

ISSN 2224-6150

www.medconfer.com

**БЮЛЛЕТЕНЬ
МЕДИЦИНСКИХ
ИНТЕРНЕТ-КОНФЕРЕНЦИЙ**

Bulletin of Medical Internet Conferences



2015 Том 5 Выпуск 6
2015 Volume 5 Issue 6

Бюллетень медицинских Интернет-конференций

ISSN 2224-6150

2015. Том 5. Выпуск 6 (Июнь)

Учредитель журнала – Общество с ограниченной ответственностью
«Наука и Инновации» (Россия, Саратов)

Главный редактор

В.М. Попков, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Зам. главного редактора

Ю.В. Черненко, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Ответственный секретарь

А.Р. Киселев, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Редакционный совет

В.Ф. Киричук, засл. деятель науки РФ, профессор, докт. мед. наук
(Россия, Саратов)

А.И. Кодочигова, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

А.П. Ребров, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Ю.Г. Шапкин, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Редакционная коллегия

Е.А. Анисимова, доцент, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Н.В. Булкина, профессор, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

В.И. Гриднев, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

И.В. Нейфельд, канд. мед. наук (Россия, Саратов)

О.М. Посненкова, канд. мед. наук (Россия, Саратов)

С.Н. Потахин, канд. мед. наук (Россия, Саратов)

И.Е. Рогожина, доцент, докт. мед. наук (Россия, Саратов)

Д.Е. Суетенков, доцент, канд. мед. наук (Россия, Саратов)

В.А. Шварц, канд. мед. наук (Россия, Москва)

Руководитель Интернет-проекта

И.М. Калмыков (Россия, Саратов)

Помощник ответственного секретаря

Ю.В. Попова (Россия, Саратов)

Технический редактор

А.Н. Леванов (Россия, Саратов)

Адрес редакции:

410033, г. Саратов, просп. 50 лет Октября, 101.

E-mail: info@medconfer.com

Электронная версия журнала – на сайте www.medconfer.com

Общественное рецензирование публикуемых материалов
осуществляется на сайте www.medconfer.com.

Материалы публикуются в авторской редакции.

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2015

Bulletin of Medical Internet Conferences

ISSN 2224-6150

2015. Volume 5. Issue 6 (June)

Publisher – Limited Liability Company "Science and Innovation" (Saratov,
Russia)

Editor-in-Chief

V.M. Popkov, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

Deputy Chief Editor

Y.V. Chernenkov, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

Executive Secretary

A.R. Kiselev, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

Drafting Committee

V.F. Kirichuk, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

A.I. Kodochigova, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

A.P. Rebrov, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

Yu.I. Shapkin, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

Editorial Board

E.A. Anisimova, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

N.V. Bulkina, Professor, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

V.I. Gridnev, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

I.V. Neyfeld, PhD, MD (Saratov, Russia),

O.M. Posnenkova, PhD, MD (Saratov, Russia)

S.N. Potakhin, PhD, MD (Saratov, Russia)

I.E. Rogojina, D.Sc., MD (Saratov, Russia)

D.E. Suetenkov, PhD, MD (Saratov, Russia)

V.A. Schvartz, PhD, MD (Moscow, Russia)

Head of the Internet Project

I.M. Kalmikov (Saratov, Russia)

Assistant Executive Secretary

Yu.V. Popova (Saratov, Russia)

Technical Editor

A.N. Levanov, MD (Saratov, Russia)

E-mail: info@medconfer.com

URL: www.medconfer.com

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

Содержание

Сборник научных трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

"Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии - 2015" 879

<i>Попков В.М.</i> Вступительное слово главного редактора	879
<i>Березинец О.Л.</i> Современные аспекты прогрессирования ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с почечной дисфункцией (обзор литературы).....	880
<i>Бучарская А.Б., Дихт Н.И., Афанасьева Г.А., Терентюк Г.С., Маслякова Г.Н., Наволокин Н.А., Пахомий С.С., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г.</i> Морфологические изменения в почках и показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови у лабораторных животных с аллоксановым диабетом при внутривенном введении золотых наночастиц.....	882
<i>Дерюгина Л.А., Горемыкин И.В., Ивченкова Н.П., Отпущенникова Т.В., Рожкова Д.В.</i> Пренатальное выявление синдрома мегацистис плода первого триместра гестации: консультирование детским урологом, тактика принятия решений	886
<i>Емельянова Н.В., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н.</i> Применение диффузионно-взвешенного изображения почек для динамической оценки состояния почечной паренхимы после дистанционной ударно-волновой литотрипсии.....	891
<i>Захарова Н.Б., Лях Р.В., Вараксин Н.В., Россоловский А.Н., Понукалин А.Н., Попыхова Э.Б.</i> Перспективы исследования протеомного состава мочи у больных с острым пиелонефритом.....	893
<i>Зуев В.В., Чехонацкая М.Л., Понукалин А.Н.</i> Оценка возможностей цистоскопии и магнитно-резонансной диффузно-взвешенной визуализации с подавлением фонового сигнала тела (DWIBS) в диагностике рака мочевого пузыря	896
<i>Иноземцева Н.Д., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н.</i> Значение молекулярных маркеров в изучении эндотелиальной дисфункции у больных МКБ (обзор литературы)	902
<i>Лазарева Е.Н., Чехонацкая М.Л.</i> Радионуклидные методы исследования почек.....	906
<i>Маслякова Г.Н., Понукалин А.Н., Цмокалюк Е.Н.</i> Прогнозирование пятилетней выживаемости с помощью онкомаркера пролиферативной активности Ki 67 у больных раком мочевого пузыря	911
<i>Никольский Ю.Е., Захарова Н.Б., Чехонацкая М.Л., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А.</i> Значение мочевых молекулярных маркеров в диагностике рака почки.....	915
<i>Отпущенникова Т.В.</i> Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей.....	918
<i>Отпущенникова Т.В., Горемыкин И.В., Дерюгина Л.А.</i> Психофизиологические характеристики в паре «мать и дитя» при расстройствах мочеиспускания.....	923
<i>Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Полуконова А.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н.</i> Культура клеток почки эмбриона свиньи, инфицированных онковирусом (SPEV-2) как модельный объект для исследования цитотоксического действия противоопухолевых средств на примере экстракта аврана (<i>Gratiola officinalis</i> L.)	926
<i>Полуконова Н.В.</i> Теоретические и прикладные аспекты исследования функциональной активности политемных хромосом под влиянием разных факторов.....	929
<i>Понукалин А.Н., Захарова Н.Б.</i> Роль «включения и выключения» ангиогенеза у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП).....	940
<i>Попков В.М., Понукалин А.Н., Стативко А.В., Основин О.В., Стативко О.А.</i> Результаты применения эндоскопических методов лечения у больных рецидивным коралловидным нефролитиазом	942
<i>Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.</i> Цитокиновый статус и иммунологические маркеры в ранней диагностике рака простаты	944
<i>Попков В.М., Маслякова Г.Н., Россоловский А.Н., Березинец О.Л., Напшева А.М.</i> Морфологические аспекты прогрессирования нефрофиброза у больных МКБ.....	949
<i>Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б.</i> Особенности симптоматики у пациентов с хроническим абактериальным простатитом	954
<i>Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б.</i> Функциональные особенности центральной нервной системы у пациентов с хроническим абактериальным простатитом	955
<i>Райгородская Н.Ю.</i> Мини-пубертат у здоровых мальчиков и мальчиков с репродуктивной патологией (обзор литературы)	956
<i>Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Захарова Н.Б.</i> Мини-пубертат у мальчиков с крипторхизмом.....	960

IV Всероссийская неделя медицинской науки с международным участием (материалы: часть 3).....

Секция СПО (среднего профессионального образования).....	963
<i>Краснова А.В.</i> Флоренс Найтингейл и ее наследие	963
<i>Доронина В.Н.</i> Осложнения при инъекционном введении лекарственных средств	964
<i>Чубукова Е.А., Селиванова Л.А.</i> Педагогическое мастерство СУЗовского лектора	965
<i>Барсукова В.В.</i> Проблемы остеопороза у пациентов гериатрического профиля	966
<i>Кривова Л.В.</i> Духовно-нравственный аспект современной медицины: медицина и Православие	967

<i>Чугункина А.А., Беляева О.В., Луконина Н.Н.</i> Организация кружка, как средство становления специалиста в современных условиях	968
Круглый стол «Лицеист»	969
<i>Букина О.С.</i> Применение закиси азота в детской стоматологии	969
<i>Уланова С.В.</i> Микроорганизмы в нашей среде обитания	972
<i>Буркова Н.А., Иванова Н.А.</i> Роль витамина С в жизни человека и его определение титриметрическим методом в продуктах питания.....	973
<i>Гладкова Ю.К.</i> Хитозан: свойства и перспективы применения	974
<i>Безменова М.Д.</i> Роль внимания обучающихся в учебном процессе	975
<i>Мурыгина К.А., Куликова Д.С.</i> Агрессия как разновидность девиантного поведения	976
<i>Федотов А.А.</i> Военные годы «Золотого скальпеля» саратовской медицины	977
<i>Бойченко Е.А., Сверчкова А.А.</i> Эвтаназия: легализовать нельзя противодействовать	978
<i>Попов Д.А.</i> Влияние серебряной воды на организм человека	979
<i>Чернышёва А.А.</i> Сон как фактор успешной учёбы школьника	980
<i>Васильева О.Ю.</i> 3D принтеры в медицине	981
<i>Морева В.</i> Желчекаменная болезнь как планетарно актуальная социальная и медицинская проблема	982
<i>Барыльник С.Н.</i> Исследование качественного состава лекарственных препаратов и изучение влияния их компонентов на организм человека	983
<i>Алипов А.И.</i> Коррозия металлов на примере хирургических инструментов	984
<i>Андреев К.А.</i> Химия в Великой Отечественной войне	985
<i>Сычкова Е.Д.</i> Врач: энциклопедия одного слова	986
<i>Барулина А.В.</i> Изучение влияния высоты каблука на учениц 8-11 классов школы на состояние опорно-двигательной системы	987
<i>Романова В.А.</i> Обитель милосердия	988

**Сборник научных трудов
НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
"Актуальные проблемы фундаментальной и
клинической уронефрологии - 2015"**

ID: 2015-06-1276-T-5289

Попков В.М.

Вступительное слово главного редактора

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России



Бурное развитие нано-, био-, когнитивных технологий, отмечаемое в последние десятилетия, приводит к ожидаемым изменениям медицинской науки и здравоохранения. Уже сегодня предложены новые способы адресной доставки лекарств к органам-«мишеням», которые способны в скором времени перевернуть представления о терапевтических возможностях лечения самых опасных заболеваний. Медицинская помощь становится персонифицированной, высокоспецифичной и эффективной. Происходит постоянно усиливающееся взаимо-проникновение смежных, ранее развивавшихся отдельно, научных областей. При этом именно биомедицина способна оказать решающее влияние на медицинскую и фармацевтическую промышленность, кардинально преобразовав их уже в ближайшее десятилетие.

На встрече с учеными РАН, состоявшейся в декабре 2014 года в рамках Совета по науке и образованию, Президент страны В.В. Путин особо отметил, что "важнейшим направлением деятельности академических институтов должны стать междисциплинарные исследования, базисные возможности для этого созданы".

Очередной выпуск сборника отражает новые междисциплинарные направления в развитии фундаментальной науки и уронефрологии, выполняемые в рамках программы Государственного задания СГМУ. Коллектив НИИ динамично наращивает научный потенциал, используя возможности взаимного потенцирования совместных научно-исследовательских работ, что создает основу для эффективного и успешного развития, выхода на новый уровень качества научной продукции, активного участия в научных форумах и конкурсах.

Желаю потенциальным читателям новых идей, успехов в их начинаниях и всего самого наилучшего!

Березинец О.Л.

Современные аспекты прогрессирования ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с почечной дисфункцией (обзор литературы)*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** ремоделирование миокарда, почечная дисфункция

Вовлечение почек при многих распространенных заболеваниях, в том числе исходно не относящихся к категории «почечных», в последнее время привлекает все более пристальное внимание. Это связано с тем, что даже небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации ограничивает возможности современных клиницистов. Кроме того, наличие даже весьма умеренной хронической почечной недостаточности сокращает продолжительность жизни больных, страдающих различными хроническими заболеваниями.

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из трех основных причин смерти и имеет тенденцию к увеличению за последние 20 лет [1]. При этом точная верификация морфологического субстрата хронического заболевания почек нередко представляет значительные трудности. В то же время самостоятельно и в комбинации с другими заболеваниями почек нефросклероз является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности [2]. При этом основной причиной смерти в терминальной стадии почечной недостаточности являются сердечно-сосудистые осложнения. Эти осложнения связаны с развитием ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией и эндотелиальной дисфункцией, приводящей к гипертрофии сосудистой стенки и повышению артериальной жесткости [3,4].

В то же время в новой версии национальных междисциплинарных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России основное внимание уделяется вопросам ранней диагностики ХБП и прогнозированию сердечно-сосудистого риска [5].

Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между СКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочевой экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста [6].

В ряде исследований была продемонстрирована роль эндотелиальных изменений в сердечно-сосудистой реконструкции у больных с почечной недостаточностью [7]. Доказано, что дисфункция эндотелия присутствует уже на ранних стадиях ХБП [8]. В структуре патологических процессов, обуславливающих развитие сердечно-сосудистых осложнений ХПН, важное место также принадлежит ремоделированию миокарда, одним из компонентов которого является фиброз [9]. Фиброз миокарда в целом нарушает как систолическую, так и диастолическую функции сердца [10]. Так, по некоторым данным снижение скорости клубочковой фильтрации взаимосвязано с развитием диастолической дисфункции и гипертрофией миокарда левого желудочка [11].

В то же время патофизиологические основы таких осложнений часто остаются за пределами существующих клинических исследований [12]. По-прежнему остаются неизученными особенности ремоделирования миокарда и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в целом на ранних стадиях ХБП в зависимости от степени выраженности морфофункциональных изменений почечной паренхимы. Существующие единичные сообщения о развитии механизмов фиброза миокарда при хронической почечной недостаточности носят экспериментальный характер [13,14]. В отечественной и зарубежной литературе практически не представлены данные, касающиеся взаимосвязи морфометрических характеристик почечной ткани человека при различной выраженности нефросклероза и тубулоинтерстициального фиброза с маркерами эндотелиальной дисфункции, а также влияние данных параметров на развитие ремоделирования миокарда и запуск механизмов фиброза. Имеются немногочисленные работы, посвященные лишь отдельным механизмам прогрессирования кардиального риска у больных хронической болезнью почек [15]. Кроме того, в большинстве проведенных исследований установлены взаимосвязи лишь со стандартными показателями почечной дисфункции, такими как креатинин и СКФ, являющиеся недостаточно чувствительными маркерами на ранней стадии хронической болезни почек. В то же время необходимо отметить значительное повышение интереса российских и зарубежных ученых к области кардиоренальных взаимоотношений, наметившееся за последние 5-10 лет.

Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена, безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Однако прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и не может широко использоваться в клинической практике. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в том случае, если биоптаты взяты как минимум из 5 участков левого желудочка [16].

Одним из наиболее доступных и информативных методов определения нарушения обмена коллагена в миокарде левого желудочка является исследование сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа; матриксная металлопротеиназа 1-го типа (ТИМП-1)) и маркеров активности фибробластов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и фактор роста фибробластов-23). Оценка состояния ремоделирования сосудистого русла может быть проведена и с помощью молекулярной диагностики, учитывая, что свои многочисленные функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений. Определение их концентраций в биологических средах может быть использовано в качестве оценки прогрессирования нефросклероза и дальнейшего кардиального риска [17]. Среди большого числа подобных соединений наиболее важное значение принадлежит оксиду азота, эндотелину-1 и фактору роста эндотелия сосудов [18,19,20].

Изучение фундаментальных основ прогрессирования процессов нефросклероза и сердечно-сосудистого риска на ранней стадии поражения почечной паренхимы может способствовать расширению возможностей нефропротективной стратегии в отношении как замедления прогрессирования хронической болезни почек, так и снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни больных данной категории.

Литература

1. Tumlin J.A., Costanzo M.R., Chawla LS, et al. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182: 158-173.
2. Bockmeyer C.L., Forstmeier V., Modde F., et al. ADAMTS13—marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1871-1881.
3. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-586.
4. Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57(3): 1091-1099.
5. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал* 2013; (4): 95-103.
6. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.
7. Rubin M.F., Rosas S.E., Chirinos J.A., Townsend R.R. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: what's under the hood? *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3): 488-497.
8. Perticone F., et al. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110: 821-825.
9. Guérin A., Marchais S., Pannier B., London G. Cardiac anomalies in chronic renal failure. *Presse Med* 2000; 29(5): 274-280.
10. Weber K.T., Sun Y., Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994; 23(6 Pt 2): 869-877.
11. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Взаимосвязь хронической болезни почек со структурными изменениями и систоло-диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. В кн.: "Тезисы к VIII Всероссийской научно-практической конференции РДО. Кардиоваскулярная патология". Том 15 №4 2013.
12. Rostand S.G., Brunzell J.D., Cannon R.O. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1053-1062.
13. Федулов А.В. TGF- β_1 и TNF- α в механизме развития фиброза миокарда при экспериментальной хронической почечной недостаточности: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.м.н. СПб., 2003; 15 с.
14. Martin F.L., McKie P.M., Cataliotti A., Sangaralingham S.J. Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302(2): R292-R299.
15. Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Наничкиева М.Л. и др. Общие молекулярные и клеточные механизмы почечной и ремоделирования сердца при хроническом заболевании почек: мишенью для nephrocardioprotection. *Тер Арх* 2013; 85(6): 66-72.
16. Vaandrup U., Florio R.A., Olsen E. Do endomiocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium. *European Heart Journal* 1982; 3(2): 171-178.
17. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2005; (12): 67-72.
18. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 2003; 7(1): 41-45.
19. Smirnov A.V., Petrishchev N.N., Mnuskina M.M., et al. Endothelial dysfunction and apoptosis at early stage of chronic kidney disease *Ter Arkh* 2012; 84(6): 9-15.
20. Doi K., Noiri E., Fujita T. Role of Vascular Endothelial Growth Factor in kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8, suppl. 1: 122-128.

ID: 2015-06-1276-A-5291

Оригинальная статья

Бучарская А.Б., Дихт Н.И., Афанасьева Г.А., Терентюк Г.С., Маслякова Г.Н., Наволокин Н.А., Пахомий С.С., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г.*

Морфологические изменения в почках и показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови у лабораторных животных с аллоксановым диабетом при внутривенном введении золотых наночастиц*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН*

Bucharskaya A.B., Dikht N.I., Afanasyeva G.A., Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., Navolokin N.A., Pakhomy S.S. Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.*

Morphological changes in the kidney and lipid peroxidation of blood serum in laboratory animals with alloxan diabetes at intravenous administration of gold nanorods*Saratov State Medical University n.a.V.I.Razumovsky***Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms RAS***Резюме**

В эксперименте изучали воздействие золотых наностержней на почки у животных с моделированным аллоксановым диабетом при однократном внутривенном введении. Проводилась оценка активности перекисного окисления липидов и интегративного показателя аутоинтоксикации в сыворотке крови у здоровых животных и животных с моделированным аллоксановым диабетом. Было обнаружено, что однократное внутривенное введение золотых наностержней не вызывает значительных морфологических изменений в почках у крыс с аллоксановым диабетом. Внутривенное введение золотых наностержней у животных с аллоксановым диабетом не сопровождалось изменением уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов и интегративного показателя аутоинтоксикации в сыворотке крови, что свидетельствует об отсутствии их токсического эффекта.

Ключевые слова: золотые наночастицы, почки**Введение**

Одной из серьезных проблем современного общества является стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом. Международная федерация диабета недавно опубликовала обновленные данные, показавшие, что в мире диабетом больны уже 366 миллионов человек, причем около 50 % всех больных диабетом приходится на наиболее активный трудоспособный возраст - 40–59 лет. Прогнозы экспертов Международной диабетической федерации показывают, что к 2030 году их количество может достигнуть 552 миллиона человек, то есть 9,9% населения планеты [1].

В момент постановки диагноза сахарного диабета 2-го типа около половины больных имеют поздние осложнения. Имеющиеся на сегодняшний день методы лечения сахарного диабета зачастую оказываются малоэффективными, в связи с этим поиск новых терапевтических средств по предотвращению развития и прогрессирования осложнений диабета продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой в диабетологии.

Одним из таких направлений научного поиска является применение нанотехнологий в терапии сахарного диабета. Для биомедицинского применения одними из наиболее перспективных считаются золотые наночастицы. В значительной мере это обусловлено их уникальными свойствами - биосовместимостью, высокой реактивностью поверхности, устойчивостью к окислению и способностью к плазменному резонансу [2].

В настоящее время имеются данные о воздействии золотых наночастиц *in vitro* и *in vivo* [3-6], которые могут быть использованы в терапии осложнений сахарного диабета. Установлено, что вследствие гипергликемии и эндогенной интоксикации при данном заболевании наблюдается значительное повышение уровня свободных радикалов, концентрация которых может быть снижена при использовании золотых наночастиц [7]. Следовательно, золотые наночастицы могут стать эффективными терапевтическими агентами в регулировании и контроле процессов окислительного стресса, что в дальнейшем окажет положительный эффект на качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Однако одним из условий применения новых материалов в лечебных целях, в том числе и золотых наностержней, является всестороннее изучение их влияния на организм, в том числе на фоне развивающегося патологического процесса.

Цель исследования – изучить морфологические изменения в почках лабораторных животных с моделированным аллоксановым диабетом при внутривенном введении золотых наностержней.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 48 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой тела 180-260г. Эксперименты на животных выполняли в соответствии с международными этическими нормами, отраженными в законе о благополучии животных Конвенции Европейского союза и Европейской конвенции защиты позвоночных животных для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Животные всех экспериментальных групп находились в одинаковых условиях, получали стандартный рацион питания один раз в день, при свободном доступе к воде. В параллельно исследуемых группах животные имели примерно одинаковый возраст и массу тела.

В экспериментах использовали пегилированные золотые наностержни со средними размерами длины и диаметра стержней равными $L=41\pm 8$ нм и $d=10,2\pm 2$ нм соответственно, синтезированные в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН (г.Саратов). Геометрические параметры наностержней определяли по трансмиссионным электронно-микроскопическим (ТЭМ) изображениям, полученным на электронном микроскопе Libra-120 (CarlZeiss, Germany).

Лабораторные животные были разделены на 4 экспериментальные группы, в каждой группе по 12 животных. Первая группа – контрольная, интактные животные. Животным второй группы вводили однократно внутривенно раствор золотых наностержней в количестве 2 мл с концентрацией золота 400 мкг/мл. Животным третьей и четвертой групп для моделирования аллоксанового диабета внутрибрюшинно вводили аллоксан моногидрат («Sigma», США) в дозе 100 мг/кг. Принимая во внимание фазную динамику гликемии у лабораторных грызунов после введения аллоксана, выраженность проявления экспериментального сахарного диабета оценивали не ранее чем через 72 ч с момента моделирования этого состояния (10). Для определения уровня глюкозы в крови использовали глюкометр Accu-Chek Performa Roche (Швейцария), тест проводили на 5, 10, 15-е сутки после введения аллоксана. Животным четвертой опытной группы через 15 дней после введения аллоксана вводили однократно внутривенно 2 мл раствора золотых наностержней. Животные выводились из эксперимента путем декапитации через сутки после внутривенного введения золотых наностержней.

При выведении из эксперимента у животных проводили забор крови для исследования в сыворотке активности процессов перекисного окисления липидов по содержанию промежуточных продуктов липопероксидации – МДА и ГПЛ и маркера аутоинтоксикации – МСМ с использованием общепринятых спектрофотометрических методов на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu Corporation, Япония).

Для морфологического исследования почки фиксировали в 10%-ном растворе формалина, подвергали стандартной спиртовой и ацетоновой проводке, заливали в парафин. После депарафинизации срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного гистологического изучения. Для выявления углеводов в ткани использовали реактив Шиффа (ШИК-реакция).

При морфологическом исследовании с использованием полуколичественных показателей, применяли следующие критерии выраженности признака: «-» - признак отсутствует (0%); «+» - слабо выраженный признак (>30%); «++» - умеренно выраженный признак (30%-60%); «+++» - сильно выраженный признак (<60%). Морфометрический анализ гистологических препаратов проводили с использованием системы анализа цифровых изображений Микровизора медицинского μ Vizo-101 ЛОМО. Применяли также стандартный метод подсчета клеточных элементов при увеличении 200, 400 с использованием специализированной морфометрической сетки Автандилова.

Для обработки полученных в ходе исследований данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 13.0. Проверку нормальности распределения значений в выборке проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M); среднюю ошибку среднего арифметического (m); стандартную ошибку среднего (m). Показатель достоверности различий (P) определяли с использованием критериев Стьюдента (t).

Результаты

При морфологическом исследовании почек животных при однократном внутривенном введении золотых наностержней значительных морфологических изменений не обнаружено.

В мозговом слое клубочки были обычного размера $0,0063 \pm 0,0004$ мм² (при контрольных значениях – $0,0067 \pm 0,0003$ мм²). Канальцы имели округлую форму, просвет был свободный (незначительно сужен за счет увеличения размеров эпителиальных клеток). Эпителиальные клетки канальцев были несколько увеличены, цитоплазма - в состоянии зернистой дистрофии (рис. 1а). По данным морфометрического исследования высота эпителия извитых канальцев составила $0,014 \pm 0,0005$ мм (при контроле – $0,017 \pm 0,001$ мм). Базальные мембраны канальцев не изменены. Строма коркового слоя была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью; отмечалось умеренное полнокровие коркового слоя.

При гистологическом исследовании почек лабораторных животных с моделированным аллоксановым диабетом на 15-е сутки после введения аллоксана отмечались различной степени выраженности морфологические изменения, характерные для диабета.

В крови животных третьей и четвертой групп при введении аллоксана наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови. На 15-й день отмечались повышение уровня глюкозы крови до $18,39 \pm 3,49$ ммоль/л ($p < 0,05$), что значительно превышало значения данного показателя в контрольной группе животных. У данных животных выявляли клинические признаки сахарного диабета – полидипсия, полиурия, на 5-е сутки шерсть животных стала влажной с грязно-коричневым оттенком. Летальность на 5-е сутки составила 8,3%.

В почках морфологические изменения были представлены преимущественно умеренным полнокровием сосудов коры, дистрофическими изменениями эпителия извитых канальцев от незначительной до умеренной степени выраженности. В клубочковом аппарате почек отмечалось неравномерно выраженное полнокровие, в некоторых случаях – утолщение капсулы Шумлянского-Боумена, в мелких артериолах - плазматическое пропитывание. Уротелий чашечно-лоханочной системы находился в состоянии атрофии. При окрашивании с помощью реактива Шиффа в эпителии извитых канальцев и в просвете канальцев были обнаружены ШИК-положительные включения. Результаты морфометрического исследования показали, что высота эпителиоцитов и площадь клубочков составила $0,014$ мм и $0,0066$ мм² соответственно, что статистически не отличалось от показателей в контрольной группе.

При исследовании почек лабораторных животных четвертой группы были обнаружены изменения, характерные для аллоксанового диабета (рис. 1). Следует отметить, что у животных данной группы отмечались увеличение клубочков и расширение капсулы Шумлянского-Боумена за счет отека, что подтверждается результатами морфометрического исследования – площадь клубочка увеличилась на 25% и составила $0,0093 \pm 0,0004$ мм² (при контрольных значениях – $0,0067 \pm 0,0003$ мм²).

При однократном внутривенном введении золотых наностержней животным контрольной группы в сыворотке их крови уровни продуктов липопероксидации - МДА, ГПЛ, а также интегративного показателя аутоинтоксикации – МСМ – не изменялись по сравнению с контролем (табл. 1).

При введении аллоксана у крыс наблюдали достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови – до $18,39 \pm 3,49$ ммоль/л на 15-й день после введения ($p < 0,05$), что значительно превышало значения данного показателя в контрольной группе животных ($3,78 \pm 0,34$ ммоль/л). У крыс после введения аллоксана отмечались клинические признаки сахарного диабета – полидипсия, полиурия, на 5-е сутки шерсть животных становилась влажной с грязно-коричневым оттенком. Летальность на 5-е сутки составила 8,3%.

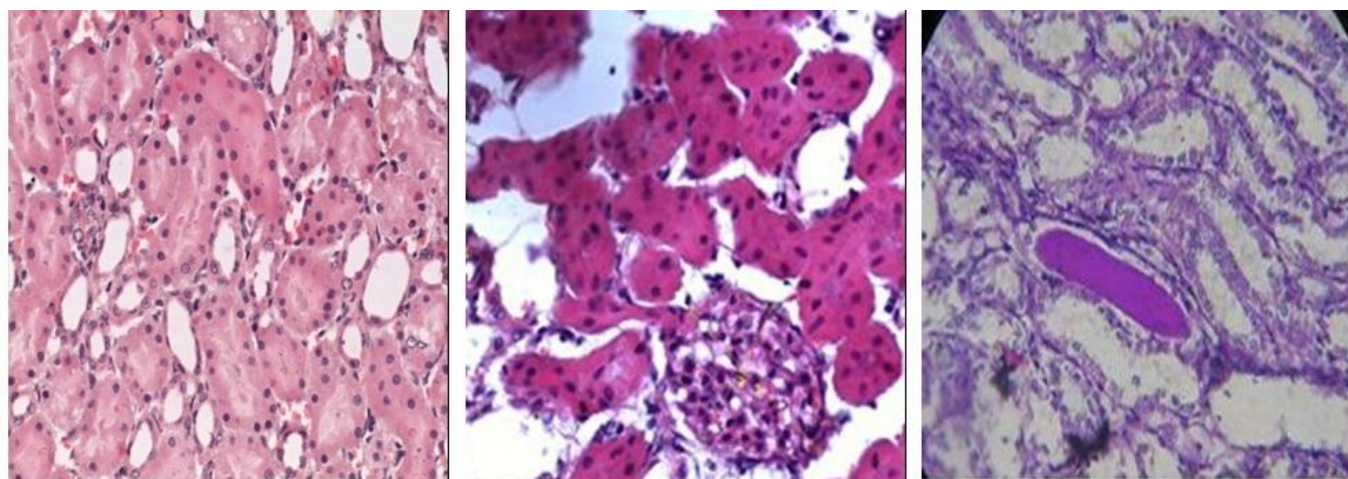


Рис. 1. Ткань почки крысы; а) контрольной группы после введения золотых наночастиц; б) с моделированным диабетом на 15-й день после введения аллоксана. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. 246; в) ШИК-положительное содержимое в просвете канальца в почке у крысы с диабетом. Окр. ШИК-реакция. Ув. 246.

Таблица 1. Содержание МДА, ГПЛ и МСМ в сыворотке крови лабораторных животных

Показатели	Малоновый диальдегид (pmol / mL)		Гидроперекиси липидов (U / ml)		Молекулы средней массы (МСМ), (U / ml)	
	М±σ	Р	М±σ	Р	М±σ	Р
Группы животных						
Контрольная	0,506±0,04	-	0,924 ±0,099	-	0,159±0,036	-
Контроль с внутривенным введением золотых наночастиц	0,533±0,03	>0,2	1,296 ±0,151	>0,5	0,278±0,057	>0,2
Аллоксановый диабет	0,844 ±0,19	<0,05	3,870±0,834	<0,01	0,321±0,129	>0,2
Аллоксановый диабет с внутривенным введением золотых наночастиц	0,778±0,07	<0,05	3,503±0,4	<0,05	0,338±0,038	>0,2

Примечание: р – по сравнению с показателями контрольной группы животных.

Результаты, полученные в экспериментах с моделированием аллоксанового сахарного диабета у лабораторных животных, свидетельствовали о значительных системных метаболических сдвигах и накоплении МДА ($p<0,05$), ГПЛ ($p<0,01$) в сыворотке крови животных по сравнению с контрольной группой. В сыворотке крови животных с моделированным диабетом отмечали значительное увеличение количества МДА – на 67% ($p<0,05$) и ГПЛ – более чем в 4 раза ($p<0,01$) по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (табл. 1).

При введении золотых наностержней животным с моделированным диабетом достоверных изменений уровней МДА, ГПЛ и МСМ не было обнаружено по сравнению с соответствующими показателями без введения наностержней.

Выводы

При развитии диабета на фоне введения аллоксана в почках наблюдали полнокровие клубочков, плазматическое пропитывание стенок мелких артериол и углеводную дистрофию эпителия канальцев, связанных с гипергликемией. Одновременно отмечена значительная активация процессов липопероксидации, сопровождающаяся накоплением избытка промежуточных продуктов перекисного окисления липидов.

Введение золотых наностержней не вызывало значительных морфологических и метаболических изменений у крыс с моделированным диабетом; отмечали только увеличение площади клубочков в почках. Отсутствие значительных морфологических изменений в почках в группах с введением золотых наностержней, вероятно, связано с небольшим периодом наблюдения.

