани у больных неалкогольной жировой болезнью печени взаимосвязаны с клиническими и биохимическими составляющими заболевания.

Таблица 2

Взаимосвязь адипокинов крови с УЗИ-признаками стеатоза печени у больных НАЖБП (Ме (Q1-Q3))

Группы обследованных	Изучаемые показатели		
	лептин (нг/мл)	адипонектин (мкг/мл)	А/Л (y. e.)
Здоровые	10,0 (1,4–11,8)	76,0 (33,6–99,7)	7,8 (3,8–14,3)
НАЖБП	стеатоз 1 ст.	12,5 (5,0–32,5)	16,5 (13,1–33,3) *
	стеатоз 2 ст.	34,1 (16,6–49,5) *	15,2 (11,0–17,6) *
	стеатоз 3 ст.	48,5 (38,3–71,3) */**	13,8 (8,0–16,9) *

Примечание. А/Л – коэффициент адипонектин/лептин, * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; ** – $p < 0,05$ в сравнении со стеатозом 1 степени.

Поэтому рост показателей лептина при НАЖБП, прежде всего, является результатом абдоминального ожирения, что подчеркивается выявленной сопряженностью гормона с такими антропометрическими параметрами, как объем талии и индекс массы тела. С другой стороны, результаты исследования свидетельствуют о важной роли медиаторов жировой ткани в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. Так, инсулинорезистентность и гипертриглицеридемия были ассоциированы с увеличенным содержанием лептина и сниженными величинами адипонектина и соотношения адипонектин/

Выводы

1. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается увеличение сывроточного содержания лептина и снижение показателей адипонектина и коэффициента адипонектин/лептин.
2. Дисбаланс гормонов жировой ткани у больных НАЖБП связан с компонентами

метаболического синдрома (абдоминально-ожирением, гипертриглицеридемией, гиперинсулинизмом/инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией), наличием мезенхимально-воспалительного синдрома и тяжестью стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования).

Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. – М.: «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
3. Anania, F.A. Adiponectin and alcoholic fatty liver: is it, after all, about what you eat? / F.A. Anania // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42 (3). – P. 530-532.
4. Chalasani, N. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? / N. Chalasani, D. W. Crabb, O. W. Cummings [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (12). – P. 2771–2776.
5. Czaja, M.J. Liver injury in the setting of steatosis: crosstalk between adipokine and cytokine / M.J. Czaja // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 19-22.
6. Gastaldelli, A. Metabolic and anti-inflammatory beneficial effects of pioglitazone treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis and their associations with histological improvement / A. Gastaldelli, B. Balas, V. Belfort [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – Suppl. 1. – S24. (Abstr.55).
7. Gil-Campos, M. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity / M. Gil-Campos, R. Canete, A. Gil // *Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 23 (5). – P. 963–974.
8. Greenberg, A.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism / A.S. Greenberg, M.S. Obin. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83 (2). – P. 461S–465S.
9. Leandro, G. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / G. Leandro, A. Mangia, J. Hui [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1636-1642.
10. Lee, Y.S. The relationship between serum adiponectin level and serum alanine aminotransferase elevation in Korean male with nonalcoholic fatty liver disease // Y.S. Lee, Y.K. Cho, J.C. Pae [et al.] // *Korean. J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 12 (2). – P. 221–229.
11. Mattioli, B. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming / B. Mattioli, E. Straface, M.G. Quaranta [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6820-6828.
12. Munoz, L.E. Adipokines in a group of Mexican patients with nonalcoholic steatohepatitis / L.E. Munoz, P. Cordero, L. Torres [et al.] // *Annals. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 123-128.
13. Musso, G. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH / G. Musso, R. Gambino, F. De Michieli [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47 (4). – P. 1167-1177.
14. Romero-Go'mez, M. Serum leptin levels correlate with hepatocyte steatosis in chronic hepatitis C / M. Romero-Go' mez, V. Castellano, L. Grande [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1135–1141.
15. Tomita, K. Tumor necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita, G. Tamiya, S. Ando [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 415-424.
16. Tsochatzis, E.A. Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications / E.A. Tsochatzis, S. Manolakopoulos, G.V. Papatheodoridis, A.J. Archimandritis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (1). – P. 6–14.
17. Tsochatzis, E. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases / E. Tsochatzis, G.V. Papatheodoridis, A.J. Archimandritis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (11). – P. 2629-2640.
18. Tsujimoto, T. Immunotherapy for nonalcoholic steatohepatitis using the multiple cytokine production modulator Y-40138 / T. Tsujimoto, H. Kawaratani, T. Kitazawa [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (44). – P. 5533-5540.
19. Valtuena, S. Relationship between leptin, insulin, body composition and liver steatosis in non-diabetic moderate drinkers with normal transaminase levels / S. Valtuena, F. Numeroso, D. Ardigo [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153. – P. 283–290.

**АДИПОКИНЫ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

О. В. ФАЛЕЕВА

Ставропольская государственная
медицинская академия

У 80 больных неалкогольной жировой болезнью печени изучены сывороточные уровни лептина и адипонектина.

При неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось повышение сывороточных уровней лептина, а также снижение адипонектина крови и коэффициента адипонектин/лептин. Наличие абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии, признаков мезенхимально-воспалительного синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени характеризовалось сравнительно более высоким содержанием лептина в крови и более низкими показателями адипонектина и соотношения адипонектин/лептин. При сочетании патологии печени с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом отмечался рост концентрации лептина в крови и уменьшение величин коэффициента адипонектин/лептин. Тяжесть жировой инфильтрации печени по данным ультразвукового исследования сопряжена с измененными показателями лептина и соотношения адипонектин/лептин.

Таким образом, дисбаланс гормонов жировой ткани взаимосвязан с клинико-биохимическими синдромами неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лептин, адипонектин, коэффициент адипонектин/лептин.

**BLOOD ADIPOKINES
IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE**

O. V. FALIEVA

Stavropol State Medical Academy

Serum levels of leptin and adiponectin were studied in 80 patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Increase of serum leptin levels and reduced adiponectin and factor of adiponectin/leptin were observed in non-alcoholic fatty liver disease. The presence of abdominal obesity, insulin resistance, hypertriglyceridemia, and signs of mesenchymal-inflammatory syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease were characterized by a relatively high leptin levels and lower levels of adiponectin and the ratio of adiponectin/leptin. The combination of liver disease with hypertension and metabolic syndrome, there was an increase in blood concentrations of leptin and a decrease in the coefficient values of adiponectin/leptin. The severity of fatty liver infiltration by ultrasound is associated with altered rates of leptin and adiponectin/leptin ratio.

Thus, an imbalance of hormones of adipose tissue is correlated with clinical and biochemical syndrome of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, leptin, adiponectin, adiponectin/leptin ratio.

© З. В. Нигиян, Г. Г. Бабашева, 2012
УДК 611.018.74:616-003.826

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

З. В. Нигиян, Г. Г. Бабашева

Ставропольская государственная медицинская академия

Нигиян Зарина Викторовна,
заочный аспирант кафедры госпитальной терапии
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)713537, 89624414035,
e-mail: zarine_nigiyana@mail.ru

Бабашева Гаянэ Гамлетовна,
клинический ординатор кафедры госпитальной
терапии Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)713537, 89054654001,
e-mail: babasheva.gayana@yandex.ru

Неалкогольная жировая печени (НАЖБП) характеризуется патологическими изменениями в печени в виде воспалительной инфильтрации на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. В последнее время проблема НАЖБП приобретает всё возрастающую роль. Это связано с глобальной эпидемией ожирения и ассоциированного с ним метаболического синдрома, важным компонентом которого является неалкогольная жировая болезнь печени. В большинстве случаев в основе патогенеза НАЖБП лежит синдром инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к инсулину, продуцирующемуся в нормальном или повышенном количестве, следствием чего является увеличение синтеза свободных жирных кислот, аккумулирующихся в печени [1, 2, 7]. Свободные жирные кислоты, в свою очередь, нарушают эндотелиальную функцию за счёт продукции свободных радикалов, активации протеинкиназы C и усугубления дислипидемии. В этом контексте печень можно рассматривать и как орган-мишень, и как непосредственный источник провоспалительных цитокинов, которые обуславливают целый каскад воспалительных реакций, приводящий к повреждению гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия и повреждению самих гепатоцитов, формируя таким образом «порочный» круг» [6].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из важных патологических процессов при метаболическом синдроме. Считается, что нарушение функционирования эндотелия в условиях воспалительного процесса является инициатором атерогенеза [5, 6, 14]. Диагностика эндотелиальной дисфункции является важной задачей, определяющей программу терапии. Измененные уровни медиаторов и компонентов эндотелиоцитов отражают активацию клеток и повреждение эндотелиального монослоя и поэтому лишь косвенно могут выступать в качестве показателей дисфункции эндотелия. Повреждение эндотелиального слоя проходит последовательные стадии: изменения в гликокаликсе эндотелия, увеличение проницаемости клеток и, наконец, повреждение эндотелия, определяемое с помощью циркулирующих в кровотоке эндотелиоцитов. Важно отметить, что эндотелиальные клетки появляются в крови вследствие двух основных процессов – апоптоза и аноикоза [10, 11, 13]. Таким образом, циркулирующие (десквамированные) эндотелиальные клетки (ЦЭК) могут использоваться в практике как прямые маркеры эндотелиальной дисфункции [8].

Включение в схемы лечения НАЖБП препаратов, способных влиять на ЭД, является целесообразным и патогенетически оправданным. К препаратам, способным восстанавливать структуру

и нормальное функционирование эндотелия, относится сулодексид. Он представляет естественную природную смесь гликозаминогликанов: быстродвижущуюся средне-низкомолекулярную гепариноподобную фракцию (80 %) и дерматан сульфат (20 %). Препарат обладает двойным антитромботическим эффектом (активирует антитромбин III, а также нейтрализует активность фактора Ха и других сериновых протеаз), фибринолитическим действием (усиливает рилизинг тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов и снижает плазменную концентрацию его ингибитора). Кроме того, ему свойствен ангиопротекторный эффект в виде восстановления толщины базальной мембраны сосуда, нормализации электрического заряда эндотелиоцитов, стимуляции пролиферации гладкомышечных и мезангиальных клеток и снижения продукции внеклеточного матрикса. Сообщается также о гипополипидемическом действии сулодексида, а также о его возможности ингибировать продукцию эндотелина-1 и усиливать секрецию оксида азота, что благотворно сказывается на функционировании эндотелия и тонусе сосудов [3, 4]. Однако исследования, оценивающие влияние сулодексида на показатели дисфункции эндотелия при хронической патологии печени, не проводились.

Цель исследования: изучить содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени в динамике терапии сулодексидом.

Материал и методы. Обследовано 59 пациентов с НАЖБП (37 мужчин, 22 женщины), средний возраст которых составил $46,1 \pm 1,6$ лет. Все больные имели избыточную массу тела (ИМТ – $34,07 \pm 2,05$ кг/м²), близкие к нормальным показатели аминотрансфераз (АлАТ – $42,2 \pm 4,1$ Ед/л) и увеличенные показатели НОМА-индекса. В большинстве случаев выявлялась дислипидемия, а у 22 пациентов отмечалась артериальная гипертензия. В исследование не включались лица с доказанной гепатотропной вирусной инфекцией, а также употребляющие алкоголь в гепатотоксических дозах.

10 больных было обследовано в ходе терапии сулодексидом, который назначался по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день в течение месяца.

Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, имеющих нормальную массу тела и сопоставимых по полу и возрасту.

Содержание в крови циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов до и после манжеточной пробы определяли методом изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением последних с помощью аденозиндифосфата [9]. Цитологический контроль исследуемой клеточной популяции осуществлялся иммунохимически с помощью стрептавидин-биотинового метода. Для этого суспензию клеток наносили на предметные стёкла

и инкубировали с моноклональными антителами к антигену CD-31 (фирма «Дако», Дания).

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием методов параметрической статистики. Для сравнения групп применялся t-критерий Стьюдента для независимых группировок, а при изучении изменений показателя в динамике лечения – парный t-критерий Стьюдента.

Результаты. Содержание циркулирующих в крови эндотелиоцитов у больных НАЖБП ($4,64 \pm 0,33 \times 10^4/\text{л}$) было повышено по сравнению с показателями здоровых ($3,05 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,008$). После манжеточной пробы уровни ЦЭК также превышали аналогичные значения группы контроля ($9,23 \pm 0,78 \times 10^4/\text{л}$ и $5,9 \pm 0,33 \times 10^4/\text{л}$ соответственно, $p=0,017$). Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при неалкогольной жировой болезни печени, что было ранее продемонстрировано в исследовании S.S. Shankar и соавт. [12]. Факт повышенного количества десквамированных эндотелиоцитов у пациентов характеризует важный вклад нарушений функционирования эндотелия в патогенез неалкогольной жировой болезни печени.

Известно, что развитие эндотелиальной дисфункции сопряжено с гипертонической болезнью. Для исключения влияния артериальной гипертензии на показатели ЦЭК нами выделены группы пациентов с нормальными (37 обследованных) и повышенными значениями АД (22 больных). Содержание эндотелиоцитов в крови до проведения манжеточной пробы не зависело от исходных уровней АД (табл. 1). При этом в обеих группах больных уровни ЦЭК были достоверно выше, чем у здоровых, что свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия при НАЖБП даже в случаях отсутствия артериальной гипертензии. После нагрузочной пробы у пациентов с артериальной гипертензией отмечалась недостоверная тенденция к более высоким значениям циркулирующих клеток ($p=0,065$). Таким образом, полученные результаты подчеркивают, что эндотелиальная дисфункция напрямую связана с неалкогольной жировой болезнью печени, тогда как появление гипертонической болезни лишь усугубляет нарушения функционирования эндотелия.

Присоединение к клинической картине НАЖБП воспалительных изменений в печени в виде неалкогольного стеатогепатита сопровождается усилением повреждения эндотелия [6, 12, 14]. Вместе с тем, нам не удалось обнаружить

корреляции между содержанием ЦЭК до и после манжеточной пробы, с одной стороны, и маркерами активности неалкогольного стеатогепатита, такими как АлАТ, АсАТ и С-реактивный белок, с другой.

Таблица 1

Содержание циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови больных НАЖБП

Группы больных	ЦЭК (количество клеток $\times 10^4/\text{л}$)	
	до нагрузки манжеткой	после нагрузки манжеткой
С наличием АГ (n=22)	$5,09 \pm 0,69$	$11,14 \pm 1,5$
Без АГ (n=37)	$4,2 \pm 0,37$	$8,2 \pm 0,81$
p	0,349	0,065

Сулодексид (Веселл Дуэ Ф) был назначен 10 пациентам с базальными уровнями ЦЭК более $7 \times 10^4/\text{л}$. Терапия сулодексидом приводила к значительному снижению десквамированных эндотелиоцитов как до, так и после манжеточной пробы (табл. 2). Факт корректирующего влияния препарата на эндотелиальную дисфункцию у больных НАЖБП позволяет сделать вывод о целесообразности его включения в схемы лечения данной категории больных.

Таблица 2

Влияние сулодексида на содержание циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови больных НАЖБП

Группы больных (n=10)	ЦЭК (количество клеток $\times 10^4/\text{л}$)	
	до нагрузки манжеткой	после нагрузки манжеткой
До лечения	$8,6 \pm 1,2$	$19,16 \pm 2,57$
После лечения	$3,3 \pm 1,71$	$7,5 \pm 0,88$
p	< 0,001	0,003

Выводы

1. При неалкогольной жировой болезни печени отмечается повышение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов, что отражает наличие эндотелиальной дисфункции.
2. Увеличенные значения ЦЭК у больных НАЖБП не связаны с наличием артериальной гипертензии в клинической картине заболевания.
3. Установлено позитивное влияние сулодексида на показатели дисфункции эндотелия при НАЖБП.

Литература

1. Буеверов, А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // Врач. – 2006. – №7. – С. 33–37.
2. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова //

РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2000. – Т.2. – С. 41–45.

3. Поспелова, Л.М. Клиническое изучение эффективности сулодексида в терапии пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза / Л.М. Поспелова,

- О.Д. Барнаулов, М.И. Кадинская, Е.В. Медведева // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т. 7, Выпуск 1. – С. 1478–1481.
4. Тюренков, И.Н. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 12–15.
 5. Ягода, А.В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий / А.В. Ягода, В.М. Яковлев. – Ставрополь, 2008. – 208 с.
 6. Almeda-Valdes, P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / P. Almeda-Valdes, D. Cuevas-Ramos, C.A. Aguilar-Salinas // Annals of Hepatology. – 2009. – Vol. 8 (1). – S. 18–24.
 7. Ekstedt, M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 802–805.
 8. Erdbruegger, U. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage / U. Erdbruegger, M. Haubitz, A. Woywodt // Clinica Chimica Acta. – 2006. – Vol. 373. – P. 17–26.
 9. Hladovec, J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, J. Fabian // Klin. Wochenschr. – 1978. – Vol. 56. – P. 1033–1036.
 10. Minchali, R.D. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability / R.D. Minchali, A.B. Malik // Handb. Exp. Pharmacol. – 2006. – Vol. 176 (1). – P. 107–144.
 11. Reed, J.C. Mechanism of Apoptosis / J.C. Reed // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 157. – P. 1415–1430.
 12. Shankar, S.S. Endothelial function is impaired in non-alcoholic steatohepatitis / S.S. Shankar, N. Chalasani, H.O. Steinberg // Antiviral Therapy. – 2005, Suppl. 3. – P. 36 (abstr. 57).
 13. Vasa, M. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease / M. Vasa, S. Fichtlscherer, A. Aicher [et al.] // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P. E1–E7.
 14. Villanova, N. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease / N. Villanova, S. Moscatiello, S. Ramilli [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42 (2). – P. 473–480.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ
ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

З. В. НИГИЯН, Г. Г. БАБАШЕВА

Ставропольская государственная
медицинская академия

У 59 больных неалкогольной жировой болезнью печени изучено содержание циркулирующих в крови эндотелиоцитов до и после манжеточной пробы. 10 пациентов было обследовано в динамике месячного лечения препаратом сулодексид.