Использование золотых наночастиц у животных с аллоксановым диабетом не сопровождалось изменением уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов и интегративного показателя аутоинтоксикации, что свидетельствует об отсутствии их токсического эффекта.

Литература

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2011.
- Glomm W.R. Functionalized gold nanoparticles for application in biotechnology. J Dispers Sci Technol 2005; 26: 389-414.
- Khlebtsov N.G., Dykman L.A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: A review of in vitro and in vivo studies. Chem Soc Rev 2011; 40: 1647-1671.
- Khlebtsov N., Bogatyrev V., Dykman L., et al. Analytical and theranostic applications of gold nanoparticles and multifunctional nanocomposites. Theranostics 2013; 3: 167-180.
- Terentyuk G.S., Akchurin G.G., Shantrocha A.V., et al. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery. Journal of Biophotonics 2009; 2(5): 292-302.

6. Алипов В.В., Лебедев М.С., Чепелевич Н.В., Алипов Н.В. Особенности парентерального накопления золотых наночастиц и их влияние на некоторые показатели гомеостаза в эксперименте. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2011; 1(2): 54-56.
7. Kanth V.M.S., Kalishwaralal K., Sriram M., Ram Kumar Pandian S. Antioxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. J Nanobiotechnology 2010; 8: 16.

ID: 2015-06-1276-A-5292

Оригинальная статья

Дерюгина Л.А., Горемыкин И.В., Ивченкова Н.П., Отпущенникова Т.В., Рожкова Д.В.

Пренатальное выявление синдрома мегацистис плода первого триместра гестации: консультирование детским урологом, тактика принятия решений*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** синдром мегацистис плода, первый триместр гестации**Введение**

Одним из актуальных аспектов современной детской урологии является диагностика пороков мочевыделительной системы на антенатальном этапе; их доля среди всех антенатально диагностируемых пороков составляет 26-28% [1]. Высокая распространенность и многообразие пороков органов мочевого выделения, тяжесть осложнений и нередко их фатальная предопределенность заставляют рассматривать проблему их существования с точки зрения их профилактики [2]. Качественно проведенная антенатальная диагностика позволяет существенно повысить достоверность прогноза, спланировать сроки, объем лечебных мероприятий, проводимых на этапе доклинических проявлений, что в своем комплексе предreshает исход диагностируемого патологического состояния, предотвращает развитие опасных для жизни осложнений, снижает вероятность рождения детей с тяжелыми incurable пороками [3].

Обращаясь к детским урологам и хирургам, педиатрам, врачам акушерам, генетикам и специалистам ультразвуковой диагностики в качестве основной аудитории для дискуссии по проблеме пренатальной диагностики (ПД) врожденных пороков (ВПР) мочевыделительной системы (МВС), мы предлагаем сместить акцент при выявлении данной патологии на максимально ранние гестационные сроки, то есть на первый триместр гестации и обсудить прогностическую значимость такой позиции.

С одной стороны, на сегодняшний день приоритеты для решения проблем первого триместра гестации до сих пор полностью возложены на врачей ультразвуковой диагностики (УЗ), акушеров и генетиков. С другой стороны, в настоящее время в соответствии с имеющимся законодательством, детский уролог должен принимать участие в пренатальном консультировании, а именно, пренатальном прогнозировании диагностированной патологии плода, нести ответственность за принятые решения. В конце концов, именно детский уролог и является тем доктором, который в последующем занимается лечением данных пациентов [4].

В Европейской пренатальной диагностике настоящего времени заложена идеология раннего пренатального скрининга, сформулированная основателем Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF, Лондон) Кипросом Николаидесом. Если ранее считалось, что все осложнения развития плода и течения беременности возникают либо реализуются во второй половине беременности, и это предопределяло увеличение частоты контролируемых диагностических процедур с целью выявления патологии, то исследования последнего времени доказали, что формирование осложнений развития плода происходят в сроки до 12 недель, срок первого скрининга 11-14 недель беременности оптимален для диагностики большинства летальных и инвалидизирующих ВПР и хромосомных аномалий (ХА). Данный тезис декларирован в виде основного брэнда Фонда медицины плода: «перевернуть «диагностическую пирамиду», заложив в ее основание качественный ранний пренатальный скрининг первого триместра гестации» [5].

Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) ставит своей задачей выявление ВПР, хромосомных аномалий, моногенных заболеваний. По данным Европейского регистра, у новорожденных частота ВПР регистрируется в пределах 2,5 – 3,0%, ХА (в основном трисомии) составляют суммарно 2-3 случая на 1000 рождений, а моногенные заболевания регистрируются у 0,5-1,4% родившихся детей. По данным ВОЗ, частота ВНЗ среди живорожденных и мертворожденных детей не превышает 4-6% [6, 7, 8].

Существующая в России с декабря 1993 года трехуровневая система пренатальной диагностики, включающая УЗИ, биохимический скрининг второго триместра, инвазивные методы (амниоцентез, кордоцентез) не оправдала себя, а подведенные итоги были неутешительными. Реформирование системы массового пренатального обследования беременных женщин было основано на положительном международном опыте FMF и включено в национальный проект «Здоровье» с 2010 года с переводом на экспертный уровень всех субъектов Российской Федерации [6].

В качестве приоритетной основы ПД был выбран алгоритм программы Астрайя, базирующийся на рекомендациях FMF, включающих: 1) декретированные сроки проведения исследований – 11-14 недель; 2) комплекс сертифицированных неинвазивных диагностических методов: ультразвуковой и биохимический скрининг и (определение молекулярных сывороточных маркеров: свободной бета-единицы хориогонического гонадотропина человеческого (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (ПАПП-А); 3) комбинированный расчет индивидуального риска хромосомных аномалий с отнесением в группу риска беременных, чей риск составил 1:100 и выше [6].

Наряду с этим, за последние годы констатированы значительные успехи в развитии фундаментальных вопросов антенатальной урологии. Разработан диагностический алгоритм пренатальной ультразвуковой идентификации вариантов пороков мочевыделительной системы, что приблизило нас к постановке пренатального диагноза. Определены прогностические критерии перспективной функции почек и объективные уродинамические критерии «фатальных пороков» и т.д. [3, 9, 10]. Однако важно отметить, что все это касается второго и в большей степени третьего триместров гестации, когда анатомические структуры плода, а вместе с тем и ультразвуковые маркеры патологии МВС, становятся наиболее выраженными и доступными для визуализации. Однако в случаях диагностики прогностически неблагоприятных пороков развития упущены сроки для прерывания беременности. Именно эти обстоятельства заставили нас поддержать основной тезис Фонда медицины плода и обратиться к обсуждению вопроса антенатальной диагностики патологии МВС, сместив акцент на первый триместр гестации.

Для первого триместра гестации манифестным УЗ маркером пороков МВС является «синдром мегацистис», который в литературной дискуссии имеет не однозначную трактовку, а соответственно противоречивые тактические рекомендации [11-14].

Частота выявления синдрома мегацистис первого триместра беременности составляет 0,02% - 0,19% [13, 14]. Синдром фетального увеличения мочевого пузыря большинство авторов трактует как результат низкой обструкции мочевых путей, причинами которой могут явиться патология уретры в виде атрезии или фиброstenоза, дисгенезии клоаки с атрезией прямой кишки и уретры, встречающиеся у плодов обоего пола. Но наиболее часто диагностируется синдром клапанов задней уретры, характерный для плодов мужского пола [15].

Помимо этого, увеличение мочевого пузыря может сопровождать пороки МВС, патогенез которых не связан с наличием анатомической обструкции нижних мочевых путей, а обструкция в таких случаях носит функциональный характер. В настоящее время известны два синдрома: синдром мегацистис-мегауретер-микроколон кишечной гипоперистальтики и prune-belle синдром, относящиеся к их числу. Причина функциональной обструкции детрузора обусловлена резким снижением, а вернее, отсутствием его сократительной способности, что морфологически проявляется дегенерацией и разреженностью гладких мышц, разрастанием фиброзной ткани, наличием массивных гиалиновых отложений. Летальность при данных синдромах составляет от 20 до 50% вследствие легочной недостаточности в неонатальном периоде или почечной недостаточности в раннем детском возрасте [15-18].

Диагноз мегацистис плода большинство авторов трактует как прогностически неблагоприятный признак, угрожаемый по перинатальным потерям вследствие декомпенсированных пороков мочевыделительной системы, ассоциированных с дисплазией почечной паренхимы. Наиболее неблагоприятным вариантом является формирование кистозной дисплазии почечной паренхимы (преимущественно IV типа, по Поттеру) [7, 8, 11, 14, 20].

С другой стороны, N.Sebire и Sahid S. сообщают о самостоятельной спонтанной регрессии синдрома мегацистис плода и рождении здоровых детей [21]. Это, по-видимому, происходит из-за того, что формирование гладкомышечной мускулатуры и иннервации мочевого пузыря не заканчивается к 13-й неделе гестации и продолжается в последующие дни, дает основание для саморазрешения проблемы в последующие недели внутриутробного развития плода [22].

Учитывая, что синдром мегацистис в 25-40% сочетается с хромосомной патологией [23], существенную роль для принятия решения о пролонгировании или прерывании беременности играют результаты генетических исследований, кариотипирования плодного материала. Большинство авторов сходятся во мнении, что клапаны задней уретры, а также prune-belly синдром не являются генетически наследуемой патологией, однако это не исключает возможность хромосомных поломок. A.W.Liao констатирует, что при увеличении размеров мочевого пузыря от 7 до 15мм у плодов 10-14 недель гестации в 25% случаев определяется наличие трисомии по 13 и 18-й хромосоме [23].

Разнообразие литературных данных и неоднозначность тактических рекомендаций заставляет нас подробно и целенаправленно обсуждать данную проблему в кругу детских урологов и врачей антенатальной диагностики, осознавая сложность и ответственность при принятии решения как в случаях пролонгирования течения беременности, так и при ее прерывании.

Целью настоящей работы является проведение анализа перинатальных исходов течения беременностей и разработки алгоритма тактических решений при выявлении синдрома мегацистис плода в первом триместре гестации.

Материалы и методы

Нами проведен анализ течения 11 беременностей первого триместра с антенатально выявленным диагнозом: синдром мегацистис плода, которые входили в группу перинатального наблюдения генетика Областного перинатального центра и детского уролога.

Продольный размер мочевого пузыря превышал условный норматив 7мм и варьировал от 8 до 31 мм (рис. 1).

Обращает на себя внимание, что в 85% случаев возраст женщин колебался от 31 до 41 года. Из 11-ти наблюдаемых беременных только 6 женщин прошли ранний пренатальный скрининг по программе Астрайя, 5 женщин обследованы не были. По результатам биохимического скрининга уровень ХГЧ был нормальным во всех случаях; уровень РАРРА отклонялся от нормальных значений у 2 из 6.

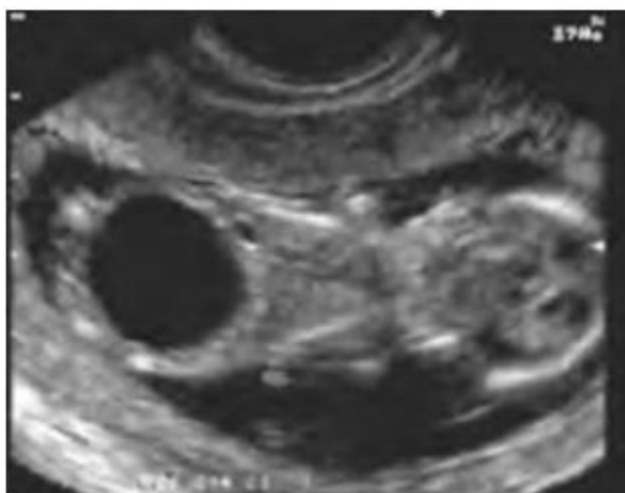


Рис. 1. Беременность 13 - недель. Синдром мегацистис плода.

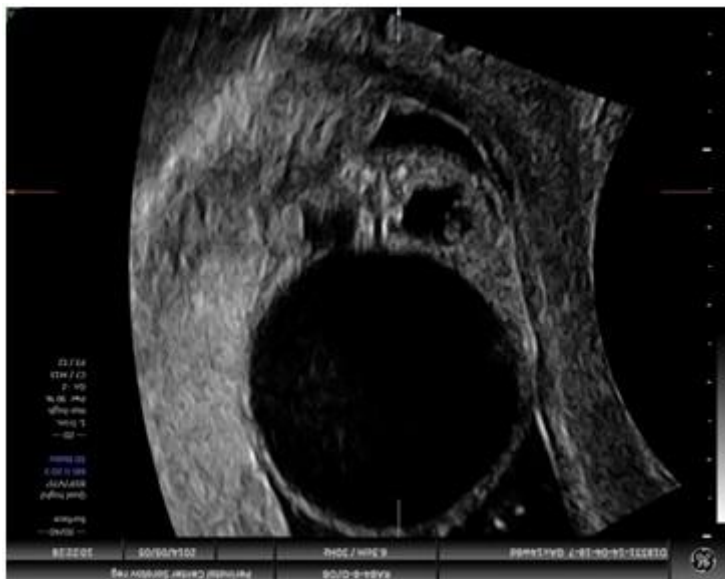


Рис. 2. Беременность 12 недель с наличием расширения лоханок обеих почек



Рис. 3. Беременность 15 недель. Расширение верхних мочевых путей у плода с синдромом мегацистис.

Результаты и обсуждение

Ультразвуковые маркеры ВПР и ХА были выявлены в виде увеличения воротникового пространства до 2,6 и 3,0 мм у 2 плодов; наличие сочетанного порока развития – омфалоцеле – у 1 плода; в 1 случае диагностированы кисты пуповины. Ни у кого из обследованных плодов расчетный индивидуальный риск хромосомной патологии не превышал допустимых значений (то есть во всех случаях был более 1:100) (таб. 1).

На момент диагностики данного состояния только в 2 случаях была выявлена одно-двусторонняя пиелозктазия (рис. 2).

При динамическом наблюдении в течение 2 недель на фоне нарастания размеров мочевого пузыря двусторонняя пиелозктазия выявлена в 5-ти случаях (рис. 3).

Результатом исследования явился анализ исходов течения беременностей.

Тактика принятия решений была мотивирована степенью поражения мочевыделительной системы, то есть степенью дилатации мочевого пузыря, наличием ретенции верхних мочевых путей.

Учитывая высокий процент сопутствующей генетической патологии при наличии синдрома мегацистис у плодов, в 5-ти случаях выполнено кариотипирование плодного материала (ворсин хориона). При этом в 1 случае выявлена трисомия по 18 паре хромосом с кариотипом 46, XX+47,18, и беременность была прервана; в других случаях патологии кариотипа не выявлено.

В 5 наблюдениях после первичной визуализации увеличенного мочевого пузыря $\geq 14 \leq 30$ мм продолжено динамическое наблюдение в течение 2-х недель, что позволило констатировать нарастание увеличения мочевого пузыря, появление расширений верхних мочевых путей у 4 плодов, и обосновало прерывание беременностей.

В 4-х наблюдениях исходное значительное увеличение пузыря до 29-30 мм позволило связать это с выраженной обструкцией уретры и прервать беременности без проведения дополнительных исследований.

В одном случае отмечена замершая беременность. В целом в 10 из 11 случаев беременности были прерваны.

Только в одном случае при исходном увеличении размеров пузыря до 8 мм динамическое наблюдение позволило наблюдать положительную динамику и нормализацию размеров пузыря, а как следствие – пролонгирование течения беременности. Однако исход ее оценить пока не представляется возможным, так как роды еще не произошли.

Таблица 1. Показатели размеров мочевого пузыря у 11 плодов первого триместра гестации с наличием синдрома мегацистис; результаты кариотипирования, исходы беременностей

№ п/п	Возраст	Мочевой пузырь, мм	Пиело-эктазия	Кариотип	Исход
1	36 лет	30	Нет		Прервана
	Через 2 недели наблюдения	38	d-7мм s-8мм		
2	35лет	21	нет	Норма	Замершая в 15 нед.
3	31г	14	d-6,4 мм s-5,1 мм	46, XX+47,18	Прервана
	через 2 недели наблюдения	20	d-7 мм s-8 мм		
4	27 лет	29	нет		Прервана
5	25лет	8	нет		Пролонгирование
	через 2 недели наблюдения	6	нет		
6	40лет	20	нет	Норма	Прервана
7	31г Омфалоцеле	15	нет		Прервана
8	35лет	20 мм	нет		Прервана
	Через 2 недели наблюдения	35 мм	нет		
9	41г	30	d- 8мм s - 8мм		Прервана
10	39л	18 мм	нет	Норма	Прервана
	Через 2 недели наблюдения	48 мм	d- 6мм s - 8мм		
11	31г	12 мм	s - 7мм	Норма	Прервана
	Через 2 недели наблюдения	41мм	s - 7мм		

Проведенный анализ диагностических мероприятий и исходов течения беременностей позволил разработать диагностический алгоритм, который предполагает обязательное кариотипирование плодного материала при наличии размеров пузыря в пределах $\geq 7 - \leq 15$ мм. При подтверждении нарушения кариотипа целесообразно прерывание беременности, в противном случае – динамическое наблюдение до появления убедительных маркеров прогноза диагностируемого состояния.

Исходное значительное увеличение пузыря $\geq 20-30$ мм однозначно свидетельствует о выраженной обструкции нижних мочевых путей и не требует динамического наблюдения; целесообразно прерывание беременности.

Наличие расширения верхних мочевых путей не всегда дополняет синдром мегацистис в ранние сроки гестации (11-13 недель) и наиболее отчетливо определяется во втором и третьем триместрах гестации. Однако во всех случаях его наличие является фактором, отягощающим прогноз.

Таким образом, подводя итоги анализу литературных данных и результатам собственных наблюдений, очевидным являются несколько выводов.

Выводы

1. Комплекс мероприятий, входящих в ранний пренатальный скрининг 11-14 недель гестации (молекулярно-генетические и ультразвуковые маркеры ВПР и ХА) не позволяет определить вероятность наличия у плода ВПР мочевыделительной системы. Выделение группы риска плодов, угрожаемых по наличию врожденной патологии МВС, происходит на основании диагностики увеличенного продольного размера мочевого пузыря ≥ 7 мм, что трактуют как синдром «мегацистис плода» и требует проведения тщательных диагностических мероприятий, позволяющих прогнозировать исход.
2. Синдром мегацистис плода рассматривается как проявление выраженных нарушений уродинамики нижних мочевых путей анатомического или функционального генеза, лежащих в основе развития обструктивных нарушений верхних мочевых путей и диспластичного развития почечной паренхимы, включая ее кистозную дисплазию, что предопределяет декомпенсацию почечных функций и неблагоприятный исход.
3. Комплекс диагностических процедур, уточняющих прогноз при выделении группы плодов с синдромом мегацистис, включает в себя проведение кариотипирования плодного материала (ворсин хориона) при отсутствии расширения верхних мочевых путей и размерах пузыря ≤ 20 мм и прерывание беременности в случаях выявленной хромосомной патологии.
4. Наличие увеличения мочевого пузыря ≥ 20 мм изолированно или при наличии расширений верхних мочевых путей является показанием для прерывания беременности.
5. Пролонгирование беременности рекомендовано во всех случаях умеренного расширения пузыря в пределах $\geq 7 \leq 15$ мм при отсутствии расширения верхних мочевых путей, положительной динамики наблюдения в течения 2-3 недель, восстановления размеров мочевого пузыря.
6. Проведение диагностических мероприятий и выбор тактических решений должны проводиться при участии детского уролога, включая ante- и постнатальный этапы динамического наблюдения и необходимого лечения.

Литература

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: «МЕДпресс-информ», 2006; 416 с.
2. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология, Руководство. СПб.: Питер, 2002; 448 с.
3. Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: Дис. доктора. мед. наук. М, 2008; 307 с.
4. Дерюгина Л.А., Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Морозов Д.А., Куликова Т.Н. Пренатальная диагностика урологических заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52(4): 50–54.
5. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11-13+6 недель беременности. Пер. с англ. А.Михайлова, Е.Некрасовой. СПб.: ИД «Петрополис», 2007; 144 с.
6. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Андреева Е.Н. и др. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации. Медицинская генетика 2014; 13(64): 3–55.
7. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Юдина Е.В. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности; под ред. М.В.Медведева. М.: Реальное время, 2000; 160 с.
8. Медведев М.В. Пренатальная эхография. М.: Реальное время, 2005; 550 с.
9. Дерюгина Л.А., Куликова Т.Н., Долгов Б.В. Пренатальная пиелэктазия: критерии выбора диагностической тактики. Детская хирургия 2005; (6): 17–22.
10. Дерюгина Л.А., Чураков А.А., Краснова Е.И. «Фатальные» пороки почек и мочевыделительной системы плода. Пренатальная диагностика – трудные решения. Современные проблемы науки и образования 2012; (2): 92.
11. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: Медицина, 1994; 448 с.
12. Эстетов М.А. Мегацистис плода в I триместре беременности: случаи трансвагинальной ультразвуковой диагностики и обзор литературы. Пренатальная диагностика 2005; 4(3): 186–190.
13. Sebire N.J., Kaisenberg V.C., Rubio C., et al. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8(6): 387–390.
14. Лиштван Л.М., Новикова И.В., Прибушеня О.В. и др. Мегацистис у плодов в первом триместре беременности. Пренатальная диагностика 2002; 1(4): 272–277.
15. Медведев М.В. Так ли все безнадежно в случаях ранней пренатальной диагностики мегацистиса? Пренатальная диагностика 2002; 1(4): 324–327.
16. Медведев М.В., Митьков В.В. Ультразвуковая пренатальная диагностика врожденных пороков мочеполовой системы: Руководство для врачей по ультразвуковой диагностике. М. 1996; Т.2: 205–225.
17. Stephens F.D. Morphology and embryogenesis of the triad. In Stephens FD (Editor): Congenital Malformations of the Urinary Tract. Praeger, New York, pp 485-511, 1983.
18. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., Детская хирургия. М., СПб.:ООО «РАРИТЕТ-М», 1999. Т.3. 400 с.
19. Minnberg D.T., Mantoya F., Okada K., et al. Subcellular muscle studies in the prune-belly syndrome. J Urol 1973; 109: 524-526.
20. Beirkens A.F., Feitz W.F.J., Nijhuis J.G., et. al. Early urethral obstruction sequence: a lethal entity? Fetal Diagn Ther 1996; V II: 137-145.
21. Sebire N.J., Von Kaisenberg C., Rubio C., Snijders R.J., Nicolaides K.H.; Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8(6): 387-390.
22. Gilpin S.A., Gosling J.A. Smooth muscle in the wall of the developing human urinary bladder and urethra. Journal of Anatomy 1983; 137(3): 503–512.
23. Liao A.W., Sebire N.J., Geerts L., et al. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21(4): 338-341.

Применение диффузионно-взвешенного изображения почек для динамической оценки состояния почечной паренхимы после дистанционной ударно-волновой литотрипсии

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: дистанционная ударно-волновая литотрипсия

Общепризнано, что дистанционная литотрипсия (ДЛТ) является неинвазивным методом, который хорошо переносится пациентами и сопровождается низким процентом осложнений [1]. Однако результаты многочисленных исследований показали, что ударная волна, независимо от природы генератора, вызывает значительное число побочных эффектов. К типичным изменениям после процедуры ДЛТ следует относить: деструкцию почечной ткани в зоне клубочков, нарушения почечной микроциркуляции, отек и интерстициальные нарушения медуллярного слоя почки, разрыв капилляров, тромбоз венул, кровоизлияние и частичный некроз канальцев с исходом в нефросклероз, а в более отдаленном периоде артериальную гипертензию и снижение функции [2].

Очевидно, что внедрение в клиническую практику новых критериев оценки степени повреждения почечной паренхимы, сопоставимое по информативности с морфологическими исследованиями, могло бы послужить объективной основой для оптимизации сроков проведения повторных сессий дистанционной литотрипсии.

Одним из таких критериев может служить диффузионно - взвешенная магнитно-резонансная томография. В отечественной литературе практически отсутствуют сведения о применении диффузионно-взвешенной МРТ. Сигнал диффузионно - взвешенного изображения (ДВИ) складывается из движения молекул воды во внеклеточном, внутриклеточном и внутрисосудистом пространствах. Степень ограничения диффузии в биологических тканях коррелирует с целостностью клеточных мембран и клеточным составом тканей. Диффузия не зависит от времен релаксации и является независимым фактором, влияющим на контрастность изображения.

Для характеристики диффузионного движения протонов в сложной среде и для количественного анализа ДВИ введено понятие измеряемого коэффициента диффузии (ИКД или, в англоязычной литературе, ADC - apparent diffusion coefficient). На картах ИКД цвет каждого пиксела соответствует ИКД. Значение ИКД можно определить автоматически, обведя на карте область интереса.

При различных повреждающих воздействиях на клетку развивается каскад патологических реакций. Одним из параметров, по которым можно оценить степень повреждения ткани, является диффузия молекул воды во внеклеточном пространстве. Все диффузионные исследования проводят без введения контрастного вещества, что важно для тяжёлых больных [3-6].

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка степени травматичности малоинвазивной процедуры – ДЛТ с применением ДВИ и стандартных маркеров почечного повреждения.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с нефролитиазом, оперированных в урологическом отделении ГБУЗ Тамбовская ОКБ. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 28 больных, которым потребовался 1 сеанс ДЛТ для достижения эффективной фрагментации конкремента за один период нахождения больного в стационаре. Плотность камней по данным компьютерной томографии у пациентов данной группы в среднем составила 800-1100 НУ, количество импульсов за сеанс 2500, мощность генератора 12-15,5 кВ.

Вторая группа включала 32 больных МКБ с камнями средней и высокой плотности (800-1300 НУ и более), которым выполнено 2 сеанса ДЛТ. Степень освобождения полостной системы от конкремента после первого сеанса в данной группе в среднем составила 52,9% и существенно зависела от плотности, размера, месторасположения и химического состава и конкремента, а также длительности анамнеза МКБ.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, острый пиелонефрит, обструкция мочевыводящих путей, почечная недостаточность в острой и терминальной стадиях, внепочечная локализация конкрементов, а также тяжелая сопутствующая патология, в том числе выраженная артериальная гипертензия, морбидное ожирение, сахарный диабет и онкологические заболевания.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы, соответствующие порядкам оказания специализированной помощи пациентам с МКБ. Дополнительно всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию почек с получением диффузионно-взвешенного изображения и определением ИКД на аппарате SIGNA HDxt 1,5Тл фирмы General Electric, ультразвуковое доплеровское сканирование на аппарате General Electric Medical Systems LOGIQ™5 Service Manual (США) и иммуноферментный анализ с определением уровня В2-микроглобулина мочи. Иммуноферментный анализ с определением уровня бета2-микроглобулина мочи проводили с использованием коммерческого набора производства ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия). Учет результатов реакции проводили на микропланшетном фотометре Multiscan Ascent производства Thermo Electron Corporation (Финляндия). Обработку данных и вычисление концентрации бета2 - микроглобулина проводили с использованием программы "Ascent Software™ ver.2.6" производства Thermo LabSystems (Финляндия). Результаты выражали в мкг/мл мочи.

Забор мочи осуществлялся в утренние часы. Полученный материал переносили в пробирки типа «Эппендорф» - в три пробирки по 1,5 мл. Образцы собранной мочи замораживали и хранили при -20° С до 3 месяцев. Повторные циклы оттаивания, и заморозки не допускались.

Все исследования выполняли на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 9-е, 12-е, 14-е сутки, через 1, 3 месяца после ДЛТ. Для количественного анализа диффузионно-взвешенного изображения мы использовали индекс коэффициента диффузии. Значение ИКД мы определяли автоматически, обведя на карте область интереса.

Результаты

Показано, что при ДЛТ возникает повреждение почечной паренхимы различной степени выраженности, усугубляющееся при увеличении числа сеансов. К ранним маркерам острого почечного повреждения у пациентов с нефролитиазом следует относить значения ИКД.

Было получено граничное значение ИКД, свидетельствующее о наличии повреждения почечной паренхимы. ИКД ниже 85% свидетельствовал о наличии повреждения почечной паренхимы, этому соответствовало повышение R_i до $0,72 \pm 0,05$ у 60% пациентов. При ИКД 85% было отмечено снижение уровня В2-микроглобулина мочи в среднем на 34% от уровня его максимальных значений. С понижением ИКД и увеличением R_i , а также уровня В2-микроглобулина мочи отмечается повышение степени почечного повреждения. Во 2-й группе выявляли увеличение сроков восстановления лучевых и лабораторных маркеров повреждения тубулоинтерстиция на 57% относительно 1-й группы.

У большинства пациентов 1-й группы ИКД был сниженным на 7-9-е сутки.

Подобные изменения у больных 1-й группы с минимально инвазивной оперативной процедурой свидетельствуют о нарушении процессов микроциркуляции в периоперационном периоде, превосходящие исходные изменения внутривисцерального кровотока. ИКД, используемый в качестве маркера почечного повреждения демонстрирует большую чувствительность по сравнению с такими стандартными методами оценки, как индекс резистентности (R_i). Восстановление R_i до исходных значений происходило к 5-7-м суткам.

ИКД у пациентов 2-й группы был сопоставим с ИКД пациентов 1-й группы, но его снижение было продолжительнее по срокам (10-12-е сутки).

Обсуждение

Таким образом, ДЛТ приводит к повреждению почечной паренхимы различной степени выраженности, возрастающей с увеличением количества сеансов дробления. Несмотря на относительно малоинвазивность описываемых в исследовании вмешательств, у больных

1-й и 2-й групп отмечались различной степени выраженности повреждение почечной паренхимы. ИКД, показатели дуплексного сканирования микроциркуляторного русла, уровень β_2 -микроглобулина мочи отражают сущность патофизиологических изменений в результате альтерации почечной паренхимы и позволяют более четко представить механизмы нарушения почечной функции на фоне операционной травмы. Очевидно, что наличие информативных критериев повреждения почечной паренхимы в ходе хирургического лечения нефролитиаза могло бы служить ориентиром для оптимизации сроков проведения повторных процедур у больных нефролитиазом.

Заключение

Использование МРТ с определением ИКД и дуплексного сканирования почечного кровотока является высокоинформативным методом оценки нарушения микроциркуляции почечной паренхимы у больных после ДЛТ. Снижение ИКД на раннем послеоперационном этапе можно отнести к маркерам острого почечного повреждения у пациентов с нефролитиазом. Все диффузионные исследования проводят без введения контрастного вещества, что важно для тяжёлых больных. Появилась возможность изучить не только структурные и патологические изменения, но и оценить физико-химические и патофизиологические процессы в целом или его отдельных структур. Возможность визуализации диффузии позволила осуществить дифференциацию тканей в соответствии с их клеточной структурой. Использование новейших медицинских технологий, одной из которых является ДВИ, внесет коррективы, как в методы диагностики, так и в подходы к лечению больных с нефролитиазом, создавая предпосылки для более углубленного понимания динамики развития патологических процессов в почечной паренхиме.

Литература

1. McAteer J.A., Evan A.P. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. *Semin Nephrol* 2008; 28: 200-213.
2. Гулямов С.М. Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии : дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004; 140 с.
3. Grenier N., Basseau F., Ries M., et. al. Functional MRI of the Kidney. *Abdom Imaging* 2003; 28: 164-175.
4. Wen J.G., Ringgaard S., Frokiar J., et. al. Contralateral compensatory kidney growth in rats with partial unilateral ureteral obstruction monitored by magnetic resonance imaging. *J Urol* 1999; 62: 1084-1089.
5. Аляев Ю.Г., Мухин Н.А., Григорян В.А. и др. Магнитно-резонансная урография в комплексном обследовании нефрологических больных. *Терапевтический архив* 2002; (6): 73-76.
6. Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К. Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением для диагностики заболеваний мочевыделительной системы. *Урология* 2006; (6): 93-95.

Перспективы исследования протеомного состава мочи у больных с острым пиелонефритом

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: острый пиелонефрит

Внедрение современных методов исследования протеома мочи окончательно опровергло длительно существовавшее представление о том, что белки не присутствуют в моче здорового человека. В настоящее время белки, обнаруживаемые в моче человека методами протеомики на основе хромато-масс-спектрометрии и методами иммуноферментного анализа, выделяются из разных мочевыводящих путей [2, 10]. Количественный и качественный составы белков мочи определяют функциональное состояние гломерулярного барьера и канальцевого аппарата, гемодинамику, концентрацию и качественный состав белков плазмы и системы регуляции их транспорта [13].

Анализ протеома мочи представляет собой быстро развивающуюся аналитическую технологию, которая направлена на создание нового, неинвазивного метода диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей. Моча является идеальной средой для исследования [9, 11]. Сбор мочи у пациента отличается от такой процедуры, как традиционная биопсия почек доступностью, безопасностью, возможностью последовательного отбора проб, возможностью неинвазивного, прогностического и диагностического мониторингов заболевания, контроля эффективности лечения [12]. Установлено, что аналитическая воспроизводимость мочи при определении протеомного профиля мочи не зависит от долгосрочного замораживания, остается стабильной в течение нескольких лет, даже при хранении при -20°C . Воспроизводимость поддерживается в образцах, сохраняемых от 5-6 часов при комнатной температуре или до трех дней при 4°C .

Одним из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний почек и мочевыводящих путей во всех возрастных группах, как известно, является пиелонефрит (ПН) [7, 8]. Установлено, что ведущую роль в течении острого ПН и его перехода в хронический воспалительный процесс, часто завершающийся развитием почечной недостаточности, играют нарушения иммунной защиты организма человека [6-8]. Дистрофические и деструктивные процессы в клетках паренхимы почек возникают задолго до клинической манифестации пиелонефрита. Совершенствование методов ранней диагностики и эффективного лечения пиелонефрита и его осложнений связывают с исследованием в моче молекулярных маркеров повреждения почечной паренхимы и мочевыводящих путей: цитокинов, острофазных белков, факторов ангиогенеза и фиброгенеза, играющих важную роль в формировании нефросклероза [14].

В исследование включена группа пациентов (21 человек) в возрасте от 49 до 63 лет с диагнозом «первичный пиелонефрит», проходивших лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Оценку активности и тяжести воспалительного процесса у больных проводили по результатам комплексного обследования, включающего изучение жалоб и сбор анамнеза, обзорную рентгенографию почек и мочевых путей, ультразвуковое исследование, пошаговую, спиральную и мультиспиральную компьютерную томографию с реконструкцией изображения, магнитно-резонансную томографию, общий и биохимический анализ крови. Кроме того, в моче пациентов определяли общий белок, лейкоциты и эритроциты. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Для количественного анализа биомаркеров первую порцию утренней мочи в объеме не менее 100 мл собирали в специальные стаканы с крышками. Предварительно в емкость для забора мочи вносили 20 мкл раствора "ProClin 300" ("SUPELCO", США). Аликвоты мочи разливали в пробирки с крышками типа "Eppendorf" объемом 2 мл и хранили до проведения исследования при температуре -25°C . Концентрацию интерлейкина-8 (IL-1 β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактанта (MCP-1) в моче пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск). Исследование биомаркеров у больных пиелонефритом при поступлении в стационар выполняли до начала антибактериальной терапии. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности вышеперечисленных биомаркеров применяли ROC-анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.1. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования представлены в таб.1 и на рис.1.

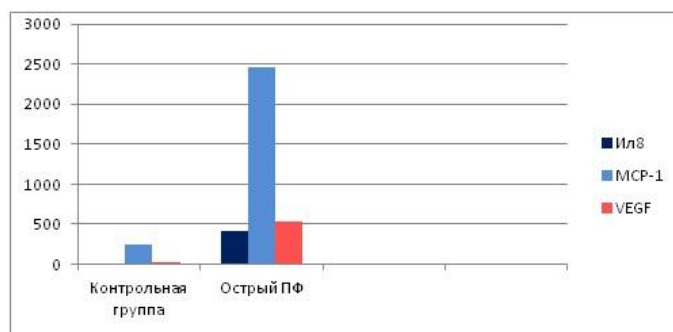


Рис. 1. Кратность превышения концентрации биомаркеров мочи у больных острым пиелонефритом относительно контрольной группы

Таблица 1. Концентрация биомаркеров в моче пациентов с острым пиелонефритом

Определяемый биомаркер	Условно здоровые	Больные острым пиелонефритом
ИЛ-8 пг/мл	0,4; 0,0 – 12,1	414,5*; 93,3-1065,6
МСР-1 пг/мл	253; 159 – 287	2456*; 2118 – 3629
VEGF пг/мл	33; 19 – 41	537*; 382 – 658

Таблица 2. Диагностическое значение биомаркеров в моче, рекомендуемые для оценки активности воспалительного процесса и степени ишемического поражения ткани почек при остром пиелонефрите

Показатели	Ил-8	МСР-1	VEGF
Площадь под кривой	0,988	0,998	0,992
Значение cut off	32	316	92
Специфичность	0,95	0,97	0,94
Чувствительность	0,94	0,99	0,99

Для сравнения диагностической значимости определения цитокинов и других исследуемых биомаркеров в моче были использованы образцы этих биологических жидкостей, взятые у 21 больного острым ПН. В остром периоде ПН в моче концентрация всех исследуемых биомаркеров превышала значения контрольной группы в 10-1000 раз. Как видно наиболее значимым был подъем в моче концентрации Ил-8 (в 1000 раз). В меньшей степени нарастала концентрация VEGF и МСР-1. Значимый выброс с мочой медиаторов воспаления и факторов роста свидетельствовал о том, что у больных с острым пиелонефритом одновременно с началом формирования воспалительных процессов на уровне эпителиальной выстилки канальцев почек и интерстициальной ткани формировалась структурно-функциональная перестройка микрососудистого русла почек или его дезадаптивное ремоделирование с усилением ишемии и запустеванием внутриклубочковых и перитубулярных капилляров.

Тубулоинтерстициальное повреждение почек в остром периоде пиелонефрита можно считать результатом сложных межклеточных взаимодействий, осуществляемых при участии провоспалительных цитокинов и факторов роста. В острой стадии ПН резкое повышение продукции ИЛ-8 в канальцевом эпителии, с одной стороны, приводит к активации воспалительной реакции в интерстиции, а с другой, - способствует формированию гемодинамических и метаболических нарушений на уровне почечных канальцев, эпителиоцитов и мезангиоцитов клубочков. В результате развиваются перемежающиеся повреждение стенок сосудов, изменение тонуса сосудистого русла и усугубление ишемии почечной паренхимы, которые стимулируют секрецию факторов роста, прежде всего VEGF. В данном процессе активное участие принимает инфильтрат почечного интерстиция, основным компонентом которого являются моноциты/макрофаги; интенсивность их инфильтрации регулируется МСР-1. Информативность каждого из исследуемых биомаркеров определяли по величине площади под характеристической кривой (таб. 2). Выбор точек отсечения (cut off) проводили так, чтобы им соответствовали максимально возможные показатели чувствительности и специфичности анализируемых маркеров в выявлении активности воспалительного процесса в ткани почки.

Как видно концентрации ИЛ-8, МСР-1 и VEGF в моче больных острым ПН, превышающие соответствующие значения cut off, могут применяться в качестве критериев тяжести воспалительного процесса. Высокое содержание биомаркера в моче, по-видимому, может служить предиктором развития артериальной гипертензии и формирования интерстициального фиброза, который, в конечном счете, способен привести к атрофии канальцевого эпителия и развитию почечной недостаточности.

Таким образом, нарастание в моче больных пиелонефритом на высоте обострения воспалительного процесса концентрации Ил-8 может использоваться как показатель поражения эпителия тубулярного аппарата почек; VEGF - для характеристики степени ишемии почечной паренхимы, а МСР-1 в качестве показателя тяжести тубулоинтерстициального повреждения.

Бактериальные агенты, вызывающие развитие острого ПН, приводят к изменению структурно-функциональных свойств и метаболизма эпителия мочевых путей. Все это сопровождается индукцией провоспалительных цитокинов, приводящей к инфильтрации тканевых структур, окружающих мочевыводящие пути, нейтрофилами и макрофагами, становится причиной дистрофии канальцевого эпителия. В результате у больных ПН развиваются воспалительные изменения паренхимы почек и дезадаптивное ремоделирование сосудистого русла, которые являются причиной формирования фиброза и развития хронической болезни почек. Исследование таких белков в моче, как ИЛ-8, МСР-1 и VEGF, можно считать невазвивной и безопасной для пациентов технологией диагностики и мониторинга, прогнозирования течения острого пиелонефрита, позволяющей повысить информативность и диагностическую ценность рутинных методов диагностики и снизить процент диагностических ошибок [1,4,5].

Литература

1. Варакин Н.А., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н. и др. Цитокины и С-реактивный белок при первичном пиелонефрите: сравнение диагностической значимости концентрации в моче и сыворотке крови. *Новости «Вектор-Бест»* 2012; 2(64): 3–9.
2. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Молекулярная медицина: протеомные диагностические технологии и методы молекулярной терапии. *Врач Дело* 2005; (1–2): 3–10.
3. Земченков А.Ю., Томила Н.А. "К/ДОКИ" обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 204–220.
4. Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б. и др. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9(1): 110–115.
5. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Урология* 2013; (2): 129–134.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15.

7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. под ред. А.В. Смирнова. СПб.: Левша, 2008; 51 с.
8. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. Тер Арх 2005; 77(6): 87-921.
9. Achievements in urine of the analysis of a proteom and search of biomarkers. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1057–1071.
10. Boguski M.S., McIntosh M.W. Biomedical informatics for proteomics. Nature 2003; 422: 233–237.
11. Thongboonkerd V. The practical moments in uric proteomik. J Proteome Res 2007; 6: 3881-3890.
12. Thongboonkerd V., Saetun P. Excess bacterial growth influences the analysis of a proteom the uric: recommendations for centrifugation, temperature, duration and use of preservatives during on collecting tests. J Proteome Res 2007; 6: 4173-4181.
13. Thongboonkerd V., Klein J.B., Jevans A.W., McLeish K.R. Urinary proteomics and biomarker discovery for glomerular diseases. Contrib Nephrol 2004; 141: 292–307.
14. O'Riordan E., Gross C.C., Goligorsky M.S. Insight Technology: kidney proteomika-at the crossroads between promises and problems. Nat Clin Prakt Nephrol 2006; 2: 445–458.
15. Schiepati A., Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. Kidney Int 2005; 68(Suppl 98): S7-S10.

ID: 2015-06-1276-A-5295

Оригинальная статья

Зуев В.В., Чехонацкая М.Л., Понукалин А.Н.

Оценка возможностей цистоскопии и магнитно-резонансной диффузно-взвешенной визуализации с подавлением фонового сигнала тела (DWIBS) в диагностике рака мочевого пузыря*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** цистоскопия, магнитно-резонансная диффузно-взвешенная визуализация, рак мочевого пузыря**Цель исследования:** выявление наиболее значимых МР-симптомов и возможностей DWIBS-исследования в диагностике рака мочевого пузыря.**Материалы и методы**

В период с 2009 по 2013гг. были обследованы 167 пациентов в возрасте 45-84 лет, поступивших в клинику урологии СГМУ с подозрением на рак мочевого пузыря. В зависимости от результатов гистологического исследования они были разделены на две группы. Основную группу составил 91 (54,5%) пациент с морфологически верифицированным РМП в возрасте 50-84 лет, из них мужчин – 70 (76,9 %), женщин - 21 (23,1 %). У 14 (15,1%) больных по результатам морфологического исследования диагностирован бессимптомный рак мочевого пузыря. В группу сравнения вошли 75 (45,5%) пациентов с циститом в возрасте 45-81 лет, из них мужчин – 17 (22,7 %), женщин - 58 (77,3%). По стадиям заболевания пациенты с РМП были распределены следующим образом: Т1 стадия - у 49 (53,8 %) больных, Т2 – у 26 (28,57 %), Т3 стадия РМП – у 10 (10,98 %) и Т4 стадия - у 6 (6,59 %). Всем пациентам выполнялась цистоскопия.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что у 7 (7,7%) больных основной группы при цистоскопии данных за опухоль в мочевом пузыре выявлено не было. В дальнейшем у 4 (4,4 %) пациента установлена Тa стадия, а у 3 (3,3%) – Т1стадия рака мочевого пузыря.

В группе сравнения у 3 (4%) больных была заподозрена опухоль мочевого пузыря, в последующем диагностировано гиперпластическое разрастание слизистой оболочки стенки мочевого пузыря.

Изменения, выявленные при цистоскопии у пациентов основной группы и группы сравнения, представлены в таблице 1. Согласно полученным данным проходимость уретры сохранялась у 91 (100%) пациентов основной и у 75(100%) - группы сравнения. По данным цистоскопии, типичная локализация и правильная форма устьев мочеточников были выявлены у 91 (100%) и 55 (60,4%) пациентов с раком мочевого пузыря и у 75(100%) и 57(76%) - с циститом.

Неправильная форма и отек устьев мочеточников установлены у 36 (39,6 %) и 65 (71,4%) больных группы сравнения и у 18(24%) и 64(85,3%) - группы сравнения соответственно. Наличие замкнутости устьев выявлено у 49 (53,8%) пациентов основной и во всех наблюдениях - 75(100%) у больных группы сравнения; отсутствие замкнутости устьев обнаружено у 42 (46,2 %) пациентов с раком мочевого пузыря. Устье правого мочеточника не определялись у 36 (39,6 %) больных основной у 3 (4%) - группы сравнения; устье левого мочеточника не определялось у 22 (24,2 %) и у 5 (6,6%) пациентов соответственно. Межмочеточниковая складка, по данным цистоскопии была изменена у 51 (56%) пациента с раком мочевого пузыря и у 32(42,6%) – с циститом. Выброс мочи из мочеточников обнаружен у 69 (75,8%) пациентов основной группы и у всех 75 (100%) пациентов группы сравнения. Дивертикулы стенки мочевого пузыря выявлены не были. Псевдодивертикулы определялись у 3(4%) пациентов с циститом.

Изменения слизистой оболочки стенки мочевого пузыря установлены у 65 (71,4 %) пациентов основной группы и у 32(42,6%) пациентов группы сравнения. Кисты слизистой оболочки мочевого пузыря не были выявлены ни в одном наблюдении. Псевдополипозные разрастания слизистой оболочки стенки мочевого пузыря определялись у 10 (11%) больных с раком мочевого пузыря и у 10(13,3%) – с циститом.

По данным исследования выявлено, что точность, специфичность и чувствительность цистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря – 93,9%, 96% и 92% соответственно. Прогностичность положительного результата метода – 92%, а прогностичность отрицательного результата –96%. Рассчитанные данные точности, специфичности, чувствительности, прогностичности положительного и отрицательного результатов выявленные при цистоскопии у пациентов различных стадий заболевания основной группы, представлены в табл. 2.

МР-исследование проводилось на аппарате PHILIPS мощностью магнитного поля 1,5 Т с использованием катушки «Body-array» для тела. Протокол МР – исследования состоял из двух последовательных этапов. На первом этапе выполнялись стандартное исследование (Т1ВИ, Т2ВИ, Т2 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в трех взаимоперпендикулярных плоскостях и последовательность VISTA в аксиальной плоскости) для определения предварительной локализации опухоли и визуализации областей регионарного метастазирования (таблица 3). Для адекватного наполнения мочевого пузыря за 1 час перед МР исследованием пациенты выпивали 250-300 мл воды и 2 часа перед исследованием не мочились. При установленном в мочевом пузыре катетере непосредственно перед исследованием в полость пузыря вводились 250-500 мл стерильного раствора, и катетер пережимался.

На втором этапе проводилось DWIBS-исследование, которое включало в себя полное 530 мм FOV в направлении RL для полного охвата при одновременном использовании меньшего FOV в направлении FH для улучшения разрешения. Параметры DWIBS-исследования: fat suppression STIR; b-value (s/mm²) 1,00 ; direction of MPGs Phase, frequency, and slice phase; frequency, and slice; TR (ms) 10,205; TE (ms) 70; TI (ms) 180 NA; parallel imaging factor 2; halfscan factor 0.6; EPI factor 47 ; slice orientation Axial; no. of slices 60; slice thickness/gap (mm) 4/0; FOV (mm) 400; RFOV (%) 70; matrix 160; scan percentage 70%; actual voxel size (mm³) 2.5×3.6×4.0; calculated voxel size (mm³) 1.6×1.6×4.0; no. of signals averaged 10; scan time 7 min 8 s.

Таблица 1. Изменения, выявленные при цистоскопии, у пациентов основной группы и группы сравнения

Цистоскопические признаки		Основная группа								Цистит (n=75)		
		T1 (n=49)		T2 (n=26)		T3 (n=10)		T4 (n=6)		Абс	%	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%			
проходимость уретры	проходима	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100	
	непроходима	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
устья мочеточников	локализация	типич	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100
		нетип	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	форма	прав	23	46,9	11	42,3	2	20	-	-	57	76
		неправ	26	53,1	15	57,7	8	80	6	100	18	24
	отек	наличие	31	63,3	19	73,1	9	90	6	100	64	85,3
		отсутст	18	36,7	7	26,9	1	10	-	-	11	14,7
замкнутость	налич	24	48,9	15	57,7	2	20	1	16,6	75	100	
	отсутст	25	51,1	11	42,3	8	80	5	83,4	-	-	
Межмочеточниковая складка	изменена	26	53,1	11	42,3	8	80	6	100	32	42,6	
	не изменена	23	46,9	15	57,7	2	20	-	-	43	57,4	
опухоль	наличие	42*	85,8	26*	100	10*	100	6*	100	3	3	
	отсутствие	7	14,2	-	-	-	-	-	-	72	96	
выброс мочи из мочеточников	наличие	12	24,5	8	30,7	2	20	-	-	75	100	
	отсутствие	37	75,5	18	69,3	8	80	6	100	-	-	
дивертикулы	наличие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	отсутствие	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100	
Псевдодивертикулы	наличие	-	-	-	-	-	-	-	-	3	4	
	отсутствие	49	100	26	100	10	100	6	100	72	96	
слизистая оболочка	изменена	24	48,9	23	88,5	10	100	6	100	75	100	
	не изменена	25	51,1	3	11,5	-	-	-	-	-	-	
Наличие кист слизистой оболочки	наличие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	отсутствие	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100	
Псевдополипозные разрастания	наличие	3	6,6	6	23,1	1	10	-	-	10	13,3	
	отсутствие	46	93,4	20	76,9	9	90	6	100	65	86,7	
Изменения слизистой по типу «бульжной мостовой»	наличие	10	20,4	7	26,9	1	10	-	-	32	42,6	
	отсутствие	36	79,6	19	73,1	9	90	6	100	43	57,4	

* - p < 0,05 (достоверность различий с группой сравнения)

Таблица 2. Точность, специфичность, чувствительности прогностичность результатов выявленных у пациентов основной группы в различные стадии заболевания

Стадия	Точность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Прогностичность полож. результата, %	Прогностичность отрицательного результата, %
T1	85,8	96	91,9	86	96
T2	100	96	97	100	96
T3	100	96	96,3	100	96
T4	100	96	96,2	100	96

Таблица 3. Параметры стандартного МР – исследования органов малого таза

MP-последовательность	Плоскость исследования	TR	TE	Fov	Время исследования
T2 ВИ	Sag, ax, cor	3500	80	320	01:38
T1 ВИ	Sag, ax, cor	900	7	320	02:30
T2 ВИ (с подавлением сигнала от жировой ткани)	Sag, ax, cor	3500	7	320	00:56
VISTA	ax	2000	200	130	01:02

В результате DWIBS-исследования получали три блока нативных аксиальных сканов, визуализирующих область от верхней трети бедра до головы, с возможностью обработки нативных данных и построения трехмерного инвертированного изображения (рис. 1).

Результаты

MP- семиотика выявленных изменений стенки мочевого пузыря у пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 4.

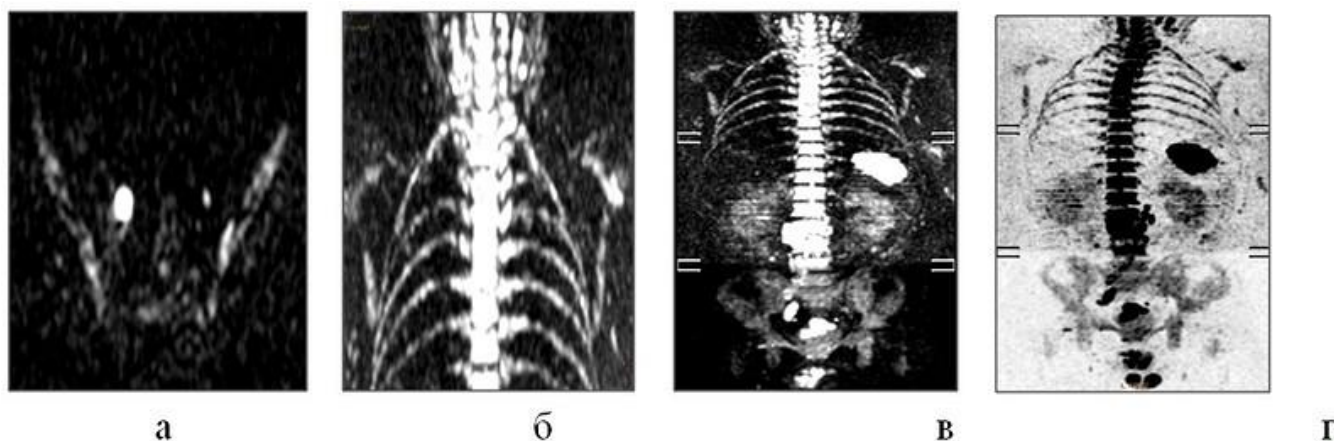


Рис 1. Последовательность формирования DWIBS –изображений: а - нативное DWIBS –изображение в аксиальной плоскости; б - регионарное 3D DWIBS –изображение; в - суммарное 3D DWIBS –изображение; г - инвертированное суммарное 3D DWIBS –изображение.

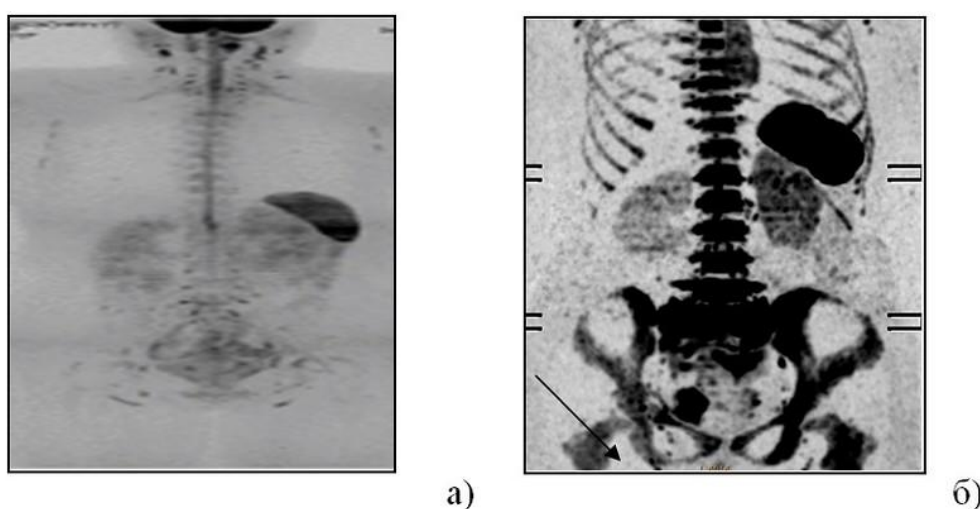


Рис 2. 3D DWIBS – инвертированные изображения: а - норма б - при раке мочевого пузыря, стрелкой указана зона пониженного сигнала, соответствующая раку мочевого пузыря.

При МР-исследовании изменение сигнала от стенки мочевого пузыря при раке мочевого пузыря выявлялось во всех подгруппах минимально у пациентов с T1 стадией (38%) и максимально у пациентов с T3 и T4 стадиями - до 100%. Однородность опухоли, по данным МРТ, определялась у 89% пациентов с T1 стадией, у 73 % пациентов с T2 стадией и у 50 % пациентов с T3 стадией, а у пациентов с T4 стадией однородных образований выявлено не было. Увеличение регионарных лимфатических узлов определялось максимально у пациентов с T4 стадией заболевания. При оценке наружных контуров опухолей мочевого пузыря на рутинных сканограммах у пациентов с T1, T3 и T4 стадиями патологического процесса были получены соответствующие стадиям результаты. При T1 стадии наружные контуры опухоли были ровными на T1 и T2 взвешенных изображениях, при T3 и T4 стадиях наружные контуры образования неровные и участками нечеткие. У пациентов с T2 стадией наружные контуры опухоли на томограммах должны быть ровными, но у 7 (26,9%) определялись неровные наружные контуры образования, что расценивалось как признаки ложного распространения в паравезикальную клетчатку.

Нужно отметить, что при рутинном МР исследовании отсутствовала возможность оценки отдаленных изменений у пациентов с РМП.

Затем проводились сопоставление и анализ нативных T2ВИ с высоким разрешением и изображениями DWIBS-исследования. Критерием оценки DWIBS изображений являлось выявление участков с повышенным сигналом на нативных и пониженного сигнала на трехмерных инвертированных изображениях. Следует отметить, что повышение МР-сигнала при нативном DWIBS-исследовании определяется в норме от структур головного мозга, слюнных желез, миндалин, селезенки, желчного пузыря и тонкого кишечника (рис. 2).

Данные, полученные при DWIBS-исследовании, приведены в таблице 5. Следует отметить, что у 60 (98,4%) пациентов основной группы было установлено повышение МР сигнала, как от патологического образования мочевого пузыря, так и от регионарных и отдаленных лимфатических узлов. В группе сравнения повышения сигнала от стенки мочевого пузыря не наблюдалось у 4 (10,82%) пациентов.

При DWIBS-исследовании пациентов с T2 – стадией РМП неровные наружные контуры стенки мочевого пузыря в области образования (ложный МР-признак распространения образования в паравезикальную клетчатку) были выявлены у 1 (5,56%) пациента, а при рутинном МРТ – у 6 (33,33%).

Таблица 4. МР семиотика рака мочевого пузыря и цистита при рутинной МРТ органов малого таза

№ п/п	МР-признак	Градация	Основная группа								Цистит (n=75)	
			T1 (n=49)		T2 (n=26)		T3 (n=10)		T4 (n=6)		Абс	%
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
1	Наличие опухоли	да	48*	97,9	26*	100	10*	100	6*	100	1	1,3
		нет	1	2,1	-	-	-	-	-	-	74	98,7
2	Какая стенка мочевого пузыря поражена	правая	23	46,9	10	38,5	6	60	3	50	1	1,3
		левая	15	30,6	7	26,9	2	20	2	33,3	-	-
		передняя	3	6,1	3	11,5	-	-	1	16,7	-	-
		задняя	4	8,1	4	15,4	2	20	-	-	-	-
		мочепузырный треугольник	3	6,1	2	7,7	-	-	-	-	-	-
3	Заинтересованность устья мочеточника	нет	29	59,2	10	38,5	4	40	2	33,3	75	100
		правого	9	18,4	9	34,6	5	50	2	33,3	-	-
		левого	11	22,4	5	19,2	1	10	2	33,3	-	-
		обоих	-	-	2	7,6	-	-	-	-	-	-
4	Количество образований	диффузные изменения	3	6,6	2	11,11	-	-	-	-	75	100
		одно	35	71,4	22	84,6	8	80	5	83,3	-	-
		два	5	10,2	2	7,7	2	20	1	16,7	-	-
		три	6	12,2	-	-	-	-	-	-	-	-
		более трех	-	-	2	7,7	-	-	-	-	-	-
5	Сигнал от образования на T2 ВИ	изоинтенсивный	29	59,2	14	53,9	7	70	5	83,3	-	-
		гипоинтенсивный	6	12,2	1	3,8	-	-	-	-	-	-
		гиперинтенсивный	14	28,6	11	42,3	3	30	1	16,7	-	-
6	Сигнал от образования на T1 ВИ	изоинтенсивный	46	93,8	20	76,9	6	60	4	66,6	-	-
		гипоинтенсивный	1	2,1	5	19,3	3	30	1	16,7	-	-
		гиперинтенсивный	2	4,1	1	3,8	1	10	1	16,7	-	-
7	Утолщение стенки пузыря	да	29	59,2	25	96,2	10	100	6	100	75	100
		нет	20	40,8	1	3,8	-	-	-	-	-	-
8	Изменение МР сигнала от стенки пузыря	да	19	38,8	24	92,4	10	100	6	100	75	100
		нет	30	61,2	2	7,6	-	-	-	-	-	-
9	Наружные контуры образования	ровные	49	100	19	73,1	-	-	-	-	-	-
		неровные	-	-	7	26,9	10	100	6	100	-	-
10	Регионарные лимфоузлы (увеличение более 0,8 см)	нет	48	97,9	20	76,9	4	40	2	33,3	73	97,3
		единичные	1	2,1	6	23,1	6	60	3	50	2	2,7
		конгломерат	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-
11	Объем образования	< 1 см ³	15	30,6	-	-	-	-	-	-	1	1,3
		> 1 см ³	34	69,4	26	100	10	100	6	100	74	98,7
12	Однородность структуры образования	да	43	87,8*	19	73,1*	5	50*	-	-	1	1,3
		нет	5	12,2	7	26,9	5	50	6	100	74	98,7

Таблица 5. МР - семиотика изменений при DWIBS-исследовании

№	DWIBS -признак	Градация	Основная группа								Цистит (n=75)	
			T1 (n=49)		T2 (n=26)		T3 (n=10)		T4 (n=6)		абс	%
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
1	Повышение сигнала от образования мочевого пузыря	да	47*	95,8	26*	100	10*	100	6*	100	3	4
		нет	2	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Диффузное повышение сигнала от стенки мочевого пузыря	да	-	-	1	3,9	2	20	2	33,3	75	100
		нет	49	100	25	96,1	8	80	4	66,7	-	-
3	Повышение сигнала от регионарных лимфатических узлов	да	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100
		нет	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Повышение сигнала от отдаленных лимфатических узлов	да	49	100	26	100	10	100	6	100	75	100
		нет	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Наружные контуры стенки мочевого пузыря	ровные	49	100	24	92,4	-	-	-	-	75	100
		неровные	-	-	2	7,6	10	100	6	100	-	-

В результате проведенного исследования установлено, что чувствительность DWIBS-исследования при выявлении рака мочевого пузыря составляет 98,4 %, специфичность -10,8 %, диагностическая эффективность метода – 65,4 %.

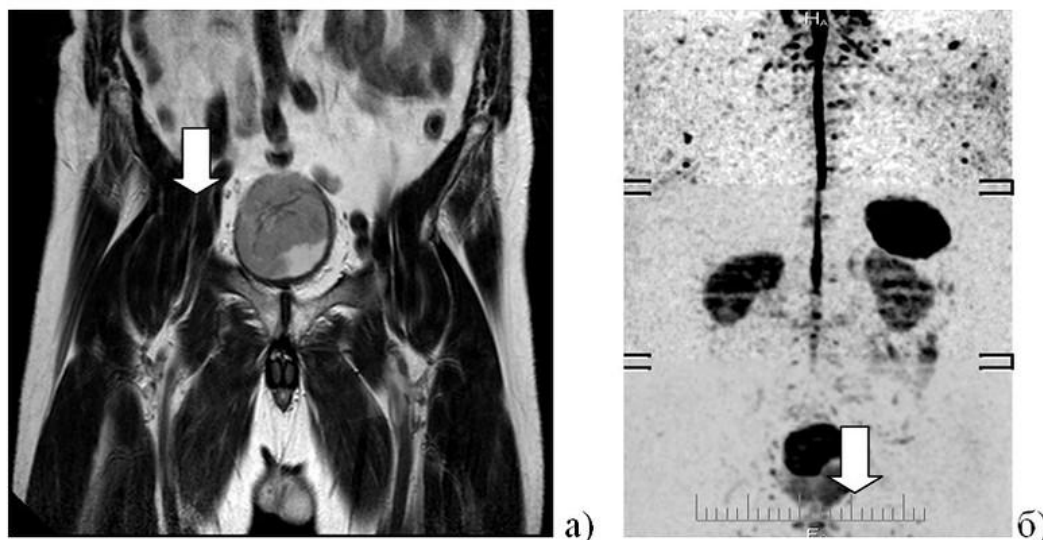


Рис 3. МРТ: а) T_2 взвешенное изображение; б) DWIBS-исследование: стрелкой указано образование стенки мочевого пузыря, однородной структуры (стадия T_2 по системе TNM), на T_2 ВИ наружные контуры образований неровные (признаки распространения в паравезикальную клетчатку); при DWIBS-исследовании - контуры образования ровные (нет признаков распространения в паравезикальную клетчатку).

Обсуждение

Долгое время диффузионная магнитно-резонансная томография (ДМРТ) использовалась только при исследовании головного мозга. Экстракраниальная ДМРТ осложнялась множественными артефактами от движения и магнитной восприимчивости, которые приводили к потере диагностической значимости данного исследования [4]. Увеличение градиентов и появление новых многоканальных катушек почти решим эту проблему, но до последнего времени экстракраниальная ДМРТ обязательно проводилась на задержке дыхания, так как дыхательные движения являются препятствием для ДВИ из-за смещений во время дыхания внутренних органов [5].