При неалкогольной жировой болезни печени содержание циркулирующих эндотелиоцитов было повышено как до, так и после проведения манжеточной пробы. Наличие в клинической картине заболевания артериальной гипертензии ассоциировалось с недостоверной тенденцией к более высоким показателям клеток эндотелия в крови, чем у пациентов с нормальным уровнем АД. Назначение сулодексида больным способствовало снижению десквамированных эндотелиоцитов как до, так и после нагрузки, что свидетельствовало о корректирующем влиянии препарата на функционирование эндотелия при неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, циркулирующие эндотелиоциты, сулодексид.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
AND THE POSSIBILITY
OF ITS MEDICAL CORRECTION
IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Z. V. NIGIYAN, G. G. BABASHEVA

Stavropol State Medical Academy

The content of circulating endothelial cells before and after cuff test was studied in 59 patients with nonalcoholic fatty liver disease. 10 patients were examined during one month treatment with sulodexide.

At non-alcoholic fatty liver disease circulating endothelial content was increased, both before and after the cuff test. The presence of hypertension in the clinical finding was associated with an incorrect tendency to higher rates of endothelial cells in the blood than in patients with normal blood pressure. Prescription of sulodexide to patients contributed to the decline of desquamated endothelial cells, both before and after exercise stress that was the evidence of the corrective effect of the drug on endothelial function in non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells, sulodexide.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙТРОФИЛОВ В ДИНАМИКЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Е. М. Бондаренко

Ставропольская государственная медицинская академия

В настоящее время комбинированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) получила широкое распространение. Появление в схемах лечения HCV-ассоциированных заболеваний печени пегилированных интерферонов способствовало росту частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО). Вместе с тем в процессе противовирусной терапии наблюдаются многочисленные нежелательные явления, создающие значительные трудности для врача и пациента. Наиболее актуальны гематологические побочные эффекты противовирусных агентов, включающие, прежде всего, миелодепрессивное действие интерферона- α (ИФН- α) и рибавирин-индуцированную анемию. В меньшей степени из нарушений системы крови изучены лейкопения и нейтропения.

Согласно классификации ВОЗ под лейкопенией понимают содержание лейкоцитов в периферической крови менее $3,9 \times 10^9$ /л, нейтропения определяется при значениях нейтрофилов ниже 2×10^9 /л (табл. 1).

Таблица 1

Степень лейко- и нейтропении в соответствии с классификацией ВОЗ

Степень лейкопении	Количество лейкоцитов в 1 мкл крови	Степень нейтропении	Количество нейтрофилов в 1 мкл крови
I	3900–3000	I	2000–1500
II	2900–2000	II	1500–1000
III	1900–1000	III	1000–500
IV	< 1000	IV	<500

У больных с вирусной патологией печени для оценки нейтропении, возникающей на фоне противовирусной терапии, чаще используют другую классификацию [11]. Согласно ее критериям различают мягкую нейтропению с числом нейтрофилов 1500-1000 в 1 мкл крови, умеренную – 500-1000 клеток в 1 мкл и тяжелую нейтро-

пению – <500 клеток в 1 мкл. Кроме того, выделяют так называемую «фебрильную нейтропению», включающую сочетание сниженного абсолютного числа нейтрофилов (менее 1000 клеток в 1 мкл) с как минимум однократным повышением температуры тела выше $38,3^\circ\text{C}$.

Нейтропения, обусловленная интерфероном- α , связана с его прямой миелотоксичностью или индуцируется аутоиммунными реакциями [10]. Включение пегилированных форм интерферона- α в схемы лечения хронического вирусного гепатита С способствовало появлению данного осложнения в 17-34 % случаев. По мнению ряда авторов, использование стандартных ИФН- α приводит к развитию цитопенического синдрома в гораздо меньшем проценте случаев. Возможным объяснением данной ситуации служит более длительное негативное воздействие препарата на костный мозг [4, 5, 8].

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов менее 500 кл/мкл) у онкологических больных, развивающаяся на фоне полихимиотерапии, является фактором риска манифестации инфекционных осложнений и поэтому требует профилактического назначения антибиотиков. Взаимосвязи нейтропении, обусловленной противовирусной терапией хронического вирусного гепатита С, с бактериальными осложнениями не установлено или ее значимость окончательно не определена [4, 5, 8]. Вместе с тем, нейтропения является самой частой причиной сокращения дозы интерферонов, что в 10-20 % случаев может вызвать снижение частоты устойчивого вирусологического ответа [4].

Цель исследования: изучить частоту возникновения нейтропении в динамике комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и определить возможности ее коррекции препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Материал исследования. Развитие нейтропении проанализировано у 207 больных хроническим вирусным гепатитом С (65 женщин и 142 мужчины) в возрасте от 18 до 62 лет, получавших противовирусное лечение в период с 2002 по 2010 годы на базе гепатологического центра Ставропольской краевой клинической больницы. 122 пациента имели 1 генотип HCV, у остальных определялся не-1 генотип (2 и 3а генотипы).

Бондаренко Екатерина Михайловна, ассистент кафедры госпитальной терапии Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: (8652)713537, 89188600180, e-mail: katrinbondarenko@yandex.ru

132 человека получали пегилированный интерферон- α 2a (Пегасис), а у 75 пациентов были использованы препараты ИФН- α короткого действия (реаферон, роферон-А, альтевир). У всех больных введение препаратов интерферона- α сочеталось с приемом рибавирина. Длительность терапии зависела от генотипа HCV: 24 недели при 2-м и 3-м генотипах и 48 недель при генотипе 1.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса, парного *t*-критерия Стьюдента. При анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Общее число лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом С до начала противовирусной терапии не отличалось от показателей здоровых лиц. Данные литературы об исходном количестве лейкоцитов у пациентов с ХВГ С достаточно противоречивы. Так, было отмечено, что наличие HCV-инфекции без признаков цирротической трансформации связано с достоверно более низким содержанием нейтрофилов в крови, чем в группе контроля [3]. С другой стороны, P. Lebgaу и соавт. [7] показали, что количество нейтрофилов до лечения менее 2900 кл/мкл является важным предиктором развития в последующем серьезной нейтропении. Напротив, в ряде исследований отмечено, что несмотря на частую встречаемость конституциональной нейтропении у афроамериканцев с хроническим вирусным гепатитом С, ее взаимосвязи с дальнейшим лекарственно-индуцированным усугублением цитопенического синдрома и развитием инфекционных осложнений не получено [12].

В процессе противовирусного лечения больных ХВГ С снижение нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9$ /л наблюдалось у 8 % пациентов, получавших препараты ИФН- α короткого действия. При использовании пегилированного интерферона- α появление умеренной и тяжелой нейтропении отмечалось значительно чаще (27,3 %, $p = 0,001$). Частота ее развития не зависела от возраста, пола пациентов, а также от генотипа HCV. Вместе с тем, имеются данные о возможности негативного влияния возраста больных более 60 лет на манифестацию нейтропении в процессе противовирусной терапии [9].

Достоверное уменьшение количества циркулирующих нейтрофилов было зарегистрировано уже через 2 недели от начала лечения ($p < 0,001$). Далее содержание клеток в крови стабилизировалось и сохранялось примерно на одном уровне до 24 недель терапии. Однако у пациентов, имевших 1-й генотип вируса и продолжающих лечение после 24 недели, концентрация нейтрофилов демонстрировала второй пик падения вплоть до окончания терапии ($p = 0,015$) (рис. 1).

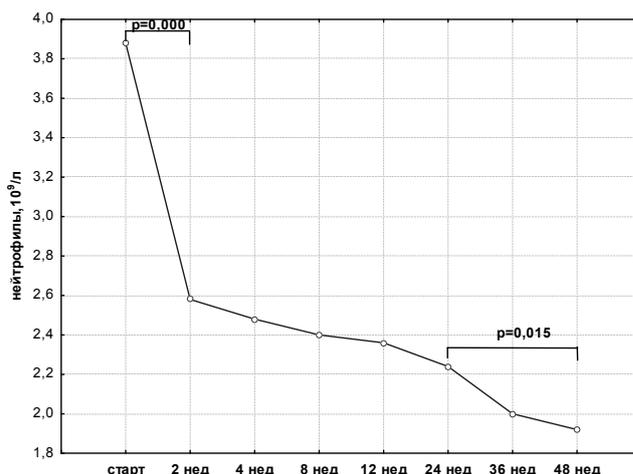


Рис. 1. Снижение уровня нейтрофилов в динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С

Методы коррекции нейтропении, широко изученные в онкологической практике, не всегда могут быть применены для лечения у пациентов, получающих противовирусную терапию. Рекомендации, касающиеся модификации лечения в случаях появления цитопенического синдрома, включают уменьшение дозы пегилированного интерферона- α на 50 % при снижении уровня лейкоцитов менее $1,5 \times 10^9$ /л и нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9$ /л. Падение количества лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9$ /л и нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9$ /л является условием для временного или постоянного прекращения противовирусной терапии. Однако снижение дозы интерферона- α ассоциировано с уменьшением частоты достижения устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С.

В качестве альтернативы, нивелирующей цитопенический синдром, предлагается введение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Филграстим – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, представляющий собой высокоочищенный негликолизированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Он индуцирует продукцию и дифференцировку нейтрофилов из поздних клеток предшественников, а также активирует их функциональную (в частности, фагоцитарную) активность. Введение препарата способно мобилизовать в периферическую кровь гемопоэтические (CD34+) клетки, часть из которых несет на себе рецептор колониестимулирующего фактора (CD114+). Филграстим чаще используется у онкологических пациентов с немиелоидными опухолями, получающих полихимиотерапию. Схемы введения ростового фактора у больных хроническими вирусными заболеваниями печени, получающих противовирусную терапию, не разработаны.

Филграстим («нейпомакс») был назначен 21 пациенту с умеренной нейтропенией (количество нейтрофилов менее 1×10^9 /л) в начальной

дозе 300 мкг 1 раз в неделю за 2 дня до или через 2 дня после введения интерферона- α . Он преимущественно использовался еженедельно с 4-ой по 12-ю неделю терапии, в зависимости от сроков развития нейтропении. Далее доза и режим введения подбирались индивидуально и определялись достигнутыми уровнями нейтрофилов. 14 пациентов получали филграстим по 300 мкг 1 раз в неделю, 6 больных получали аналогичную дозу 1 раз в 2 недели, у одного пациента количество вводимого препарата было увеличено до 480 мкг 1 раз в неделю. Введение филграстима способствовало достоверному росту содержания лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, с достижением целевых уровней нейтрофилов (не ниже $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$). В конечном итоге, необходимость снижения дозы интерферона- α исчезла. Общим побочным эффектом были боли в костях в день инъекций филграстима.

Данные об использовании препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у больных хроническим вирусным гепатитом С, получающих противовирусную терапию, немногочисленны и носят противоречивый характер. J. Koirala и соавт. [6] также применяли филграстим в аналогичной стартовой дозировке у 30 больных ХВГ С с умеренной и тяжелой нейтропенией (менее 1000 кл/мкл), манифестировавшей в среднем через 13 недель после назначения пегилированного интерферона- $\alpha 2a$ и рибавирина. Впоследствии у 20 пациентов сохранилась начальная доза препарата до окончания лечения, в 8 случаях количество вводимого препарата было увеличено, 2 больным концентрация филграстима была уменьшена наполовину. Средняя продолжительность терапии филграстимом была 20 недель [6].

У больных, получавших ростовой фактор, отсутствовали инфекционные осложнения, обусловленные нейтропенией, а также не наблюдалось досрочного прекращения противовирусной терапии. По мнению авторов, целевыми уровня-

ми нейтрофилов должны считаться показатели клеток не ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а не стартовые значения нейтрофилов [6]. Сохранение полноценной дозы пегилированных интерферонов в случаях нейтропении, скорректированной приемом филграстима, обеспечивало увеличение устойчивого вирусологического ответа по сравнению с группой больных, использовавших сокращение дозы интерферона- α при развитии нейтропении (30 % против 21 %) [13]. Кроме того, приверженность к противовирусной терапии была выше у пациентов без гематологических нарушений (58 % против 25 %) [7].

Назначение филграстима повышает стоимость терапии. Вместе с тем установлено, что стандартное применение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является рентабельным у пациентов с нейтропенией, имеющих 1-й генотип по сравнению с генотипами 2 и 3. При этом использование ростовых факторов более рентабельно в первые 12 недель, чем в течение всего курса лечения, так как именно в этот период сокращение дозы противовирусных агентов оказывает наиболее негативное влияние на частоту устойчивого вирусологического ответа [1, 2].

Выводы

1. Нейтропения в динамике комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С чаще ассоциирована с использованием пегилированного интерферона- α .
2. С целью коррекции умеренной и тяжелой нейтропении (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) необходимо использование филграстима в начальной дозе 300 мкг 1 раз в неделю с последующей коррекцией дозы и режима введения до достижения целевого уровня нейтрофилов (не ниже $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$).
3. Коррекция нейтропении филграстимом позволяет избежать снижения дозы препаратов интерферона- α .

Литература

1. Chapko, M.K. Cost-effectiveness of growth factors during hepatitis C anti-viral therapy / M.K. Chapko, J.A. Dominitz // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24(7). – P. 1067–1077.
2. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon-alfa plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, G.B. Wong, J.G. McHutchinson [et al.] // Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 645–652.
3. Durante-Mangoni, E. Defective synthesis of granulocyte-colony stimulating factor in pegylated interferon-alpha treated chronic hepatitis C patients with declining leukocyte counts / E. Durante-Mangoni, P. Iardino, R. Utili [et al.] // Antivir. Ther. – 2006. – Vol. 11 (5). – P. 637–640.
4. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infec-

tion / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.

5. Fukuda, A. Effects of interferon- on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor levels in chronic hepatitis C patients / A. Fukuda, H. Kobayashi, K. Teramura [et al.] // Cytokines. Cellular. Molecul. Therapy. – 2000. – Vol. 6 (3). – P. 149–154.
6. Koirala, J. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy / J. Koirala, S.D. Gandra, S. Rao [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2007. – Vol. 14(11). – P. 782–787.
7. Lebray, P. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus / P. Lebray, B. Nalpas, A. Vallet-Pichard

- [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2005. – Vol. 10(6). – P. 769–776.
8. Manns, M. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
 9. Nudo, C.G. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C / C.G. Nudo, P. Wong, N. Hilzenrat, M. Deschenes // *Can. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 20 (9). – P. 589–592.
 10. Peck-Radosavljevic, M. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon- α / M. Peck-Radosavljevic, M. Wihlas, M. Homoncik-Kraml [et al.] // *Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 123. – P. 141–151.
 11. Schwartzberg, L.S. Neutropenia: etiology and pathogenesis / L.S. Schwartzberg // *Clin. Cornerstone.* – 2006. – Vol. 8. – S. 5-S11.
 12. Soza, A. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / A. Soza, J.E. Everhart, M.G. Ghany [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 (5). – P. 1273–1279.
 13. Zacharakis, G. G-CSF in safe and improves adherence and SVR in HCV patients with genotype 1 who develop Peg-IFNa-2b related severe neutropenia / G. Zacharakis, J. Koskinas, J. Sidiropoulos [et al.] // *Dig. Dis. Week.* – 2006. – Abstr. T 1828.

**ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙТРОФИЛОВ
В ДИНАМИКЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

Е. М. БОНДАРЕНКО

Ставропольская государственная
медицинская академия

Цель исследования: изучить частоту развития нейтропении в динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и определить возможности ее коррекции препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

У 207 больных хроническим вирусным гепатитом С оценивали динамику содержания нейтрофилов в крови на фоне противовирусного лечения препаратами интерферона- α и рибавирина.

Исходное количество лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов не отличалось от показателей здоровых лиц. В процессе противовирусного лечения больных наблюдалось развитие умеренной нейтропении, преимущественно при использовании пегилированного интерферона- α . Уменьшение количества циркулирующих нейтрофилов регистрировалось спустя 2 недели от начала терапии с последующим падением величин клеток после 24-й недели лечения. Введение филграстима способствовало достоверному росту содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови, что нивелировало необходимость снижения дозы интерферона- α .

Таким образом, нейтропения, развивающаяся на фоне противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С, чаще ассоциирована с использованием пегилированного интерферона- α . С целью ее коррекции необходимо использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

**INDICATORS OF NEUTROPHILS
IN THE ANTIVIRAL THERAPY DYNAMICS
FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

E. M. BONDARENKO

Stavropol State Medical Academy

Objective: to study the incidence of neutropenia in the antiviral therapy dynamics for chronic viral hepatitis C and to determine the possibilities of its correction by drugs of granulocytic colony-stimulating factor.

The dynamics of the content of neutrophils in the blood on the background of the antiviral treatment with interferon- α and ribavirin was evaluated in 207 patients with chronic viral hepatitis C.

The initial number of leukocytes and neutrophils in patients did not differ from that of healthy individuals. In the course of patients antiviral treatment the development of moderate neutropenia was observed, mainly when using the pegylated interferon- α . The reduction of the number of circulating neutrophils was detected after 2 weeks of therapy, followed by the fall of the quantities of cells after 24 weeks of treatment. The introduction of filgrastim facilitated significant growth in the content of leukocytes and neutrophils in the blood, decreasing the need for of interferon- α dose reduction.

Thus, neutropenia, developing on the background of antiviral therapy of chronic viral hepatitis type C, is most often associated with the use of pegylated interferon- α . Its correction requires the use of drugs of granulocytic colony-stimulating factor.

Key words: chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, neutropenia, granulocytic colony-stimulating factor.

КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е. С. Кальченко

Ставропольская государственная медицинская академия

Современная демографическая ситуация характеризуется ростом популяции пожилых людей в связи с увеличением продолжительности жизни. Так, по данным мировой статистики к 2050 году численность людей старше 50 лет достигнет 2 миллиардов, что составит около 21 % населения всего земного шара. Всемирная Организация Здравоохранения указывает, что к 2030 году примерно 1,2 млрд. женщин будет старше 50 лет, что почти в 3 раза превосходит число женщин в этой возрастной группе в 1990 году [7]. При среднем возрасте наступления менопаузы 50 лет (от 45 до 55 лет) в настоящее время на период менопаузы приходится около трети средней продолжительности жизни женщин [8]. Как правило, климактерический период сопровождается нарушениями менструального цикла, изменениями функционального состояния центральной нервной системы, проявляющимися снижением общего коркового тонуса, ослаблением внутреннего торможения и инертности нервных процессов, дисфункцией терморегуляторных, вазорегуляторных аппаратов и механизмов рецепторного контроля, лабильностью сосудистых реакций [2]. Диагностика, терапия и профилактика климактерических расстройств на современном этапе становится междисциплинарной проблемой, так как дефицит половых гормонов вызывает системные изменения в организме женщины.