Т. Takahara et al. в 2004 году сообщили о новой уникальной концепции ДВИ всего тела, называемая "диффузионно-взвешенная визуализация всего тела с подавлением фонового сигнала тела" (DWIBS) [6]. Многие исследователи отмечают, что DWIBS исследование - средство для выявления лимфатических узлов, независимо от их гистологического состава [6,7]. Настоящее исследование подтверждает это мнение.

В результате проведенного исследования выявлено, что чувствительность DWIBS исследования при выявлении рака мочевого пузыря – высокая (98,4 %), сопоставимая с чувствительностью цистоскопии (92%), но низкие параметры специфичности (10,8%) позволяют говорить скорее о скрининговой роли данной методики в комплексной диагностике рака мочевого пузыря. Достаточно важным результатом исследования, на наш взгляд, является значимые различия в выявлении МР – признаков при DWIBS – исследовании и рутинном МРТ ложного распространения образования стенки пузыря в паравезикальную клетчатку, что позволяет дифференцировать T_2 и T_3 стадии рака мочевого пузыря.

Оценка образования мочевого пузыря, возможных регионарных и отдаленных метастазов позволяет говорить о другом потенциальном применении DWIBS, как средстве оценки эффективности лучевой и химиотерапии. DWIBS-исследование позволяет визуализировать размеры и характеристики выявленных зон измененной диффузии, позволяющем обнаружить доструктурные функциональные изменения, связанные с опухолью [8].

Заключение

По данным проведенного исследования установлено, что возможности DWIBS-исследования при выявлении рака мочевого пузыря сопоставимы с возможностями цистоскопии. DWIBS исследование в ряде случаев уточняет стадийность патологического процесса - позволяет дифференцировать T_2 и T_3 стадии рака мочевого пузыря. Учитывая высокую чувствительность и низкую специфичность DWIBS-исследования данная неинвазивная информативная методика может использоваться, в основном, при скрининговой диагностике рака мочевого пузыря и определять показания к расширенной анатомической магнитно-резонансной томографии.

Литература

1. Wong-You-Cheong J.J., Woodward P.J., Manning M.A., et al. From the Archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2006; 26: 553–580.
2. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J., et al. Diffusionweighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999; 24: 456–461.
3. Kwee T.C., Takahara T., et al. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18: 1937–1952.
4. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J., et al. Diffusion weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999; 24: 456–461.
5. Low R.N., Gurney J. Diffusionweighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 848–858.
6. Takahara T., Imai Y., Yamashita T., et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275–282.

7. Will O., Purkayastha S., Chan C., et al. Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymphnode metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 52–60.
8. Hamstra D.A., Rehemtulla A., Ross B.D. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4104–4109.

ID: 2015-06-1276-R-5296

Обзор

Иноземцева Н.Д., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н.

Значение молекулярных маркеров в изучении эндотелиальной дисфункции у больных МКБ (обзор литературы)

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, МКБ

В настоящее время в повышении качества хирургического лечения МКБ все большее значение приобретают лабораторные технологии, основанные на исследовании комплекса белков - биомаркеров повреждения паренхимы почек в моче.

Общепринятые лабораторные технологии исследования мочи включают в себя определение цвета, запаха, pH, прозрачности, удельного веса. Определение нехарактерных для нормальной мочи компонентов - аномальное содержание общего белка, концентрации билирубина, глюкозы и др. Наконец, микроскопическое исследование осадка - наличие форменных элементов крови - лейкоцитов, эритроцитов и др. типов клеток. Пробы Каковского-Аддиса, Нечипоренко дают сведения о количестве форменных элементов крови в моче. Пробы Зимницкого и Реберга-Тареева позволяют судить о концентрационной и азотовыделительной функциях почек.

Также широко в диагностике заболеваний почек проводят определение концентраций мочевины, креатинина, мочевой кислоты, специфических белков (микроальбуминов, белка Бенс-Джонса, иммуноглобулинов), гормонов, электролитов, что важно для диагностики некоторых эндокринных заболеваний. В моче определяют активность панкреатической амилазы, гамма-глутамилтрансферазы.

Одним из наиболее известных показателей оценки функции почек является скорость клубочковой фильтрации. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводится путем измерения концентрации сывороточного креатинина или клиренса креатинина и расчета значений СКФ по специальным формулам [1-5].

Хорошо известны недостатки данной лабораторной технологии: 1) уровень креатинина варьирует в связи с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани, принимаемыми медикаментами, водно-солевым обменом; 2) в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ, то есть ранних стадий снижения СКФ креатинин «не видит»; 3) из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует; 4) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек; 5) при острых изменениях функции почек изменение содержания сывороточного креатинина происходит спустя два-три дня после первоначального поражения.

Очень важно, что повреждение канальцев способствует потере почечной функции еще при достаточной перфузии в клубочках, когда часть их поверхности сохраняет фильтрационную способность или когда гипертрофия остаточных функционирующих нефронов компенсирует редукцию СКФ [6-9].

В настоящее время специалистами клинической химии в моче и сыворотке крови выделено около 65 биомаркеров мочи для оценки нарушения функции почек и прогрессирования почечной недостаточности. Многие из этих биомаркеров сгруппированы согласно их ассоциации с видом или механизмом повреждения почечной паренхимы (например, участники воспалительного процесса, окислительного стресса, канальцевого повреждения, тубулоинтерстициального фиброза и др.) [10-12].

Доказано, что эпителию мочевыводящих путей принадлежит ведущая роль в развитии повреждения почечной паренхимы. Считается, что эпителиальная клетка реагирует на повреждающие воздействия изменениями на уровне генома. Активация NF-κB сопровождается нарастанием мРНК, обеспечивающего подъем синтеза в клетках медиаторов воспаления - хемокинов, цитокинов и др. В результате последующие метаболические и морфологические изменения развиваются, прежде всего, на уровне мочевыводящих канальцев почки. В эпителиальных клетках происходит переход Na/K-АТФ-зы на апикальную поверхность с последующей активацией процессов ПОЛ, приводящих к некрозу и апоптозу [13-17]. В результате жизнеспособные и нежизнеспособные клетки эпителия выходят в просвет канальцев. Накопление воспалительных медиаторов и повреждение канальцевого эпителия вызывает активацию нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и образование в интерстициальной ткани почек воспалительных инфильтратов, с последующим развитием интерстициального воспаления и фиброза [18-21].

Биомаркерами данных процессов в настоящее время признано помимо цитокинов большое число молекулярных структур: ангиотензин, тромбоцитарный фактор роста, васкулоэндотелиальный фактор роста, коллаген IV типа, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, трансформирующий фактор роста, alpha-glutathion-S-transferase (alpha-GST). К ним также относится NGAL (названный lipocalin - 2 или siderocalin), 25-kD белок, KIM-1, cystatin C или 13-kD - ингибитор протеазы цистеина, NHE3 - фрагмент Na/K АТФ-азы [22-24].

Вместе с тем в настоящее время ни один из «биомаркеров» не отвечает критерию - универсальному показателю повреждения почек. Считается, что только путем разработки диагностических панелей можно обнаружить повреждение почек на ранней стадии (доклинической фазе).

Исследование «маркеров почечного повреждения» может также помочь оценить современные методы лечения для пациентов, установить их эффективность при разных заболеваниях; группы биомаркера могли также использоваться в качестве критериев эффективности лекарственных препаратов в клинических испытаниях; большая часть сыворотки и биомаркеров мочи не уникальны для людей и могут быть обнаружены при разных экспериментальных моделях болезни почек. Исследование биомаркеров позволяет получить как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях рентабельную и клинически значимую информацию о механизмах повреждения почечной паренхимы.

Достоверное исследование биомаркеров повреждения почек в сыворотке и образцах мочи зависит от соответствующей типовой обработки. Взятие и обработка образца проводится по строгим протоколам в специальные стерильные системы для взятия мочи.

Проведение небольших клинических исследований, диагностика, развитие заболеваний почек могут быть основаны на сравнительном анализе результатов исследования комбинации биомаркеров в сыворотке и в моче вместе с другими факторами риска, такими как возраст и гипертония [25-27].

Широкое изучение иммуновоспалительных механизмов поражения почек, в частности, большого спектра провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов тканевого повреждения, позволило более детально представить значение процессов клеточной пролиферации, накопления и расщепления экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в развитии фиброзно-склеротических изменений почечной ткани, особенно быстро, при несостоятельности механизмов самозащиты почки (ингибиторов цитокинов, антиоксидантов, белков теплового шока и др.).

Важным итогом этих исследований стало выявление общности многих из названных механизмов повреждения клубочков и интерстиция почек при прогрессирующих нефропатиях [28, 29]. Более того, в последние десятилетия получено подтверждение первостепенного значения тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) как патоморфологической основы прогрессирования почечной недостаточности и роли протеинурии в развитии ТИФ. Установлено, что любое повреждение (иммунные комплексы, токсины, гипоксия, механическое воздействие и т. д.) клеток паренхимы почек приводит к продукции ими медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов и факторов роста), которые обеспечивают приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата [27, 30, 31].

Провоспалительные медиаторы, образующиеся в клубочках, могут проникать в перитубулярную микроциркуляцию и активировать эндотелиальные клетки, а затем и тубулярные эпителиальные клетки. Провоспалительный клубочковый ультрафильтрат в некоторых случаях может попадать непосредственно из клубочка в интерстиций через разрывы Боуменовой капсулы и вызывать перигломерулярное интерстициальное воспаление и фиброз. Указанные механизмы способствуют распространению процесса воспаления из клубочков в интерстиций, являясь неблагоприятным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания.

Одним из наиболее неблагоприятных осложнений развития тубулоинтерстициального поражения почечной паренхимы при калькулезном пиелонефрите становится артериальная гипертония. Она развивается одновременно с ранними стадиями поражения паренхимы почек и связана с неблагоприятными исходами, в частности, с ускоренной потерей функции почек и развитием сердечно-сосудистой патологии [32, 33]. Многочисленные работы последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии, как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов [34-36]. В настоящее время стало очевидным, что эндотелий сосудов – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов; регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки; роста этих клеток, формирования внеклеточного матрикса, защиты сосудов от возможного неблагоприятного воздействия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [37-39].

В физиологических условиях эндотелий оказывает определенные вазопротекторные эффекты, подавляя адгезию лейкоцитов и моноцитов, ингибируя миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и агрегацию тромбоцитов. И, наоборот, при дисфункции эндотелия теряются свои антиатеросклеротические и антитромботические свойства в процессе защиты сосудистой стенки [40, 41].

Таким образом, стала формироваться концепция о роли эндотелия, как главного регулятора сосудистого гомеостаза. При этом эндотелий выполняет не только барьерные функции, но также действует как активный преобразователь сигнала для метаболических, гемодинамических и воспалительных факторов, которые изменяют функциональные свойства и морфологические характеристики сосудистой стенки [42, 43].

Несмотря на то, что нормальный эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимального происхождения, данная ткань является ключевой структурой, регулирующей вазомоторный тонус и реагирующей на ряд факторов, отвечающих за клеточную адгезию, тромборезистентность, пролиферацию гладкомышечных клеток и воспаление сосудистой стенки [44-46]. Влияние на сосудистый тонус достигается за счет продукции эндотелием ряда вазоактивных молекул, отвечающих за вазодилатацию и вазоконстрикцию, а также как ответ на экспрессию циркулирующих в крови вазоактивных медиаторов. Подобная вазомоторная реакция играет ведущую роль в обеспечении тканей кислородом в соответствии с их метаболическими потребностями, а также создает условия для ремоделирования сосудистого русла и, соответственно, адекватной долгосрочной перфузии органа.

Дисфункция эндотелия представляет собой локальную неспецифическую реакцию сосудов, которая выражается дисбалансом факторов, вызывающих их сужение и расширение, а также протромбогенных факторов. Эндотелиальную дисфункцию можно также охарактеризовать, как неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Считается, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов формирования многих патологических состояний.

Причинами дисфункции эндотелия могут являться ишемия и гипоксия тканей, артериальная гипертония, гипергликемия, возрастные изменения, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов и другие местные и общие воздействия. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов [47, 48].

В свою очередь, нарушения регионарного кровообращения также могут приводить к дисфункции эндотелия. Так, по данным Ю.М. Есилевского, 2004, присутствие конкремента даже в изолированной чашечке приводит к нарушению микроциркуляции сосочково-чашечной зоны с развитием локальной ишемии, запускающей целый каскад гемодинамических и воспалительных изменений, приводящих в последующем к развитию склеротических процессов в паренхиме почки. При этом ишемические изменения могут происходить как при вазоконстрикции сосудов внутри паренхимы (за счет увеличения содержания ангиотензина II, эндотелина-1 или уменьшения содержания оксида азота), так и при структурных изменениях, нарушающих нормальный

кровоток в почке. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и вносит существенный вклад в прогрессирование ХБП.

Однако роль эндотелия сосудов в прогрессировании заболевания почек недостаточно изучена. При этом в клинических наблюдениях у пациентов с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом различной этиологии доказано, что прогрессирование заболевания характеризуется уменьшением массы действующих капилляров, напрямую коррелирующую с тяжестью гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Кроме того, снижение плотности перитубулярных капилляров коррелирует с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, независимо от повреждения более крупных сосудов.

Таким образом, использование в клинической практике у больных с мочекаменной болезнью биомолекулярных диагностических технологий позволит получать детальные представления о развитии патологического процесса, что послужит основой разработки персонализированной лечебной стратегии у данной категории больных.

Литература

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический феномен- миф или реальность? Вестн РАН 2004; (3): 18-23.
2. Romagnani P., et al. IP-10 and Mig production by glomerular cells in human proliferative glomerulonephritis and regulation by nitric oxide. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 53-64.
3. Karlson S.J., Renkel J., Tahir A.R., et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy versus ureteroscopy for 5- to 10-mm stones in the proximal ureter: Prospective effectiveness patient-preference trial. *J Endourology* 2007; 21(1): 28-33.
4. Kashefi C., Messer K., Barden R., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol* 2008; 179(6): 2254-7.
5. Wong W., Singh A.K. Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 6: 807-811.
6. D'Amico G., Bazzi C. Urinary protein and enzyme secretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 639-643.
7. Esson M.L., Schrier R.W. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular Necrosis. *Ann Int Med* 2002; 137(9): 744-752.
8. Esson M.L., Schrier R.W. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular Necrosis. *Ann Int Med* 2002; 137(9): 744-752.
9. Ferrera N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 789-791.
10. Lbrahim S., Rashed L. Correlation of Urinary Monocyte Chemo-attractant Protein-1 with other Parameters of Renal Injury in Type-II Diabetes Mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008; 19(6): 911-917.
11. Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(3): 222-234.
12. Han W.K., et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-869.
13. Vaidya V.S., Feguson M.A., Bonventre J.V. Биомаркеры острого повреждения почки. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 93-463.
14. Burton C.J., Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. *Nephrol* 1994; 68: 287-293.
15. Chung N.A., Beevers D.G., Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factjr in essential hypertensios. *Blood Press* 2004; 13(3): 183-9.
16. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784.
17. Strutz F., Neitsen E.G. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 24: 459-476.
18. Nagatoya K., et al. Y-27632 prevents tubulointerstitial fibrosis in mouse kidneys with unilateral urethral obstruction. *Kidney Int* 2002; 61: 1684-1695.
19. Miyajima A., et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral urethral obstruction. *Kidney Int* 2000; 58: 2301-2313.
20. Allory Y., et al. Sulfated HNK-1 Epitope in developing and mature kidney: a new marker for thin ascending loop of henle and tubular injury in acute tubular necrosis. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 575-584.
21. Taha A.S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases, Crosshouse Hospital, Scotland, UK. *Postgrad Med J* 2003; 79: 159-163.
22. Goetz D.H., et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-1043.
23. Benoy I., Salgado R., Colpaert C., et al. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002; 2(4): 311-5.
24. Burton C.J., Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. *Nephrol* 1994; 68: 287-293.
25. Gallagher K.A., Liu Z.J., Xiao M., et al. Diabetic impairments in Nomediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J Clin Invest* 2007; 117: 1249-59.
26. Dotsenko O., Jahangiri M. Endogenous stem cells in patients undergoing
27. Coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009. doi:10.1016/j.ejcts.2009.04.002.
28. Kang D.H., et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 601-611.
29. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: дис... д-ра мед. наук. М., 2003: 78-79.
30. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; (6): 98-101.
31. Манукян М.В. Дистанционная литотрипсия и уретерореноскопическая контактная литотрипсия при лечении больных мочекаменной болезнью с камнями мочеточников: автореф. дис... д-ра мед. наук. Ереван, 2010; 47 с.
32. Топчий І.І., і др. Вплив лікування на активність NO-синтаза та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у хворих на діабетичну нефропатію. *Медицина сьогодні і завтра* 2007; (2): 98-102.
33. Камынина С.А. Комбинированное оперативное лечение кораллового нефролитиаза: дисс. канд. мед. наук. М., 2004; 200 с.
34. Аляев Ю.Г., и др. Клиническое значение исследования химического состава мочевых камней. *Врач* 2007; (6): 112-114.
35. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни: дис... д-ра мед. наук. М., 2000: 78-80
36. Пак Л.Г., Лурье Л.А. Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Рус мед журн* 2004; 12(8): 541-547.
37. Loebig M., Klement J., Schmolter A., et al. Evidence for a relationship between vegf and bmi independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. *PLoS One* 2010; 7: 5.
38. Bates D.O., Hillman N.J., Williams B. et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200(6): 581-597.
39. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Укр кардіол журн* 2006; (1): 101-106.
40. Мартов А.Г. Перкутанная эндохирургия кораллового нефролитиаза. I Российский конгресс по эндохирургии. М. 2008: 197-198.

41. Нанчикеева М.Л., Остапущенко О.С., Гладкая К.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью. Сборник тезисов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2009: 193-194.
42. Петрищева Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003; 184 с.
43. Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F., et al. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population. *Heart Vessels* 2008; 23(6): 371-5.
44. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis* 2006; 9: 225-230.
45. August Ph. Overview: mechanisms of hypertension: cells, hormones, and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1971-1973.
46. Furuichi K., et al. Gene therapy expressing amino-terminal truncated monocyte chemoattractant protein-1 prevents renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1066-1071.
47. Борисов В. В., Дзеранов Н. К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011: 87.
48. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: Геотар-Мед, 2002; 384 с.

Лазарева Е.Н., Чехонацкая М.Л.

Радионуклидные методы исследования почек

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: почки

Введение

Более 500 миллионов человек во всем мире, или примерно каждый десятый взрослый житель нашей планеты, живут с различными заболеваниями почек, часто приводящими к инвалидности. В России же сегодня таких пациентов - более 15 миллионов, 60% из которых составляют люди молодого возраста, причем ежегодно сотни тысяч людей умирают преждевременно от осложнений заболевания [23]. Ввиду сказанного выше, ранняя диагностика патологии почек, оценка их функции, являются важными в практической деятельности каждого врача и будут способствовать выбору рациональных подходов к лечению каждого конкретного больного.

Основным методом в оценке функции почек занимает радиоизотопная диагностика. Она позволяет обнаружить нарушения функции почек уже в начальных стадиях заболевания, когда другие методы ещё малоинформативны. Клиницистов, в первую очередь, привлекают физиологичность методов радионуклидной индикации, его относительная несложность, высокая воспроизводимость и необременительность для пациента, а также возможность использования их в процессе мониторингового наблюдения. Важным является и то обстоятельство, что радионуклидные соединения можно использовать у больных с повышенной чувствительностью к рентгеноконтрастным веществам [0].

Радионуклидная диагностика – группа методов, основанных на визуализации органов и тканей путем внешней детекции (регистрации) ионизирующего излучения от введенного в организм радиоактивного индикатора - радиофармацевтического препарата (РФП), состоящего из молекулы-вектора, непосредственно участвующей в тканевом метаболизме, и сцепленной с ней радиоактивной меткой [6].

Основными показаниями к проведению радионуклидного обследования мочевыводящей системы (МВС) являются [14]:

- оценка индивидуальной ренальной функции;
- визуализация «нефункционирующей» почки при проведении внутривенной урографии;
- демонстрация эктопической почечной ткани;
- выявление врожденных аномалий;
- оценка проходимости почечной артерии;
- диагностика вазоренальной гипертензии;
- травма почек;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- инфекция мочевыводящих путей;
- оценка почечной обструкции;
- предоперационная оценка почечной функции;
- оценка функции мочевого пузыря;
- выявление пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- в качестве альтернативного метода внутривенной урографии у пациентов, чувствительных к йоду;
- подготовка к трансплантации почки.

Радионуклидные методы исследования почек включают в себя [13]:

- ренографию (невизуализирующий метод);
- ангиореносцинтиграфию;
- динамическую сцинтиграфию почек;
- статическую сцинтиграфию почек.

Радионуклидная ренография

Этот метод является наиболее ранним среди радиоизотопных методов исследования функции почек. Впервые радионуклидная ренография была произведена пациенту в 1954 году. С тех пор метод претерпел некоторые изменения, но до сих пор используется особенно широко в педиатрии, что связано с его низкой инвазивностью и простотой применения. Специальной подготовки пациента не требуется. Детекторы для почек устанавливаются по центру проекции каждой почки согласно их анатомическому расположению. Третий датчик располагается над областью сердца; при наличии четвертого датчика он устанавливается в проекции мочевого пузыря. В качестве РФП для проведения ренографии много лет использовали меченный ¹³¹I гиппуран [18].

В результате исследования получают кривые «активность-время» с области почек (собственно, ренограммы) и сердца. На ренографической кривой условно выделяют 3 сегмента [15]:

- Сосудистый - быстрый подъем кривой в первые секунды после инъекции РФП, отражающий поступление последнего в сосудистое русло и начало накопления в паренхиме почки;
- Секреторный - более пологое возрастание амплитуды ренограммы (до достижения максимума), обусловленное преимущественно накоплением РФП в канальцах;
- Экскреторный - снижение высоты ренографической кривой, обусловленное выведением индикатора из почки.

При визуальной оценке ренограмм, в первую очередь, учитываются их форма и симметричность. В норме ренографические кривые симметричны, характеризуются достаточно острым пиком и имеют все три сегмента.

Для оценки ренограмм используют следующие основные количественные показатели [19]:

- Т_{макс} - время достижения максимальной радиоактивности (в норме варьирует в пределах 2-4,5 мин);
- Т_{1/2} - период полувыведения препарата, то есть время снижения высоты ренограммы на 50% от максимального значения (в норме составляет 6-8 мин);
- Т_{1/2кр} - период полувыведения крови от препарата или время, за которое происходит двукратное снижение максимального уровня кривой клиренса крови (в норме колеблется от 10 до 14 мин);

При патологии, сопровождающейся изменением функции МВС, наблюдаются различные деформации ренографических кривых, наиболее характерными из которых являются: уменьшение остроты пика ренограммы, а также уплощение второго и/или третьего её сегментов. Существуют 4 основных типа изменений ренограмм при нарушении функции почек [16]:

- афункциональный – характеризуется снижением амплитуды сосудистого сегмента при отсутствии секреторного и экскреторного фрагментов кривой; наблюдается при нефункционирующей почке (врожденная аплазия или вторичное сморщивание) или её отсутствии;
- обструктивный, при котором не наступает снижения ренографической кривой в течение 20 мин и более после введения РФП; характерна для выраженного нарушения выделительной функции почки. Чтобы дифференцировать истинную обструкцию мочевыводящих путей (при их стенозе или обтурации камнем) от дилатационной уропатии, внутривенно вводят лазикс. При обструктивной уропатии введение диуретика не отражается на форме кривой, а при функциональной задержке выведения РФП происходит быстрое снижение амплитуды ренограммы;
- гипоиostenурический - отмечаются выраженное снижение и удлинение секреторно-экскреторного участка кривой в сочетании с уплощенным пиком ренограммы; имеет место при выраженном изменении выделительной способности почек.

Повторный подъем на ренографической кривой - наблюдается при пузырно-мочеточниковом рефлюксе [11, 31].

Таким образом, радионуклидная ренография позволяет оценить индивидуальную ренальную функцию путем изучения поглотительной и выделительной способности каждой почки. Однако метод имеет ряд существенных недостатков. К ним относятся [13]:

1. проблемы, связанные с неправильной установкой детекторов над областью почек. Это в ряде случаев может привести к получению искаженных данных о функции каждой почки за счет излучения от контралатеральной почки;
2. субъективность разделения ренограммы на сегменты, способная стать источником ошибок в расчете параметров ренограммы;
3. регистрация фоновой радиоактивности гиппурана у больных с нефроптозом может привести к ложноположительному заключению о наличии нефункционирующей почки или её отсутствии; избежать этой ошибки позволяет повторное проведение исследования в положении больного лежа;
4. невозможность коррекции фоновой активности РФП, распределенного в окружающих почки мягких тканях;
5. технические сложности, связанные с разной чувствительностью детекторов, некорректной настройкой аппаратуры и т.д.

Однако основным недостатком радионуклидной ренографии была и остается невозможность визуальной оценки распределения индикатора в почечной паренхиме и выводящей системе. Все вышеизложенное обусловило то, что ренография как метод радионуклидной оценки функции почек уступает свои позиции более совершенному методу динамической сцинтиграфии – МВС, которая для получения наиболее полной информации может проводиться в сочетании с ангиосцинтиграфией почек [13].

Ангиосцинтиграфия почек выполняется для диагностики одно- и/или двусторонних нарушений гемодинамики почек с количественной оценкой их степени и характера. В основе метода лежит регистрация прохождения внутривенно введенного болюса РФП по брюшной аорте и сосудам почек. Показанием к проведению ангиосцинтиграфии почек чаще всего является подозрение на вазоренальную артериальную гипертензию, вызванную стенозом почечных артерий, их тромбозом или эмболией [25, 29]. Ангиографическое исследование почек оказывается полезным и для оценки перфузии почечного трансплантата, а также при травме и других видах механического повреждения почек [5].

Исследование может быть выполнено с различными РФП, мечеными короткоживущими нуклидами: ^{99тс}-пертехнетатом, ^{99тс}-ДТПА, ^{99тс}-МАГЗ, ²³¹гиппураном [20].

В норме на серии сцинтиграмм визуализируются брюшной отдел аорты, почки, селезенка и печень, появляющиеся в указанной последовательности. У пациентов с моносторонним стенозом почечной артерии визуально выявляются различия в степени перфузии почек и задержка появления одной из почек на серии ангиосцинтиграмм вследствие поражения соответствующей почечной артерии [8].

При отторжении трансплантированной почки поступление индикатора в неё в начальной стадии замедляется, а в далеко зашедших случаях - полностью отсутствует [7, 27]. При окклюзии почечной артерии на месте трансплантата выявляется фотопеническая зона. Травматическое повреждение почечных артерий проявляется гипоперфузией почек, варьирующей от снижения легкой степени до полного отсутствия кровоснабжения при разрыве ренальной «ножки» [9, 10].

Динамическая сцинтиграфия почек в настоящее время является наиболее распространенным методом радионуклидного исследования мочевыводящей системы и имеет ряд существенных преимуществ перед ренографией [12]:

1. сцинтиграфия позволяет избежать ошибок, обусловленных некорректным расположением детекторов, поскольку в поле видения кристалла гамма-камеры находится вся область возможного расположения почек;
2. возможность компьютерной обработки полученных изображений с коррекцией на вклад тканевого фона радиоактивности;
3. визуализация почек с оценкой их анатомо-топографического состояния и уровня стеноза или обструкции мочеточника.

Метод основан на динамической регистрации радиоактивности в почках и крови после внутривенного введения нефротропного РФП, выводимого почками, и компьютерной обработке получаемых изображений [4].

Результатом динамической реносцинтиграфии является получение серии скинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы. По нативным скинтифото выбирают зоны интереса с области обеих почек, сердца и фона, по которым формируют кривые «активность-время» [21].

Анализ результатов динамической скинтиграфии производят в два этапа:

1. визуальным способом;
2. с помощью количественной оценки полученных кривых «активность-время».

Визуальный анализ реносцинтиграмм позволяет оценить топографию, размеры, форму почек, наличие задержки индикатора в чашечно-лоханочной системе и мочеточниках, составить предварительное заключение о поглотительной и выделительной функциях каждой почки. Кривые «активность-время» с области почек имеют характерный вид ренограмм с сосудистым, функциональным (либо фильтрационным, либо секреторным) и экскреторным сегментами [34, 35].

Для количественной оценки реносцинтиграмм используют следующие основные показатели [24]:

- $T_{\text{макс}}$ - время достижения максимума кривой, которое отражает или фильтрационную или секреторную (в зависимости от примененного РФП) способность почек;
- $T_{1/2}$ - период полувыведения препарата, то есть время, за которое происходит двукратное уменьшение максимальной активности над областью почки, отражает экскреторную функцию почки;
- $T_{1/2 \text{ кр}}$ - клиренс крови, или период полувыведения крови от препарата; позволяет судить о суммарной выделительной активности почек;

Визуальный анализ скинтиграмм при патологии МВС позволяет еще до проведения количественной обработки информации оценить:

1. изменения топографии, формы и размеров скинтиграфического изображения почек, которые могут наблюдаться при аномалиях развития почек, нефроптозе, опухолях и других заболеваниях;
2. более низкий, по сравнению с нормой, уровень накопления РФП в почках или отдельных их частях отмечается при поражении почечной паренхимы со снижением ее функциональной активности при опухолях, кистах, гидронефрозе, нефротуберкулезе, пиелонефрите и других поражениях [3, 33];
3. задержка выведения активности из почек или отдельных ее частей указывает на нарушение уродинамики. В норме почечная лоханка видна только на ранних сканах, но будет визуализироваться до 20-й мин исследования при стенозе лоханочно-мочеточникового соединения [28]. При этом, как правило, заметно увеличивается почечная лоханка и существенно задерживается (или вовсе отсутствует) поступление индикатора в мочевой пузырь на стороне поражения
4. Лоханочная, чашечная и/или мочеточниковая гиперфиксация индикатора наблюдается в тех случаях, когда вместимость этих структур повышается вследствие их расширения. В то же время этот симптом не может служить признаком наличия или отсутствия обструкции. Например, изображение расширенных лоханок характерно для их умеренно выраженной гипотонии. Не менее важное клиническое значение в условиях патологии МВС имеет и оценка количественных параметров реносцинтиграмм, которую удобнее рассматривать применительно к конкретным нозологическим формам заболеваний.

Так, при наличии *стеноза* одной из почечных артерий время достижения максимального уровня счета ($T_{\text{макс}}$) над областью соответствующей почки обычно удлиняется по отношению к контралатеральной стороне на 1 мин и более при одновременном снижении амплитуды ренографической кривой [32]; часто наблюдается *пересечение кривых* в фазе выведения, поскольку скорость эвакуации индикатора из почки, кровоснабжаемой стенозированной артерией, замедлена [36];

Статическая скинтиграфия почек

Это исследование используется для оценки анатомо-топографических особенностей и функционального состояния паренхимы почек. В основе метода лежит регистрация радиоактивности нефротропного индикатора, который избирательно накапливается в функционирующей паренхиме почек. В процессе исследования определяют форму, размеры, положение почек, а также локализацию, распространенность и степень выраженности патологического процесса [0].

Для проведения статической скинтиграфии почек обычно используются $^{99\text{Tc}}\text{-DMCA}$ и $^{99\text{Tc}}\text{-глюкогептонат}$. Используемый РФП вводят внутривенно в дозе 100-200 мБк и через 1 ч после инъекции получают статические изображения почек в задней и боковых проекциях, располагая больного на табуретке спиной к детектору гамма-камеры. Если функция почек нарушена, повторную запись изображений можно провести через 3-6 ч после инъекции [22].

Анализ изображения производится по следующим показателям:

- положение, форма, размер и контуры почек;
- интенсивность и равномерность включения РФП в паренхиму.

В норме на нефросцинтиграммах получают изображение обеих почек приблизительно одного размера (разница не более 1 см), бобовидной формы с медиально расположенной вогнутой стороной. Почки располагаются на одном уровне (в норме правая почка может быть ниже левой не более чем на 3 см) на одинаковом расстоянии от позвоночника на уровне верхней трети его поясничного отдела.

Размеры почки у различных индивидуумов могут колебаться от 4 до 7 см. Контур почек на скинтифото обычно ровные, четкие с симметричным, интенсивным и равномерным накоплением радиоиндикатора в паренхиме почек [17].

При патологии на скинтиграммах может быть выявлено неправильное положение почек, уменьшение или увеличение их размера, изменение формы, «изъеденность» контуров, пониженное и неравномерное накопление препарата с диффузным, диффузно-очаговым или очаговым характером распределения активности. Увеличение размера почки может быть следствием ее удвоения или викарной гипертрофии в ответ на гиподиффузию контралатеральной почки. Уменьшение изображения органа в сочетании с пониженным накоплением РФП довольно часто указывает на присутствие нефросклероза. Изменение положения, формы и размеров скинтиграфического изображения почек может встречаться при нефроптозе, врожденных аномалиях, опухолях

и другой патологии. Пониженное накопление с равномерным распределением активности может наблюдаться при стенозе почечной артерии [26, 30].