Доказано протективное влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на психическое здоровье, память и когнитивные функции, профилактику урогенитальных расстройств, остеопороза у женщин в пери- и постменопаузе [7, 9]. Однако в ряде случаев длительный прием ЗГТ вызывает негативную реакцию пациенток, у части из них могут возникнуть противопоказания к приему гормональной терапии [1, 2]. Кроме того, длительный прием препаратов

ЗГТ способствует возникновению гиперпластических процессов эндометрия, увеличению частоты рака молочной железы, повышению риска венозной тромбоэмболии [5, 6]. Все вышеописанное диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения климактерических расстройств [4, 10]. Имеются данные об эффективности природных бальнеологических факторов при лечении больных с эстрогендефицитными состояниями. Установлено, что пелоидотерапия оказывает благоприятное воздействие на состояние нервной системы, нейрогуморальные процессы, стимулирует иммунные и адаптационные реакции, уменьшает степень сенсibilизации организма, изменяет свободнорадикальные процессы в тканях [1, 2, 3, 4]. Вместе с тем, до настоящего времени до конца не изучено влияние пелоидотерапии и других природных факторов на проявления климактерического синдрома (КС).

Целью исследования явилось изучение благотворного влияния бальнеологических факторов в сравнении с заместительной гормональной терапией на качество жизни пациенток с эстрогендефицитными состояниями при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Было обследовано 95 больных в пери- и постменопаузе, страдающих КС легкой и средней тяжести. В зависимости от лечебного комплекса пациентки были разделены на три группы. Первую группу составили 30 больных, которые получали препарат «Анжелик». Больным второй группы (30 женщин) был назначен препарат «Фемостон 1/5». В третьей группе обследованных (35 человек) для коррекции климактерических расстройств использовали пелоидотерапию (локальные грязевые аппликации (Тамбуканская грязь) в виде «труссов» в комплексе с влагалищными тампонами и грязевыми аппликациями на шейно-воротниковую зону, на курс 10 процедур) в сочетании с внутренним приемом минеральной воды (Славяновская). В динамике лечения оценивались демографические, клинические, лабораторные показатели, а также параметры качества жизни. Больные были сгруппированы по особенностям клинических проявлений и стадиям заболевания, методам терапии климактерического синдрома. Полученные данные были статистически обработаны.

Кальченко Елена Савитхановна,
аспирант кафедры акушерства
и гинекологии ИПДО Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89097661864,
e-mail: Placenta26@mail.ru

Результаты и обсуждение. Возраст больных первой группы колебался от 37 до 60 лет (средний возраст – 45,2±4,7 лет), во второй – от 37 до 55 лет (средний возраст – 46,2±4,0 лет), в третьей – от 39 до 59 лет (средний возраст – 45,9±3,9 лет). Пациенты всех групп имели избыточную массу тела (80,6±9,4 кг, 81,5±10,4 кг и 79,7±11,4 кг соответственно), при показателях роста, не отличающихся от популяционных величин (165,4±2,2 см, 165,1±2,9 см и 165,9±3,0 см, соответственно). Значения индекса массы тела (ИМТ) были также увеличены: 29,9±2,9 кг/м², 30,0±4,1 кг/м² и 30,1±3,6 кг/м² соответственно. Длительность менопаузы в первой группе составила 1,4±1,1 лет, во второй группе – 1,7±0,9 лет и в третьей группе она равнялась 1,5±0,8 лет. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) в первой группе составил 38,7±16,8 баллов, во второй группе – 37,6±14,2 баллов, в третьей группе – 36,5±15,1 баллов. Приливы наблюдались в одинаковой степени у всех больных (17,9±7,4 раз в сутки, 19,6±9,2 раз в сутки, 18,2±7,2 раз в сутки соответственно). В целом, необходимо отметить отсутствие достоверных различий клинко-демографических показателей между группами больных.

После лечения во всех группах наблюдалось достоверное уменьшение частоты приливов за сутки, снижение массы тела и ИМТ, а также уменьшение ММИ. Не выявлено различий изучаемых показателей в динамике терапии в зависимости от лечебного комплекса. В первой группе модифицированный менопаузальный индекс после лечения снизился на 66,7 % (12,3±6,3 баллов, $p < 0,05$), в отдаленном периоде наблюдалось дальнейшее его уменьшение (8,1±2,7 баллов, $p < 0,01$). Во второй группе показатели ММИ после лечения оказались ниже исходных значений на 66,7 % (12,3±6,3 баллов, $p < 0,05$), а в отдаленном периоде – на 79,1 % (8,1±2,7 баллов, $p < 0,01$). В третьей группе ММИ после лечения составил 12,6±3,6 баллов, в отдаленном периоде он не превышал 8,9±3,2 баллов ($p < 0,05$).

Исходное содержание фолликулостимулирующего гормона в крови в первой группе больных равнялось 82,2±20,2 МЕ/л, в двух других группах его показатели равнялись 82,1±22,8 МЕ/л и 83,0±18,0 МЕ/л соответственно. Сывороточные уровни эстрадиола и прогестерона были снижены. В динамике наблюдения независимо от выбранной тактики лечения концентрация ФСГ достоверно уменьшилась и была ниже стандартных возрастных нормативов, тогда как значения эстрадиола стабильно увеличивались. Так, в первой группе содержание фолликулостимулирующего гормона через 6 и 12 месяцев терапии уменьшилось на 59,1 % (33,6±3,8 ммоль/л) и 59,8 % (32,6 ±3,3 ммоль/л) соответственно. Во второй

аналогичный временной промежуток достоверно снизились на 57,8 % (34,7±3,1 ммоль/л) и 59,4 % (33,3±2,4 ммоль/л). У женщин, получавших пелоидотерапию, значения ФСГ через 6 и 12 месяцев составили 33,8±3,4 ммоль/л и 32,5±2,9 ммоль/л (снижение на 59,3 % и 61,0 % соответственно).

Сывороточные уровни эстрадиола в случаях назначения препарата «Анжелик» увеличивались на 149,3 % (132,43±13,1 пмоль/л, $p < 0,05$) и на 156 % (136,0±11,0 пмоль/л, $p < 0,001$) в динамике 6 и 12 месяцев наблюдения. Во второй группе больных показатели гормона возрастали на 137,5 % (123,2±7,1 пмоль/л, $p < 0,001$) и 149,8 % (129,6±12,0 пмоль/л, $p < 0,001$) в обеих временных точках. Применение бальнеологических факторов характеризовалось повышением значений эстрадиола на 148,9 % (131,2±10,8 пмоль/л, $p < 0,001$) спустя 24 недели наблюдения и сохранение увеличенных показателей к концу исследования (127,6±10,4 пмоль/л, $p < 0,001$).

Использование заместительной гормональной терапии и пелоидотерапии также благотворно влияло на исходно измененный (гиперхолестеринемия) липидный профиль пациентов. Антиатерогенный эффект был более выражен в случаях применения препарата «Анжелик» или бальнеологических факторов (табл. 1).

Известно, что гормональный дисбаланс, отмеченный у больных с климактерическим синдромом, влечет за собой снижение психологического и физического здоровья. Нами отмечено значительное улучшение качества жизни больных после назначения лечебных комплексов. В первой группе женщин показатели физического (45,9±5,7) и психического здоровья (54,8±12,7) увеличились в конце лечения (49,7±3,8 и 70,2±3,3 соответственно). Применение препарата «Фемостон 1/5» также положительно влияло на величины физического (46,2±5,4 и 47,7±4,2 соответственно) и психического здоровья (53,6±12,7 и 70,3±3,0 соответственно). В третьей группе больных выявлены аналогичные изменения изучаемых параметров.

В отдаленном периоде показатели качества жизни претерпели незначительную динамику. В первой группе пациентов индикатор физического здоровья увеличился до 52,3±3,5, тогда как показатель психического здоровья несколько уменьшился (69,2±3,6). Во второй группе значения физического и психического здоровья после 12 месяцев терапии составили 51,5±4 и 70,5±3,3 соответственно. В случаях бальнеотерапии величины физического и психического здоровья в отдаленном периоде равнялись 52,0±4,5 и 69,4±4,3 соответственно.

Таким образом, заместительная гормональная терапия и грязелечение в комплексе с

внутренним приемом минеральной воды значительно улучшают клиническое состояние и качество жизни женщин с климактерическим синдромом. Позитивное влияние на организм женщин не различается в зависимости от вы-

бранной лечебной тактики, что позволяет использовать пелоидотерапию в качестве альтернативного метода коррекции климактерических расстройств в случаях наличия противопоказаний к заместительной гормональной терапии.

Таблица 1

Изменения показателей липидограммы у больных с климактерическим синдромом в зависимости от получаемого лечебного комплекса

Показатели	Норма	До лечения	После лечения	Отдаленный период	t	p
<i>ХС, ммоль/л</i>						
1 группа	4,5±1,8 ммоль/л	6,58±0,97	5,84±0,33	5,65±0,18	0,94	p>0,05
2 группа		6,59±0,76	6,13±0,42	5,81±0,33	0,94	p>0,05
3 группа		6,55±0,70	5,95±0,41	5,72±0,27	1,11	p>0,05
<i>ХС-ЛПВП, ммоль/л</i>						
1 группа	1,49±0,71 ммоль/л	1,30±0,09	1,47±0,11	1,52±0,1	1,73	p<0,05
2 группа		1,41±0,15	1,55±0,11	1,59±0,1	1,03	p>0,05
3 группа		1,36±0,12	1,91±0,1	1,56±0,1	1,33	p>0,05
<i>ХС-ЛПНП, ммоль/л</i>						
1 группа	4,02±1,69 ммоль/л	4,36±0,36	3,95±0,25	3,62±0,29	1,6	p>0,05
2 группа		4,45±0,52	3,91±0,28	3,68±0,23	1,35	p>0,05
3 группа		4,36±0,41	3,9±0,27	3,64±0,22	1,55	p>0,05
<i>ТГ, ммоль/л</i>						
1 группа	1,3±0,75 ммоль/л	2,1±0,32	1,7±0,16	1,48±0,2	1,72	p<0,05
2 группа		1,96±0,22	1,68±0,21	1,7±0,14	1,0	p>0,05
3 группа		2,02±0,3	1,71±0,2	1,6±0,21	1,15	p>0,05
<i>Индекс атерогенности, ед.</i>						
1 группа	2,6 ±0,8	3,90±0,40	2,96±0,27	2,7±0,27	2,49	p<0,01
2 группа		3,71±0,57	2,95±0,37	2,69±0,34	1,54	p>0,05
3 группа		3,76±0,41	2,32±0,31	2,67±0,27	2,22	p<0,05

Примечание. Жирным выделены показатели достоверных изменений; t – t-критерий Стьюдента в сравнении показателей до лечения и в отдаленном периоде; p – достоверность различий между показателями до лечения и в отдаленном периоде.

Выводы

1. У больных климактерическим синдромом легкой и средней тяжести наблюдаются нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, гормональный дисбаланс, проявляющийся незначительным повышением уровней ФСГ и уменьшением показателей эстрадиола и прогестерона, что сочетается с нарушениями психического и физического здоровья.
2. Заместительная гормональная терапия и

пелоидотерапия в комбинации с внутренним приемом минеральной воды сопоставимо способствуют нормализации гормонального статуса, улучшению липидного обмена и качества жизни.

3. В случаях наличия противопоказаний к назначению заместительной гормональной терапии природные бальнеологические факторы могут быть альтернативным методом лечения климактерического синдрома.

Литература

1. Андреева, И.Н. Лечебное применение грязи: учебное пособие / И.Н. Андреева, О.В. Степанова, Л.А. Поспеева, С.А. Тимошин // Физиотер. бальнеол. реабил. – 2004. – №5. – С. 46-52.
2. Вихляева, Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
3. Евсеева, М.М. Интерференционные токи, иодобромные ванны и пелоиды в интенсивной терапии хронического воспаления органов малого таза / М.М. Евсеева, Л.К. Дзеранова, О.В. Цветаева // Материалы 8-го Всероссийского форума «Мать и дитя». – Москва, 2006. – С. 381.
4. Овсиенко, А.Б. Природные и преформированные физические факторы в терапии климактерического синдрома, генитального эндометриоза и крауроза вульвы в пери- и постменопаузе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / А.Б. Овсиенко. – Пятигорск, 2004. – 40 с.
5. van de Weijer, P.H. Risks of hormone therapy in the 50–59 year age group / P.H. van de Weijer // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 60. – P. 59-64.
6. Clemons, M. Estrogen and the risk of breast cancer / M. Clemons, P. Goss // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 276-285.
7. Gelle, S.E. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause / S.E. Gelle, L. Studee // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 55, Suppl. 1. – S.3-S.13.
8. Heinemann, K. Prevalence and opinions of hormone therapy prior to the Women's Health Initiative: a multinational survey on four continents / K. Heinemann, K. Riibig, A. Sixothmann [et al.] // *Womens. Health*. – 2008. – Vol. 17. – P. 151-166.
9. Genazzani, A.R. Controversial issues in climacteric medicine. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy / A.R. Genazzani // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 263-271.
10. Kugaya, A. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women / A. Kugaya, C.N. Epperson, S. Zoghbi [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (8). – P. 1522-1524.

**КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ
В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Е. С. КАЛЬЧЕНКО

Ставропольская государственная
медицинская академия

Целью исследования явилось изучение благотворного влияния бальнеологических факторов в сравнении с заместительной гормональной терапией на качество жизни больных с эстрогендефицитными состояниями при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести.

Обследовано 95 женщин в пери- и постменопаузе, страдающих климактерическим синдромом легкой и средней тяжести и получавших заместительную гормональную терапию или грязелечение в сочетании с внутренним приемом минеральной воды. Выявлен стойкий положительный эффект терапии на гормональный, липидный обмен и качество жизни пациентов независимо от вида лечебного комплекса.

Таким образом, применение бальнеологических факторов может быть альтернативным методом коррекции климактерического синдрома в случаях наличия противопоказаний к заместительной гормональной терапии, а также на этапе санаторно-курортной реабилитации больных.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, пелоидотерапия, климактерический синдром.

**SPA FACTORS IN THE TREATMENT
OF MENOPAUSAL SYNDROME**

H. H. KALCHENKO

Stavropol State Medical Academy

The aim of the study was to investigate the beneficial effects of balneological factors in comparison with substitutive hormonotherapy on life quality of patients with estrogendeficit states at the menopausal syndrome of mild and moderate severity.

95 women in the peri- and postmenopausal period suffering from menopausal syndrome of mild and moderate severity who received substitutive hormonotherapy or mud therapy in combination with an internal intake of mineral water were investigated. A persistent positive therapy effect on hormonal and lipid metabolism and patients quality of life regardless of the medical complex type was revealed.

Thus, the application of balneological factors may be an alternative method of correcting the menopausal syndrome in cases of the presence of contraindications to substitutive hormonotherapy, as well as on the stage of sanatorium-and-spa rehabilitation of patients.

Key words: substitutive hormonotherapy, pelotherapy, menopausal syndrome.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Г. Д. Джикаев

Ставропольская государственная медицинская академия

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – классическое аутоиммунное органоспецифическое заболевание щитовидной железы с образованием аутоантител. К его основным морфологическим проявлениям относятся лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы, В-клеточная гиперплазия и постепенная деструкция тиреоидного эпителия с фиброзом стромы [2]. На сегодняшний день аутоиммунный тиреоидит является одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы, причем за последние 20 лет отмечается увеличение его частоты [3]. Возрастает также доля оперативных вмешательств с последующим гистологическим исследованием по поводу данной патологии. С учетом сложной дифференциальной диагностики АИТ от опухолевых и неопухолевых (зоб, тиреоидит) заболеваний качественное морфологическое исследование щитовидной железы имеет определяющее значение для дальнейшей тактики ведения больного [5].

Несмотря на то, что прошло 100 лет со дня первого описания аутоиммунного тиреоидита Н. Hashimoto, его морфологическая диагностика на современном этапе представляет некоторые трудности [1]. Отсутствуют четкие гистологические критерии заболевания, а также не разработаны критерии активности АИТ [4].

Цель исследования: определение морфологических критериев активности аутоиммунного тиреоидита по данным гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследования щитовидной железы.

Материал и методы исследования. Проанализированы истории болезни и операционный материал 72 пациентов с гистологически верифицированным АИТ, прооперированных в городских больницах г. Ставрополя в период с 2009 по 2011 годы.

В подавляющем большинстве случаев заболевание встречалось у женщин – 70 больных

(97,2 %) в возрасте от 41 до 70 лет. В 25 случаях (35 %) наблюдалась узловая форма аутоиммунного тиреоидита, у 47 обследованных (65 %) определялся диффузный воспалительный процесс в щитовидной железе.

Для гистологического и гистохимического исследования материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для общих обзорных целей, по ванн Гизону, по Маллори в модификации Гейденгайна. Использовали гистохимические методы (PAS-реакцию) с целью выявления состояния коллоида. Результаты выраженности того или иного признака оценивались полуколичественным методом, предложенным О.К. Хмельницким, по следующим критериям: 0 – отсутствует, (+) – слабая степень, (++) – умеренная степень, (+++) – выраженная реакция.

Также проводили иммуногистохимические окраски всех срезов с использованием антител к тиреоглобулину (ТГ). Для этого приготавливали парафиновые срезы толщиной 5 мкм, наклеивали на стекла, обработанные яичным альбумином. Затем срезы высушивали не менее суток при температуре 37°C, подвергали депарафинизации и обезвоживанию, демаскировке антигенов (нагреванием на водяной бане до 95–99°C) и непосредственно окрашиванию антителами. Для интерпретации результатов учитывали локализацию иммунореактантов и интенсивность их окрашивания, которую оценивали полуколичественным методом по следующим критериям: 0 – отсутствует, (+) – слабая реакция, (++) – умеренная реакция, (+++) – выраженная реакция.

Результаты исследования. Оценка патологических изменений велась по четырем основным нарушениям, характерным для аутоиммунного тиреоидита: 1) В-клеточная метаплазия, 2) лимфоплазмоцитарная инфильтрация, 3) фиброз стромы, 4) деструкция тиреоидного эпителия.

При микроскопическом исследовании щитовидных желез во всех случаях выявлялась незначительная и умеренная В-клеточная метаплазия. В-клетки с центрально расположенным гиперхромным ядром были в 2–3 раза крупнее клеток фолликулярного эпителия. Они располагались как в составе фолликулов, иногда полностью замещая фолликулярный

Джикаев Григорий Давидович,
ассистент кафедры патологической анатомии
с курсом судебной медицины
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)713467, 89187755332,
e-mail: doctor-gija@mail.ru

эпителий, так и вне них. Причем В-клеточная метаплазия была более выражена вблизи участков интенсивной лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

Во всех случаях отмечалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация, которая колебалась от незначительной до выраженной. Ее интенсивность была в равной степени выражена в строме и паренхиме щитовидной железы. Согласно классификации М.А. Пальцева наблюдались лимфатические фолликулы с различной степенью созревания, скопления лимфоцитов с образованием узелков без четких границ и без центров размножения. Также встречались фолликулы с небольшими нечетко отграниченными центрами размножения, содержащими лимфобласты, и крупные фолликулы с четкими границами, центры размножения которых содержали большое количество лимфобластов [4].

Фиброз стромы был выражен в разной степени: у 34 больных (47 %) отмечался незначительный фиброз, в остальных случаях регистрировались умеренные и выраженные фибротические изменения железы. Разрастание соединительнотканых структур наблюдалось как между фолликулами, так и в межфолликулярной строме. Также были выявлены участки очагового фиброза. Одновременно с фиброзом прослеживалась деструкция тиреоидного эпителия в виде деформации, разрушения и атрофии фолликулов, разволокнения и разрушения базальных мембран, участков пролиферации тиреоидного эпителия, а также слабого окрашивания коллоида при PAS-реакции. Необходимо отметить, что все случаи выраженного склероза сочетались со значительной деструкцией тиреоидного эпителия. При отсутствии фибротических изменений железы эпителиальная деструкция была слабой или не наблюдалась вовсе.

Результаты иммуногистохимического исследования, проведенного у всех пациентов, показали неодинаковую экспрессию ТГ, колебавшуюся от слабой до выраженной. Она проявлялась в виде коричневого окрашивания тиреоцитов различных оттенков.

При полуколичественной оценке вышеуказанных признаков выявлена прямая взаимосвязь степени лимфоплазмоцитарной инфильтрации с фиброзом стромы и деструкцией тиреоидного эпителия и обратная зависимость

с выраженностью В-клеточной метаплазии. Тяжелый фиброз стромы всегда сочетался с интенсивной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и значительной деструкцией тиреоидного эпителия, тогда как В-клеточная метаплазия носила незначительный характер. Наоборот, при умеренной В-клеточной метаплазии отмечалась умеренная или незначительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с отсутствием фиброза и отсутствием или незначительной деструкцией тиреоидного эпителия. С другой стороны, взаимоотношения выраженности экспрессии ТГ со степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации носили обратный характер: в препаратах со значительной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией определялась слабая экспрессия.

Заключение

Анализ морфологических признаков аутоиммунного тиреоидита (В-клеточной метаплазии, лимфоплазмоцитарной инфильтрации, фиброза стромы и деструкции тиреоидного эпителия) позволяет выделить три стадии активности аутоиммунного тиреоидита:

I стадия характеризуется умеренной В-клеточной метаплазией, лимфоплазмоцитарной инфильтрацией в виде лимфоцитарных фолликулов без четких границ и центров размножения, а также слабым фиброзом стромы и минимальной деструкцией тиреоидного эпителия. Во всех фолликулах коллоид воспринимает краситель при PAS-реакции, а тиреоглобулин экспрессируется в достаточной степени.

II стадия включает В-клеточную метаплазию, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, представленную фолликулами с центрами размножения и небольшим количеством лимфобластов, незначительный или умеренный фиброз стромы с деструкцией тиреоидного эпителия и очагами его пролиферации. Краситель при PAS реакции воспринимается слабо в половине фолликулов, а экспрессия ТГ преимущественно носит незначительный характер.

III стадия представлена значительной деструкцией тиреоидного эпителия, В-клеток, тяжелым фиброзом стромы и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, включающей крупные фолликулы с четко ограниченным центром размножения и большим количеством лимфобластов. Окраска большинства фолликулов при PAS-реакции и экспрессия ТГ выражены слабо.

Литература

1. Амирова, Н.М. Морфофункциональная характеристика клеточных и тканевых компонентов щитовидной железы при ее патологии / Н.М. Амирова, Н.В. Богомолова, С.А. Степанов [и др.] // Архив патол. – 2000. – № 5. – С. 24–29.
2. Бомаш, Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.Ю. Бомаш. – М., 1981. – 175 с.
3. Мельниченко, Г.А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование / Г.А. Мельниченко,

- В.В. Фадеев // Клин. эндокринолог. – 2004. – №5. – С. 3-7.
4. Пальцев, М.А. Сравнительное изучение тиреоидита Хашимото и «очагового тиреоидита» / В.Б. Золотаревский, О.В. Вет-

шев, Г.И. Габайдзе [и др.] // Архив патол. – 1999. – №5. – С. 46-51.

5. Хмельницкий, О.К. Тиреоидиты Хашимото и де Кервена / О.К. Хмельницкий, Н.А. Елисева // Архив патол. – 2003. – №6. – С. 44-48.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Г. Д. ДЖИКАЕВ

Ставропольская государственная медицинская академия

MORPHOLOGICAL CRITERIA OF THE AUTOIMMUNE THYROIDITIS ACTIVITY

G. D. DZHIKAEV

Stavropol State Medical Academy

Цель исследования: определение морфологических критериев активности аутоиммунного тиреоидита по данным гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследования щитовидной железы.

Проанализированы истории болезни и операционный материал 72 пациентов с гистологически верифицированным аутоиммунным тиреоидитом.

Проведенное гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование щитовидной железы позволило определить стадии активности аутоиммунного тиреоидита в зависимости от степени В-клеточной метаплазии, выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации, фиброза стромы и деструкции тиреоидного эпителия.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, щитовидная железа, лимфоидная инфильтрация, диагностика, фиброз.

Objective: to define the morphological criteria of the activity of autoimmune thyroiditis according to the histological, histochemical and immunohistochemical study of thyroid gland.

Medical history and operational material of 72 patients with histologically verified autoimmune thyroiditis were analyzed.

Histological, histochemical and immunohistochemical study of thyroid gland has allowed to determine the activity stages of autoimmune thyroiditis, depending on the degree of B-cell metaplasia, severity of lymphoplasmacytic infiltration, fibrosis of the stroma and the destruction of the thyroid epithelium.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid gland, lymphoid infiltration, diagnosis, fibrosis.

© А. А. Царукян, 2012
УДК 615.015.4 (470.063)

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО «МЕДЛЕННЫМ» АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ ГЕНА СУР2С9 У ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

А. А. Царукян

Ставропольская государственная медицинская академия

Повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии заболеваний остается главной задачей и проблемой клинической медицины. В этом направлении можно выделить одно из основных звеньев

Царукян Анна Акоповна,
ассистент кафедры клинической фармакологии
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)713466, 89054901856,
e-mail: a-tsarukyan@mail.ru

успешного лечения – заблаговременное определение индивидуальных различий в результатах терапии пациентов. Поиск надежных способов прогнозирования фармакологического эффекта препаратов является чрезвычайно актуальным для клинической практики, так как помогает повысить эффективность проводимой терапии и избежать развития нежелательных лекарственных реакций, что лежит в основе персонализированной медицины [2].

Наиболее существенные успехи достигнуты в изучении клинического значения полиморфизма генов, контролирующих функцию ферментов метаболизма ксенобиотиков. В настоящее время достоверно известно, что одним из важных факторов, определяющих фармакологический ответ организма на воздействие большинства лекарственных средств (ЛС), являются генетические особенности конкретного пациента. Они представляют собой полиморфизмы генов, контролирующих синтез белков, ответственных за биотрансформацию ЛС и синтез молекул – мишеней, а также осуществляющих регуляцию этих структур. Важно отметить, что полиморфизм генов может иметь межпопуляционные и межэтнические различия. При этом исследование этнической вариативности процессов биотрансформации ЛС (распространенность аллелей) имеет перспективы для внедрения клинико-фармакогенетических исследований в той или иной популяции.

Известно более 200 вариантов аллелей цитохромов, участвующих в метаболизме лекарств [1]. Генетический полиморфизм установлен для изоферментов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19), имеющих ведущее значение в биотрансформации ряда широко применяемых ЛС. Одной из наиболее важных и хорошо изученных изоформ цитохрома P450 является CYP2C9, обеспечивающая метаболизм почти 16 % ЛС, в том числе антикоагулянтов непрямого действия, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов рецепторов ангиотензина, пероральных гипогликемических ЛС [2].

Из четырех возможных комбинаций аллельных вариантов гена CYP2C9 у европейцев обнаружены три. Они получили обозначения CYP2C9*1 (Arg144-Ile359) – так называемый «дикий тип», CYP2C9*2 (Cys144-Ile359) и CYP2C9*3 (Arg144-Leu359). Причем активность CYP2C9 у носителей аллельного варианта CYP2C9*2 составляет 18 % от нормальной, а у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 – только 5 %.

Целью работы явилось изучение распространенности «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у представителей трех этнических групп Ставропольского края: славян, армян и карачаевцев с перспективой оптимизации фармакотерапии лекарственными препаратами-субстратами данного изофермента.

Материал и методы. В исследование включено 105 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 55 лет – по 35 человек в каждой этнической группе. Аллельные варианты гена выявляли методом ПЦР-ПДРФ (полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). Материалом для выделения ДНК была кровь.

Определялась частота двух наиболее значимых аллельных вариантов гена CYP2C9, характерных для европейцев: нуклеотидной замены в третьем экзоне цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 416 (C416T), соответствующий аминокислотному полиморфизму (аргинин или цистеин) в положении 144 (Arg144Cys), и нуклеотидной замены в седьмом экзоне цитозинового нуклеотида на адениновый в положении 1061 (C1061A), соответствующий аминокислотному полиморфизму (изолейцин или лейцин) в положении 359 (Ile359Leu).

Результаты и обсуждение. Наибольшее количество носителей медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выявлено у представителей армянской этнической группы – 15 исследуемых, что составило 42,9 %. У славян и карачаевцев аналогичные мутации встречались у 11 (31,4 %) и 9 человек (25,7 %) соответственно (табл. 1).

Учитывая тот факт, что у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 активность CYP2C9 снижена в максимальной степени, было интересно оценить распределение данного гена внутри исследуемых групп. Оказалось, что наибольшее количество носителей «медленных» аллелей CYP2C9*3 было выявлено у представителей армян (22,9 %) и карачаевцев (20,0 %). Среди славян аналогичный аллельный вариант обнаруживался только в 8,6 % случаев (3 обследованных). При оценке носительства CYP2C9*2 преобладали лица славянского этноса – 23 %, тогда как среди армян их было 20 %, а у карачаевцев лишь 5,7 %.

Таблица 1

Распространенность «медленных» аллельных вариантов в этнических группах

Исследуемые группы	CYP2C9*2 (Arg144Cys)	CYP2C9*3 (Ile359Leu)
Славяне	8 (22,9 %)	3 (8,6 %)
Армяне	7 (20,0 %)	8 (22,9 %)
Карачаевцы	2 (5,7 %)	7 (20,0 %)

В большинстве клинических исследований продемонстрировано, что при применении не-прямых антикоагулянтов у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 риск кровотечений возрастает в 2-3 раза, а риск чрезмерной гипокоагуляции (МНО>4) увеличивается в 3-4 раза [2, 3]. При этом из двух «медленных» аллельных вариантов на манифестацию геморрагического синдрома оказывает влияние носительство только CYP2C9*3 [2].

Заключение. Сравнительно частое носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 у представителей этнической группы армян, сопряженное с более высокими концентрациями препаратов, являющихся субстратами этого фермента,

и развитием нежелательных эффектов, обуславливает применение меньших доз лекарственных средств по сравнению с группой славян и карачаевцев. Высокая встречаемость аллельного варианта CYP2C9*3 у армян и карачаевцев может быть прогнозирующим фактором увеличенного риска кровотечений при приеме варфарина. При-

менение методов фармакогенетического тестирования по клинически значимым аллелям генов дает возможность установить причины различий фармакологического ответа у представителей различных этнических групп, что позволит реализовать персонализированный подход к выбору режимов лекарственной терапии.

Литература

1. Вальдман, Е.А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики / Е.А. Вальдман // Ремедиум – 2008. – №3. – С. 6 – 9.
2. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 304 с.
3. Сироткина, О.В. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №6. – С. 24 – 31.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО «МЕДЛЕННЫМ» АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ ГЕНА CYP2C9 У ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

А. А. ЦАРУКЯН

Ставропольская государственная медицинская академия

THE RESULTS EVALUATION OF GENETIC TYPING ALONG THE «SLOW» ALLELIC VARIANTS OF CYP2C9 GENE AMONG RESIDENTS OF THE STAVROPOL REGION

A. A. TSARUKYAN

Stavropol State Medical Academy

У 105 представителей трех этнических групп Ставропольского края: славян, армян и карачаевцев изучена распространенность «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9*2 и CYP2C9*3 с перспективой оптимизации фармакотерапии лекарственными препаратами-субстратами данного изофермента.

Установлено преобладание носителей медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у представителей армянской этнической группы (42,9 %), что обуславливает применение меньших доз лекарственных средств, являющихся субстратами этого фермента. Наибольшее количество носителей гена CYP2C9*3 было выявлено у представителей армян (22,9 %) и карачаевцев (20,0 %), что может быть прогнозирующим фактором увеличенного риска кровотечений при приеме варфарина.

Применение методов фармакогенетического тестирования по клинически значимым аллелям генов дает возможность установить причины различий фармакологического ответа у представителей различных этнических групп, что позволит реализовать персонализированный подход к выбору режимов лекарственной терапии.

Ключевые слова: «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9, фармакогенетическое тестирование, этнические группы Ставропольского края.

The prevalence of the «slow» allelic variants of the gene CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 with a view to optimizing the pharmacotherapy by drug-substrates of the given isoenzyme was studied at 105 representatives of three ethnic groups of the Stavropol region: the Slavs, Armenians, and Karachai.

The prevalence of the carriers of the slow alleles of CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 is established at the representatives of Armenian ethnic group (42.9 %), which makes use of smaller doses of drugs that are substrates of this enzyme. The greatest number of carriers of the gene CYP2C9 * 3 were found among the representatives of the Armenians (22.9 %) and Karachai (20.0 %), which may be predictive factor of increased bleeding risk while taking warfarin.

The application of pharmacogenetic testing for clinically significant alleles of genes makes it possible to establish the reasons of differences of pharmacological response in different ethnic groups that allow implementing of personalized approach to the choice of drug therapy modes.

Key words: slow allelic variants of CYP2C9 gene, pharmacogenetic testing, ethnic groups of the Stavropol region.

COMPARATIVE STUDY OF IMPACT OF NEONATAL HEPATITIS ON INFANT MORTALITY RATE BETWEEN RUSSIAN AND INDIAN BABIES

Rahul Mathur¹, Gouri Mathur¹, Raman Mathur²,
N. A. Fedko¹, V. A. Bondarenko¹, E. V. Popova¹

¹ Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia

² Jhalawar Medical College, Rajasthan, India

Neonatal hepatitis (NNH) is a serious disease which causes inflammation of the liver that occurs only in early infancy, usually between one and two months after birth. About 20 percent of the infants with neonatal hepatitis are infected by a virus that caused the inflammation before birth by their mother or shortly after birth [1, 2]. These include cytomegalovirus, rubella (measles), and hepatitis A, B or C viruses. In the remaining 80 percent of the cases no specific virus can be identified as the cause. It is very much clear that, it is not one

disease, therefore it is very much important to know about the prevalence of aetiological factors upon prognosis.

Perinatal transmission of the hepatitis B virus (HBV) from mother to infant at birth is very efficient. Approximately 100,000 new hepatitis B cases are diagnosed in the U.S. each year [5]. In India, overall HBsAg positivity in children below five years was 2.25 %. There was no statistically significant difference in HBsAg positivity in the different groups by chi square test. HBsAg positivity in mothers was 17 (4.25 %). However, only in 3 cases, (one each in 12–24, 36–48 and 48–60 months age groups) the pair of mother and child were both positive for HBsAg. Serological evidence of HBV infection was present in 5/17 (29.4 %) offspring's of HBsAg positive mothers. There was no statistically significant difference in the anti HBs positivity in the different age groups in children below five years. Females had slightly higher anti HBs prevalence (25.8 %) against their male counterparts (22.1 %) but the difference was not statistically significant [2, 7, 9].

In Russia, during the 1990s, the infant mortality rate peaked at 19.9 in 1993 and declined continuously through 1998. Infant mortality rose slightly in 1999, to 16.9 but fell substantially in 2000, to 15.3 [11]. However, infant mortality remains seriously understated because of the Russian practice of not reporting infant's deaths during the first week of life for very preterm or low birth weight infants. In 1993–2000 decline was roughly the same for the neonatal and post neonatal mortality: Both rates declined by about 23 percent over the interval. Official infant mortality rates are not calculated according to the international formula [9, 11].

Aim is to present facts gathered from 8 years retrospective and 1¹/₂ years prospective study with neonatal liver diseases born in India & Russia, showing its hindrance in infant mortality rate which shows socio-economic status of the country.

Material and Methods. Records are being seemed from 1 April 2001 to 1 April 2009 (8 years retrospective) and then 1 April 2009 to 1 October 2010 (1¹/₂ years prospective).

Indian patients were described by group A & russian patients were described by group B. A very broad definition of neonatal hepatitis was used,

Матхур Рахул,
студент факультета иностранных студентов
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89187791409,
e-mail: dr.rahulmathur@yahoo.com

Матхур Гоури,
студент факультета иностранных студентов
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89187587170,
e-mail: mine-jahan@yahoo.com

Матхур Раман,
студент Jhalawar Медицинский колледж,
Раджастан, Индия,
тел. 918890014684,
e-mail: Ramanmathur09@gmail.com

Федько Наталья Александровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии лечебного
и стоматологического факультетов
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)358188, 89283007373
e-mail: fedko_natalya@mail.ru

Бондаренко Валентина Александровна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
педиатрии лечебного и стоматологического
факультетов Ставропольской
государственной медицинской академии,
тел.: (8652)358188, 89034168558,
e-mail: bvash@mail.ru

Попова Елена Викторовна,
кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры педиатрии лечебного
и стоматологического факультетов
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел.: (8652)358188, 89188646141

based on microscopical changes in the liver in 30 patients (group A) and 28 patients (group B); 20 patients (group A) and 22 patients (group B) were included without biopsy support for the diagnosis.

So we conclude that in case of Indian babies, 60 % are selected as they have microscopical changes in liver; 40 % are included without biopsy support as seen in figure 1. And in case of Russian babies, 44 % are selected as they have microscopical changes in liver; 56 % are included without biopsy support as seen in fig 1.