Неравномерное распределение индикатора в почках (очагового или диффузно-очагового характера) может обнаруживаться при наличии опухоли или кисты, поликистозе, нефротуберкулезе и других заболеваниях с локальным (или диффузно-очаговым) поражением почечной паренхимы. Нечеткая визуализация контуров почки может быть связана с наличием рубцовых изменений коркового слоя вследствие инфекции, инфаркта или опухоли.

Радионуклидная эмиссионная томография является относительно новым способом радионуклидного исследования. Как и при обычной скintiграфии, при эмиссионной томографии производят регистрацию гамма-излучения введенных в организм РФП, но сбор информации осуществляют с помощью многих детекторов, расположенных вокруг больного, или одного - двух вращающихся вокруг него детекторов. Как и при рентгеновской компьютерной томографии, исследуемый объект рассматривают как совокупность тонких параллельных слоев. По характеру излучения используемого радионуклида все эмиссионные томографы разделяют на однофотонные и позитронные (двухфотонные). Эмиссионная томография предоставляет врачу более точную информацию о распределении РФП, чем обычная скintiграфия, и позволяет изучать нарушения физиологических, биохимических и транспортных процессов, что важно для ранней диагностики патологических состояний.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что радионуклидная диагностика является высокоинформативным, прогрессивно развивающимся методом в изучении отдельной и суммарной функциональной способности почек, уродинамики верхних мочевых путей и анатомо-топографических особенностей почек. Реноскintiграфия с гиппураном, меченым ^{131}I или ^{125}I , является высокоэффективной методикой исследования функционально-морфологического состояния почек и имеет широкие показания для использования. В отличие от ренографии, реноскintiграфия исключает ошибки, связанные с неточным центрированием детектора, и позволяет оценивать наряду с функцией почек, их анатомо-топографические особенности. Использование ЭВМ дает возможность осуществлять обработку реноскintiграфических данных, что значительно повышает результативность исследования в виде оценки реноскintiграмм с коррекцией на фон окружающих тканей, по сегментам и дифференцированного представления функции паренхимы и чашечно-лоханочной системы.

Литература

1. Баранов А., Zubовский Г.А., Яцык С.П. Радионуклидная оценка жизнеспособности почек // Тезисы докладов III Съезда Общества ядерной медицины. Дубна. – 2004.
2. Батюшин М.М. Нефрология. Основы диагностики. – Ростов: Феникс, Торговый дом, 2003.
3. Скintiграфия почек и мягких тканей в диагностике синдрома позиционного сдавления / Е.А.Гурок, О.Г.Синякова, И.В.Александрова, и др. // Мат. Всерос. конгр. с между. участием по лучевой диагностике и лучевой терапии «Радиология 2007». – М., 2007.
4. Zubовский Г.А. Гаммаскintiграфия. – М.: Медицина, 1978.
5. Значение радионуклидного метода для оценки функции печени и почек при трансплантации печени / А.И.Ишмухаметов, А.В.Чжао, С.Г.Мусселиус и др. // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2003. – № 2.
6. Клиническая рентгенодиагностика / Под ред. Г.А. Зевгендзе. М. - Т. 4. -: Медицина, 1985.
7. Кудряшова Н.Е., Гурок Е.А. Радионуклидные методы диагностики при неотложных состояниях // Рентгенодиагностика XXI века, проблемы и надежды: Тез. докл. 8-го Всерос. съезда рентгенологов и радиологов. – Челябинск. – М. – 2001.
8. Оценка тканевого кровотока при поражении магистральных артерий методом трехфазной скintiграфии с $^{99\text{mTc}}$ -пирфотехом. / Н.Е.Кудряшова, И.П.Михайлов, Е.Н.Ходарева и др. // Медицинская физика–2005: Сб. мат. 2-го Евразийского конгр. по медицинской физике и инженерии. – М., 2005.
9. Роль радионуклидной диагностики при неотложных состояниях. / Н.Е.Кудряшова, Е.Н.Ходарева, О.Г.Синякова, Е.А.Гурок // Радиология–2005.
10. Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях. / Н.Е.Кудряшова, О.Г.Синякова, Е.Н.Ходарева, Е.А.Гурок // Мат. 2-го Всерос. нац. конгр. по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008.
11. Линденбрaten Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. – М.: Медицина, 1993.
12. Линденбрaten Л.Д., Ляс Ф.М. Медицинская радиология. – М.: Медицина, 1986.
13. Лишманов Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: STT, 2004.
14. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.А., Мазо Е.Б. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. - М.: Медицина, 1977.
15. Милько В.И., Лазарь А.Ф., Назимок Н.Ф. Медицинская радиология. – М.: Москва, 1980.
16. Милько В.Н., Москаленко Н.И., Тихоненко Е.П. Радионуклидная диагностика острого пиелонефрита // Медицинская радиология. - 1986. -№1.
17. Миронов С.П., Касаткин Ю.Н. Детская радиология. – М.: Москва, 1993.
18. Попечителей Е.П. Инженерные аспекты медико-биологических исследований. – Л.: ЛЭТИ, 1985.
19. Ремизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. - М.: Высш. шк., 1987.
20. Синякова О.Г., Кудряшова Н.Е. Новые возможности количественной оценки функционального состояния почек по данным ангиографической скintiграфии с $^{99\text{mTc}}$ -пентатехом // «Актуальные вопросы ядерной медицины и радиофармацевтики»: Тез. докл. 3-го съезда МОО «Общество ядерной медицины» и Всерос. научно-практ. конф. – Дубна, 2004.
21. Смирнов Ю.Н., Фомин Д.К., Яцык С.П. Радионуклидные методы исследований в детской уронефрологии // Тезисы докладов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика 2005». – М. – 2005.
22. Стожаров А.Н. Радиационная медицина. ИВЦ Минфина, 2000.
23. Тареева И.Е. Нефрология. М.: Медицина, 2000.
24. Яцык С.П., Фомин Д.К. Реноскintiграфическая оценка морфологических изменений почек у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Вопросы современной педиатрии. Приложение. – 2005. Т.4.
25. Cost efficacy of the diagnosis and therapy of renovascular hypertension. M.D.Blaufox, M.L.Middleton, J.Bongiovanna, B.R.Davis // J. Nucl. Med. - 1996.
26. Blaufox M.D. Should the role of captopril renography extend to the evaluation of chronic renal disease? // J. Nucl. Med. - 1994.
27. Britton K.E., Maisey M.N. Renal disease // Maisey M.N., Britton K.E. and Collier B.D. (edd) Clinical Nuclear Medicine. - London: Chapman & Hall Medical, 1998.
28. Captopril renal scintiography in patients with hypertension and chronic renal failure. / I.E.Datseris, J.B.Bomanji, E.A.Brown et al. // J. Nucl. Med., 1994.
29. Giese J., Mogensen P. and Munck O. Diagnostic value of renography for detection of unilateral renal or renovascular disease in hypertensive patients // Scand. Clin. Lab. Invest, 1975.
30. Kostadinova I., Simeonova A. The use of $^{99\text{mTc}}$ -EC captopril test in patients with hypertension // Nucl. Med. Commun, 1995.

31. Monsour M., Azmy A.F. and MacKcnzie J.R Renal scarring secondary to vesicoureteric reflux: critical assessment and new grading // J. Br. Urol. 1987.
32. Sensitivity of captopril renography for detecting renal artery stenosis based on visual evaluation of sequential images performed with ⁹⁹Tc-MAGS. / H.Y.Oei, E.K.Hoogveen, P.P.M.Kooij et al. // Radionuclides in Nephrourology / Eds P.H. O'Reilly, Taylor and J.V. Nally. - Philadelphia: Field and Wood, 1994.
33. Smellie J.M., Shaw H.J. Idiopathic hydronephrosis //J. Urol, 1979.
34. Smith F.W. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. - Oxford: Oxford University Press, 1951.
35. Smith F.W., Gemmell H.G. The urinary tract. Practical Nuclear Medicine / Sharp P.F., Gemmell H.G. and Smith F.W. (edd). - Oxford University Press, 1998.
36. Wenting G.J., Tan-Tjong H.L., Derkx F.H., de Bruyn J.H., Man in't Veld A.J., Schalekamp M.A. Splint renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). - 1984.

Прогнозирование пятилетней выживаемости с помощью онкомаркера пролиферативной активности Ki 67 у больных раком мочевого пузыря

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, онкомаркер

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является самым частым онкологическим заболеванием мочевыделительной системы. В 2011 году в Российской Федерации диагностировано 13784 случая РМП, при этом прирост этого заболевания за последние 10 лет составил 15,26%. Летальность от РМП на первом году с момента установления диагноза составляет 19,5% [1, 2], поэтому диагностика и лечение больных раком мочевого пузыря (РМП) является одной из актуальных проблем урологии.

По клиническому течению выделяют мышечноинвазивный (Tis, Ta, T1), мышечноинвазивный (T2-T4) и метастатический РМП. Поверхностные и мышечноинвазивные опухоли мочевого пузыря в 90-95% представлены уротелиальной карциномой, но отличаются по целому ряду молекулярно-генетических, морфологических и иммуно-гистохимических признаков.

Мышечноинвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) - потенциально смертельное заболевание, так как без лечения больные погибают в течение 24 месяцев. У 50% больных МИРМП, оперированных радикально, развивается рецидив, что связано с морфологической стадией развития первичной опухоли и состоянием регионарных лимфатических узлов. Наиболее распространенная локализация метастазов уротелиального рака - регионарные лимфатические узлы (78%), печень (38%), легкие (36%), кости (27%), надпочечники (21%) и кишечник (13%), реже (1%- 8%) развиваются метастазы в сердце, головном мозге, почках, селезенке, поджелудочной железе, мозговых оболочках, матке, яичниках, простате и яичках [3,4,5]. Следует отметить, что в течение первого года развития заболевания группу МИРМП пополняют еще 15-30% больных с поверхностным РМП, у которых возникает рецидив опухоли с мышечной инвазией [6].

В России в 2011 году среди зарегистрированных впервые выявленных больных в 45,8% случаев диагностируются I - II, в 37,6% - III и в 16,6% -IV стадии РМП. В большинстве случаев органосохраняющее лечение удается провести только в T1-T2 стадиях заболевания. В T3-T4 стадиях выполняется цистэктомия или паллиативное лечение. Правильно выбранная тактика лечения является принципиальным моментом для дальнейшей жизни больного. Так, после удаления мочевого пузыря качество жизни больных значительно снижается, и им устанавливается 1 - 2 группы инвалидности. В то же время неоправданно длительное консервативное лечение может привести к гибели больных [7].

Сегодня изучено влияние на течение РМП более 30 прогностических факторов и установлено, что независимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, являются только стадия опухоли и поражение метастазами регионарных лимфатических узлов (EAU-2009).

Результаты лечения РМП непосредственно связаны со стадией заболевания. Так, пятилетняя выживаемость в T1 стадии составляет 90-80%, в T2 - 70-63%, в T3 - 53-32% и в T4 - 28-5% [8]. Вместе с тем частота ошибок в предоперационном периоде при определении стадии рака мочевого пузыря достигает 73% [9]. Даже морфологическое исследование может давать ошибку в определении глубины инвазии опухоли в 20-50% [10].

Дооперационная диагностика метастазов в регионарных лимфатических узлах является неудовлетворительной. Компьютерная томография позволяет выявить только 35-40% метастатически пораженных лимфатических узлов, а тонкоигольная аспирационная биопсия лишь незначительно улучшает диагностику, так как ее чувствительность не превышает 60%, а выполняется эта процедура лишь при увеличенных лимфоузлах [11].

Поражение регионарных лимфатических узлов при инвазивном раке мочевого пузыря является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Показано, что после цистэктомии 50% больных умирают в течение 12 месяцев с регионарными метастазами в лимфатические узлы и 87% в течение 24 месяцев; пятилетняя выживаемость составляет менее 7%. Расширенная лимфодиссекция и системная химиотерапия достоверно улучшает выживаемость этих больных, поэтому дооперационная диагностика метастазирования в лимфоузлы может существенно повлиять на выбор тактики лечения в этой группе больных [12].

Кроме глубины инвазии опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов, на прогноз МИРМП влияет степень злокачественности переходо-клеточной карциномы. Однако при мышечно-инвазивном РМП, как правило, не встречаются уротелиальные опухоли с низким злокачественным потенциалом или высокодифференцированные (G1) карциномы. Во всех случаях определяется уротелиальный рак высокой степени злокачественности (G2 или G3 по классификации ВОЗ, 1973). В связи с этим дальнейшая дифференциация МИРМП не несет никакой прогностической информации [13].

Ошибки в стадировании заболевания на основании клинических и рутинных гистологических исследований стимулировали интерес к иммуногистохимии, позволяющей прогнозировать характер течения болезни у каждого конкретного больного на основании изучения молекулярных маркеров. Наиболее изученными генами, вовлеченными в регуляцию клеточного цикла, являются гены-супрессоры опухоли p53 и p21. Ген p53 регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома. Активируясь в ответ на самые разные неблагоприятные воздействия, p53 осуществляет на транскрипционном уровне одновременно и активацию гена bax, и супрессию гена bcl-2, отвечающих за апоптоз. При развитии неоплазий, в том числе и переходо-клеточных карцином, часто отмечаются соматические мутации гена p53. Мутации P53 при карциномах уротелия выявляют в 29-53% случаях, однако мнения авторов о прогностической ценности этого показателя противоречивы [14].

Проллиферативная активность клетки может быть оценена при помощи различных методик. К ним относится подсчет количества митозов Ki-67-позитивных клеток, выявление антигена ядра пролиферирующей клетки (PCNA), P63. Антитела к Ki-67 применяют для оценки пролиферативной активности многих новообразований. Его прогностическая ценность доказана при поверхностном раке мочевого пузыря [15]. Исследование Ki-67 позволяет прогнозировать темп роста опухоли и реакцию опухоли

на проводимую химиотерапию. Ki-67 так же является независимым прогностическим фактором в отношении рецидивирования у больных с поверхностными формами РМП, имеющих высокий риск [6]. Сведения о влиянии Ki-67 на прогноз у больных с МИРМП противоречивые и изучены недостаточно.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности различных иммуногистохимических маркеров в определении стадии и прогнозе мышечно-инвазивного РМП.

Материалом для исследования послужил операционный материал 80 пациентов с новообразованиями мочевого пузыря, проходивших лечение в НИИ клинической и фундаментальной уронефрологии СГМУ и группе контроля (таб.1).

Операционный и биопсийный материалы были фиксированы в 10% –ном растворе нейтрального формалина и залиты в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2004. Изучение препаратов было проведено с применением бинокулярного микроскопа «Micros MC100» при 600-кратном увеличении (объектив - 40х, бинокулярная насадка - 1,5х, окуляры - 10х). Материал был разделен по группам с учетом клинической стадии рака. Всего было исследовано 94 образца.

Исследовано 3120 срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и на 12 различных маркеров.

Для иммуногистохимического исследования были использованы 12 коммерческих моноклональных антител, разделенных на группы по функциональной значимости:

- маркеры пролиферативной активности –Ki67, PCNA, p63,
- супрессор опухолевого роста – p53,
- маркер апоптоза Bcl2,
- рецептор эпидермального фактора роста - EGFR,
- цитокератиновый профиль – ЦК7, ЦК8, ЦК10/13, ЦК17, ЦК18, ЦК19.

Методика иммуногистохимического окрашивания

Иммуногистохимические реакции ставили на серийных парафиновых срезах (5мкм), используя стрептавидин-биотиновый метод. В качестве детекционной системы применяли систему LSAB2 System, HRP (K0675), Dako, в качестве хромогена – диаминобензидин (Dako).

Интенсивность реакций, локализованных в цитоплазме (цитокератины 7,8,13, 17,18,19) и на мембранах клеток (EGFR) оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с помощью светового бинокулярного микроскопа «MicrosMC100», учитывая выраженность реакции и ее локализацию: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция.

Результаты реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию (PCNA, Ki67, p53, p63, bcl2), оценивали, подсчитывая количество окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения, выражая полученные результаты в процентах.

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Показатель	Количество больных	
	Абс.	%
Общее число РМП	80	100
Средний возраст, годы	63+-0,5	
Мужчин	68	85
Женщин	12	15
Стадия заболевания		
TONOMO – группа сравнения	14	17,5
TaNOMO	15	18,7
T1NOMO	9	11,2
T2NOMO	23	28,7
T3aNOMO	6	7,5
T3bN1M0	2	2,5
T4aNOMO	7	7,5
T4a-bN1M0	2	2,5
T4a-bN1M1	2	2,5
Гистологический диагноз		
Переходно-клеточный рак	66	82,5
Цистит	14	17,5
Гистологическая степень злокачественности у 66 больных РМП		
G- 1	24	36,3
G- 2	22	33,3
G- 3	20	30,4

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности иммуногистохимических маркеров при мышечно-неинвазивном и мышечноинвазивном РМП

Исследуемые группы	Иммуногистохимические маркеры			
	p53	Ki-67	p63	EGFR
Группа сравнения ToNoMo, n=14	0	0	0	0
МНРМП Та-1NoMo, n=24	3 (12,5%)	12 (50%)	7 (29%)	1 (4,1%)
МИРМП Т2-4N0-1M0-1, n=42	19 (45,2%)	32 (76,1%)	23 (54,7%)	7 (16,6%)

Таблица 3. Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров РМП у больных в зависимости от стадии заболевания

Маркер Стадия	Количество больных в группе	Положительный результат				
		p53	Ki-67	PCNA	p63	EGFR
TONOMO	14	0	0	9 (64,2%)	0	0
TaNOMO	15	13%	46,6%	13%	13%	0
T1NOMO	9	11%	55,5%	11%	55%	11,1%
T2NOMO	23	43%	56,5%	43%	52%	8,6%
T3N0-1M0	8	50%	100%	50%	75%	25%
T4N0-1M0-1	11	45%	100%	45%	45,4%	27,2%
Всего больных РМП	66	22	44	31	30	8

Таблица 4. Методы лечения у больных РМП с положительной экспрессией Ki 67

Значения Ki 67	Кол-во больных	Метод лечения			Выживаемость	
		Резекция МП, ТУР+Х.Т.	Цистэктомия	Паллиативное лечение	Умерли в течение 2-х лет	Живы 5 лет и более
Ki 67 ≤ 30% (ср.14,1%)	11 (40,7%)	5 (45,4%)	6 (54,6%)	-	3 (27,2%)	8 (72,8%)
Ki 67 ≥ 30% (ср.48,6%)	16 (59,3%)	6 (37,5%)	7 (43,7%)	3(18,7%)	13 (81,2%)	3 (18,8%)
Всего	27 (100%)	11 (40,7%)	13 (48,1%)	3 (11,1%)	16 (59,2%)	11 (40,8%)

Результаты реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию (PCNA, Ki67, p53, p63, bcl2) оценивали по системе подсчета histochemicalscore. Система подсчета включает в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-х бальной шкале и долю (%) окрашенных клеток и представляет собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2- умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание.

Формула подсчета следующая: $histochemicalscore = \sum P(i) \times i$, где i - интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3. $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Максимальное значение гистосчета должно соответствовать 300.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SSPS 13.0 forWindows.

Результаты

При иммуногистохимическом исследовании 12 онкомаркеров было установлено, что для установления стадии рака мочевого пузыря и прогноза заболевания рационально использовать только 4: маркеры пролиферативной активности Ki67, p63, супрессор опухолевого роста – p53 и рецептор эпидермального фактора роста – EGFR. В таблице 2 дана сравнительная оценка эффективности иммуногистохимических маркеров для определения стадии РМП.

Из таблицы 2 видно, что все эти маркеры не дают положительной экспрессии в группе сравнения, что может использоваться при дифференциальной диагностике

РМП и других неоплазий. Кроме этого, процент экспрессирующих клеток указанных маркеров позволяет судить о степени инвазии РМП, что является важным моментом для определения стадии заболевания, следовательно, и прогноза. Именно поэтому Ki 67 весьма перспективно можно использовать для дифференциальной диагностики между Т2 и Т3-Т4, что является весьма важным, так как выход опухоли за пределы органа свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Он может быть использован, как прогностический, способный повлиять на выбор тактики лечения у больных МИРМП.

При анализе показателей экспрессии маркеров в каждой из стадий РМП, представленной в таблице 3, установлено, что маркер Ki 67 показал 100% -ную экспрессию у пациентов со стадией РМП Т3 и Т4, в то время как в стадии Т2 его экспрессия составила только 56,5%, что является достоверным различием.

С целью изучения прогностической значимости были изучены отдаленные результаты лечения 27 больных РМП, чью судьбу удалось проследить на протяжении 5 лет. У всех пациентов при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли Ki 67 дал положительную экспрессию.

Из 27 больных РМП 11 пациентам выполнено органосохраняющее, комплексное лечение, включающее в себя трансуретральную электрорезекцию стенки мочевого пузыря вместе с опухолью и системную полихимиотерапию по схеме M-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин). У 13 больных произведена цистэктомия, а 6 пациентов признаны иноперабельными; им осуществляли только симптоматическую терапию.

Из таблицы 4 видно, что из 27 больных РМП – 16(59,2%) умерло. Из них 10 (62,5%) – в первый год. Из 10 умерших в первый год 9 (90%) пациентов имели экспрессию Ki 67 ≥ 30%. У всех 9 больных стадия заболевания была Т3b-Т4N0-1M0-1.

В то же время из 11 больных РМП, которые прожили более 5 лет, в 70% экспрессия Ki 67 составила < 30%. Стадия заболевания у выживших больных, была T1N0M0- 4; T2N0M0- 6; T3N0M0-1.

Таким образом, независимо от способа лечения с достоверностью в 81,2% Ki67 может предсказать неблагоприятный исход заболевания в течение 24 месяцев.

При мышечноинвазивном РМП T2N0M0-T3-4N0-1M0-1 (22 больных) в первые 24 месяца умерли 14(62%). Экспрессия Ki 67 у этих больных колебалась от 30 до 80%.

При органосохраняющем лечении больных в стадии T1-T2 (11 пациентов) в первые два года умерло 5(45,4%) больных, у которых экспрессия Ki 67 составляла $\geq 30\%$. После цистэктомии (n=13) умерли 8(61,5%), у 7(87,5%) из них Ki 67 был >30%. Из 11, проживших 5 лет и более лет только в двух случаях Ki 67 было >30% (34 и 44), у остальных – 9 (82%) Ki67 был менее 30%.

Заключение

Проведенная сравнительная оценка эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного РМП показала, что наиболее эффективным маркером является маркер пролиферативной активности – Ki 67. Установлено, что при экспрессии

Ki 67 >30%, независимо от способа лечения, с достоверностью в 81, 2% возможны рецидив заболевания и летальный исход в течение 24 месяцев. В то же время при значениях Ki67 < 30% пятилетняя выживаемость составляет 70%.

Таким образом, маркер пролиферативной активности – Ki 67 может быть вспомогательным прогностическим фактором при выборе объема оперативного лечения (органосохраняющая операция или цистэктомия).

Литература

1. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010-2011 годах / О.И.Аполихин, А.В.Сивков, Н.Г. Москалева и соавт. // Экспериментальная и клиническая урология.- 2013.-№2.- С.10-17.
2. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder/ R.J. Babaian, D.E. Johnson, L. Llamas, A.G. Ayala// Urology. -1980.-16(2):142–144.
3. Biology and management of bladder cancer/ D. Raghavan, W.U. Shipley, M.B. Garnick, P.J. Russell, J.P.Richie. // N .Engl J Med. -1990.-322(16):1129–1138.
4. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients/ J.P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote et al.// J Clin Oncol.- 2001.-19(3):666–675.
5. Сафиуллин К.Н. Лечение немusечно-инвазивного рака мочевого пузыря: автореф. дис... д-ра. мед. наук.- Обнинск, 2012.- 48 с.
6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – /М.: 2011.- С.-934.
7. 8. Онкоурология: национальное руководство /под ред. акад. РАМН В.И. Чисова, проф.Б.Я.Алексеева, проф.И.Г.Русакова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 688 с.
8. Микич Д.Х. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря// Онкоурология.- 2005, №2.-С.27-32.
9. Джером П. Рич Энтони В.Д. Амико Онкоурология/пер. с англ под ред. член-корр. РАМН, проф. О.Б.Лорана – М.: Изд-во БИНОМ, 2011.-896 с.
10. Limitations of computerized tomography in stagig invasive bladder cancer before radical cystectomy/ M.L.Paik, M.J.Scolieri, S.L. Brown et al. //J Urol 2000.- 163(6): 1693 – 6.
11. Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы / Р.В.Хабалов, В.Б.Матвеев, М.И.Волкова, Д.А.Носов //Онкоурология.-2007.-№4.- С.30-36.
12. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progressionfree survival/ R.E.Jimenez, E.Gheiler, P. S.L. Osranian et al.// Am J Surg Patohl 2000; 24(7):980-7.
13. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer / R,Tiguert A, Lessar A.So, Y.Fradet // Word J Urol 2002; 20: 190-5.
14. Prognostic significance of p53, bcl-2 and Ki-67 in high risk superficial bladder cancer / N.E.Stavropoulos, I. Filiadis, E. Ioachim et al. //Anticancer Res. 2002.-Vol.22(6B)- P.3759-64.

Значение мочевых молекулярных маркеров в диагностике рака почки

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: рак почки

В настоящее время для диагностики и контроля за лечением рака почки (РП) помимо лучевых методов визуализации применяют биологические маркеры [2]. Значимость использования биомаркеров в выявлении карциномы почечно-клеточного рака возрастает на ранних стадиях опухолевого роста, когда размер опухоли не превышает 4 см и есть возможность проведения резекции почки. Появление современной панели молекулярно-генетических маркеров связано с результатами генетических исследований [3]. Установлено, что развитие РП происходит вследствие инактивации гена VHL(vonHippel-Lindau), развивающегося при соматических мутациях, аллельных делециях и метилировании. Существует точка зрения, согласно которой хронически протекающее в почечной паренхиме воспаление вызывает альтерацию клеток, вследствие чего может запускать каскад реакций, в результате которых происходит инактивация гена VHL [7]. В результате потери селективности гломерулярного барьера и усиления процессов реабсорбции активируются NFκB зависимая (опосредованная ядерным фактором каппа) и NFκB независимая стимуляция транскрипции генов [5, 6]. Среди продуктов, синтез которых активируется в этих условиях, присутствуют моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), цитокины, остеоопонтин и эндотелин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [1, 10, 11]. Установлено, что такие белки мочи, как MCP-1 и VEGF, являются маркерами интерстициального воспаления и активации ангиогенеза [12].

В последние годы одним из направлений повышения диагностической эффективности молекулярных маркеров при РП становится определение в моче биомаркеров, участвующих в опухолевой трансформации почечной ткани. Моча считается идеальной средой для исследования, и анализ ее протеомного состава относится к быстро развивающейся аналитической технологии, которая направлена на создание нового, неинвазивного метода диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей [8,13]. При РП имеются отдельные исследования, посвященные диагностическому значению изменения концентраций в сыворотке крови MCP-1 и VEGF [9]. Клинико-диагностическое значение экскреции данных маркеров с мочой при РП практически не проводили.

Целью работы явилось выявление диагностического и прогностического значения уровня мочевых биомаркеров (VEGF, MCP-1 и MMP-9 в моче) у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями почек.

Всего были обследованы 105 человек. В основную группу вошли 49 с РП: группу сравнения составили 16 больных с доброкачественными опухолями почек(ДО); контрольную группу – 30 практически здоровых лиц. Распределение по стадиям заболевания больных РП следующее: T1a - 14 человек; T1b – 12, T2a - 10; T2b - T3 – 15. Распределение пациентов в зависимости от гистологического строения и патоморфологической градации карциномы по критерию Fuhrman: светлоклеточный рак - 44 человека; хромофобный рак - 3; папиллярный рак – 2 пациента. У 38 пациентов опухоль по критерию Fuhrman соответствовала G1, у 8 - G2, у трех больных – G3.

По результатам патологоанатомического исследования размеры опухолевых узлов при РП колебались от 2 см до 12 см (в среднем 7,4 см). Величина доброкачественных опухолей – от 1 см до 5 см (в среднем 3,4 см). У одного из обследуемых определялись 2 злокачественных узла в одной почке. Локализация опухолевого процесса, затрагивающая обе почки, имела место у двух больных РП.

Критерии включения пациентов в основную группу: пациенты с РП: стадии T1aNoMo, T1NoMo, T1NxMo, T2NoMo; T2NxMo; T3aNoMo T3aN1Mo; T3aN2Mo, T4NoMo.

Критерии исключения:

- наличие венной инвазии;
- наличие отдаленных метастазов;
- наличие опухолей других локализаций (в т.ч. рак лоханки и мочеточника, рак предстательной железы);
- заболевания сердечно-сосудистой систем атеросклеротического генеза и артериальная гипертония 3-4 стадий;
- неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии);
- почечная и печеночная недостаточность.

Всем пациентам проведен комплекс обследования, который помимо сбора жалоб, анамнеза и осмотра пациента, включал в себя: стандартное лабораторное обследование - ОАК, ОАМ; содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови; инструментальные методы обследования - обзорная и экскреторная урографии; УЗИ почек, мочевого пузыря, предстательной железы у мужчин, регионарных лимфатических узлов, печени (с целью исключения метастатического поражения); рентгенография органов грудной полости (с целью исключения метастатического поражения легких); КТ и МРТ органов брюшинного пространства с определением среднего размера опухолевого узла; цито- и гистологическое исследования биопсийного и операционного материалов.

Для определения молекулярных маркеров в моче осуществляли сбор утренней, первой порции мочи в специальные стаканы с крышками для сбора мочи. Предварительно в емкость для забора мочи вносили 20 мкл раствора «ProClin 300» («SUPELCO», США). Полученные аликвоты сыворотки крови и мочи размещали в пробирках с крышками «Эппендорф» и хранили до проведения исследования при t 25°C.С помощью метода иммуноферментного анализа проводили количественное определение в моче MCP-1 и VEGF. Использовали наборы реактивов ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск. Определение MMP-9 проводили с помощью набора

реагентов фирмы «Bender Medsystems», Австрия. Результаты выражали в пк/мл. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности вышеперечисленных биомаркеров применяли ROC-анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.1.

Результаты представлены на рис.1 и 2.

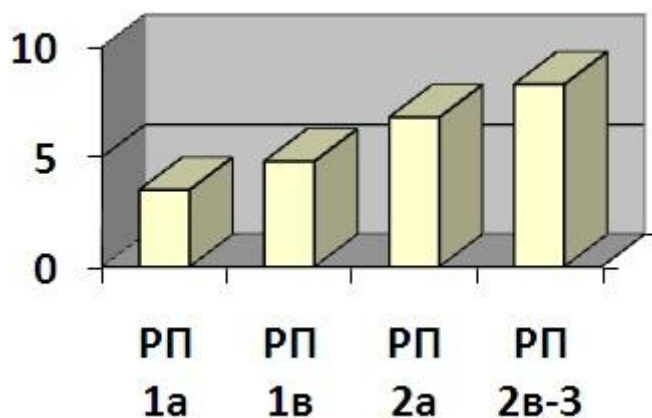


Рис. 1. Средний размер опухолевого узла (см) по данным МРТ у больных со злокачественными опухолями почек.

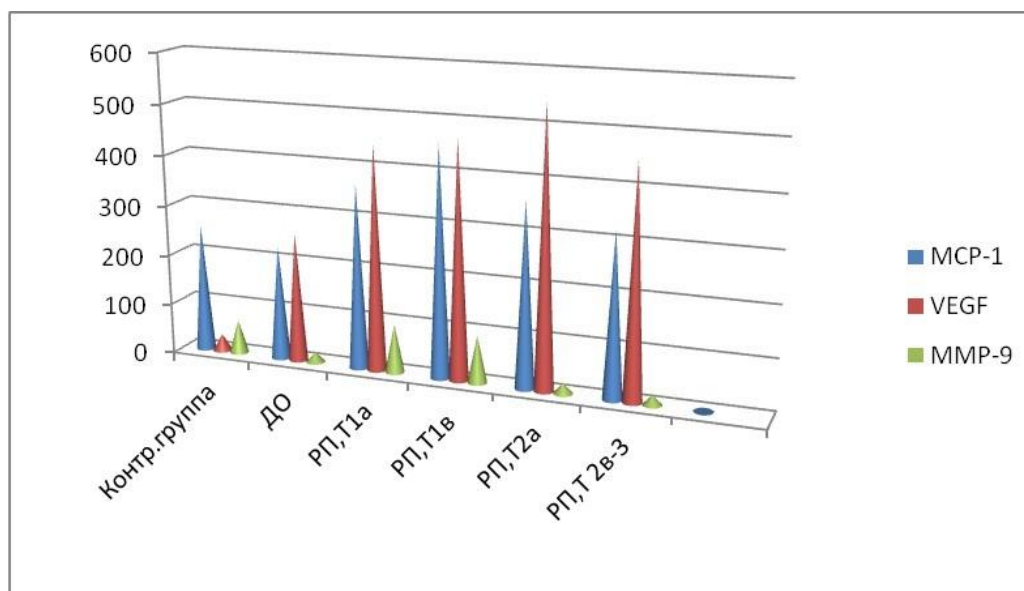


Рис. 2. Содержание биомаркеров мочи(пг/мл) у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями почек.