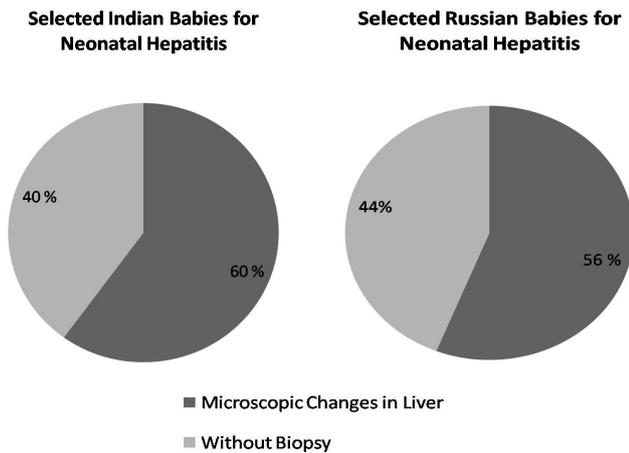


Fig. 1. Selection based on Microscopic Change in Indian (Group A) and Russian (Group B) Babies

In both the groups, babies whose symptoms could not be recognised before 4 weeks of age were excluded (so 5 babies in both the groups were excluded).

IHBA (Intra Hepatic Biliary Atresia) can be distinguished from NNH only by clinical and pathological course. So the outcome is being compared with NNH in table 1, IHBA cases have been included when looking at the effects of surgery upon prognosis. So in group A 50 cases of NNH and 5 cases of IHBA and in group B 50 cases of NNH and 6 cases of IHBA are included.

Follow up was done as a part of clinical care, as half of babies were treated by Indian and Russian paediatricians, so were reviewed at longer intervals. Then in both the countries, in which babies whose early biopsies showed fibrosis or severe damage and the babies having persisting clinical abnormalities, further biopsies were performed. Almost all babies were followed to 2010 or to earlier death. Necropsy was performed in all who died.

Children are categorised as those biopsies had never shown significant fibrosis were classified as «clinically normal», if growth and development were within normal limits and if there were no clinical or biochemical abnormalities. Babies who were healthy but less than 2 years were regarded as «too young to assess» the prognosis. All other were rebiopsied and classified according to biopsy.

It is to be noticed that from total patients from each countries were 50 babies. While from India,

18 babies are recovered from neonatal hepatitis; and from Russia, about 19 babies are recovered from neonatal hepatitis as seen in fig. 2.

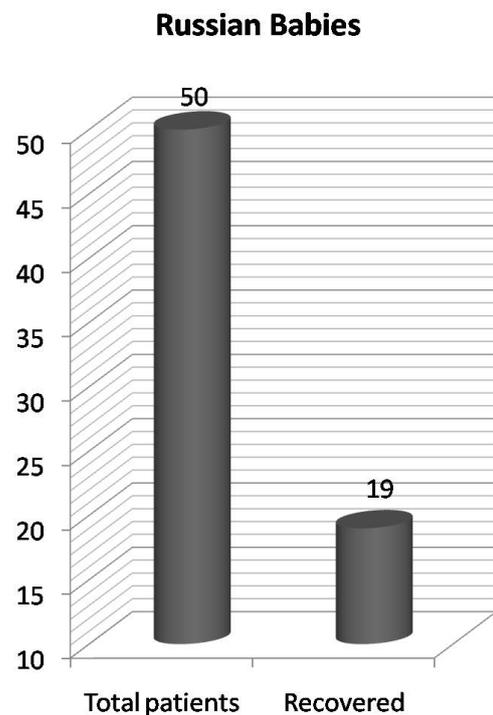
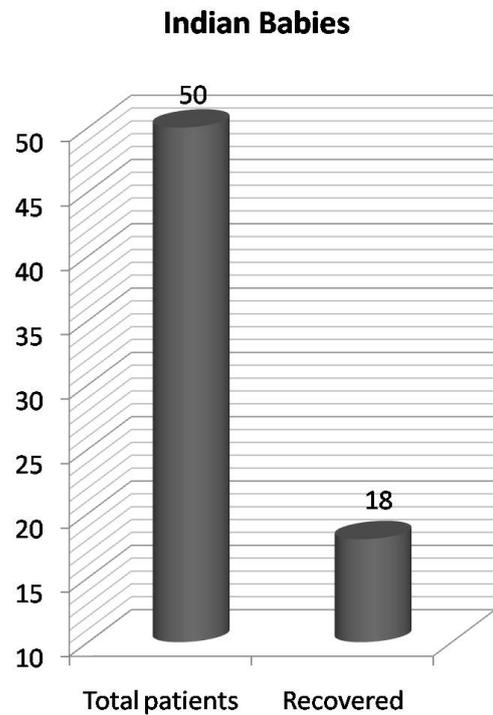


Fig. 2. Graphs showing the number of patients in both countries, who are recovered from neonatal hepatitis

The Term «Obstructive» is used to describe babies whose stools remained clinically acholic for more than 4 weeks. «Partial Obstructive» indicates passage of stools, which were pale but not acholic or passage of acholic stools for a shorter period of

time. Babies whose stools were always normal in colour are described as having «non obstructive» jaundice.

Results are being illustrated by using the software Statistica 6.0 ($p < 0.002$).

Results and Discussion. The outcome of whole group of patients with NNH and IHBA is shown in table 1.

Table 1
Outcomes of Babies with IHBA and with NNH (Classified by both Countries Data)

OUTCOME	Group A (Indian Babies)		Group B (Russian Babies)	
	NNH	IHBA	NNH	IHBA
RECOVERED				
Biopsy Proven	2	2 *	4	3 *
Clinical Evidence	14	0	12	0
PERSISTING DISEASE				
Fibrosis	10	1	11	1
Cirrhosis	4	0	5	0
DEATH				
Before 3 months	10	1	9	0
After 3 months	5	0	5	1
Lost to follow up	2	0	3	1
Too young to assess	3	1	1	0
TOTAL	50	5	50	6

* Biopsies in these children show small portal tracts with no bile ducts and no significant fibrosis.

It is immediately apparent that NNH is a serious disease with high mortality. With reference to fig. 3, in group A (India) it shows 30 % mortality due to NNH + patients with persisting diseases may eventually die of their disease, bringing the final mortality as approx to 40 %. And for group B (Russia) mortality is 28 % due to NNH, which again may increase to 38 % because of severe persisting diseases like cirrhosis and fibrosis, which can be clearly seen in fig 3.

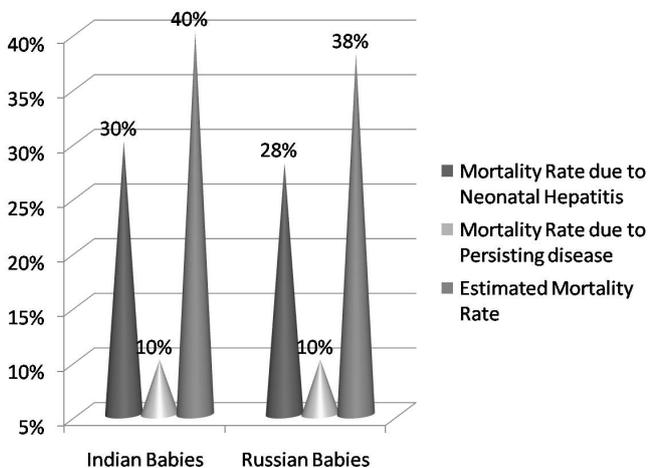


Fig 3. Comparative results of estimated contribution of neonatal hepatitis in Infant Mortality Rate of Indian babies and Russian babies

With reference to table 1, in the case of persisting diseases number of cases are 11 (fibrosis) and 4 (cirrhosis) in group A & 12 (fibrosis) and 5 (cirrhosis) in group B. Death of babies varies in different age groups like 11 babies' deaths before 3 months & 5 babies' deaths after 3 months in group A. In group B, 9 babies' deaths before 3 months & 6 babies' deaths after 3 months.

During our research, we lost to follow up 2 babies and 4 babies in group A and group B respectively. 4 babies were rejected from our research in case of group A, because they are too young to assess; and only 1 baby is rejected in group B due to the same reason.

From this research, we concluded that large group of patients in whom no aetiological factor was identified contributed heavily to the mortality. Deaths after 3 months of age were confined to two-third of early deaths in both countries. Russia and India has approximately the same level of prognosis and mortality rate. Remaining early deaths were caused by identified acute viral infection.

Conclusion. By seeing the data in both countries, we concluded that neonatal hepatitis carries a very serious prognosis. Ascertainment is much more difficult to assess in those babies with NNH who have minimal jaundice or no jaundice. The obstructive jaundice is more severe and persistent in NNH than in hepatitis in older patients.

Acknowledgement. This research project would not have been possible without the support of many people. The author wishes to express his gratitude to supervisor Dr. Arun Kumar Mathur who was abundantly helpful and offered invaluable assistance, support and guidance; we wish to express our sincere gratitude to the member of the supervisory committee, Prof. P.V. Koroy, without his knowledge and assistance this research paper would not have been published.

We are very thankful to the Dean of the Foreign Students' Faculty Assoc. Prof. S.V. Znamenskaya. Her willingness to motivate us contributed tremendously to our project.

Bibliography

1. World health organization. Hepatitis B fact sheet. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Neonatal hepatitis. – [http://en.wikipedia.org/wiki/Neonatal hepatitis](http://en.wikipedia.org/wiki/Neonatal_hepatitis)
3. Robotin, M.C. Hepatitis B prevention and control: lessons from the East and the West / M.C. Robotin // World J. Hepatol. – 2011. – Vol. 3 (2). – P. 31-37.
4. Alavian, S.M. Implementing strategies for hepatitis B vaccination / S.M. Alavian, F. Fallahian, K.B. Lankarani // Saudi J. Kidney. Dis. Transpl. – 2010. – Vol. 21 (1). – P. 10-22.
5. Minnesota Department of Health. – <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/hepb/perinatal/index.html>
6. Poddar, U. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in

- a developing country / U. Poddar, B.R. Thapa, A. Das [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2009. – Vol. 98 (8). – P. 1260-1264.
7. Chakravarti, A. A study on the perinatal transmission of the hepatitis B virus. A. Chakravarti, D. Rawat, M. Jain // *Indian. J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 128-130.
 8. Ruebner, B.H. The pathology of neonatal hepatitis and biliary atresia with particular reference to hemopoiesis and hemosiderin deposition / B.H. Ruebner, K. Miyai // *Annals New York Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 111 (1). – P. 375-391.
 9. Vital and Health Statistics of Russian Federation and United States, Series 5, Number 11, June 2003.– http://missinglink.ucsf.edu/lm/russia_guide/Russia_Stats.pdf
 10. Lewis, E. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration / E. Lewis, H.R. Shinefield, B.A. Woodruff [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001.- Vol. 20, (11). – P. 1049-1054.
 11. Shakhgil'dian, I.V. Study results and the unresolved problems in the epidemiology and prevention of parenteral viral hepatitis in Russia / I.V. Shakhgil'dian, G.G. Onishchenko, P.A. Khukhlovich [et al.] // *Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 26-32.
 12. Danks, D.M. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia / D.M. Danks, P.E. Campbell, I. Jack [et al.] // *Arch. Dis. Childhood.* – 1977. – Vol. 52. – P. 360-367.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА
НА УРОВЕНЬ ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ
У РОССИЙСКИХ
И ИНДИЙСКИХ МЛАДЕНЦЕВ**

РАХУЛ МАТХУР¹, ГОУРИ МАТХУР¹,
РАМАН МАТХУР².

Н. А. ФЕДЬКО¹, В. А. БОНДАРЕНКО¹,
Е. В. ПОПОВА¹

¹Ставропольская государственная
медицинская академия

²Jhalawar Медицинский колледж,
Раджастан, Индия

Неонатальный гепатит – серьезное заболевание с высокой смертностью, причиной которого являются цитомегаловирус, вирус краснухи, гепатитов А, В и С.

Целью работы явилось изучение распространенности неонатальной патологии печени у российских и индийских младенцев на основе 8-летнего ретроспективного и 1,5-летнего проспективного исследования.

50 младенцев с неонатальным гепатитом, подтвержденным гистологически или на основе клинических данных, было изучено в обеих странах в течение 9½ лет.

Смертность вследствие неонатального гепатита у индийских (группа А) и российских пациентов (группа В) составила 40 % и 38 % соответственно. Случаи летальных исходов спустя 3 месяца после рождения были ограничены двумя третями ранних смертей в обеих странах. В России и Индии определялся приблизительно одинаковый уровень прогноза и смертности.

Согласно полученным данным, развитие неонатального гепатита играет важную роль в увеличении детской смертности и утяжелении прогноза в обеих странах.

Ключевые слова: неонатальный гепатит, цитомегаловирус.

**COMPARATIVE STUDY OF IMPACT
OF NEONATAL HEPATITIS
ON INFANT MORTALITY
RATE BETWEEN RUSSIAN
AND INDIAN BABIES**

RAHUL MATHUR¹, GOURI MATHUR¹,
RAMAN MATHUR².

N. A. FEDKO¹, V. A. BONDARENKO¹,
E. V. POPOVA¹

¹Stavropol State Medical Academy,
Stavropol, Russia

²Jhalawar Medical College, Rajasthan,
India

Neonatal hepatitis is a serious disease with high mortality as it may includes cytomegalovirus, rubella, and hepatitis A, B or C viruses.

Aim of investigation is to present facts gathered from 8 years retrospective and 1 years prospective study with neonatal liver diseases in Indian & Russia babies.

50 babies with neonatal hepatitis were studied in both countries and followed for up to 9 years. A very broad definition of neonatal hepatitis was used, based on microscopical changes in the liver and without biopsy support.

Group A (Indian patients) and group B (Russian patients) shows final mortality rate as approximate 40 % and 38 % respectively due to neonatal hepatitis with patients with persisting diseases. Deaths after 3 months of age were confined to two-third of early deaths in both countries. Russia and India has approximately same level of prognosis and mortality rate.

By seeing the data in both countries, we conclude that neonatal hepatitis carries a very serious prognosis and plays an important role in increasing infant mortality rate in both countries.

Key words: neonatal hepatitis, cytomegalovirus.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

О. С. Овчинникова

Ставропольская государственная медицинская академия

Несмотря на наличие сформировавшихся классических подходов к профилактике, диагностике и лечению, рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы одну из лидирующих позиций. В мире ежегодно диагностируется около 500000 новых случаев рака шейки матки, из них почти половина заканчивается летально. В возрасте 15-40 лет он занимает второе место (после рака молочной железы) среди причин смерти больных злокачественными опухолями (15 %). Ежегодно в мире от данного заболевания погибает 270000 женщин, в России ежегодно умирает более 6000 женщин, ежедневно – 17 больных [2, 3, 7, 12, 14, 15, 16, 17].

Рак шейки матки занимает второе место в структуре онкопатологии, уступая только раку молочной железы. Он является частой причиной инвалидизации женского населения и ведет к значительной утрате трудоспособности. К сожалению, в России наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком шейки матки: в 2002 году зарегистрировано 12285 новых случаев, в 2004 году – 12727, в 2005 году – 12927 инвазивных форм РШМ. За последние 10 лет заболеваемость цервикальным раком в нашей стране увеличилась с 15,1 до 17,3 на 100 тысяч населения. По данным ВОЗ, 92 % выявленных случаев рака шейки матки приходится на возрастную интервал от 35 до 50 лет, 8 % случаев было диагностировано у женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Отмечается негативная тенденция роста заболеваемости цервикальным раком у пациенток репродуктивного возраста: за последние 15 лет она увеличилась более чем в 2 раза. Так, с 1993 по 2008 годы прирост частоты заболеваемости РШМ у женщин в возрасте до 29 лет составил 150 %. Факт увеличения числа заболевших женщин, а также тренд в сторону омоложения болезни являются весьма тревожными, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу [2, 3, 7, 12, 14, 15, 16, 17].

Овчинникова Олеся Сергеевна,
аспирант кафедры акушерства и гинекологии
ИПДО Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89282300575,
e-mail: kica-olesya@yandex.ru

Не вызывает сомнения роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе патологии шейки матки [19]. По данным ВОЗ, в настоящее время около 20 млн. человек инфицированы ВПЧ. Папилломавирусная инфекция человека является наиболее частой инфекцией, передаваемой половым путем, с которой встречаются более 70 % сексуально активных женщин и мужчин. За последние десятилетия количество инфицированных в мире вирусом папилломы человека увеличилось более чем в 10 раз и составило 630 млн человек (9-13 % населения) [11, 15, 23]. ВПЧ обладает высокой гетерогенностью, известно более 100 типов вируса, из которых 38 имеют вагинальную локализацию. Часть из них не являются причиной цервикального рака и относятся к вирусам низкого онкологического риска, однако известен ряд типов ВПЧ, обладающих высоким проонкогенным потенциалом. Так, ДНК вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов выявлена в опухолевой ткани у 70-90 % больных РШМ, поэтому Международное агентство по исследованию рака относит данные типы вируса к канцерогенным факторам [6].

Известно, что ВПЧ имеет репродуктивную и интегративную фазы взаимодействия с клеткой. В период репродукции вируса в организме наблюдается персистенция его генома в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц. Для этой фазы высока вероятность спонтанной ремиссии. Интеграция характеризуется встраиванием последовательностей ДНК вируса в хромосому инфицированной клетки, что значительно снижает вероятность спонтанной ремиссии. Установлено, что переход в интегративную фазу является ключевым моментом запуска канцерогенеза, так как он сопровождается началом синтеза онкобелков [4, 6, 13].

Геном вируса папилломы человека представлен циркулярной двуспиральной ДНК, включающей 8 открытых рамок считывания, которые кодируют 6 ранних белков и 2 поздних. Белки E1 и E2 представляют собой хеликазу и транскрипционный модулятор соответственно. Поздние белки N1 и N2 относятся к капсидным белкам. Белок E4, взаимодействуя с цитоскелетом эпителиальных клеток, способствует дезинтеграции клеточного скелета [20].