Анализ полученных результатов показал, что одной из особенностей развития злокачественного опухолевого процесса у больных РП является подъем содержания в моче MCP-1, VEGF и MMP-1. У больных с кистами почек в моче отмечен подъем только уровня VEGF до 764,3% от его содержания у практически здоровых лиц. Дальнейшее нарастание содержания в моче биомаркеров коррелировало со стадией заболевания и было связано с объемом опухоли почки. На стадии «маленькой опухоли» в почках (результаты КТ и МРТ органов забрюшинного пространства) или образования размерами от 4,8(5,9-4,3)см имел место подъем экскреции с мочой MCP-1 до 200,5%, MMP-9 – 476,8%; VEGF – до 183,5% от содержания данных показателей в моче у больных с кистами почек, то есть начальные этапы опухолевой трансформации ткани почек связаны с активацией воспалительных процессов в интерстиции. По-видимому, это становится причиной инактивации гена VHL и приводит к нарушению соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов. В результате возникает реконструкция сосудистого русла почечной паренхимы, изменение тонуса сосудистого русла и усугубление ишемии, сопровождающееся секрецией в мочу факторов роста, прежде всего VEGF. MMP-9 на данных стадиях опухолевого процесса в почке также достоверно вовлечена в опухолевый ангиогенез.

На стадии T2в-3 и достижении опухолью почек размеров 6,8(7,1-6,5) см у больных РП имело место снижение содержания биомаркеров. Снижение уровня VEGF достигало 82,7% от его содержания у больных РП на стадии T2а, MCP-1 – 88,9%. Наиболее выраженным было снижение содержания MMP-9, оно достигало 21,4% от уровня у пациентов РП на стадии T1а.

Для оценки диагностической значимости концентрации уровней MCP и VEGF мочи у больных РП использовали ROC-анализ и построение характеристической кривой. Установлено, что наибольшую информативность или площадь под характеристической кривой показывает уровень VEGF мочи, то есть его концентрация, превышающая значение точки отсечения, может применяться в качестве критерия злокачественной трансформации опухолевого роста у больных РП. Таким образом, результаты исследования

одновременно в моче крови таких маркеров, как MCP-1 и VEGF, могут быть использованы в качестве диагностического критерия РП при достижении опухолевой тканью размеров от 4,8 до 6,8 см, по данным КТ и МРТ забрюшинного пространства.

Литература

1. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2Pк и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки. / П.В.Глыбочко, Д.А.Дурнов, А.Н.Понукалин и др // Медицинский вестник Башкортостана – 2011.-Т.6 – №2.-С.234-239.
2. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы). / А.И.Горелов, А.В.Солдатенков, Д.С.Горелов, А.С.Селиванов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008.-Сер.11 Вып.№4.-С.153-165.
3. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. / М.Ф.Трапезникова, П.А.Глыбин, А.П.Морозов и др. // Онкоурология – 2008.-№4.-С.82-87.
4. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. – 2007. – №9. – С. 321–328.
5. Шишкин А.Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии // Нефрология. – 2005. – № 4. – С. 104-107.
6. Achievements in urine of the analysis of a proteom and search of biomarkers. / Argiles, Yankovsky of V, GirolamiMA and other. //J Am Soc Nephrol. 2007; 18: P. 1057 - 71.
7. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol.3. – P.401-410.
8. Boguski M.S., McIntosh M.W. Biomedical informatics for proteomics //Nature 2003; 422:233–237.
9. Li M., Rathmell W.K. The Current Status of Biomarkers for Renal Cell Carcinoma. 2011, P. 153-157. URL: <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education>.
10. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis / Z.L.Liu, T.Shirakawa, Y.Li et al. // Mol. Cell. Biol. 2003. Vol. 23. P. 14–25.
11. Tumor vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumor progression in human renal cell carcinoma. / B.Ljungberg, J.Jacobsen, S.Haggstrom-Rudolfsson et al. // Urol. Res. 2003. Vol.31. P.335-340.
12. Cermakova E. Determination of Angiogenic Factors in Serum by Protein Array in Patients with Renal Cell Carcinoma. / S.Lukesova, O.Kopecky, V.Vroblova, et al. // Folia Biologica (Praha), 54. 2008. P. 134-140.
13. Thongboonkerd V. The practical moments in uric proteomik // J Proteome Res 2007; 6: 3881 – 90.

Отпущенникова Т.В.

Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: энурез**Введение**

Проблема современной диагностики причин и лечения энуреза у детей относится к числу важнейших социальных и медицинских аспектов. Международной классификацией болезней X пересмотра (1995) энурез неорганической природы определяется как стойкое непроизвольное мочеиспускание днем и (или) ночью, не соответствующее психологическому возрасту ребенка [1]. По определению Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society - ICS), энурез – это недержание мочи в ночное время. Любой случай мочеиспускания в постель у людей старше 5 лет считают энурезом [2, 6, 7].

При первичном (персистирующем) энурезе отсутствует предшествующий контроль за опорожнением мочевого пузыря.

Вторичный (приобретенный, рецидивирующий) энурез, возникший после периода стабильного контроля за мочеиспусканием (не менее 6 месяцев), чаще всего свидетельствует о влиянии дополнительных патологических факторов (урологических, неврологических).

Распространенность энуреза у детей в возрасте 4 - 15 лет, по данным разных авторов колеблется от 2,3 до 30%. У 8 – 10% детей с ночным недержанием мочи в подростковом и взрослом возрасте сохраняются расстройства мочеиспускания днем, что нередко приводит к развитию психопатологических расстройств, значительному снижению качества жизни и требует длительного лечения. О социальном значении энуреза свидетельствуют следующие цифры: 61% родителей считают мочеиспускание в постель серьезной проблемой, а 1/3 из них наказывают детей за это. Результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований определена полиэтиологичная природа ночного энуреза и невозможность в большинстве случаев выявления очевидной причины [3, 12, 14, 15]. Существует несколько гипотез о происхождении энуреза:

- Задержка созревания нервной системы.
- Урологическая патология и расстройства функции мочевого пузыря.
- Нарушения реакции активации во время сна.
- Нарушения ритма секреции антидиуретического гормона.
- Наследственность.
- Действие психологических факторов и стресса.

Задержка созревания нервной системы является наиболее популярной гипотезой этиопатогенеза энуреза. Согласно этой концепции, незрелость ЦНС приводит к нарушению регуляции функций различных систем организма. По данным антенатальной медицины, важными предрасполагающими факторами, формирующими задержку темпов созревания, являются раннее органическое поражение головного мозга гипоксического и травматического генеза, вызванное патологическим течением беременности и родов, а также травмы ЦНС и нейроинфекции [18, 21, 22, 25]. Клиническими проявлениями постгипоксической церебральной недостаточности на органном уровне является симптомокомплекс расстройств вегетативной нервной системы в виде нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, нарушений регуляции почечного кровотока и, по данным ряда авторов, циркадного ритма секреции вазопрессина [28]. Подтверждением данной гипотезы являются высокие темпы спонтанных ремиссий энуреза - у 10 -15% детей в год [7, 16]. Урологическими исследованиями последних лет установлено, что в 5 – 10% случаев энурез является наиболее ярким, а порой и единственным симптомом неблагополучия в мочевой системе [49, 50]. Под маской энуреза могут скрываться пороки развития органов мочевыводящей системы, миелодисплазия, дисфункции мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.

Результаты исследований по изучению роли нарушений мочеиспускания в формировании энуреза весьма противоречивы. J.P. Norgaard et al. (1997) отмечают, что первичный ночной энурез в 85% случаев является моносимптомным, а нестабильность мочевого пузыря у этих детей имеет место в 16%. По данным Центра патологии мочеиспускания Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, расстройства функции мочевого пузыря нейрогенного генеза являются одной из ведущих причин вторичной природы энуреза, а моносимптомный энурез встречается всего в 3,9% случаев [Е.Л. Вишневский с соавт., 2005, Тюмень].

В норме становление функции контроля над мочеиспусканием можно представить следующими характеристиками:

- *Инфантильный мочевой пузырь*

В первые месяцы жизни мочеиспускание происходит полностью рефлекторно, прямая парасимпатическая стимуляция. Период наполнения сменяется неконтролируемым опорожнением.

- *Незрелый мочевой пузырь*

В возрасте 1-2 лет информация достигает коры головного мозга. Ребенок учится управлять мочеиспусканием.

- *Зрелый мочевой пузырь* (формируется к 3 – 4 годам):

- Увеличивается эффективный объем мочевого пузыря.
- Мочеиспускание полностью управляемое.
- Умение активно сокращать сфинктер и мышцы тазового дна, а также подавлять детрузорную гиперактивность.
- Возможность регулировать опорожнение мочевого пузыря.

Расстройства функции мочевого пузыря при энурезе проявляются клинически, в первую очередь, в виде гиперактивного мочевого пузыря, представляющего собой полный или неполный синдром императивного мочеиспускания (поллакиурия,

императивные позывы, императивное недержание мочи, ноктурия). Считается, что ночной энурез у детей в структуре данного симптомокомплекса является эквивалентом ноктурии у взрослых (Е.Л.Вишневецкий, 2001).

Нарушения реакции активации во время сна. Ряд авторов рассматривают энурез как патологический феномен сна и считают глубокий сон причиной энуреза.

Нарушения ритма секреции антидиуретического гормона и ночная полиурия. У здоровых лиц существует выраженная циркадная (суточная) вариация выделения мочи и ее плотности. Ночное повышение секреции вазопрессина приводит к снижению выработки мочи в ночное время. При нарушении секреции антидиуретического гормона ночью выделяются большие объемы мочи низкой плотности. Более чем у 75% детей с энурезом отмечается ночная полиурия.

Генетические факторы. 75% родственников первой степени родства пациентов с энурезом также страдают этим расстройством. Лocus, ответственный за развитие ночного энуреза, идентифицирован на длинном плече 12 хромосомы. Тип наследования энуреза – аутосомно-доминантный.

Социально-психологические факторы и стресс. Доказано, что стрессы (развод или смерть родителей, частые конфликты в семье), особенно первые 4 – 6 лет жизни ребенка, наносят глубокую травму психике ребенка, которая может реализоваться энурезом в качестве реакции протеста, родителям и психотравмирующей ситуации. Установлен несомненный факт: после излечения от энуреза у детей наблюдаются обычно положительные психологические изменения [61].

Диагностика

При первичном обращении ребенка к врачу с жалобой на ночное недержание мочи, в первую очередь необходимо исключить порок развития мочевого тракта и позвоночника, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы, заболевания центральной нервной системы, диабет. Важную роль в определении этиологии энуреза и выборе лечебной тактики играет анамнез. Особое внимание следует уделять изучению акушерского анамнеза, в частности, наличию угрозы прерывания беременности, гестоза, анемии, маловодия, многоводия, хронической внутриутробной гипоксии плода, задержки внутриутробного развития, асфиксии в родах. Выясняются особенности развития ребенка в первые три года жизни (ушибы, сотрясения головного и спинного мозга, нейроинфекции, операции на ЦНС и других органах). С.Я. Долецкий (1984) указывал, что травма головного и спинного мозга, нанесенная органу, находящемуся в состоянии быстрого развития и созревания, прогностически особенно неблагоприятна [18]. Большое значение придается выяснению стиля воспитания, требований родителей к формированию навыков опрятности у ребенка, наличию лейкоцитурии, запоров, энкопреза. Определяют генетическую предрасположенность, характер недержания мочи, частоту эпизодов и тип энуреза; факторы, предшествовавшие началу заболевания (психическая травма, нервное потрясение, переохлаждение, острое заболевание с повышением температуры тела, с изменениями или без них в анализах мочи), характер ночного сна ребенка, наличие патологических феноменов сна в виде снохождения, сногворения, бруксизма (скрип зубами). Детальная, тщательная история больного энурезом позволит избежать многих ненужных обследований.

Основопологающая роль в диагностике нарушений функции мочевого пузыря отводится клиническому анализу мочеиспускания. Функцию мочевого пузыря оцениваю путем регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий в течение 2 - 3 дней, заполняются специальные таблицы, позволяющие выявить “зрелый тип мочеиспускания” и синдром императивного мочеиспускания [28]. Учитываются также показатели физического и психического развития ребенка. При физикальном осмотре исследуются органы брюшной полости и урогенитальной системы. Проводится осмотр поясничной области с целью выявления эпителиальных втяжений, оволосения кожных покровов в области крестца, указывающих на возможность аномалий строения позвоночника и спинного мозга [64]. При исследовании неврологического статуса обращают внимание на состояние двигательной, чувствительной, рефлекторной сферы (обязательно исследуются чувствительность в области промежности и тонус анального сфинктера) [22, 33]. Производится серия анализов мочи, а при необходимости – бактериологическое исследование. Уже на этой стадии можно определить предполагаемую причину энуреза и дальнейшую тактику обследования.

Нарушения функции мочевого пузыря в виде частых (более 8 раз в сутки), редких (менее 5 раз в сутки) мочеиспусканий, императивных (внезапно возникших сильных) позывов на мочеиспускание, признаков “незрелого мочеиспускания” у ребенка старше 4 лет, дневное недержание мочи и лейкоцитурия являются показаниями для проведения углубленного обследования. Таким детям необходимо провести ультрасонографию почек и мочевого пузыря, измерение остаточной мочи, урофлоуметрию, рентген люмбо - сакрального отдела позвоночника, микционную цистоуретрографию. При вторичном энурезе следует выполнить уродинамическое обследование. По показаниям проводятся экскреторная урография, цистоскопия, электроэнцефалография и психологическое консультирование. В идеале пациенты с энурезом при выявлении урологической патологии должны направляться в соответствующие центры для дальнейшего обследования и лечения у детского уролога. Если это невозможно, то другие специалисты, проявляющие интерес к этой области медицины, могут кооперативно помочь таким пациентам.

Анализ литературы и собственный опыт наблюдения за более чем 3000 больных, страдающих энурезом, позволили выявить факторы, формирующие дисфункции мочевого пузыря и энурез и обосновать новые подходы к выбору лечения данного заболевания с позиции его патогенеза. Комплексная программа лечения и реабилитации детей, страдающих энурезом, явилась результатом обобщения опыта работы команды специалистов: урологов, психоневрологов, реабилитологов, психологов и самих родителей ребенка, которые являлись полноправными членами команды. Координирующим звеном в этой технологической цепочке является врач – уролог.

На базе Саратовской областной детской клинической больницы обследован 379 больных энурезом в возрасте 5 - 17 лет (63% мальчиков и 37% девочек). В зависимости от причин энуреза больные были разделены на 3 группы: с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря (54%), пороками развития мочевой системы (35%) и первичным моносимптомным энурезом (11%). Проведенные исследования показали, что клиническая картина дисфункции мочевого пузыря при энурезе представлена как изолированным непроизвольным мочеиспусканием во время сна при первичном моносимптомном ночном энурезе, так и его сочетанием с полным и неполным синдромом императивного мочеиспускания. Наиболее значимыми факторами, формирующими дисфункцию мочевого пузыря и энурез, явились средний эффективный объем мочевого пузыря, число мочеиспусканий в сутки, задержка формирования «зрелого» волевого контроля мочеиспускания, императивные позывы ($p < 0,01$). Было отмечено, что

дисфункции мочевого пузыря и энурез формируются под воздействием негативных факторов перинатального периода и периода первых трех лет жизни ребенка ($p < 0,05$).

Изучение характеристик энуреза позволило выявить маркеры урологической патологии и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. К ним относятся: высокая частота эпизодов энуреза на протяжении ночи (более двух раз), прерывистый характер течения с увеличением частоты энуреза на фоне манифестного проявления или обострения инфекции мочевых путей, возможность вторичного происхождения энуреза, максимальные отклонения в формировании «зрелого» волевого контроля мочеиспускания ($p < 0,01$).

Комплексное лечение было направлено на уменьшение эпизодов энуреза и частоты мочеиспусканий, увеличение эффективного объема мочевого пузыря и продолжительности периода ремиссии энуреза. Продолжительность и кратность курсов терапии были индивидуальными. С учетом этиопатогенетических факторов, влияющих на формирование дисфункции мочевого пузыря и энуреза (перинатальная патология, гипоксия и нарушение биоэнергетики детрузора), начинали с метаболически активных энерготропных средств, повышающих энергетический потенциал мозга и улучшающих гемодинамику ЦНС и мочевого пузыря, таких как Пантокальцин (гопантеновая кислота), Кортексин (комплекс L – аминокислот и полипептидов) и Элькар (левокарнитин). Выбор препаратов был обусловлен широким применением их в неврологической практике для устранения последствий перинатальных поражений ЦНС.

Кортексин представляет собой комплексный полипептидный препарат. В аминокислотном составе кортексина преобладает наличие глутаминовой, аспарагиновой кислоты, пролина и аланина. Содержащиеся в кортексине микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь, магний и др.) играют важную роль в жизни нейронов и формировании механизмов нейропротекции. Следует отметить, что витаминная составляющая кортексина (B_1, B_2, PP, A, E) представлена в оптимально сбалансированном для функции нейронов соотношении. Кортексин обладает ноотропным, метаболическим, нейропротекторным, противосудорожным действиями. Препарат вводился внутримышечно в дозе 10 мг в сутки, однократно. Продолжительность лечения составляла 10 дней. В динамике лечения проводили клиническую оценку функции мочевого пузыря по таблицам Е.Л.Вишневецкого (2001), уровень личностной тревожности определяли по методике Спилбергера. К концу лечения у 85,7% больных зарегистрированы положительная динамика энуреза, адаптационной способности детрузора мочевого пузыря и снижение уровня тревожности. Достоверно увеличился среднеэффективный объем мочевого пузыря, уменьшились число мочеиспусканий и степень выраженности качественных признаков задержки формирования «зрелого типа мочеиспускания»; уровень ситуативной тревожности снизился до среднего и нормального. В два раза сократилась частота эпизодов энуреза как на протяжении ночи, так и в течение недели ($p < 0,05$). У 8 больных энурез прекратился после первого курса лечения.

Пантокальцин (международное название - гопантеновая кислота) - известный отечественный ноотропный препарат с широким спектром действия. Пантокальцин – агонист ГАМКв – рецепторов. Препарат обладает антигипоксическим, антиоксидантным, ноотропным и нейрометаболическими действиями. Пантокальцин нормализует вегетативные нарушения, улучшает церебральную гемодинамику, увеличивает эффективный объем мочевого пузыря, уменьшает число мочеиспусканий, устраняет (уменьшает) императивные позывы и недержание мочи. Прием препарата осуществлялся в дозировке по 25 - 50 мг (в зависимости от возраста) три раза в сутки в утренние и дневные часы на протяжении 60 дней. Побочных эффектов выявлено не было. По окончании курса лечения у 91% больных отмечалась положительная динамика в виде редукции нервно-психических расстройств, таких как повышенная аффективная возбудимость, раздражительность, психомоторная расторможенность, агрессивность ($p < 0,05$). Пациенты указывали, что на фоне приема пантокальцина повысилась устойчивость к нервно-психическим и физическим нагрузкам, уменьшились конфликтные ситуации в отношениях со сверстниками и родителями. Средняя продолжительность ремиссии энуреза составила $97,3 \pm 21,2$ дня (до лечения – $10,5 \pm 3,8$ дня) ($p < 0,05$).

L-карнитин – природная субстанция, производимая организмом, имеющая смешанную структуру деривата аминокислоты, родственную витаминам группы В. Карнитин прямо или косвенно участвует в метаболизме жирных кислот, глюкозы, кетонных тел и аминокислот, способствуя процессу энергообразования. Применялся Элькар в дозировке 20 – 30 мг/кг/сут, продолжительностью не менее 1 месяца.

Большое внимание на первом этапе уделялось психокоррекции, которая проводилась индивидуально или в групповой форме и была направлена на выявление и разрешение внутренних конфликтов самих родителей и детей.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов лечение гиперактивного мочевого пузыря в качестве монотерапии или в комплексе с метаболическими средствами проводили оксибутинином (Дриптаном) - препаратом антимускаринового действия. Среди антимускариновых препаратов Дриптан является единственно официально разрешенным к применению у детей старше 5 лет на российском рынке. Продолжительность лечения Дриптаном первоначально составила один месяц. В последующем по показаниям проводились повторные курсы. Степень расстройств мочеиспускания у больных, получавших оксибутинин, была максимально выраженной. После первого курса лечения энурез прекратился у 82%. Увеличение эффективного объема мочевого пузыря, уменьшение числа мочеиспусканий, исчезновение и значительное уменьшение выраженности императивных позывов, императивного недержания мочи отмечалось у всех пациентов. Максимальная эффективность действия препарата была отмечена у больных с полным синдромом императивного мочеиспускания ($p < 0,05$).

При наличии ночной полиурии проводили терапию десмопрессинном (Минирин) – синтетическим аналогом вазопрессина. Исследование влияния десмопрессина на резервуарную функцию мочевого пузыря и энурез у больных с гиперактивным мочевым пузырем показало, что у этих детей на фоне лечения отмечается увеличение среднего эффективного объема мочевого пузыря, снижение внутрипузырного давления и прекращение энуреза.

Полученные результаты явились основанием продолжения лечения в дальнейшем в течение 3,5 - 6,5 мес. Помимо таблетированной формы десмопрессина (Минирин) имеется возможность использования назальной формы в виде спрея (Пресайнекс, Италия). Для эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на амбулаторном этапе предпочтение отдавали пероральным формам «защищенных» пенициллинов и цефалоспоринов третьего поколения, обладающих бактерицидным действием, таких как оригинальный препарат Аугментин (амоксциллина клавуланат) и Супракс (цефиксим). При неосложненной инфекции мочевых путей, для длительной противорецидивной терапии, а также для потенцирования действия

антибиотиков, применяли Фурамаг (фуразидина калиевая соль и магния карбонат основной) и растительный препарат Канефрон Н. Концентрация Фурамага в моче в 3 раза выше, чем у Фурагина, а токсичность в 8,3 раза ниже, чем у Фурадонина. Резистентность к Фурамагу развивается гораздо медленнее, чем к другим антибактериальным препаратам. Препарат обладает высокой биодоступностью. Благодаря фармакологическим свойствам составляющих Канефрона Н – (золототысячник, любисток, розмарин), действие его многогранно и разнонаправленно. С иммуномодулирующей целью подросткам с рецидивирующим течением пиелонефрита назначали препарат рекомбинантного интерферона альфа-2 «Генферон» в свечах. Входящий в состав препарата таурин выполняет функцию нейромедиатора, тормозящего синаптическую передачу. Играет большую роль в липидном обмене, способствует оптимизации энергетических и обменных процессов. По показаниям проводилась оперативная коррекция аномалий развития органов мочевой системы для восстановления уродинамики верхних и нижних мочевых путей.

Физиотерапия сохраняет определенные позиции в качестве элемента комплексной терапии гиперактивного мочевого пузыря и энуреза. Из физических факторов широко применяли регионарную гипертермию мочевого пузыря, суть которой состоит в 20 – 30 – минутных сеансах глубокого его прогревания в надлобковой области с помощью парафина (или термохимической грелки). Также успешно использовалась транскраниальная магнитотерапия бегущим магнитным полем по битемпоральной методике (приставка «Оголовье» к аппарату АМУС-01-«Интрамаг», производства ООО «ТРИМА» г. Саратов).

Эффективность результатов лечения оценивали по динамике частоты энуреза и факторов, формирующих нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря. После проведения комплексной терапии был достигнут суммарный положительный результат в 97% случаев. Выздоровление наступило в 47% случаев. В 43% произошло уменьшение частоты эпизодов энуреза более чем в 2 раза. Кратковременный эффект на фоне лечения с последующим рецидивом отмечался у 7% пациентов. Неэффективным было лечение 3% больных из социально неблагополучных семей и со скрытой формой миелодисплазии.

Выводы:

1. Энурез представляет собой один из симптомов расстройств мочеиспускания, наблюдающихся в широком диапазоне проявлений – от изолированного непроизвольного мочеиспускания во время ночного сна до его сочетания с полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания. Дисфункции мочевого пузыря и энурез у детей формируются под воздействием неблагоприятных факторов перинатального периода и раннего детства, являясь наиболее яркими проявлениями симптомокомплекса расстройств вегетативной нервной системы.
2. Вторичный энурез – это результат декомпенсации резидуально – органического фона с нарушением адаптации при повышенных нагрузках, что определяет единство диагностики и терапии энуреза первичного и вторичного происхождения.
3. Дриптан (оксибутинин) и Минирин (десмопрессин) являются базовыми фармакологическими средствами для лечения энуреза и сопутствующих расстройств мочеиспускания. Максимальная эффективность действия оксибутинина – при полном синдроме императивного мочеиспускания, а десмопрессина – при наличии ночной полиурии.
4. Применение препаратов Кортесин и Пантокальцин в комплексной терапии гиперактивного мочевого пузыря и сопутствующих нервно-психических расстройств восстанавливает функции мочевого пузыря и повышает качество жизни пациентов.
5. Комплексная терапия энуреза с учетом этиопатогенеза заболевания значительно повышает эффективность лечения.

Литература

1. Международная классификация болезней (10 -й пересмотр) М.: 1995, Том 1, часть 1.
2. Friman P.C., Warzak W.J. Nocturnal enuresis a prevalent, persistent, yet curable prsomnia. Paediatrician., 1990, vol. 17, p. 38 - 45.
3. Delvin J.B. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. Irish Med J., 1991, vol. 84, p. 118 - 120.
4. Папаян А.В. Энурез у детей. - С.Пб. 1996, 77 с.
5. Jarvelin M.R. Developmental history and neurological findings in enuretic children. - // Dev. Med. Child. Neurol., 1989, vol 31, p. 728-736.
6. Rushton H.G. Nocturnal enuresis: epidemiology, avaluation and currently available treatment option // J. Pediatr., 1989, vol. 114, p. 691 – 696.
7. Forsythe W.L., Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate: a study of 1129 enuretics //Arch Dis Child. - 1974, vol. 49, p. 259 - 263.
8. Лечение первичного ночного энуреза у детей с позиций доказательной медицины //Методическое пособие для врачей педиатрических специальностей. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. – М., 2002, 27 с.
9. Experince and current status of research into the patophysiology of nocturnal enuresis. J.P.Norgaard, J.C.Djurhuus, H.Watanabe, et al.// J Urol, 1997, vol. 79, p. 825-835.
10. Первичный ночной энурез: новый взгляд на старую проблему. Л.Ковач, В.Леготска, Т.Кернова и соавт // Вопросы современной педиатрии. – 2002. Т.1. №2. С.56 – 60.
11. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение // Невролог. журнал. – 2001. № 2. С. 42 - 46.
12. Lottmann H. Nocturnal enuresis - primary care awareness // VJU. – 2001. vol. 87, suppl. 1, p. 68 - 70.
13. Педиатрия. Руководство для врачей и студентов / Под ред. П. Дворкина: Пер. с англ. - М., 1996, с. 67 -69.
14. Age-related changes in the circadian control of urine outhut. S.Ritting, T.V.Matthiesen, J.M.Hunsballe, et al. //Scand J Urol Nephrol, 1995, vol. 173, p. 71-76.
15. Butler R.J. Establishment of wrong definition in nocturnal enuresis // Arh. Dis. Child. 1991, vol. 66, p. 267 - 271
16. Alon U.S. Nocturnal enuresis // Pediatr. Nephrol. 1995, vol. 9, suppl. 3, p. 94 - 103.
17. Lovering J.S., Taiett S.E., McKendry J.B.J. Oxybutinin efficacy in the treatment of primary enuresis. // Pediatrics. 1988, vol. 82, p. 104 - 106.
18. Далецкий С.Я. Морфо-функциональная незрелость организма ребенка и ее значение в патологии // Нарушение созревания структур и функций детского организма и их значение для клиники и социальной адаптации под ред. В.В. Королева. - М., 1976. – С.7 - 21.
19. Далецкий С.Я. Общие проблемы детской хирургии. - М.: Медицина, 1984. – С. 136 - 200.
20. Буянов М.И. Недержание мочи и кала. - М.: Медицина, 1985, 183 с.
21. Астрахан Д.Х., Мейерович С.И. Комплексное клинко-психологическое обследование детей с перинатальным поражением головного мозга // VII Всероссийский съезд неврологов. - Нижний Новгород, 1995, N 3. – С. 35 - 36.
22. Бадалян Л.О. Детская неврология. - М.: Медицина, 1975. С.103 - 105.
23. Трошин В.М., Радаева Т.М., Куркина С.А. Расстройства мочеиспускания у детей. - Нижний Новгород: 1998, 21 с.
24. Марушкин Д.В., Артюхина С.В. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей. (Вопросы этиологии, клиники, диагностики и лечения). - Волгоград, 1996, 18 с.

25. Дементьева Г.Н., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. // Лекция. МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. - 2000, 23 с.
26. Медведев Ю.А., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. - М. ООО "Терра - Календер и Промоушн", 2000, 232 с.
27. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей // Руководство для врачей. - СПб.: Питер. - 2000, 507 с.
28. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. // Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. - М.: Терра, 2001, 96 с.
29. Магомедова Е.Т. Синдром энуреза при натальном повреждении каудальных отделов спинного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Казань, 1990, 18 с.
30. Ратнер А.Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. Казань. - 1990, 310 с.
31. Biederman J., Santangelo S.L., Faraone S.V. et al. Clinical correlates of enuresis in ADHD and non-ADHD children // J. Child. Psychol. Psychiatry. - 1995, vol. 36, suppl. 5, p. 865 - 877.
32. Эпидемиология энуреза и связанные с ним нарушения поведения у детей в США. Robert S. Byrd, MD, MPH; Michael Weitzman, MD; Nancy E. Lanphear, MD; FRCPC; and Peggii Auinger, MS // RLE Pediatrics (Изд-е на русском языке). - Американская Академия Педиатрии. - 1998, Т. 1, ¹ 1, с. 22 - 27.
33. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью. - М., 2000, 125 с.
34. Юнг К.Г. Конфликты детской души. - М., 1995, 245 с.
35. Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горяинова Т.Б. Минимальные дисфункции головного мозга у детей. - СПб.: Деан, 1999, 128 с.
36. Квашнер К., Маттеят Ф. Энурез и энкопрез // Психотерапия у детей и подростков (Под ред. Х. Ремшмидта . Пер. с англ. - М.: Мир. - 2000, с. 408 - 428.
37. Ulman I. Outline of Enuresis Theme in Turkey. BJU. - 1999, vol. 83, suppl.3, p. 9-11
38. Diokno A.C., Koff S.A., Bender L. Periurethral striated muscle activity in neurogenic bladder dysfunction. - // J.Urol. - 1974, vol. 112, p. 743.
39. Рудакова Э.А. Дисфункция мочевого пузыря у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д – ра мед. наук. – М., 1995, 28 с.
40. Koff S.A. Why is desmopressin sometimes ineffective at curing bedwetting? // Scand. J. Urol. Nephrol. 1995, vol. 173, p. 103-108.
41. Лосева В.К., Луньков А.И. Психосексуальное развитие ребенка. - М.: А.П.О., 1995, 52 с.
42. Фрейд З. Ведение в технику детского психоанализа. М., 1991, 543 с.
43. Kawauchi A., Watanabe Y., Miyoshik. Early morning urine osmolality in enuresis children // Pediatr. Nephrol., 1996, vol.10, p. 696 – 698.
44. Norgaard JP, Rittig S., Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. J Paediatr 1989, vol. 114, p. 705-10
45. Джавад - Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря // Под ред. М. Д. Джавад-Заде, В.М. Державина; АМН СССР. - М.: Медицина.- 1989, 382 с.
46. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи: пособие для врачей - СПб., 2001, 41с.
47. Fernandes E.T., Reinberg Y., Vernier P., Gonzales R. Neurogenic bladder dysfunction in children. // J Pediatr. 1994, vol. 161, p. 1 - 7.
48. Kirk J., Rasmussen P.V., Rittig S., Djurhuus J.C. Micturition habits and bladder capacity in normal children and patients with desmopressin enuresis. // Scand J Urol Nephrol, 1995, vol. 173, p. 49-50.
49. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. // Педиатрия. - №3, 1997, с. 27 -30.
50. Schuster T., Henrich M., Stehr M., Dietz H.G. Urodynamics in children referred with nocturnal enuresis. To do or not to do? // BJU. - 2001, vol. 87, p. 68 - 69.
51. Mahoni D.R., Laferte R.O., Blair D.J.: Studies of enuresis. IX. Evidence of a mild form of compensated detrusor hyperreflexia in enuresis children. J. Urol. - 1981, vol. 126, p. 520 - 522.
52. Гольбин А.Ц. Патологический сон у детей. Л.: Медицина, 1979, 248 с.
53. Neveus T., Laackgren G., Tuvemo T., Stenberg A. An individualized approach towards the understanding of therapy-resistant bedwetting. . // BJU international 1999, suppl. 3, vol. 83, p. 89.
54. Watanabe H., Imada N., Kawauchi A. et al. Physiological background of enuresis type I. A preliminary report // Scand. J. Urol Nephrol. – 1996, vol. 31, suppl. 183, p. 7 – 10.
55. Rittig S., Knudsen U B, Norgaard JP, et al. Anormal diurnal rythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. // Am J physiol 1989, vol. 256, p. 664-71
56. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. Ночной энурез как проявление аутокоидоза // Тер. архив. - 1997, № 12, с. 67 - 72.
57. Van de Walle J., Raes A., France A., E. van Laecke, Hoebeke P. Evidence for a disorder in tubulo-glomerular biofeedback in enuretic children with nocturnal polyuria. // BJU international 1999, vol. 83., suppl. 3, p.89.
58. Von Gontard A., Eilberg H., Hollmann E. et al. Associations between genotype and behavioural phenotype in nocturnal enuresis. Pathways from genes to cognition and complex behaviors // Pathways from genes to cognition and complex behavior. - Baltimore, 1998, p. 6.
59. Hollmann E., von Gontard A., Eiberg H. et al. Molecular genetic, clinical and psychiatric correlations in nocturnal enuresis // Proceedings of the 1-st Congress of the International Childrens Continence Society. - Paris, 1997, p. 28 - 29.
60. Бадалян Л.О., Заваденко Н.Н. Энурез у детей // Обзор психiatr. и мед. психол. - 1991, № 3, с. 51 - 60.
61. Буянов М.И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков. - М., 1995, с. 51 - 60.
62. Egger J., Carter C.H., Soothill J.F., Wilson J. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behavior. - // Clin. Pediatr., 1992, vol. 31, p. 302 - 307.
63. Салов П.П. Энурез. - Таганрог. - 1999, 201 с.
64. Притыко А.Г., Бурков И.В., Николаев С.Н. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей. Ульяновск. : "Симбирская книга ", 1999, 95 с.
65. Miller K., Goldberg S., Atkin B. Nocturnal enuresis: experience with long-term use of intranasally administered desmopressin. // J Pediatr. 1989, vol. 114, p.723 -726.
66. Camlikyi H., Simsek U., Yavascaoglu I., Oktay B., Ozyurt M. The role of functional bladder capacity in the treatment of primary nocturnal enuresis with desmopressin // BJU international 1999, vol. 83, suppl. 3, p.89.
67. Pace G., Aceto G., Chiozza M.L., Palumbo F., Penza K. Appropriate therapy in nocturnal enuresis. // J Urol, 2001, vol. 87, p. 13-77.
68. Schaumburg H.L., Rittig S., Djurhuus J.C. Urological day-time symptoms in nocturnal enuresis // J Urol, 1999, vol. 83, p. 89.
69. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Протокол диагностики и лечения энуреза у детей. Москва, 2000, 24 с.
70. Вишневский Е. Л., Гусева Н. Б. // Урол. и нефрол. - 1998, №2, с. 27 - 30.