Основными генами, участвующими в канцерогенезе, являются гены E6 и E7, в меньшей степени E5. Каждый из них вносит свой вклад в нару-

шение сигнальных путей клетки, увеличение ее пролиферативной активности и накопление дополнительных генетических изменений, что приводит к возникновению рака [20]. Так, белок E6, кодируемый геном E6, способен вызвать трансформацию клетки только в присутствии белка, кодируемого геном E7. Кроме того, он ингибирует опухолевый супрессор p53, что приводит к серьезным повреждениям в клетке и активирует ген обратной транскриптазы и теломеразы, способствуя иммортализации вирусосодержащих клеток. Протеин E7, кодируемый соответствующим геном, способен самостоятельно вызывать трансформацию клеток, но его действие значительно усиливается в присутствии E6. Белок E7 связывает и инактивирует опухолевый супрессор pRb, существенно облегчая вход клеток в S-фазу. Протеин E5 в отличие от предыдущих белков обладает очень слабым трансформирующим эффектом на клетки. Тем не менее, он усиливает тирозин-киназную активность рецепторов эпидермального фактора роста, а также стимулирует митоген-активированные протеинкиназные каскады, нарушая нормальное функционирование клетки. Связываясь и инактивируя интерлейкины он способствует развитию вирус-индуцированной иммуносупрессии [4, 6, 13, 20, 22]. Однако проонкогенная функция онкобелков E5 и E6 реализуется в очень узком интервале жизненного цикла вируса и не играет роли в дальнейшем развитии опухоли в связи с частой делецией гена E6 в интегрированном геноме ВПЧ [5, 25].

Согласно рекомендациям ВОЗ, для скрининга рака шейки матки могут быть использованы цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование и визуальный метод [32].

Наиболее широко для скрининга цервикального рака применяется цитологическое исследование мазков с шейки матки. В некоторых странах мира цитологический скрининг позволил существенно снизить показатели заболеваемости и смертности от цервикальной интраэпителиальной неоплазии. ВОЗ рекомендует проводить обследование женщин в возрасте 25-49 лет каждые 3 года, старше 50 лет – один раз в 5 лет, после 65 лет скрининг прекращается [32]. Цитологический скрининг проводится:

- всем женщинам в возрасте 25-65 лет, которым никогда не проводили цитологическое исследование мазков с шейки матки или проводили его более 3 лет назад (либо в соответствии с действующими национальными рекомендациями);
- женщинам, у которых последний мазок с шейки матки не соответствовал требованиям или выявил незначительные изменения;
- женщинам с межменструальными кровянистыми выделениями, кровянистыми выделениями после половых сношений или в

постменопаузе или с другими симптомами, которые могут быть вызваны раком шейки матки;

- женщинам, у которых выявлена патология при осмотре шейки матки в зеркалах [32].

Цитологический метод позволяет получить эффективные результаты в диагностике инвазивного рака шейки матки в связи с минимальными разночтениями в интерпретации высоких степеней поражения. Вместе с тем точность диагноза при определении минимальных цитологических изменений снижается из-за субъективной оценки цитологической атипии. Многочисленные исследования, проведенные в разных лабораториях, показали, что точность совпадения диагнозов между ними колебалась от 11 до 99 % в отношении чувствительности и от 14 до 97 % в отношении специфичности [1, 10]. Сопоставление результатов цитологического и гистологического методов исследования показало обратную связь между числом ложноотрицательных результатов и степенью тяжести дисплазии. Наибольшее число ложноотрицательных ответов было получено при CIN I (42 %), в то время как позитивные заключения при CIN III были зарегистрированы в 98,3 % случаев [10].

Сохраняются противоречия в отношении важности наличия или отсутствия эндоцервикального компонента в оценке адекватности цитологического исследования. Полагают, что точка зрения на необходимость обязательного присутствия эндоцервикального компонента в мазках должна быть пересмотрена. Так, присутствие в мазках как плоскоэпителиального, так и эндоцервикального компонентов ещё не гарантирует адекватный результат у женщин пре- или постменопаузального возраста [9, 30].

Обобщая данные литературы о цитологическом исследовании при предраковых состояниях шейки матки, следует отметить, что оно является высокочувствительным при CIN III, умеренно чувствительным при CIN II и недостаточно чувствительным при CIN I [10, 24].

В ряде исследований показана недостаточная информативность цитологического скрининга в диагностике предраковых поражений шейки матки [24, 26]. Возможности цитологического обследования ограничены ложнопозитивными результатами при безобидной вирусной пролиферации (5-70 %) и ложнонегативными результатами в случаях предрака шейки матки (5-50 %) [17].

Одним из путей повышения возможностей скрининга предрака и рака шейки матки является ВПЧ-тестирование [27, 29]. По мнению N.W. Bulkman's и соавт. [21], применение тестирования на ДНК вируса в программе скрининга на онкопатологию шейки матки способствует более ранней диагностике клинически значимых процессов, а комбинация тестирования с цитологическим исследованием может быть основа-

нием к увеличению временного интервала между обследованиями минимум до 6 лет [21]. Для выявления папилломавирусной инфекции часто используются полимеразная цепная реакция и HybridCapture, так как они являются наиболее чувствительными методами и обнаруживают от 10 до 100 копий вирусного генома.

В последнее время большой популярностью пользуется метод HybridCapture, технология которого разработана фирмой Digene (США). Достоинствами «Digene-теста» является высокая специфичность, быстрота определения ДНК возбудителя (несколько часов), при этом методика определения проста и не требует длительной подготовки специалиста. Digene-тест заключается в ДНК-гибридизации в растворе с последующей сорбцией на полистероловой планшете. С его применением стало возможным определение клинически значимой концентрации вирусов папилломы канцерогенных типов («высокого риска» – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 и «низкого риска» – 6, 11, 42, 43, 44), которая характеризует угрожающий уровень инфекции, приводящий к развитию неоплазии шейки матки [8]. Выявление онкогенных типов ВПЧ свидетельствует о наличии инфекции в организме женщины и необязательно означает наличие предракового заболевания или рака шейки матки. Одновременное проведение цитологического обследования мазков с шейки матки и исследования ДНК вируса имеет очень высокую чувствительность, а предсказательная ценность отрицательного результата 100 % [28].

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность цитологического исследования и ВПЧ-тестирования в скрининге цервикального рака, их применение лимитировано необходимостью в дорогостоящем оборудовании и реактивах, а также высокими требованиями к навыкам специалистов. Эти методы не могут быть приме-

нены в развивающихся странах [18]. В условиях ограниченных ресурсов ВОЗ рекомендует использовать визуальный скрининг, то есть осмотр шейки матки после обработки раствором уксусной кислоты или Люголя [32].

Эффективность различных методов диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии остается предметом дискуссии. Разногласия в интерпретации результатов обуславливают отсутствие единого диагностического алгоритма ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Перспективными методами скрининга рака шейки матки могут быть оптико-электронная технология и исследование на онкобелок E7. Метод оптико-электронной диагностики основан на фиксировании разницы в отражении низкоуровневых электрических и световых сигналов от нормального и изменённого эпителия шейки матки. Наиболее хорошо изучен TrueScreen – портативный диагностический сканер, позволяющий идентифицировать наличие предраковых состояний тканей шейки матки в режиме реального времени при обычном гинекологическом обследовании. Наконечник зонда содержит электроды для измерения сопротивления ткани и источники света для измерения оптических свойств ткани. Сигнал передаётся в компьютер, где проводится сравнение полученных результатов с компьютерной базой данных [12, 31].

Определение онкобелка E7 проводится в скобе из цервикального канала путём иммуноферментного анализа. По мнению С.И. Роговской [12], оптико-электронная технология и исследование на онкобелок E7 могут занять достойное место в программах скрининга и диагностики патологии шейки матки, однако недостаточное количество клинических работ пока не позволяет широко использовать эти методики в практической гинекологии.

Литература

1. Агамова, К.А. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х. – 3-е изд. испр. и доп./ К.А. Агамова. – М.: Геотар-медиа, 2009. – 768 с.
2. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселёв, Е.Л. Муйжнек. – М.: Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
3. Дамиров, М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии / М.М. Дамиров. – М.: Издательство Бином, 2011. – 320 с.
4. Евстигнеева, Н.П. Экспрессия онкобелка E7 у пациенток с урогенитальной папилломавирусной инфекцией / Н.П. Евстигнеева // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №2. – С.4-6.
5. Киселёв, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселёв, О.И. Киселёв. – СПб.-М.: Роза мира, 2003. – 91с.
6. Киселёв, В.И. Онкобелок E7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза / В.И. Киселёв, Л.А. Ашрафян, П.Г. Свешников // Terramedica. – 2011. – № 1. – С.35-39.
7. Козаченко, В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки / В.П. Козаченко // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) под редакцией проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
8. Кулаков, В.И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника, диагностика и лечение / В.И. Кулаков, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнёва // Заболевания шейки матки, влагалища и

- вульвы (клинические лекции) под редакцией проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
9. Лазарев, И.И. К вопросу о цитологической верификации предраковых процессов шейки матки / И.И. Лазарев, М.Ф. Софрони, Э.Р. Бондарь [и др.] // Новости клинической цитологии России. – 2001. – Т. 5, № 3-4. – С.139-141.
 10. Подистов, Ю.И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение) / Ю.И. Подистов, К.П. Лактионов, Н.Н. Петровичев, В.В. Брюзгин. – М.: Геотар-Медиа, 2006. – 136 с.
 11. Прилепская, В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Рос. мед. журнал, специальный выпуск. Мать и дитя. – 2009. – Т. 17, №1. – С.16-21.
 12. Роговская, С.И. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. – М.: Геотар-медиа, 2010. – 240 с.
 13. Савичева, А.М. Папилломавирусная инфекция. Учебное пособие / А.М Савичева, М.А. Башмакова. – Н.Новгород: изд-во НГМА, 2002. – 20 с.
 14. Сафронова, М.М. Шейка матки в норме и при патологии. Роль цитологического исследования в диагностике / М.М. Сафронова // ОРЖИН. Акушерство. Гинекология. Репродукция. Специальный выпуск. Материалы III-го Экспертного совета акушеров-гинекологов. Москва, 20-22 февраля 2008 г. – С. 15-17.
 15. Трушина, О.И. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки / О.И. Трушина, Е.Г. Новикова // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №3 (45). – С. 16-21.
 16. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
 17. Январева, И.А. Диагностика патологии шейки матки на основе комплементарного использования кольпоскопии и оптической когерентной томографии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2007. – 26 с.
 18. Ahmed, I. Cervical cancer risk factors and feasibility of visual inspection with acetic acid screening in Sudan / I. Ahmed, R. Vibeke, P. Eero, R.A. Arja // Intern. J. Women's Health. – 2011. – Vol.3. – P. 117-122.
 19. Arbyn, M. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening: second edition: summary document / M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan [et al.] // Annals Oncology. – 2010. – Vol. 21 (3). – P.448-458.
 20. Barnard, P. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon / P. Barnard, E. Payne, N.A. McMillan // Virology. – 2000. – Vol. 277. – P. 411-419.
 21. Bulkman, N.W. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial / N.W. Bulkman, J. Berkhof, L. Rozendaal [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370 (9601). – P. 1764-1772.
 22. Fermann, F. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation / F. Fermann, L.A. Laimins // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – P. 5201-5207.
 23. Munoz, N. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the 1ARC multicentric case-control study / N. Munoz // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1093-1101.
 24. Naucler, P. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Trnberg [et al.] // J. Nat. Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101 (2). – P.88-99.
 25. Phelps, W.C. Human papillomavirus: molecular targets and prospects for antiviral therapy / W.C. Phelps, J.A. Barnes, D.C. Loba // Inter. Antiviral. News. – 1999. – Vol. 7. – P. 4-8.
 26. Ronco, G. New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test / G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi [et al.] // J. Nat. Cancer Institute. – 2008. – Vol. 100 (7). – P. 492-501.
 27. Saraiya, M. Cervical cancer screening and management practices among providers in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NCCEDP) / M. Saraiya, K.L. Irwin, L. Carlin [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 110 (5). – P. 1024-1032.
 28. Saraiya, M. Cervical cancer screening with both human papillomavirus and papanicolaou testing vs papanicolaou testing alone / M. Saraiya, Z. Berkowitz [et al.] // Arch. Int. Med. – 2010. – Vol. 170 (11). – P. 977-986.
 29. Schiffman, M. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer / M. Schiffman [et al.] // J. Nat. Cancer Institute. – 2009. – Vol. 103 (5). – P. 368-383.
 30. Selvaggi, S.M. Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? / S.M. Selvaggi, B.J. Guidos // Diagnost. Cytopathol. – 2002. – Vol. 26. – P. 53-55.
 31. Singer, A. A real time opticoelectronic device as an adjunct to the PAP smear in cervical screening. A multicenter trial / A. Singer [et al.] // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2003. – Vol. 13. – P. 804-811.
 32. WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. – Geneva. – 2010.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

О. С. ОВЧИННИКОВА

Ставропольская государственная медицинская академия

В обзоре приведены данные мировой литературы, свидетельствующие об актуальности проблемы рака шейки матки, представлены современные знания о вирусной этиологии и основных механизмах патогенеза, описаны современные скрининговые методы этого заболевания. Представлены преимущества и недостатки наиболее распространенных способов раннего выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Особое внимание уделено новым методам, которые в перспективе могут занять достойное место в программах скрининга и диагностики патологии шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, онкобелки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цитологический скрининг, ВПЧ-тестирование.

© А. А. Дубовой, 2012
УДК: 618.3-06:616.8-009.24.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ-ПРЕДИКТОРОВ ГЕСТОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

А. А. Дубовой

Ставропольская государственная медицинская академия

Гестоз (преэклампсия) наблюдается в 23-25 % беременностей, при этом его тяжелые проявления развиваются у каждого десятого пациента [4, 43]. В структуре материнской смертности гестоз по-прежнему занимает II-III место, в случаях эклампсии летальный исход составляет 1,8 %, у 35 % женщин отмечаются серьезные осложнения [14]. Несмотря на снижение материнской летальности при гестозе, гипертензивные осложнения при беременности представляют одну из самых серьезных и нерешенных проблем современного акушерства [5].

Несмотря на множество теорий возникновения гестоза природа этого патологического состояния до конца не изучена. Известно, что в его патогенезе играют роль три основных компонента: дефект плацентации, плацентарная ишемия и дисфункция эндотелиоцитов, способствующая

Дубовой Александр Александрович,
аспирант кафедры акушерства и гинекологии
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89288100109,
e-mail: alexanderdubovoy@gmail.com

CURRENT ASPECTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER PATHOLOGY

O. S. OVCHINNIKOVA

Stavropol State Medical Academy

This review presents the data of world literature, indicating the relevance of the problem of cervical cancer, up-to-date knowledge about the etiology and basic mechanisms of pathogenesis and the description of current screening methods of the disease. The review shows the advantages and disadvantages of the most common methods of early detection of cervical intraepithelial neoplasia. Particular attention is paid to new methods that could potentially take their rightful place in the programs of screening and diagnosis of cervical pathology.

Key words: infectious warts virus, oncoproteins, cervical intraepithelial neoplasia, cytological screening, HPV testing.

осложнениям на уровне сосудов плаценты [34]. Развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) сочетается с изменениями активности компонентов или медиаторов эндотелия, которые в определенной степени могут быть маркерами ЭД. Изучение их активности имеет теоретический и практический интерес, так как позволит определить тяжесть и степень патологических изменений при гестозе [1, 10].

Целью данного обзора явилось обобщение современных представлений о маркерах и медиаторах-предикторах развития гестоза и его осложнений, а также выявление перспектив изучения характера его изменений для дальнейшего совершенствования прогнозирования и профилактики акушерских осложнений.

В ходе работы проведен систематический поиск исследований, посвященных проблеме прогнозирования осложнений гестоза с учетом характера изменений ряда эндотелиальных факторов в крови беременных. Поиск проводился с помощью электронных баз данных PubMed, ClinicalTrials, Embase. Рассмотрены источники, изданные с 1980 по 2011 год включительно. Помимо этого осуществлялось изучение материа-

лов отечественных исследований в основных рецензируемых журналах, монографиях, отвечающих нашим требованиям по изучаемой проблеме и изданных за аналогичный временной период. Обобщенные результаты представлены в обзоре.

В диагностике любого заболевания выделяют скрининговые и диагностические маркеры. Скрининговые исследования необходимы для выявления патологии, имеющей «немое течение», до ее клинической манифестации, с целью проведения дополнительного обследования и профилактического лечения. Диагностические маркеры позволяют идентифицировать группу пациентов после клинической манифестации болезни для проведения терапии и профилактики ее осложнений [6]. По мнению В.Е. Радзинского [8], поиск и внедрение скрининговых маркеров физиологического и осложненного течения беременности – шаг, без которого нельзя надеяться на существенный прогресс в решении современных акушерских проблем.

На сегодняшний день описано несколько десятков маркеров ЭД и других факторов, принимающих важное участие в развитии гестоза. Особое внимание заслуживают вещества, играющие важную роль в процессах ангиогенеза, – образование новых сосудов из уже существующих в ответ на увеличение потребности тканей в кислороде либо в ответ на гипоксию. Эндометрий, децидуальная оболочка и плацента являются источниками ангиогенных факторов роста, которые инициируют новообразование сосудов через сложную систему медиаторов, например, трансмембранных рецепторов с тирозинкиназной активностью [49]. Установлено, что в пролиферации сосудов принимают участие около 20 стимулирующих и 30 ингибирующих ангиогенез факторов. Выживание и апоптоз эндотелиальных клеток – противоположные, но необходимые для ангиогенеза процессы, регулируемые балансом проангиогенных и антиангиогенных факторов [11].

Имеются многочисленные сообщения, что такие медиаторы ЭД, как оксид азота, циркулирующие эндотелиальные клетки, внутриклеточные и межклеточные молекулы адгезии, фибронектин, гомоцистеин, эндотелин, тромбомодулин, фактор Виллебранда, трансформирующий фактор роста-β1, релаксин, тканевой активатор плазминогена, ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 типов играют ключевую роль в патогенезе гестоза.

1. Проангиогенные факторы роста

Проангиогенные факторы роста влияют на функцию репродуктивной системы женщины, участвуя в поддержании нормального состояния сосудистой стенки, а также в ангиогенезе, правильно формировании и развитии плаценты.

В плане изучения патогенеза гестоза представляют особый интерес два ростовых фактора – сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и пла-

центарный фактор роста (placental growth factor, PlGF). Роль остальных медиаторов в формировании маточно-плацентарного кровотока до конца не уточнена [6].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста, известный ранее как фактор сосудистой проницаемости, впервые выделен и описан в 1983 году Senger и соавт. Ростовый фактор вырабатывается эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами, лейкоцитами [20]. Он принадлежит к семейству тромбоцитарных факторов роста и является единственным специфическим митогеном эндотелиальных клеток, стимулируя их рост и подавляя апоптоз. Кроме того, VEGF увеличивает проницаемость сосудов во многих тканях, что позитивно отражается на ангиогенезе [24]. Его действие зависит от наличия мембранных рецепторов, среди которых имеется фактор, рассматриваемый в качестве антиангиогенного – Flt-1 (fms-подобная тирозинкиназа-1).

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста является одним из основных медиаторов ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщин. Так, в плаценте на поздних сроках беременности он обеспечивает повышенную жизнеспособность эндотелиальных клеток и стабилизацию сосудистого русла. Д.И. Соколов и соавт. [12] отметили, что при гестозе происходит снижение жизнеспособности эндотелиоцитов вследствие сниженной секреции VEGF. Было показано уменьшение экспрессии ростового фактора клетками синцитиотрофобласта и эндотелиоцитами сосудов ворсин плаценты беременных с гестозом по сравнению со случаями неосложненной беременности [12].

Изменения образования VEGF в плаценте или экспрессии его рецепторов обуславливают изменения плацентарного ангиогенеза, развитие плацентарной недостаточности и нарастание дисфункции эндотелиальных клеток [47].

В ходе исследований установлена средняя величина содержания VEGF в крови, принятая за норму у здоровых беременных, – 279±29 пг/мл. Отмечено, что сывороточные уровни сосудисто-эндотелиального фактора роста в третьем триместре беременности достоверно не изменяются. Манифестация гестоза характеризуется развитием дисбаланса факторов ангиогенеза в виде достоверного снижения концентрации VEGF и PlGF в крови, а также возрастания величин растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста. Повышенные сывороточные значения Flt-1 и уменьшенные – плацентарного фактора роста у беременных – коррелируют с тяжестью гипертензии, величиной протеинурии и выраженностью фетоплацентарной недостаточности [13, 33].

Плацентарный фактор роста

Плацентарный фактор роста является одним из основных членов семейства ангиогенных факторов, на 53 % он идентичен VEGF. У неберемен-

ных женщин он определяется в крови в небольших концентрациях ($44 \pm 4,7$ пг/мл), при беременности его уровень существенно возрастает с последующим снижением после 28–30 недель беременности [3]. В основном PIGF выделяется эндотелиальными клетками, однако миоциты стенки сосудов, лейкоциты, нейроны, клетки костного мозга, легких, щитовидной железы, многие опухолевые клетки также ответственны за его продукцию [6]. Показано, что выраженность гипоксии негативно влияет на экспрессию ростового фактора в плацентарной ткани, при нарастании гипоксии возможно снижение его выделения на 75 % [35].

Роль PIGF в механизмах сосудистого повреждения при гестозе до конца не уточнена. Известно, что он влияет на мобилизацию мезенхимальных эндотелиальных клеток-предшественников, участвующих в ангиогенезе [17]. Кроме того, фактор роста регулирует пролиферацию клеток цитотрофобласта в I триместре беременности, прямо или косвенно участвует в образовании и росте сосудов, может влиять на сосудистую проницаемость. Методом гибридации *in situ* показано, что экспрессия PIGF наблюдается в элементах трофобласта ворсин, тогда как экспрессия VEGF – в мезенхимальных клетках хорионической площадки [42].

Имеется мнение, что изучение плацентарного фактора роста позволит раскрыть новые механизмы развития гестоза, а его использование в качестве предиктора гестоза может стать одним из самых перспективных [18, 22, 33]. Накоплены данные, что дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами является основополагающим в патогенезе гестоза. Избыточная продукция антиангиогенных веществ подавляет выработку протективных веществ, что находит свое отражение в появлении эндотелиальной дисфункции [16, 35].

Сопоставление уровня PIGF с уровнем белка в крови беременных, с количеством теряемого белка с мочой, а также с характером изменения маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) может стать важным инструментом в прогнозировании патологии беременности [38].

Так, уровень ростового фактора обратно пропорционален содержанию мочевого кислоты, креатинина, фибронектина в крови [30]. Значительная протеинурия (выше 1 г/л), свидетельствующая о тяжелом гестозе, сопровождается максимальными изменениями уровня ангиогенных факторов. При среднем АД выше 120 мм рт. ст. определяются самые низкие концентрации PIGF, что всегда свидетельствует о неблагоприятном течении гестоза [13]. В исследовании И.С. Сидоровой и соавт. [9] показано, что в III триместре физиологически протекающей беременности уровень PIGF обратно пропорционален сроку гестации: в 32–34 недель – 751 пг/мл, 35–37 недель – 630 пг/мл, 38–40 недель – 585 пг/мл.

С клинической точки зрения для прогнозирования и своевременной профилактики гестоза до его манифестации важно раннее обнаруже-

ние отклонений содержания PIGF от нормальных величин. Установлено, что женщины с его концентрацией в крови меньше 280 пг/мл в сроке гестации от 22 до 26 недель относятся к группе высокого риска развития гестоза, включая тяжелые формы. Особенно часто эта закономерность наблюдается при сочетании с нарушением МППК, выявленным во II триместре беременности, что рассматривается в качестве независимого предиктора появления гестоза в дальнейшем [19].

Установлена обратная зависимость уровней PIGF и показателей пульсационного индекса в пупочной и маточной артериях. Предполагается, что для прогнозирования гестоза исследование содержания плацентарного фактора роста предпочтительнее проводить в I триместре, в то время как показатели МППК более информативны, начиная с 22 недель беременности [36, 46].

Несмотря на довольно высокую чувствительность рассматриваемого фактора, он, как и большинство других, не является строго специфичным для гестоза. Отмечены изменения его значений при гнойно-септических осложнениях, невынашивании беременности, хромосомных аномалиях плода, эктопической беременности и других патологических состояниях [23, 32, 45].

2. Антиангиогенные факторы

Апоптоз эндотелиальных клеток – физиологический процесс, необходимый для нормального развития сосудистой сети плаценты путем регулирования ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Нарушение баланса между этими факторами приводит к патологической выраженности одного из механизмов ангиогенеза и нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты [11].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа – трансмембранный рецептор VEGF, продуцируемый эндотелиоцитами, остеобластами, моноцитами/макрофагами, перицитами, клетками трофобласта, гемопоэтическими стволовыми клетками [21]. Известно, что ее образование усиливается при ангиогенезе и в условиях гипоксии. Избыточная продукция Flt-1 приводит к изменению васкулогенетических свойств предшественников эндотелиальных клеток, участвующих в ангиогенезе, что нарушает процессы «обновления эндотелия». Будучи эндогенным антиангиогенным белком, вырабатываемым плацентой, рецептор нейтрализует влияние проангиогенных факторов роста VEGF и PIGF.

По данным большинства исследований, определение концентрации фактора проводилось в крови, хотя имеются сообщения об изменении тканевого содержания sFlt-1 [44].

Избыточная продукция sFlt-1 связана с повышенным риском развития преэклампсии. Сывороточные уровни sFlt-1, определяемые в I и II триместрах, были выше у женщин, у которых впоследствии развился гестоз, чем при физио-

логически протекающей беременности. Отмечена прямая зависимость между степенью повышения фактора и тяжестью гестоза [27]. Увеличение содержания растворимой формы рецептора в крови сочеталось со снижением VEGF за 5 недель до клинической манифестации гестоза [2], что может быть использовано для прогнозирования гестоза у женщин группы высокого риска.

Растворимый эндоглин (sEng)

Эндоглин (CD105) – гомодимерный трансмембранный гликопротеин, являющийся функциональным корецептором трансформирующего фактора роста-β, который вызывает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [29]. Эндоглин в основном экспрессируется эндотелиальными клетками, хотя отмечено его образование и в макрофагах, клетках-предшественниках красного ростка кроветворения, синцитиотрофобласте, активированных моноцитах и стромальных клетках.

Механизм образования растворимой формы эндоглина до конца не уточнен [36]. sEng обладает антиангиогенным действием, его избыточный синтез ингибирует продукцию циркулирующих ангиопротекторных факторов, что приводит к эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе преэклампсии [16].

Растворимый эндоглин ингибирует эндотелиоциты *in vitro* и повышает АД *in vivo*. В эксперименте он совместно с sFlit-1 вызывает артериальную гипертензию, появление протеинурии и задержку развития плода у крыс [42]. Экспрессия эндоглина в плаценте повышается у женщин с гестозом [42].

По данным большого мультицентрового исследования, проведенного в 2006 году, выявлена взаимосвязь плазменных уровней sEng и вероятности развития гестоза. Было определено, что еще за 8-12 недель до развития гестоза происходит значительное увеличение содержания медиатора в крови [28]. Концентрация растворимого эндоглина повышается до клинической манифестации гестоза, особенно в случаях многоплодной беременности [37, 41]. Y. Kim и соавт. [26] отметили рост значений sEng с I триместра беременности у женщин с последующей манифестацией гестоза, тогда как при физиологическом течении беременности степень подъема показателя носила незначительный характер.

Существует прямая зависимость плазменных значений sEng с показателями АД, фибриноге-

на, креатинина, суточной потерей белка с мочой, тогда как его взаимосвязь с количеством общего белка в крови и массой плода носит обратный характер [48]. Комбинация уровней sEng и sFlit-1 позволяет предсказать появление гестоза с высокой специфичностью (93,3 %) и чувствительностью (100 %) [31]. Другим высокоэффективным методом прогнозирования гестоза может быть сопоставление концентрации гликопротеина с маточно-плодово-плацентарным кровотоком. Особое внимание уделяется прогностической ценности соотношения sEng и показателей кровотока в маточных артериях [15, 25, 31].

Вместе с тем имеется мнение об отсутствии взаимосвязи показателей растворимого эндоглина с тяжестью гестоза. Так, развитие HELLP-синдрома как одной из тяжелых форм гестоза не сопровождалось значимыми изменениями содержания медиатора [22].

Изучение sEng в качестве предиктора гестоза помимо теоретического интереса представляет большую практическую значимость. С учетом взаимосвязи растворимого эндоглина с возникновением и тяжестью гестоза изучение медиатора в динамике терапии позволит разработать эффективные и патогенетически обоснованные методы лечения гестоза. По мнению Н. Stepan и соавт. [39], создание новых терапевтических методов ингибирования антиангиогенных факторов будет ключом к решению проблемы.

Несмотря на достигнутые успехи в понимании этиологии и патогенеза гестоза, разработки новых методов диагностики и лечения, он представляет угрозу жизни и здоровью беременной женщины и плода. Прогнозирование и профилактика патологии беременности – очень важный вопрос, который ставят перед собой акушеры-гинекологи всего мира. Изучение предикторов развития гестоза и его осложнений является актуальным в связи с отсутствием на настоящий момент его специфичных маркеров. «Работы, позволяющие предсказать вероятность возможного возникновения гестоза по результатам генетического и иммунологического исследований до беременности или в ее ранние сроки, носят перспективный характер» [7]. Дальнейшее исследование маркеров эндотелиальной дисфункции во взаимосвязи с характером течения беременности может явиться основой для внедрения в практику методов, направленных на раннюю диагностику и предупреждение патологии беременности.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Вихляева, Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3-6.
3. Игитова, М.Б. Прогнозирование, диагно-

4. стика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Б. Игитова. – М., 2010. – 41 с.
4. Кулаков, В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2 / В.И. Кулаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 560 с.
5. Макаров, И.О. Значение эндотелиоза в развитии гестоза / И.О. Макаров, Т.В. Шема-

- наева, С.Р. Гасанова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 16-19.
6. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Орлов. – Ростов н/Д., 2006. – 48 с.
 7. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: StatusPraesens, 2011. – 688 с.
 8. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадова. – М.: МИА, 2005. – 448 с.
 9. Сидорова, И.С. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова, Т.Б. Дмитриева, В.П. Чехонин [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 3. – С. 9-17.
 10. Сидорова, И.С. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии / И.С. Сидорова, О.И. Гурина, А.П. Милованов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13-17.
 11. Соколов, Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 3. – С. 129-133.
 12. Соколов, Д.И. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, Л.В. Печерина [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2008. – Т. 145, № 3. – С. 321-325.
 13. Солоницын, А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Солоницын. – М., 2008. – 24 с.
 14. Agida, E.T. Pregnancy outcome in eclamptics at the University of Abuja Teaching Hospital, Gwagwalada, Abuja: a 3 year review / E.T. Agida, B.I. Adeka, K.A. Jibril // Niger. J. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 13 (4). – P. 394-398.
 15. Baumann, M.U. Serum markers for predicting pre-eclampsia / M.U. Baumann, N.A. Bersinger, D.V. Surbek // Mol. Aspects Med. – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 227-244.
 16. Boulanger, H. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications / H. Boulanger, M. Flamant // Nephrol. Ther. – 2007. – Vol. 3 (7). – P. 437-448.
 17. Burton, G.J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – Vol. 138. – P. 895-902.
 18. Chappell, L.C. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia / L.C. Chappell, P.T. Seed, A. Briley [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 187 (1). – P. 127-136.
 19. Espinoza, J. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery doppler velocimetry and placental growth factor / J. Espinoza, R. Romero, J.K. Nien [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196 (4). – P. 326.
 20. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis / N. Ferrara // Am. J. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1358-1366.
 21. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. LeCouter // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 669-676.
 22. Hertig, A. New markers in preeclampsia / A. Hertig, P. Liere // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411 (21-22). – P. 1591-1595.
 23. Horne, A.W. Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy / A.W. Horne, J.L.V. Shaw, A. Murdoch [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (1). – P. 104-108.
 24. Jelkmann, W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor / W. Jelkmann // Clin. Chem. – 2001. – Vol. 47. – P. 617-623.
 25. Kaaja, R. Predictors and risk factors of preeclampsia / R. Kaaja // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60 (5). – P. 421-429.
 26. Kim, Y.N. The relationship of the level of circulating antiangiogenic factors to the clinical manifestations of preeclampsia / Y.N. Kim, D.S. Lee, D.H. Jeong [et al.] // Prenat. Diagn. – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 464-470.
 27. Levine, R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (7). – P. 672-683.
 28. Levine, R.J. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia / R.J. Levine, C. Lam, C. Qian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 992-1005.
 29. Luft, F.C. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule / F.C. Luft // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 3052-3054.
 30. Molvarec, A. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia / A. Molvarec, A. Szarka, S. Walentin [et al.] // Hypertens. Res. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 892-898.
 31. Petzold, K. Relation between maternal angiogenic factors and utero-placental resistance in normal first- and second-trimester pregnancies / K. Petzold, A. Jank, R. Faber [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2011. – Vol. 30 (4). – P. 401-407.
 32. Plaisier, M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions / M. Plaisier, I. Dennert, E. Rost [et al.] // Human. Reproduction. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 185-197.
 33. Purwosunu, Y. Expression of angiogenesis-related genes in the cellular component of the blood of preeclamptic women / Y. Purwosunu,

- A. Sekizawa, S. Yoshimura [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 16 (9). – P. 857-864.
34. Roberts, J.M. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia / J.M. Roberts, K.Y. Lain // *Placenta.* – 2002 – Vol. 23. – P. 359-372.
 35. Romero, R. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate / R. Romero, J.K. Nien, J. Espinoza [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2008. – Vol. 21 (1). – P. 9-23.
 36. Schlembach, D. Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / D. Schlembach, W. Wallner, R. Sengenberger [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 407-413.
 37. Silasi, M. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia / M. Silasi, B. Cohen, S. A. Karumanchi [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 37 (2). – P. 239-253.
 38. Smith, G.C. The perinatal implications of angiogenic factors / G.C. Smith, H. Wear // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21 (2). – P. 111-116.
 39. Stepan, H. Angiogenic factors and their role in pathogenesis and prediction of preeclampsia / H. Stepan, A. Jank // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* – 2009. – Vol. 213 (3). – P. 101-105.
 40. Torry, D.S. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation / D.S. Torry, D. Mukherjea, J. Arroyo [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10 (4). – P. 178-188.
 41. Vaisbuch, E. Circulating angiogenic and anti-angiogenic factors in women with eclampsia / E. Vaisbuch, J.E. Whitty, S.S. Hassan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (2). – P. 152.
 42. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 642-649.
 43. Weindling, A.M. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH) / A.M. Weindling // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – Vol. 88 (12). – P. 1034-1037.
 44. Wu, F.T. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use / F.T. Wu, M.O. Stefanini, F. MacGabhann [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 528-552.
 45. Yano, K. Elevated levels of placental growth factor represent an adaptive host response in sepsis / K. Yano, Y. Okada, G. Beldi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205 (11). – P. 2623-2631.
 46. Yu, J. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia / J. Yu, C.Z. Shixia, Y. Wu [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 528-533.
 47. Zhang, E.G. The regulation and localization of angiopoietin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae / E.G. Zhang, S.K. Smith, P.N. Baker [et al.] // *Mol. Med.* – 2001. – Vol. 7 (9). – P. 624-635.
 48. Zhao, W. Levels of antiangiogenic factors in preeclamptic pregnancies / W. Zhao, J. Qiao, Q. Zhang [et al.] // *Growth Factors.* – 2010. – Vol. 28 (4). – P. 293-298.
 49. Zygmont, M. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy / M. Zygmont, F. Herr, K. Münstedt [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 10-18.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ-ПРЕДИКТОРОВ ГЕСТОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

А. А. ДУБОВОЙ

Ставропольская государственная медицинская академия

В обзоре приведены современные данные, касающиеся попытки прогнозирования гестоза и его осложнений, который продолжает оставаться одной из самых серьезных проблем современного акушерства. Представлены результаты исследований маркеров эндотелиальной дисфункции, ангиогенных и антиангиогенных факторов во взаимосвязи с патологией беременности. Рассмотрено возможное их использование в качестве предикторов гестоза.

Ключевые слова: гестоз, эндотелиальная дисфункция, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, растворимая тирозинкиназа, растворимый эндоглин.

STUDY PROSPECTS OF BIOMARKERS-PREDICTORS OF GESTOSIS AND ITS COMPLICATIONS

A. A. DUBOVOY

Stavropol State Medical Academy

The review presents recent data on attempts to predict gestosis and its complications, which continues to be one of the most serious problems of modern obstetrics. The study results of endothelial dysfunction markers, angiogenic and antiangiogenic factors in relation to the pregnancy pathology are presented. Their possible use as predictors of gestosis is considered.

Key words: gestosis, endothelial dysfunction, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, soluble tyrosine kinase, soluble endoglin.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СПОРТА (ПО МАТЕРИАЛАМ I ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «МЕДИЦИНА ДЛЯ СПОРТА»)

А. Л. Ворожбитова

Ставропольская государственная медицинская академия

Первый всероссийский конгресс с международным участием «Медицина для спорта» затронул различные проблемы, наиболее инновационной из которых является междисциплинарная область применения генетики для решения проблем физической культуры и спорта. Использование генетической информации, медицинский аспект генетических исследований, роль генетических исследований в тренировочном процессе в спорте высших достижений – вот далеко не полный перечень вопросов, стоящих на повестке дня перед спортивными врачами.