Отпущенникова Т.В., Горемыкин И.В., Дерюгина Л.А.

Психофизиологические характеристики в паре «мать и дитя» при расстройствах мочеиспускания

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: расстройства мочеиспускания

Мочеиспускание – понятие многогранное, включающее не только физиологические, но и философско – психологические категории. Мочеиспускание (лат. mictio, uresis, urinatio; синоним: деуринация) — процесс опорожнения мочевого пузыря у человека путём периодического произвольного акта испускания мочи во внешнюю среду [1]. Мочеиспускание является также познавательным психическим процессом отражения органами чувств отдельных сторон, характеристик, свойств, явлений, процессов объективного мира, воздействующих на организм в данный момент времени.

«Мочеиспускание - единственное из удовольствий, после которого не мучают угрызения совести» (Иммануил Кант).

Врачам различных специальностей приходится сталкиваться, как правило, с расстройствами мочеиспускания, далекими от удовольствия.

Наиболее частыми расстройствами мочеиспускания в детском возрасте являются нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, которые встречаются у 10% детей [2-4]. Среди нефрологических и урологических больных эта цифра достигает 50-60% [5-6].

Наибольшее внимания в последние годы заслуживают нарушения уродинамики нижних мочевых путей в виде гиперактивного мочевого пузыря. В детской урологии понятие «синдром ГАМП» применяется с 2004 г. [7]. Гиперактивный мочевой пузырь - специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, часто в сочетании с ноктурией, эквивалентом которой в педиатрической практике является энурез) [8].

По определению Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society - ICS), энурез – это недержание мочи в ночное время. Любой случай мочеиспускания в постель у людей старше 5 лет считают энурезом.

Высокая распространенность, социально-психологическая и медицинская значимость проблемы гиперактивного мочевого пузыря у детей, возможность вторичных изменений со стороны мочевыводящей системы, отсутствие до настоящего времени эффективных методов лечения определяет широкий интерес исследователей к данной проблеме.

В отличие от взрослых «классический сценарий» ГАМП у детей встречается довольно редко. Часто клиническая картина многообразна, выраженность отдельных симптомов неодинакова. Например, могут иметь место ночные мочеиспускания и недержание мочи при почти нормальном ритме микций днем и, наоборот, резкое снижение функциональной емкости мочевого пузыря в дневные часы с частыми мочеиспусканиями маленькими порциями в отсутствие какой – либо симптоматики ночью [9].

Отмечены также характерные особенности энуреза при ГАМП: высокая частота эпизодов энуреза на протяжении ночи, прерывистый характер течения, возможность (в 50% случаев) вторичного происхождения (после «сухого периода» в 6 и более месяцев), максимальные отклонения в формировании «зрелого типа мочеиспускания» [10].

Природа происхождения ГАМП полиэтиологична и до конца не изучена. Основная роль принадлежит регулируемому действию гипоталамо – гипофизарной системы, задержке созревания центров системы регуляции акта мочеиспускания [11-12]. Единственно бесспорным звеном патогенеза детрузорной гиперактивности у детей и взрослых следует считать повышенную чувствительность детрузора к медиатору парасимпатической нервной системы ацетилхолину [13]. Значимую роль в развитии расстройств мочеиспускания играют тканевая гипоксия и полисистемная митохондриальная дисфункция [14-15]. Заслуживает большого внимания точка зрения Е.Л. Вишневого на синдром императивного мочеиспускания во взаимосвязи с энурезом у детей как на наиболее яркое проявление сложного симптомокомплекса расстройств вегетативной нервной системы [16].

Невозможно рассматривать формирование нездоровья у детей вне роли семьи. «Семья – это общество в миниатюре, от целостности которого зависит безопасность всего большого человеческого общества» (Альфред Адлер).

Перинатальная психология рассматривает единство психофизиологических взаимодействий в диадической системе «Мать и Дитя» как определяющий фактор психологического и физического развития ребенка во все последующие этапы его жизни. Нормально функционирующая семья представляется исследователями как семья, которая ответственно выполняет свои функции, вследствие чего удовлетворяется потребность в росте и изменениях как семьи в целом, так и каждого ее члена. Дисфункциональные семьи оказываются неспособными удовлетворять те или иные потребности членов семьи. Дефицит родительской отзывчивости на нужды ребенка, продолжительное лишение или существенное ограничение возможностей удовлетворения жизненно важных его потребностей (депривация) тормозит развитие личности, обуславливает возникновение нервно – психического напряжения, тревоги, как у родителей, так и у ребенка и, как результат, развитие психосоматического заболевания [17]. Болезнь не прекращает психического развития ребенка, но она, как правило, искажает и замедляет его ход [18-19]. В поисках новых патогенетических механизмов расстройств мочеиспускания все больший интерес вызывает изучение психологических особенностей детей с ГАМП и энурезом и детско–родительские отношения в их семьях [20-22].

Однако в доступной нам литературе мы не встретили работ, изучающих психофизиологические особенности и характер мочеиспускания родителей детей с расстройствами мочеиспускания в тесной диадической связи «Мать и Дитя», что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: Определение взаимосвязи психофизиологических характеристик в паре «Мать и Дитя» при расстройствах мочеиспускания у детей.

Клиническая характеристика групп и методы обследования

На базе ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» обследованы 150 пар «Мать и дитя» детей с ГАМП (53 мальчика, 97 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст составил 9,2±1,7 лет). Диагноз ГАМП ставили на основании

данных анамнеза, клинической картины заболевания. Комплексное обследование включало в себя общие для матери и ребенка методы: оценку жалоб, структурированный сбор анамнеза, выявление симптомов вегетативной дисфункции с применением вопросника А.М.Вейна (1998). Клиническая оценка состояния нижних мочевых путей определялась с помощью квалиметрических таблиц Е.Л. Вишневого (2001). Клиническое уродинамическое обследование включало в себя урофлоуметрию (UROCAP, Канада). Всем детям выполнено УЗИ почек и м.п. с определением объема остаточной мочи. Микционная цистоуретрография, экскреторная урография проводились по показаниям. Дополнительно у матерей использовалась Международная шкала для выявления симптомов нижних мочевых путей (IPSS), включающая оценку качества жизни в связи с симптомами дисфункции нижних мочевых путей (QoL). Детям проводилась также кардиоинтервалография (КИГ). По показаниям проводилось психологическое скрининговое консультирование.

Критерии исключения, применявшиеся при отборе в группу наблюдения:

- Возраст менее 5 и более 17 лет;
- Наличие инфекции мочевых путей;
- Недержание мочи на фоне врожденной патологии спинного мозга и аномалий развития мочевыделительной системы;
- Наличие заболеваний нервной системы с выраженными функциональными расстройствами тазовых органов и опорно-двигательного аппарата;
- Психические заболевания.

Для статистического анализа использовали пакет программ «MED_STAT» (коэффициенты ранговой корреляции Спирмэна и Кендела, таблица сопряженности признаков χ^2 , критерий Стьюдента и X^2).

Результаты и обсуждение

Основными жалобами, которые предъявляли пациенты, были следующие: поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез. Со стороны нервной системы - эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, утомляемость. В более чем половине исследуемой группы (58%) на протяжении жизни неоднократно регистрировались ацетонемические состояния. На первом году у этих детей отмечались частые срыгивания. У 33 % пациентов была отягощенная наследственность по таким заболеваниям, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменная и желчнокаменная болезнь, вегетососудистая дистония, бронхиальная астма. При анализе анамнестических данных у 87% пар «Мать и Дитя» выявлено наличие ряда независимых негативных биологических и психосоциальных факторов перинатального периода (анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, пиелонефрит). Первые 6 лет жизни 61,5% пациентов испытывали элементы материнской и семейной депривации, которые проявлялись в нежелании данной беременности, нежелании иметь ребенка данного пола, коротком периоде грудного вскармливания, разрыве с матерью на первом году жизни, госпитализации в стационар. Психологическое консультирование выявило в 32% случаев дисфункциональные семейные отношения – неполная семья, отрицание роли отца в воспитании ребенка (роды вне брака, «для себя», ранний развод), дезадаптация родительских отношений. В 12 семьях родители самоустранились от воспитания детей, перепоручив эту роль прапрадедушкам. Совокупность признаков материнской и семейной депривации коррелировала со временем и степенью выраженности ургентного синдрома у детей ($p < 0,5$). В 74% случаев у детей с ГАМП и их матерей выявлены признаки вегетативной дисфункции. При анализе результатов КИГ исследуемых детей установлено, что преобладающим в вегетативном статусе являлась симпатикотония (55%), в 35% - регистрировался исходный ваготонический тонус вегетативной нервной системы (ВНС), в 10% - эйтония. Необходимо отметить, что у детей с исходной ваготонией реакция на ортостатическую пробу в 46,7% случаев оказалась гиперсимпатикотонической, что указывало на скрытую недостаточность ВНС у детей из этой группы.

У большинства детей (58,6%) исходно выявлялась асимпатикотоническая вегетативная реактивность. Из общего количества исходно обследованных детей только 32,7% имели нормальную активность подкорковых нервных центров, а 55,1% - усиленную.

Результаты оценки нижних мочевых путей матерей: 64% матерей имели расстройства мочеиспускания в виде симптомов нижних мочевых путей легкой и средней степеней тяжести. Из них 48% матерей индекс качества жизни (QoL) оценивали как «в целом, неудовлетворительно» и «плохо». У 30% матерей зарегистрированы на протяжении жизни признаки цистита. Совокупность психовегетативных факторов также оказывала достоверное влияние на начало и тяжесть клинических проявлений нижних мочевых путей и энуреза у больших с ГАМП ($p < 0,01$).

Выводы:

1. Расстройства мочеиспускания у детей в виде ГАМП являются предикторами психовегетативных нарушений, которые имеют выраженное социально-средовое происхождение.
2. Одинаковый тип вегетативных реакций и расстройств мочеиспускания у матери и ребенка предполагает их наследственную детерминированность, что обуславливает применение единого лечебно-диагностического комплекса в диаде «Мать и Дитя» у больных с расстройствами мочеиспускания.
3. Разработка программ превентивной психолого-педагогической работы позволит эффективнее решать проблему лечения и реабилитации детей с расстройствами мочеиспускания.

Литература

1. Мочеиспускание // Большая медицинская энциклопедия. — 3-е изд. — М.: «Советская энциклопедия», 1981. — Т. 15. — С. 523.
2. Вишневецкий Е.Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей // Материалы пленума Российского общества урологов. Тюмень, 2005. С. 322-351.
3. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 37-44.
4. Морозов С.Л. Современные представления о иейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24-29.
5. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литера, 2006. 208 с.
6. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном. Е.Л.Вишневецкий, И.В.Казанская, Р.О.Игнатъев, Н.Б.Гусева // Врачебное сословие. 2005. № 4-5. С.32-35.

7. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. A.Raes, P.Hoebeke, I.Segaert et al. // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. № 2. P. 240-244.
8. Вишнеvский Е.Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т.6. №2. С. 63-70.
9. Дисфункции мочевых путей у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии. Н.В.Белобородова, Д.А.Попов, Т.Ю.Вострикова, и др.// Педиатрия. 2007. Т.86. №5. С.51 – 54.
10. Отпущенникова Т.В. Обоснование лечебной тактики у детей больных энурезом с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря: автореф. дис. ...канд. мед. наук. 2004. 18 с.
11. Уровеgetологические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. М.Ф.Исмагилов, М.Г.Балялов, А.А.Ахунзянов, Э.Б.Сиразетдинова // Неврол. вестник. 1995. Т.27. Вып.1-2. С. 11 – 15.
12. Осипов И.Б. Нейрогенный мочевой пузырь у детей / И.Б. Осипов, Л.П. Смирнова. СПб.: Питер, 2001. 96 с. (Серия «Современная медицина»).
13. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.Д.Джавад-Заде, В.М.Державин, Е.Л.Вишнеvский и др. М.: Медицина. 1989. 384 с.
14. Обоснование и эффективность применения L - карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. И.С.Белоусова, Е.Л.Вишнеvский, В.С.Сухоруков. Е.И.Шабельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 51. № 1. С. 51-55.
15. Белоусова И.С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005. 27 с.
16. Вишнеvский Е.Л., Лоран О.Б., Вишнеvский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания /. М.: ТЕРРА. 2001. 96 с.
17. Орлова М.М. Консультативная психология здоровья и болезни. Саратов, «Наука». 2009. С. 97 – 101.
18. Арина Г.А. Психосоматический онтогенез: закономерности становления аномалий. 1 –я Всерос. науч. конф. по психологии «Психология сегодня». Ежегодник Рос. психол. Общества. М., 1996; 2 (4):32-35.
19. Пезешкиан Н. Позитивная семейная психотерапия: семья как психотерапевт/ Пер. с англ., нем. М.: Смысл, 1993/
20. Буянов М.И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков: Рук-во для врачей и логопедов. М.: Рос. об-во медиков-литераторов. 1995: 51–60.
21. Детско-родительские отношения в семьях девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. В.А. Филин, Н.И. Кузнецова, И.Г. Михеева и др.// Педиатрия. 2009. №8. С.18-22.
22. Лукьянов А.В., Белан Ю.Б., Морозова Т.А. Неврологические и психологические особенности детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2007. №6. С.71-74.

ID: 2015-06-1276-A-5302

Оригинальная статья

Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Полуконова А.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н.

Культура клеток почки эмбриона свиньи, инфицированных онковирусом (SPEV-2) как модельный объект для исследования цитотоксического действия противоопухолевых средств на примере экстракта аврана (*Gratiola officinalis* L.)

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: *Gratiola officinalis* L., экстракт аврана

Введение

Важным направлением в биотехнологии культур опухолевых клеток является доклиническое тестирование и изучение механизмов действия противоопухолевых средств на морфологические параметры клеток. В связи с этим, актуален поиск адекватных моделей опухолевых клеток *in vitro*, позволяющих охватить разные стороны действия противоопухолевого лекарственного средства, как цитотоксического, так и цитостатического.

Культура клеток почки эмбриона свиньи (SPEV-2) инфицирована онковирусами «а» и «с». В основном культуру используют в вирусологии, т.к. она обладает выраженной чувствительностью к вирусам: арбовирусы; ротавирус SA -11. От опухолевых клеток клетки этой культуры отличаются отсутствием их морфологической трансформации, однако, в ряде случаев, при применении разных флуоресцентных красителей, их можно использовать как модель опухолевых клеток млекопитающих *in vitro* [2], для определения цитотоксического и цитостатического эффектов противоопухолевых лекарственных средств [3, 7].

Среди лекарственных средств, обладающих противоопухолевым действием, могут стать весьма перспективными экстракты из сырья растительного происхождения. Применение противоопухолевых средств на основе растительного сырья позволяет добиться более выраженного терапевтического эффекта с минимальным токсическим воздействием [6, 11]. Ранее нами [1, 4, 5, 11] на лабораторных животных с перевиваемыми опухолями было показано, что водный раствор сухого экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.), наряду со слабой токсичностью, обладает антиоксидантными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. Детальные исследования экстракта аврана в экспериментах *in vitro* на клеточных культурах ранее не проводились, а механизмы цитотоксического влияния сухого спиртового экстракта травы аврана на опухолевые клетки до конца не изучены.

Цель работы – определить цитотоксичность в эксперименте *in vitro* раствора сухого экстракта аврана лекарственного на культуре клеток почек эмбриона свиньи, зараженных онковирусом (SPEV-2).

Материал и методы

Использован флавоноидсодержащий экстракт сырья аврана лекарственного. Упаренный экстракт, полученный определенным способом [8, 9, 12], желто-коричневого цвета, смешивается с водой и этиловым спиртом в любых соотношениях. Среднее значение кверцетина, определенное по градуировочному графику со стандартным образцом кверцетина (Sigma, 98%) составляет 0,66%; количество кверцетина в сухом остатке экстрактивных веществ (на 10 г сухого сырья) - 350 мкг [9, 12]. Подлинность экстракта подтверждается качественными реакциями с кристаллическим магнием и реактивом Вагнера-Бушарда, результаты которых свидетельствуют о наличии флавоноидов и отсутствии алкалоидов [9]. Химический состав исследованного экстракта, установленный на газовом хромато-масс-спектрометре Finnigan, показал наличие в нем биофлавоноида кверцетина, а также: 4-винил-2-метоксифенола, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидробензофурана, 3-фуранкарбонной кислоты, 5-гидроксиметил-2-фуральдегида, этил-α-D-рибозид, 4-пропилфенола, пирокатехина, L-луксозы (пентозы), 6-деоксигексозы L-галактозы, бензоилуксусной кислоты этилового эфира, пальмитиновой кислоты, гомованилиновой кислоты, глюкозы, 1,4-ангидро- D-маннитолы, бензойной кислоты.

Объектом послужила культура клеток почек эмбрионов свиньи (SPEV-2) из криобанка коллекции клеточных культур лаборатории вирусологии научно-исследовательской ветеринарной станции РАСХН (г. Саратов). Культивирование проводили в среде RPMI 4 (10% эмбриональной сыворотки, гентамицин, ампициллин, амфотерицин) в 6 луночных планшетах (одной контрольной и пяти экспериментальных). Контролем служили клетки в среде без экстракта, выросшие в течение суток. В пять лунок вносили раствор экстракта, разведенный в питательной среде с понижением концентрации в каждой лунке в 10 раз: 3,2 мкг/мл; 32 мкг/мл; 320 мкг/мл; 3,2 мг/мл и 32 мг/мл. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C в течение 24 часов. В качестве красителя использовали йодистый пропидий, проникающий в клетки за счет разрушения их мембраны и связывающийся с ядерной ДНК [10]. Для визуализации клеток использовали комбинирование нескольких микроскопических режимов регистрации светорассеяния и флуоресценции на микроскопе Leica DM 2500, цифровую видеокамеру Leica DFC 420C с программным обеспечением Leica Application Suite V 3.1.

Для анализа клеток в контрольной и экспериментальной культурах использованы следующие усредненные показатели (10 полей зрения): общее количество клеток (живых и мертвых) в поле зрения (ОКК), свидетельствующее о пролиферативной активности; количество мертвых клеток в поле зрения, окрашенных пропидием в оранжевый цвет (КМК) и отношение числа мертвых клеток к общему количеству клеток в поле зрения, умноженное на 100% (индекс КМК), отражающее цитотоксическое действие. Отмечали также цитоморфологические признаки при микроскопии в фазовом контрасте: форма клеток, возникновение характерной внутриклеточной грануляции, состояние клеточной мембраны и др. Появление характерной внутриклеточной грануляции рассматривали, как свидетельство развития некробиотических процессов в клетке, отделения их от подложки и последующей гибели [10]. Распад ядерной ДНК на фрагменты неодинаковой величины (при флуоресцентном режиме) расценивали, как признаки апоптоза.

Статистическую обработку результатов проводили в программе «SPSS 13.0», значимость различий при параметрическом распределении определяли при помощи Т-Критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

В контроле определяли клетки полигональной, треугольной и округлой форм, образующие ровный монослой и плотно прилегающие друг к другу. Только единичные клетки остаются не прикрепленными к подложке. Цитоплазма гомогенная, без грануляции.

При воздействии раствора экстракта аврана в концентрациях 3,2 мкг/мл; 32 мкг/мл и 320 мкг/мл, по сравнению с контролем, отмечали образование и увеличение внутриклеточной грануляции, а также значительное увеличение числа клеток, не прикрепленных к подложке, в результате чего их форма меняется до округлой. Доля погибших клеток в поле зрения при данных концентрациях 1,39%; 3,13% и 4,03%, соответственно (рис. 1). Установлено, что раствор экстракта в наименьшей концентрации - 3,2 мкг/мл - не обладает выраженным цитостатическим эффектом на клетки почки эмбриона свиньи, инфицированные онковирусом.

При концентрациях 3,2 мг/мл и 32 мг/мл выявлена значительная внутриклеточная грануляция. Клетки к подложке не прикреплены. Доля погибших клеток в поле зрения при воздействии обеими концентрациями - 100% , что свидетельствует о гибели всех клеток при данных концентрациях (рис. 1).

Максимальный цитотоксический эффект проявляется у раствора экстракта начиная с концентрации 3,2 мг/мл; такой же эффект сохраняется и при концентрации в 10 раз большей – 32 мг/мл.

Характер графиков (рис. 1), отражающих динамику изменения среднего количества мертвых клеток в поле зрения, окрашенных йодистым пропидием в оранжевый цвет, и доля мертвых клеток в поле зрения сходен. Минимальным значением концентрации раствора экстракта, оказывающим влияние на клетки по сравнению с контролем, служит 3,2 мкг/мл. Резкое изменение картины, наблюдающейся в культуре клеток с добавлением раствора экстракта в концентрации 320 мкг/мл и 3,2 мг/мл, требует проведения дополнительного исследования с серией концентраций с меньшим шагом в указанном диапазоне.

Выводы

Таким образом, нами установлен цитотоксический эффект экстракта аврана *in vitro* в отношении культуры клеток SPEV-2, инфицированных онковирусом. Полученные данные вполне согласуются с данными по противоопухолевой активности данного экстракта, полученными *in vivo* при пероральном введении экстракта лабораторным крысам [5, 6, 11]. Минимальной концентрацией раствора экстракта из исследованных нами, оказывающей токсическое влияние на клетки в культуре, является 3,2 мкг/мл; а полную гибель клеток вызывает раствор экстракта аврана лекарственного в концентрации, начиная с 3,2 мг/мл.

Благодарности

Работа выполнена с привлечением оборудования центра коллективного пользования «Симбиоз» ИБФРМ РАН. Авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику ИБФРМ РАН доктору биологических наук В.А.Богатыреву за методическую помощь в проведении микроскопических исследований.

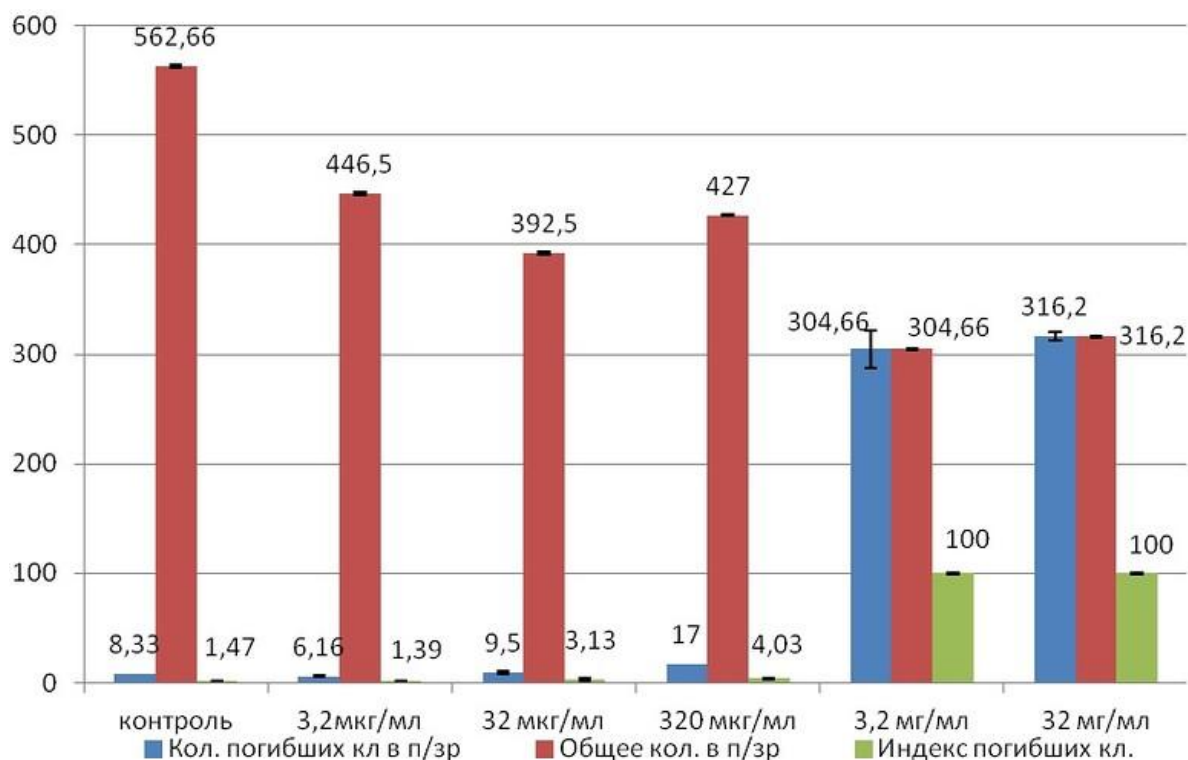


Рис. 1. Изменение числа клеток почек эмбрионов свиньи (SPEV-2) в контроле и в культуре с добавлением раствора экстракта аврана при разных концентрациях: Количество погибших клеток в поле зрения, число клеток в поле зрения, а также индекс погибших клеток, посчитанное как отношение числа погибших клеток к общему числу клеток, умноженное на 100.

Литература

1. Байтман Т.П., Наволокин Н.А. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. —2013. —Т. 3. № 2. — С. 374.
2. Бибикина О.А., Староверов С.А., Соколов О.И. и др. // Известия Саратовского университета. Серия Физика. — 2011. —Т. 11, вып. 2. — С. 58-61.
3. Мингалеева Р.Н., Соловьева В.В., Блатт Н.Л., Ризванов А.А. // КТТИ. —2013. — Т. VIII. №2. — С. 20-28
4. Наволокин Н.А., Павлова А.В. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. —2012. —Т., Вып. 2. — С. 82-83.
5. Наволокин Н. А., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б., Дурнова Н. А. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. —Т. 9, № 2. — С. 213–220.
6. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Скворцова, Т.П. Байтман, А.Б. Бучарская, Н.А. Дурнова // Российский биотерапевтический журнал. — 2013. — Т. 12. № 2. — С. 59-59а.
7. Полуконова А.В., Наволокин Н.А., Бибикина О.А. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3. № 2. — С. 375.
8. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью // Патент РФ № 2482863, Бюл. №15
9. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н. Наволокин Н.А. // Химия растительного сырья. —2013. — №4. — С. 165–173.
10. Фрешни Р.Я. Культура животных клеток: практическое руководство. Пер. с англ. изд. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. —2011. — 691 с.
11. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., A.B. Bucharskaya, N. A. Durnova // Russian Open Medical Journal. — 2012. — Т. 1. № 2. — С. 0203.
12. Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Bucharskaya A.B., Durnova N.A., Maslyakova G.N // Russian Open Medical Journal. — 2014. — Т. 3. № 3. - С. 304.

Теоретические и прикладные аспекты исследования функциональной активности политенных хромосом под влиянием разных факторов

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: политенные хромосомы

Введение

Изменение функциональной активности хромосом (ПХ) относится, как правило, к ненаследственной, обратимой или эпигенетической изменчивости, часто возникающей в результате изменения экспрессии гена или группы генов (без изменения структуры генетического материала), например, вследствие метилирования ДНК и (или) компактизации хроматина [112]. Изменение активности хромосом в интерфазном периоде лежит в основе изменения функционирования генома в целом и может приводить к ряду патологических состояний клеток, например, к малигнизации соматических клеток млекопитающих. Так, примерно в 20% случаев наследуемого рака обнаруживается взаимосвязь между уровнем метилирования определенных локусов и полиморфизмом генов, связанных с риском онкологического заболевания [123]. Кроме того, изменение ФА генов, инициируя целый каскад биологических реакций как на клеточном, так и органном уровнях, может находиться в прямой взаимосвязи со структурными повреждениями ДНК и участками хромосом, являясь не только их следствием (эффект положения гена), но и одной из причин их возникновения (например, за счет активации т.н. горячих точек хромосом). Появление клеточных клонов с новыми хромосомными перестройками способствует опухолевой прогрессии [88, 89, 132, 133].

С другой стороны, изменение пloidности ядер в клетках опухоли и возникновение в них политенных хромосом (ПХ) может рассматриваться одним из признаков их злокачественного перерождения, наряду с гетерогенностью опухолевых клеток по числу хромосом, структурным перестройкам и псевдоплоидии [24, 87, 132, 134], в связи с чем, гигантские хромосомы становятся объектом исследования онкологов. Кроме того, характер активности работающих на определенном этапе онтогенеза генов может иметь непосредственное значение для прогнозирования развития заболевания и выбора оптимальной стратегии лечения.

Между тем, до сих пор не установлены те изменения ФА интерфазных хромосом, которые могут приводить к необратимой патологии клеток, например, малигнизации с их дальнейшей опухолевой прогрессией, в связи с чем, необходимы определения четких параметров ФА интерфазных хромосом, накопление и анализ данных об изменении значений таких параметров под действием разных факторов, воздействующих на хромосомный аппарат соматических клеток эукариотических организмов.

Наиболее пригодным модельным объектом для анализа ФА интерфазных хромосом эукариот служат ПХ или гигантские хромосомы, постоянно находящиеся в интерфазном периоде [46]. У млекопитающих такие хромосомы обнаружены в трофобластах и гигантских раковых клетках [33]. Наиболее удобным модельным объектом служат ПХ ряда специализированных тканей Diptera – дрозофил, кулицид, мошек, хирономид [47]. Размер и структура ПХ позволяют проводить их идентификацию в кариотипе по рисунку дисковой исчерченности, выявлять инверсии, делеции и дупликации целых участков, проводить наблюдения за изменением ФА отдельных генов в норме и под воздействием разных факторов. Максимальную степень политении достигают хромосомы из клеток слюнных желез личинок *Chironomus* (Chironomidae, Diptera) IV возраста [73, 78, 79].

Цель настоящей работы: определить показатели ФА интерфазных хромосом соматических клеток на примере ПХ личинок двукрылых насекомых (Diptera) как проявление эпигенетической изменчивости, представить и проанализировать данные по изменению показателей такой активности как под действием факторов с уже известным действием на генетический аппарат или матричный синтез на других группах эукариотических организмов, так и еще с неустановленным.