В современной спортивной медицине наука о наследственности становится все более востребованным направлением, так как геном оказывает непосредственное влияние на характер восприятия организмом физических нагрузок, а также на метаболические процессы, происходящие на их фоне. Известно 200 генов человека, которые связаны со спортивной деятельностью непосредственно или сопряжены с различными показателями, оказывающими прямое влияние на здоровье спортсмена и достижение им высоких результатов [10].

Применение методов ДНК-диагностики для успешной индивидуальной подготовки спортсменов имеет важную практическую направленность. Разработки и внедрение новых высокотехнологичных способов анализа генома человека, в том числе с использованием микрочип-технологий, позволяют определять индивидуальные особенности структуры генов. Это окажет неоценимую помощь в анализе индивидуальных наследственно-детерминированных отличий конкретного человека и выявлении так называемых генов предрасположенности [9]. Вместе с тем методы ДНК-диагностики должны отличаться высокой степенью надежности, простотой забора биоматериала и его хорошей сохранностью, иметь регистрацию медицинской технологии [5].

В качестве молекулярно-генетических маркеров, используемых в спортивной генетике,

наибольший интерес представляют однонуклеотидные полиморфизмы. Они представляют собой последовательности ДНК величиной в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида. Располагаясь в кодирующих и регуляторных регионах ДНК, однонуклеотидные полиморфизмы влияют на степень экспрессии генов, структуру и активность функциональных продуктов (белков, РНК). Эффект большинства из 12 млн. однонуклеотидных полиморфизмов нейтрален, однако наиболее редко встречающиеся типы очень важны для спортивной генетики [5].

Анализ полиморфизмов дает возможность выявить наиболее эффективные виды нагрузки для организма человека. Он позволяет уточнить изменения метаболизма индивида в процессе тренировок, что важно для разработки индивидуальной программы подготовки спортсмена вплоть до индивидуальной диеты, основанной на генетических вариациях, ассоциированных с различными реакциями на различные типы продуктов [5].

Наиболее актуальными на современном этапе становления спортивной медицины являются исследования, раскрывающие роль генетической информации в отдельных видах спорта. Учеными Санкт-Петербурга и Москвы и специалистами хоккейного СКА (Санкт-Петербург) было доказано, что изучение генома спортсмена позволяет эффективно реализовывать «внутренние» резервы организма за счет своевременной профилактики заболеваний с наследственной предрасположенностью. Так, выявление генетической предрасположенности к гипертрофии миокарда левого желудочка, патологии коронарных сосудов и нарушениям сердечной проводимости до начала тренировочного процесса может существенно снизить риск возникновения этих заболеваний у спортсменов и способствовать их своевременной профилактике и лечению. Методом ПЦР анализа и гибридизации на биочипах у хоккеистов-профессионалов был исследован полиморфизм 24 генов (NOS3, AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, BDKRB2, REN, FV, PAI-1/ ITGB3 (GP3a), F II, FGB, MTRF, ARDB1, ARDB2, PPAR- α , PPAR- δ , PPAR- γ , UCP2, UCP3, PPARGC1A, ACTN3, PPP3R1 (CNB1), AMPD1), определяющих наследствен-

Ворожбитова Александра Леонидовна,
студент, кандидат педагогических наук
Ставропольской государственной
медицинской академии,
тел. 89624133746,
e-mail: sannmail.ru@rambler.ru

ный риск гипертонической болезни, врожденных форм тромбофилии, нарушений метаболизма гомоцистеина, углеводов и липидов. Также были изучены гены, белковые продукты которых определяют композитный состав мышечных волокон [7].

Согласно результатам исследования, у хоккеистов с индексом мышечной массы > 140 обнаружены неблагоприятные варианты четырех и более генов, контролирующих артериальное давление (NOS3, AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, BDKRB2, REN, ADRB1, ADRB2). У одного спортсмена из этой группы дополнительно выявлен вариант I/D гена «патологической» гипертрофии миокарда (PPP3R1), сочетающийся с увеличением толщины задней стенки левого желудочка (13,6 мм по данным ЭхоКГ). Сравнительный анализ распространенности генов с популяционным контролем показал достоверное различие распределения частот генотипов по генам AGTR1, AGTR2, NOS3, ADRB2. Так, у профессиональных хоккеистов доминировали прогностически неблагоприятные генотипы: А/А гена AGTR1 (100 %), С/С гена AGTR2 (80 %), А/Г гена ADRB2 (75 %) и 5/5 гена NOS3 (90 %).

У части обследованных хоккеистов установлено наличие так называемого «генотипа гипертонии». Несмотря на потенциальный риск повышения АД, существование этого генотипа создает определенные преимущества в хоккее, в плане быстрой готовности организма к выполнению скоростно-силовой нагрузки. С другой стороны, это может быть неблагоприятным сигналом, указывающим на возможность развития гипертрофии миокарда левого желудочка и синдрома внезапной коронарной смерти, что ограничивает занятия профессиональным спортом и требует тщательного медицинского контроля.

По мнению авторов, разработка и широкое внедрение в практику «генетического паспорта спортсмена» совместно с клинико-инструментальными данными позволит существенно оптимизировать индивидуальные программы медицинского контроля и фармакологического обеспечения спортсменов и своевременного отбора лиц, имеющих высокий наследственный риск развития сердечно-сосудистой патологии» [7].

Литовские специалисты из Вильнюсского университета и Олимпийского спортивного центра изучали генотипы спортсменов в качестве ориентира для построения индивидуального процесса спортивной тренировки, так как физическая работоспособность является признаком, на фенотипическое проявление которого влияют многочисленные гены и факторы окружающей среды. С этой точки зрения особое внимание было уделено комплексному исследованию аутосомных, митохондриальных генов и генов на X-хромосоме. Авторы доказывают, что отдельный ген-кандидат вносит небольшой вклад в фенотип спортсмена, и на основе комбинированного генетического тестирования

может быть рекомендована наиболее подходящая спортивная специализация и индивидуализированный тренировочный режим, что позволит спортсмену достичь высоких спортивных результатов [4].

Так, у спортсменов в видах спорта, требующих высоких показателей выносливости, наличие генотипа D/D гена ACE сочеталось со снижением индекса Руфье, чем в группе с генотипами I/I и I/D, что демонстрирует высокие аэробные возможности и хорошую тренируемость носителей D/D генотипа. Установлено, что D/D генотип ассоциирован с проявлением выносливости, I/I генотип – с проявлениями скоростно-силовых качеств, а I/D-генотип связан как с выносливостью, так и со скоростно-силовыми качествами. Спортсмены-носители генотипов X/X гена PPARA, C/C и C/G гена PPARG, как правило, имели более высокие показатели аэробных возможностей.

В. Гинявечене и соавт. [4] отметили влияние гендерных различий на формирование взаимосвязи генетических детерминант и функциональных способностей человека. Так, выявлена дифференцированная сопряженность величины взрывной мышечной силы (ВМС) с мышечной массой и генотипом А/С гена AGTR1. Высокие значения взрывной мышечной силы в скоростно-силовых видах спорта были обнаружены у мужчин с генотипом А/А и у женщин с генотипом А/С. Аналогичная взаимосвязь наблюдалась у спортсменов-мужчин, занимающихся видами спорта, связанными с проявлением выносливости и имеющих генотип С/С. По мнению исследователей, генотипы имеют различное воздействие на функциональные возможности у мужчин и женщин [4].

В исследовании ученых Института генетики и цитологии и Республиканского центра спортивной медицины Республики Беларусь обнаружены генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам, что имеет большое значение для организации тренировочного процесса и соревновательной практики спортсменов высокой квалификации. Быстрые и адекватные ответы на физическую нагрузку у элитных спортсменов были ассоциированы с определенными частотами аллельных вариантов генов. Это позволяет выявить наиболее информативные маркеры адаптационных реакций, определяющих выраженность и стойкость к кратковременной и пролонгированной гипоксии [6].

Известно, что гипоксия является одним из ведущих факторов, лимитирующих спортивные показатели во всех циклических и в большинстве игровых видах спорта. И.Б. Моссе и соавт. [6] проведено тестирование ДНК членов команд Беларуси по биатлону и хоккею, так как биатлон относится к циклическим видам спорта, требующим аэробной выносливости, а хоккей с его скоростно-силовой направленностью дает анаэробный тип физической нагрузки. В качестве контроля обследовались люди, не занимающиеся

профессиональным спортом. Установлено, что недостаток кислорода ведет к активизации гена HIF1A, которая приводила к возрастанию уровня аэробных возможностей.

Также авторами выявлены гены, детерминирующие факторы адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы. Так, генотип T/T в группе биатлонистов имели 54,5 % спортсменов, что существенно влияло на адаптацию к гипоксии. Кроме того, у ряда спортсменов зарегистрированы редкие варианты генов, существенно повышающие физическую выносливость. Полученные данные подтверждают наличие у спортсменов генетической составляющей устойчивости к гипоксии, необходимой для достижения высоких спортивных показателей [6].

В статье ученых клиники ДНКОЛ (Москва) представлены данные о необходимости широкого внедрения генетических методов диагностики в современный врачебный контроль за состоянием здоровья спортсменов. При обследовании волейболистов установлена неоднородность их генотипического состава: наряду с лицами, имеющими ассоциированные со спортивной деятельностью гены, у ряда спортсменов выявлены генотипы без выраженной предрасположенности к занятиям спортом или лишь с высокими координационными возможностями [2].

По мнению авторов, уникальные возможности продемонстрировала генетика нейромедиаторного обмена. Психологические портреты игроков, составленные на ее основе, полностью совпали с данными психологического тестирования. В конечном итоге, рекомендации, разработанные по результатам психологического тестирования и генетического анализа, позволили добиться высоких спортивных результатов. Таким образом, уточнение с помощью генетического анализа наследственной предрасположенности к максимальному проявлению различных физических качеств может изменить тренировочный процесс и использовать индивидуальный потенциал спортсмена без риска травматизма и перетренированности [2].

Интересным представляется исследование по изучению влияния генетических вариаций, связанных с тромбофилией, на спортивные достижения, выполненное коллективом Уральского государственного университета физической культуры [8]. Венозная тромбоэмболия, как правило, развивается у людей, занимающихся тяжелой атлетикой. Однако, описаны случаи ее возникновения у профессиональных спортсменов в таких видах спорта, как триатлон, марафонский бег, футбол, плавание, стрельба, бейсбол, альпинизм. Авторами была оценена частота встречаемости ряда специфических мутаций у юниоров и спортсменов в сопоставлении с возможным негативным влиянием на спортивную успешность.

В.П. Пушкарев и соавт. [8] отметили, что частоты исследованных вариантов последователь-

ности ДНК у юниоров не отличались или были выше, чем в контрольной группе. Несмотря на это увеличение фибринолитического потенциала в ответ на аэробные тренировки позволяло добиваться высоких результатов спортсменам.

Генетические проблемы в спорте приобретают особую значимость в связи с предстоящей Олимпиадой-2014 в Сочи. По мнению В.В. Баранова, необходимы новые способы подготовки спортсменов, которые обладали бы новизной, не использовались бы зарубежными командами, были бы трудно воспроизводимы конкурирующими спортивными организациями без авторского сопровождения. В этих условиях недостаточно проведения функциональных проб, выполняемых с помощью велоэргометра с контролем давления, пульса, концентрации диоксида углерода, кислорода. Для контроля причин и механизмов текущих состояний на уровне финишных процессов биогенеза и метаболизма на микроуровне нужны медицинские технологии выявления физической одаренности человека [1].

В зависимости от микроциркуляторного потенциала, полученного с помощью капилляроспектрометрии, автор предлагает подразделять спортсменов на три группы: обладающих выдающимися способностями выдерживать кратковременные высокие нагрузки, длительные высокие нагрузки и высокие нагрузки в периоды 5-10 минут с отдыхом в 1-2 часа. Кроме того, им обоснован капилляроспектрометрический способ подбора продуктов питания для спортсменов. Учитывая тенденции в спортивной медицине, В.В. Баранов рекомендует использовать полученные данные в сопоставлении с результатами генетического анализа [1].

Немаловажен педагогический аспект проблемы учета особенностей генома в спорте. В будущем генетический анализ будет играть большую роль в предупреждении спортивного травматизма и его последствий, так как он позволяет дифференцированно осуществлять спортивную ориентацию и отбор. Кроме того, данные генетически ориентированной спортивной медицины могут использоваться при реабилитации спортсменов [3].

Таким образом, материалы I Всероссийского конгресса «Медицина для спорта» материалов Конгресса свидетельствуют о важном значении генетических исследований в спорте высших достижений. Растрата сил и здоровья человека в случаях низких шансов на спортивный успех вследствие невысокого уровня наследственных возможностей к выполнению физических нагрузок и вследствие наличия лимитирующих факторов в виде наследственной предрасположенности к заболеваниям является нерациональной, что должно учитываться при выборе спортсменом профессиональной спортивной карьеры.

Литература

1. Баранов, В.В. Способы и устройства для выявления физической одаренности человеческого организма для спорта высших

- достижений / В.В. Баранов // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 33-35.
2. Бирюкова, Е.А. К вопросу о генетических исследованиях в спорте / Е.А. Бирюкова, И.А. Котешева, Ю.Ю. Коталевская, М.Г. Аксёнова // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 45-48.
 3. Ворожбитова, А.Л. О некоторых мерах предупреждения спортивного травматизма и его последствий / А.Л. Ворожбитова // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 116-120.
 4. Гинявечене, В. Особенности генома литовских спортсменов / В. Гинявечене, Л. Тубялис, В. Кучинскас // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 130-134.
 5. Квон, Д.А. Использование методов современной ДНК-диагностики для успешной индивидуальной подготовки спортсменов / Д.А. Квон, А.А. Абрамов, Т.А. Яшин // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 194-196.
 6. Моссе, И.Б. Генетические маркеры устойчивости спортсменов к физическим нагрузкам / И.Б. Моссе, А.Л. Гончар, К.В. Жур [и др.] // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 294-298.
 7. Пакин, В.С. Комплексный подход к генетическому обследованию профессиональных хоккеистов / В.С. Пакин, А.С. Готов, О.С. Готов [и др.] // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 327-329.
 8. Пушкарев, В.П. Влияют ли генетические вариации, связанные с тромбофилией, на спортивную успешность? / В.П. Пушкарев, Д.А. Дятлов, Е.В. Леконцев [и др.] // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 358-362.
 9. Хуснутдинова, Э.К. Роль ряда генов нейромедиаторных систем мозга в предрасположенности к спортивным достижениям / Э.К. Хуснутдинова, А.В. Казанцева, С.Б. Малых // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 490-494.
 10. Шишкин, С.С. Постгеномные технологии в изучении мышечной системы человека и разработках некоторых проблем спортивной медицины / С.С. Шишкин, М.А. Ковалева, А.В. Иванов [и др.] // Материалы I Всероссийского конгресса (с международным участием) «Медицина для спорта» (19-20 сентября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 521-526.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ОБЛАСТИ СПОРТА
(ПО МАТЕРИАЛАМ I ВСЕРОССИЙСКОГО
КОНГРЕССА «МЕДИЦИНА ДЛЯ СПОРТА»)**

А. Л. ВОРОЖБИТОВА
Ставропольская государственная
медицинская академия

В обзоре приведены современные данные, посвященные роли генетических достижений в спорте высших достижений. Своевременное проведение генетического анализа является важным ориентиром в практической деятельности врача в области физической культуры, так как определение генетически опосредованных возможностей к выполнению физических нагрузок и исключение наследственной предрасположенности к заболеваниям будет рациональным элементом при выборе спортсменом профессиональной спортивной карьеры и достижении им высоких результатов.

Ключевые слова: генетические исследования, генотип, спортивная медицина.

**GENETIC STUDIES
IN THE SPORT
(BASED ON THE 1ST ALL-RUSSIAN
CONGRESS «MEDICINE FOR SPORT»)**

A. L. VOROZHBITOVA
Stavropol State Medical Academy

The review presents recent data dedicated to the role of genetic advances in sport of crowning achievements. Timely conducting of genetic analysis is an important landmark in the practice of a physician in the field of physical culture, because the definition of genetically mediated capacity to physical activities and exclusion of hereditary predisposition to disease will help sportsman to make the most efficient choice of professional sports career and achieve the best results.

Key words: genetic researches, genotype, sports medicine.

ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

1. Общие положения

В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются статьи по всем медицинским специальностям молодых ученых (соискателей, аспирантов, докторантов), в том числе в соавторстве.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, клинические наблюдения, информационные материалы, письма в редакцию. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

2. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Статья (за исключением обзоров) должна содержать новые научные результаты.

Статья должна соответствовать тематике и научному уровню журнала.

Статья должна быть оформлена в полном соответствии с требованиями к оформлению статей (см. п. 3 Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»).

3. Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»

Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2–5 помещаются через пробел между ними.

Текст. Во введении обязательно формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательно расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице в формате RTF, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Ссылка на таблицу и рисунок по тексту оформляется следующим образом: (табл. 1 (2,3 и т.д.) или (рис. 1 (2,3 и т.д.)). Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Общее количество таблиц и рисунков в статье должно быть не более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Подписи к иллюстрациям не входят в состав рисунков, а прилагаются отдельным текстом в World'95/97.

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 5 для кратких сообщений, 20 для оригинальных статей и 30-40 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003. (Статьи журналов: Иванов, А.О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А. О. Иванов, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. – Красноярск, 2005. – С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / В.А. Гордеев. – Ярославль, 1997. – 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском и английском языках (объемом до одной страницы) печатаются на отдельных страницах и включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 5-6 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3-4 страницы, обзоров – 6-8 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений – 2-3 страницы (представляются в соответствии с правилами оформления оригинальных статей, исключая таблицы, рисунки и резюме).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи (один подписанный) и ее вариант на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на DVD или CD-диске (CD-RW) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COP1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, виза руководителя на первой странице статьи «В печать», заверенная печатью. Статьи по электронной почте не принимаются. К статье должны быть приложены сведения о каждом авторе (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, полное название организации места работы, должность, телефон рабочий и мобильный, электронный адрес), подписанные всеми авторами, указан ответственный за контакты с редакцией. При отсутствии этих данных материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Вестник молодого ученого».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и верены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылаются экземпляры журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии рецензии. Рецензия подписывается доктором наук, заверяется в соответствии с правилами.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Ставропольская государственная медицинская академия, научный отдел.