Результаты и обсуждение

Строение политенных хромосом и параметры их функциональной активности. Гигантские хромосомы у хирономид, впервые описанные Бальбиани в 1881 году, представляют собой длинные канатообразные и поперечно исчерченные образования, которые в зависимости от стадии развития личинки могут иметь различный внешний вид: ленты, меандра, или цилиндра [33, 35]. Максимальная степень политении достигается на конечных этапах дифференцировки, незадолго до гибели органа. У личинок IV возраста, обычно используемых в хромосомном анализе, ПХ имеют вид цилиндра. Большие размеры ПХ обусловлены соматической конъюгацией гомологов, а также тем, что каждая ПХ в результате последовательных актов репликации конъюгирующей диплоидной пары оказывается многократной; при этом, реплики не разделяются, а остаются прикрепленными друг к другу по всей длине; а также их перманентным состоянием в интерфазе [33, 35, 47]. Основным структурным элементом ПХ служит волокно ДНП (хроматида), диаметр которого колеблется от 11 до 25 мкм [135]. ПХ представлены длинными лентами с отчетливыми полосами (рис. 1), которые образованы поперечными дисками, состоящими из продольно соединенных между собой хромомер. Хромомер - отрезок компактизованной ДНК, выступающий как общебиологический механизм обеспечения устойчивости организма к неблагоприятным условиям.



Рис. 1. Структура политенной хромосомы III (EF) *Chironomus riparius* в контроле. Стрелкой обозначена центромера.

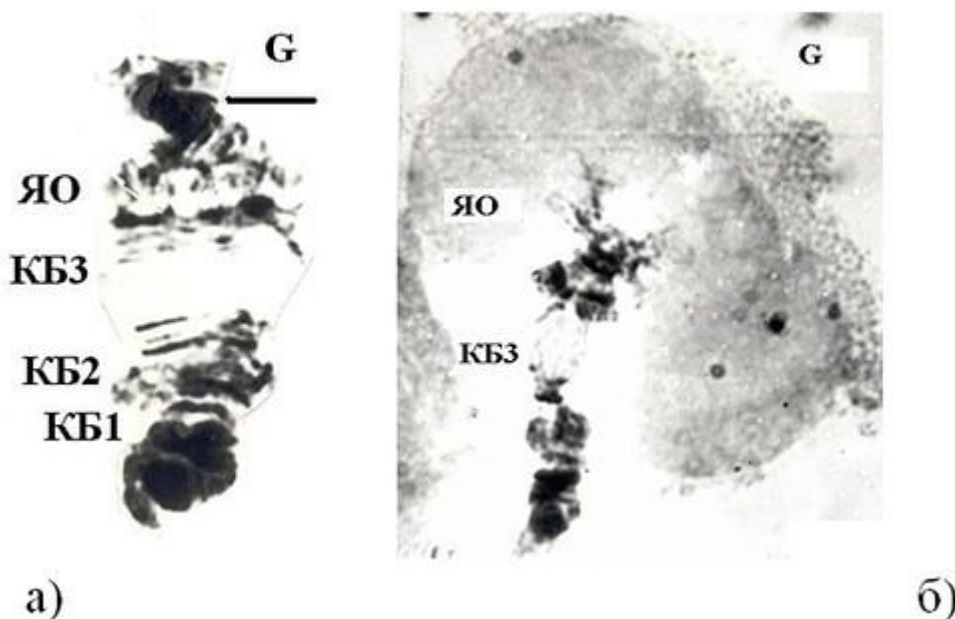


Рис. 2. Структура политенной хромосомы IV (плечо G) *Chironomus riparius* в контроле (а) и индукция ЯО и КБ₃ хромосомы IV (б).

Рисунок дисков ПХ уникален и видоспецифичен. Количество дисков таких хромосом у хирономид варьирует от 1.5 до 2.5 тысяч [35, 113, 122]. Диски пассивно создаются как фрагменты неактивной в транскрипции ДНК между двумя активными междисками: они образованы участками хроматина с наиболее плотной конденсацией ДНП [84], содержат гены и фрагменты ДНК, нетранскрибируемые в данной ткани в данный момент; материал этих генов находится в компактном состоянии. Диски окрашиваются более интенсивно по сравнению с междисками и выявляются как более плотные участки, возникающие вследствие локального увеличения плотности упаковки индивидуальных хроматиновых нитей в хромомерах. Размеры и морфология дисков, расстояния между соседними дисками строго индивидуальны для каждого даже небольшого фрагмента хромосом. В результате отдельные группы дисков могут служить маркерами не только районов, но и целых хромосом. По-видимому, диски служат информативными единицами хромосом и могут рассматриваться как места расположения основной массы генов и как единицы транскрипции и репликации [47].

Структура дисков может изменяться при резкой перестройке метаболизма клеток слюнных желез. При этом диски, сливаясь, формируют блоки конденсированного хроматина, в результате хромосомы укорачиваются в два-три раза, что сопровождается инактивацией синтеза РНК [36]. Ряд химических агентов может приводить к грануляции дисков, увеличению участков междисковых пространств, разворачиванию хромосом в ленты-меандры; все это в итоге ведет к дезорганизации структуры и функционирования интерфазных хромосом [47, 73, 101, 102], поэтому длина хромосомы и показатели ее компактности используются при оценке ФА ПХ.

Междиски - транскрипционно активные районы ПХ, ответственные за функции основного метаболизма клеток (содержат работающие гены «домашнего хозяйства») [34]. Доказано [38], что междисковые области активно транскрибируются и, по-видимому, контролируют основной метаболизм в клетках.

Для ПХ хирономид характерно наличие активных районов (рис. 2) – ядрышковых организаторов (ЯО), пухов и колец Бальбиани (КБ). Число и локализация ЯО и КБ в ПХ *Chironomini* видоспецифичны и используются как видовой признак. В ядре - одно или несколько ЯО. В ЯО находятся серии генов, кодирующих рРНК; кроме того, здесь происходит образование субъединиц рибосом. Фенотипическим проявлением активности ЯО являются ядрышко и ядрышкоподобные структуры, которые доступны для количественного и качественного анализов. Экспрессия рибосомного локуса служит удобной естественной моделью, позволяющей проводить количественную оценку проявления в фенотипе как генетических его особенностей, так и реакции на условия среды обитания. При изучении ЯО возможен анализ ФА четко локализованных генов, ответственных за синтез предшественников рРНК (38S, 23S, 30S) [34].

В клетках с ПХ ядрышки выглядят крупными округлыми образованиями, отличными по консистенции от остальной нуклеоплазмы. Размер ядрышка уменьшается в конце последней личиночной стадии. ЯО типа *Chironomus* картируется в определенном районе; в полностью неактивном состоянии зона ЯО имеет четкий дисковый рисунок.

В результате активации генов, расположенных в дисках, материал ПХ разрыхляется, декомпактизируется и морфологически увеличивается в размерах, образуется вздутие – пух. Выделяют несколько типов пухов – КБ, ДНК-пуфы и обычные пуфы. Наиболее крупные пуфы - Кольца Бальбиани – с особым расположением хроматид в активном районе характерны для таких двукрылых насекомых, как хирономиды, симулииды, кулициды, реже встречаются у дрозофил. Пуфы, в которых происходит амплификация ДНК и затем синтезируется РНК, встречаются, в основном, у сциарид (ДНК-пуфы); они появляются в конце личиночного развития, участвуют в подготовке клеток к гистолиту и кодируют полипептиды секрета. Обычные пуфы описаны для всех видов животных и растений, имеющих ПХ классического типа.

Цикл развития пуфа состоит из следующих этапов: на первом - один диск или группа компактных сильно окрашивающихся дисков разрыхляется, степень окрашиваемости уменьшается (диски становятся «серыми» под фазовоконтрастным микроскопом);

на втором - одновременно с увеличивающимся в размерах вздутием исчезают очертания дисков. Степень декомпактизации материала в развитом пуфе максимальна, пуф теряет окрашиваемость, становится «белым» при окраске или под фазовым контрастом [33]. Во время регрессии пуфа следуют те же этапы, но в обратном порядке: сначала уменьшается вздутие, затем материал полностью компактизируется в диск.

Пуфы служат показателями дифференциальной генной активности; в них происходит активный синтез РНК [47, 114]. В пуфе, в отличие от диска, отсутствует плотная упаковка фибрилл ДНП [47]. Спектр пуфов в норме строго характерен для каждой ткани на каждом этапе онтогенеза [1, 114]. Нарушение общей сбалансированности работы пуфов может приводить к возникновению новых, неспецифических для данного организма, пуфов *de novo* [47]. Факторами, влияющими на пуфинг в целом, выступают, в частности, гормон экдистерон и тепловой шок. В т.н. пуфах теплового шока у *Chironomidae* образуются гигантские гранулы РНП. Пуф-индуцирующая активность была продемонстрирована для аминокислот, бензамида, диэтилового спирта, хлороформа, бромдезоксигуанидина, внутриклеточных инфекций, гемолимфы имаго, гиббереллиновой кислоты, дигитонина, колхицина, ментола, окситетрациклина, пактамицина, пурамицина, сахаров (галактозы, сахарозы, трегалозы), спиртов, различных инкубационных сред, циклогексимида.

КБ представляют собой вздутия ПХ, затрагивающие до 10-20 дисков [39, 47]. Отличием КБ как гигантского пуфа от типичных пуфов является большая конденсация хромомем, имеющих вид крупных петель и выступающих за пределы ПХ [47]. ДНК КБ состоит из многочисленных повторяющихся элементов и кодирует гигантские по размерам молекулы РНК для синтеза структурных белков секрета слюнных желез, необходимого для построения личиночного домика, поэтому КБ находятся в активном состоянии в ПХ клеток слюнных желез на всех личиночных стадиях развития [33, 47]. Транскрипция в КБ происходит только на личиночной стадии развития и только в слюнных железах, позже – инактивация. В процессе образования КБ узлокальный участок хромосомы декомпактизуется, превращаясь в небольшое вздутие, которое быстро растет в диаметре (рис. 2). По обе стороны от этого вздутия хромосома расщепляется на хроматиды, образующие петли, большое число которых образует муфтообразную структуру, как бы нанизанную на хромосому.

Помимо функционально активных районов ПХ реакции ядерного генома могут проявляться и морфологическими изменениями неактивных участков – гетерохроматиновых районов. Гетерохроматиновые сегменты представляют собой материал, дополнительный к эухроматину. Гетерохроматин (ГХ) всегда конденсирован, генетически неактивен, в большинстве случаев не транскрибируется, реплицируется в конце синтетического периода интерфазы, в его состав входят часто повторяющиеся последовательности нуклеотидов, не кодирующие белки. ГХ интенсивно окрашивается, потеря его участков может не отражаться на жизнедеятельности клетки. Количество ГХ, а, соответственно, величина гетерохроматиновых сегментов может варьировать [91]. Такое явление, называемое полиморфизмом гетерохроматиновых сегментов, носит, по-видимому, всеобщий характер и дает возможность иметь маркеры для определения родительской принадлежности гомологичных хромосом.

Известна неспецифичная реакция ГХ на разные факторы среды (высота, температура и соленость водоема), в основе которой, по-видимому, лежат механизмы регуляции конденсации–деконденсации ГХ через ядерную мембрану [34]. Так, повышенное содержание ГХ добавочной В-хромосомы характерно для *Chironomus behningi*, обитающей в солоноватых водоемах [9]. Влияние высоты над уровнем моря (свыше 2000 м) на увеличение количества ГХ в хромосомах было отмечено у первичнобескрылых насекомых [34]. Кроме того, присутствие в хромосомах ГХ обеспечивает высокую частоту хромосомных перестроек, а изменение его содержания у разных видов, по мнению Прокофьевой-Бельговской [85], имеет приспособительное значение и обеспечивает быструю адаптацию к изменяющимся условиям среды быстрее, чем мутационный процесс. Изменение содержания ГХ в геноме хирономид, вероятно, происходит путем дупликаций генетического материала, которым придается большое значение в эволюции [126]. Наклонность ГХ к слипанию по принципу подобного с подобным [34] при низких температурах способствует объединению хромосом в хромоцентр, реципрокному обмену хромосомных плеч и возникновению новых цитокомплексов [108]. За счет гетерохроматиновых участков осуществляются эктопические контакты между негомологичными хромосомами [33, 34, 63, 32].

Для большинства *Chironomini* характерен хромосомный полиморфизм инверсионного типа [12, 50, 60, 61, 63, 71, 106, 126]. Инверсионные разломы в хромосомах в основном приходятся на строго определенные диски или междиски – т.н. «горячие точки» в геноме, представляющие собой участки интеркалярного гетерохроматина, не полностью реплицирующиеся в ходе политенизации [38, 61]. Благодаря принципу эволюционной уникальности хромосомных перестроек их используют для реконструкции филогенетических отношений между видами [67, 109].

Таким образом, морфологическими критериями ФА ПХ служат три типа активных районов ПХ – ядрышковый организатор (ЯО), кольца Бальбиани (КБ) и пуфы. Следует учесть, что КБ относятся к специфическим участкам определенных высокоспециализированных тканей, например, слюнных желез двукрылых насекомых, поэтому изменение их активности можно рассматривать как частный случай активности работающих генов двукрылых насекомых на стадии личинки. В таблице 1 представлены морфофункциональные особенности ряда активных участков ПХ, в таблице 2 - метрические показатели и индексы ФА ПХ на примере *Ch. plumosus*: индекс компактности хромосомы III; коэффициенты ФА ЯО хромосомы IV, КБ₁ и КБ₂ хромосомы IV; КБ видоспецифичного пуфа плеча В хромосомы I.

При анализе препаратов ПХ целесообразно подбирать однотипные по степени политении хромосом клетки. Шкала степени конденсированности ПХ разработана С.Ю. Деминим [25], согласно которой ПХ могут относиться к пяти классам конденсированности – сильно удлинненными, удлинненными, нормальными (типическими), компактными, сверхкомпактными.

Реакции ядерного генома соматических клеток на воздействие разных факторов среды

Исследование реакции генома эукариотических организмов на воздействие разных факторов среды в настоящее время выделено в отдельное направление - экологическую кариологию, которое, несмотря на большое теоретическое и прикладное значение, пока мало разработано. Именно в рамках этого направления накоплено наибольшее количество данных по изменению состояния ФА интерфазных хромосом под действием разных факторов среды [64- 66, 68-70, 72-79, 81, 94-102, 131].

Накоплены определенные сведения о влиянии на структуру и ФА ПХ хирономид температурного фактора в разные сезоны года [26, 42, 43], а также в условиях вечной мерзлоты Исландии, Гренландии, арктической Аляски, Финляндии, Якутии, севера России [3, 51, 53, 103, 139] и высоты над уровнем моря выше 200 м [34, 44, 80]; других физических и химических факторов [65, 66, 74].

Таблица 1. Морфофункциональные особенности функционально активных участков ПХ

Показатели (авторы описания)	Особенности морфологии ПХ	
	При увеличении функциональной активности	При уменьшении функциональной активности
Состояние хромомера [35, 73, 74, 77, 101, 102]	Декомпактизация материала хромомера и образование пуфа	Увеличивается четкость хромомера, вызванная компактизацией материала хромомера
ЯО [45, 49, 73, 74, 77, 101, 102]	Увеличение размеров	Уменьшение размеров, появление четкого дискового рисунка
Пуфы [73, 74, 77, 101, 102]	Активность крупных пуфов изменяется стадийспецифично. Малые пуфы в основном активны на протяжении всего развития	Уменьшение размеров
КБ [73, 74, 77, 101, 102, 137]	Увеличение размеров. При обработке пилокарпином – до 370 молекул РНК-полимеразы на ген	Уменьшение размеров.
Длина хромосомы [73, 74, 77, 101, 102]	Увеличение	Уменьшение
Способность гомологов ПХ к конъюгации [74]	Не изменяется	Ослабление приводит к формированию «помпообразной» хромосомы
Состояние междисков [37, 74, 101, 102]	Хорошо выражены	Материал междисков компактизируется, и рядом расположенные диски объединяются в блоки неактивной хроматина – образуются «новые» диски

Таблица 2. Метрические показатели и индексы ФА ПХ на примере *Chironomus plumosus*

Обозначение	Название индекса	Расчет индекса
K/E	Индекс компактности хромосомы III	Отношение абсолютной длины плеча E к ширине центромеры
Kп	Коэффициент ФА ЯО хромосомы IV	Отношение максимального диаметра ядрышка к ширине интактного района б хромосомы IV
A/d _{1G} *	Коэффициент ФА КБ ₁ хромосомы IV	Отношение максимального диаметра КБ ₁ к ширине интактного района б хромосомы IV
A/d _{2G} *	Коэффициент ФА КБ ₂ хромосомы IV	Отношение максимального диаметра КБ ₂ к ширине интактного района б хромосомы IV
A/d _B *	Коэффициент ФА КБ плеча В хромосомы I	Отношение максимального диаметра КБ плеча В к ширине интактного района 17 того же плеча хромосомы I
P _B *	Коэффициент ФА пуфа плеча В хромосомы I	Отношение максимального диаметра пуфа 21 района плеча В к ширине интактного диска 21

*Примечание: звездочкой отмечены индексы, обозначения для которых предложены нами [101, 102]

Нами проведена оценка состояния ФА ПХ под действием ксенобиотиков, физических и химических и других факторов по цитогенетическим и генетическим эффектам как специфичным только для данной группы эукариотических организмов (увеличение активности КБ; увеличение активности работы уже имеющихся пуфов; депрессия имеющихся в кариотипе пуфов; инактивация КБ), так и эффектам, которые можно рассматривать универсальными реакциями генома эукариот: снижение или повышение активности ЯО; образование дополнительных ядрышек; появление пуфов *de novo*; конденсация и укорочение хромосом; деконденсация хромосом; изменение структуры дисков; активация предтеломерных участков; асинопсис мозаичного характера гомологов хромосом; усиление адсорбции красителя; затемнение междисков; меандризация хромосомных участков; разломы хромосом; слияние дисков в блоки, «оплывание» хромосом; эффект «размазывания»; а также возникновение коротких хромосомных aberrаций и полиплоидии (табл. 3).

Влияние физических факторов среды на структуру и функциональную активность ПХ

Влияние температурного фактора. ПХ наименьшей компактности обнаружены у личинок хирономид зимой и ранней весной при низких температурах [25, 41]. При низкой температуре для *Chironomus* в условиях севера была отмечена эктопическая конъюгация ПХ – центромерные районы их объединялись, образуя хромоцентр, или же хромосомы соединялись друг с другом теломерными районами [51, 53]. Резкое уменьшение числа и размеров пуфов, размеров КБ, уменьшение числа дисков выявлено у *Camptochironomus tentans* и *Ch. plumosus*, находящихся в состоянии диапаузы [25, 41, 121, 125]. Искусственное воздействие на личинок хирономид низкими температурами также прекращало работу КБ, создавало картину хромосом, обычно наблюдаемую у молодых куколок, когда ингибирован весь пуффинг, а свою активность сохраняли пуфы, характерные для всего цикла развития [47].

При повышении температуры воды в пределах нормы у личинок *Ch. plumosus* наблюдалось увеличение числа особей с более компактными ПХ [25, 41]. ПХ наибольшей компактности обнаружены в конце лета и ранней осенью [26, 40, 42, 43]. Укорочение длины и плохая структурированность ПХ отмечена у хирономид, собранных летом даже в водоемах Полярного Урала, Ямала, Исландии, Гренландии, арктической Аляски, Финляндии [3, 4, 103, 139]. Для ПХ северных видов *Chironomus* и *Camptochironomus* характерно сближение дисков, вследствие чего ПХ сильно укорачивались и приобретали крайнюю степень компактности [103]. Значительное укорочение ПХ, конкнсация хроматина и появление пуфов *de novo* описано у личинок хирономид из Ивановского водохранилища у Конаковской ГРЭС и из водоема-охладителя Балаковской АЭС при тепловом загрязнении водоема [10, 14, 69, 70].

Сезонные изменения дисков обусловлены изменением степени спирализации ПХ и слиянием групп дисков в плотные, интенсивно окрашивающиеся блоки осенью и разделением их зимой. Диски, сливаясь, образовывали блоки конденсированного хроматина и хромосомы укорачивались в два-три раза. Конденсация хромосомного материала сопровождалась инактивацией синтеза РНК [36]. Локальная конденсация хромосом связана с транскрипцией, поэтому изменение компактности ПХ можно рассматривать как механизм, обеспечивающий гомеостаз клетки при изменении условий обитания личинок [41].

Полученные данные по воздействию на геном Chironomidae температурного шока [31] свидетельствуют в пользу универсальности явления индукции генетической активности на изменение температуры и его адаптивном значении, по крайней мере, для двукрылых насекомых. При стрессовом воздействии перепада температур структурные изменения возникали на всех уровнях упаковки ДНП. Нарушалась упаковка «ленты» в цилиндрическую хромосому: ПХ переходила из цилиндрического состояния в состояние «меандров» или плоской ленты. При воздействии температуры до 36°C отмечены индукция пuffs *de novo*, увеличение ЯО и КБ₁², появлялась сегментация в этих локусах, а также грануляция дисков, особенно выраженная в центромерных районах и увеличение междисковых участков ПХ. Такие изменения ПХ были обратимы в пределах 1–3 ч при температуре содержания личинок 18°C. Воздействие температуры свыше 36°C приводило к необратимым последствиям: резкой индукции дисковой грануляции, увеличению междисков и раскручиванию ПХ, а также индукции экспрессии генов белков теплового шока [31].

Влияние фактора высоты над уровнем моря Влияние высоты над уровнем моря (свыше 2000 м), в отношении гидробионных личинок гетеротопных двукрылых насекомых, скорее всего, сводится к воздействию на них преимущественно таких факторов, как резкие суточные колебания температуры, пониженное содержание кислорода и ультрафиолетовое излучение, характерные для таких высот. Так, хирономидам, обитающим в условиях вечной мерзлоты с пониженной температурой, свойственно повышенное количество прицентромерного ГХ [51]. Влияние низкой температуры на структуру хромосом северных *Chironomus* выражено в разрывах хромосом, образованию транслокаций, появлению множественных В-хромосом, состоящих из ГХ [52, 72, 108]. Нами у личинок *Chironomus* горных и высокогорных популяций отмечена фиксация в кариотипе тех гомозиготных хромосомных последовательностей, которые редко встречались у личинок этих видов из равнинных популяций даже в гетерозиготном состоянии [44, 80].

Влияние фактора глубины. Укороченными с высокой степенью конденсации ПХ обладали личинки *Ch. plumosus* и *Stictochironomus pictulus* из озера Иссык-Куль, пойманные на глубинах до 61 м [3]. Обитание в глубоководном озере с температурной стратификацией, по-видимому, вызывало приостановку развития (до одной генерации в два года у *Ch. plumosus*) и изменение метаболизма, что, вероятно, взаимосвязано с конденсацией ПХ.

Механические повреждения клеток. Существуют данные о возникновении крупных перестроек ФА генома в результате повреждения клеточной оболочки в ходе изоляции желез и отдельных клеток [110].

Электромагнитное излучение КВЧ. На *Ch. plumosus* под действием электромагнитного излучения КВЧ [17] были установлены следующие морфологические изменения ПХ. Отмечалось стимулирующее влияние на функционально активные и предтеломерные участки. Наиболее выраженный биоэффект наблюдался при частоте f_c 40.25 ГГц, что проявлялось в изменении компактности ПХ и индукции пuffs *de novo*. На основе разной активации генома у разных особей одной экспериментальной группы было предположено наличие индивидуальной чувствительности к КВЧ-излучению.

Радиоактивное влияние. Как известно [20, 55, 62, 111], действие радиации оказывает наиболее сильное повреждающее воздействие на молекулы ДНК, вызывая наиболее серьезные изменения в генетическом аппарате клетки. Анализ ФА ПХ под действием факторов, обладающих уже доказанным повреждающим воздействием на ядерный геном эукариот, позволит выделить именно те параметры, на которые следует обращать внимание в первую очередь. В кариотипе хирономид из популяций, подвергшихся радиационному воздействию [3, 5-7, 30, 116], были установлены следующие морфологические изменения ПХ: разрыхленность теломерных районов хромосом, асинхронизм мозаичного характера гомологов хромосомы IV (вплоть до полного их расхождения); кроме того, несколько личинок были полиплоидами или обладали характерными микроинверсиями даже в консервативных хромосомных плечах.

В результате наиболее значимыми реакциями ядерного генома, помимо увеличения ploidy (геномная мутация) и микроинверсий (хромосомные aberrации), по-видимому, являются такие изменения ФА ПХ, как конденсация и, соответственно, укорочение хромосом, активация предтеломерных участков, в которых обычно локализованы гены белков теплового шока, и асинхронизм мозаичного характера гомологов хромосом, в основе которого также могут лежать мелкие перестройки хромосом, возникшие в результате повреждения молекулы ДНК.

Влияние солёности водоема. При увеличении солёности ПХ *Chironomus valkanovi* укорачивались, приобретая рыхлую структуру со сближенными дисками [2, 127, 128]. ПХ хирономид солоновато-водного комплекса из Каспийского моря и гипергалинных водоемов – *Chironomus (Halochironomus) sp.*, *Ch. valkanovi*, *Ch. salinarius*, *Ch. anchialicus*, *Baeotendipes noctivaga*, *V. sp.* и др. [68, 129, 130] – в разные сезоны года короткие, с меандрической структурой, вакуолизированные и с распуфленными дисками, что приводило к потере их дискового строения. Для *Chironomus behningi*, обитающей в солоноватых водоемах, также характерно повышенное содержание ГХ добавочной В-хромосомы [9].

Изменение функциональной активности ПХ под действием природных антибиотиков, ксенобиотиков и других химических факторов

Гормональное воздействие. Длительное культивирование слюнных желез в брюшке имаго приводит к резкой перестройке метаболизма клеток, в результате чего также происходит изменение структуры дисков ПХ [37]. Наблюдаются эффекты, сходные с инфекционным воздействием.

Действие природных антибиотиков, лекарственных препаратов и других химических факторов. На *Ch. riparius* под действием ряда фармацевтических препаратов [11, 73] были установлены общие закономерности – низкие концентрации веществ приводили к активации районов ПХ, а более высокие – к их ингибированию и сблоченности дисков. Такое изменение ФА ПХ, как укорочение за счет слияния соседних дисков, грануляция и сблоченность проявились при воздействии всеми исследованными веществами, что, по-видимому, можно считать общим механизмом ответной реакции интерфазных хромосом эукариот на подобное воздействие.

Действие шести ксенобиотиков (апромицина, тобрамицина, синтанола, 3,5 ксиленола, алкамона, Na-полистерол – сульфатсернистого). Анализируя цитогенетические эффекты шести исследованных нами токсикантов на ПХ *Chironomus riparius* [73] нами были выявлены следующие закономерности: одни и те же проявления состояния ФА ПХ могут быть вызваны разными токсикантами, что свидетельствует о неспецифической реакции генома в целом; специфическая реакция ПХ может быть связана как с появлением пуфов *de novo*, так и с определенным спектром показателей состояния генетической активности хромосом при разных концентрациях и экспозициях того или иного токсиканта; наибольшее число проявлений состояния генетической активности ПХ выявлено у тобрамицина, наименьшее у Na-полистерола – сульфатсернистого; такие ксенобиотики, как алкамон, 3,5 ксиленол, апромицин и синтанол вызывают заметное изменение активности хромосом в первые сутки воздействия; другие ксенобиотики, как Na-полистерол – сульфатсернистый и тобрамицин более резкое изменение ФА ПХ вызывают в последующие 4-6 суток непрерывного воздействия. Снижение активности ЯО, КБ₃, пуфов отмечено при воздействии на ПХ 4 ксенобиотиков. Активация КБ₁ хромосомы IV и активация теломерных районов хромосом отмечены только при воздействии тобрамицина. В настоящее время показано [48], что КБ, в которые входят тканеспецифические гены, секретируют высокомолекулярную РНК, которая в составе РНП-гранул попадает в цитоплазму и служит матрицей для синтеза секреторных белков. Активность КБ в клетках слюнных желез контролируется несколькими регуляторными системами. С одной стороны, это автономный механизм, функционирующий по принципу обратной связи, в зависимости от степени наполнения протоков слюнных желез секретом, с другой – работа данного механизма зависит от стадии развития личинок [47].

Такие изменения ФА ПХ, как их укорочение за счет слияния соседних дисков, грануляция и сблоченность проявились при воздействии всех ксенобиотиков. Укорочение ПХ, по-видимому, является общим механизмом ответной реакции интерфазных хромосом на воздействие окружающей среды. Увеличение активности ЯО, КБ₃, пуфов было вызвано четырьмя из шести изученных ксенобиотиков. Усиление активности ЯО может быть связано с повышением устойчивости клетки к внешним воздействиям и рассматриваться как адаптивная реакция, тогда как снижение ФА этого локуса под влиянием неблагоприятных факторов может внести свои коррективы в гомеостаз популяции [45].

При стрессе очень быстро изменяется экспрессия генов, что приводит к образованию стрессовых белков. Биохимические функции стрессовых белков неясны, но с ними связывают становление устойчивости клетки к стрессирующему фактору. Индукция активного района, однако, еще не означает синтеза РНК в нем, т.е. деконденсация хроматина и синтез РНК являются, хотя и взаимосвязанными, но самостоятельными процессами. Так, при изучении эффектов действия актиномицина D на транскрипцию в ПХ [19] было обнаружено неожиданное свойство сохранения или даже индукции пуфов при полном ингибировании синтеза ДНК высокими дозами антибиотика (10–25 мкг/мл). Синтез стрессовых белков сопряжен с изменениями степени конденсированности ПХ [31]. Возможно морфологическим свидетельством экспрессии генов, отвечающих за синтез подобного рода белков, является образование пуфов *de novo* в ПХ, распуфливание предтеломерных районов под воздействием ряда ксенобиотиков.

Индукция пуфов *de novo* была вызвана двумя ксенобиотиками – тобрамицином и апромицином. Известно, что при стрессе очень быстро изменяется экспрессия генов, приводя к образованию стрессовых белков. Биохимические функции стрессовых белков неясны, но с ними связывают становление устойчивости клетки к стрессирующему фактору. Индукция активного района, однако, еще не означает синтеза РНК в нем, т.е. деконденсация хроматина и синтез РНК являются, хотя и взаимосвязанными, но самостоятельными процессами. Так при изучении эффектов действия актиномицина D на транскрипцию в ПХ [19] было обнаружено неожиданное его свойство сохранять или даже индуцировать пуфы при полном ингибировании синтеза ДНК высокими дозами антибиотика (10–25 мкг/мл). Но синтез стрессовых белков всегда сопряжен с изменениями степени конденсированности ПХ, поэтому возможно, что образование пуфов *de novo* в гигантских хромосомах, распуфливание предтеломерных районов под воздействием тобрамицина, апромицина и является морфологическим свидетельством экспрессии генов, отвечающих за синтез подобного рода белков.

Влияние атропина и пилокарпина. Известно [93], что у личинок хирономид активен фермент – холинэстераза; благодаря холинергической нейромедиации ПХ клеток слюнных желез, как секреторного органа, являются наиболее чувствительными к воздействию таких препаратов, как атропин и пилокарпин. Под действием пилокарпина секрет из слюнных желез личинок *Ch. riparius* и *Camptochironomus tentans* полностью выводился [113]; во время же восстановления секреции увеличивалась ФА пуфов и колец Бальбиани (КБ) хромосомы IV [19]. Введение атропина в организм личинок, наоборот, сопровождалось уменьшением секреции. Неодинаковая реакция активных районов и компактности ПХ *Ch. plumosus* [94, 101, 102] на воздействие атропина связана с их различной ролью в поддержании гомеостаза, как клетки, так и организма в целом. Ответная реакция участков «специфических функций» на действие атропина неоднозначна, изменения ФА КБ_B, КБ_{1G} и КБ_{2G} несогласованы между собой, что свидетельствует о разбалансировке секреторной функции желез, особенно в период между острым и подострым воздействием, когда происходит «настройка» внутриклеточных репаративных механизмов. ФА ЯО_G более чувствительна к изменению среды по сравнению с компактностью. При длительном воздействии репрессия работы КБ_B, КБ_{1G} и КБ_{2G} сопровождалась снижением секреции слюнных желез, что согласуется с действием атропина на слюнную железу. Атропин вызывал появление пуфов *de novo*, не отмеченных в контроле и возникающих произвольно у единичных особей. Изменения ФА по индексу видоспецифичного пуфа плеча в целом не коррелируют с работой других активных участков ПХ.

При воздействии пилокарпина реакция ПХ *Ch. plumosus* [94, 101, 102] по индексу компактности неадекватно отражает изменения ТА. Угнетение ФА ЯО при действии высоких концентраций препарата в период подострого воздействия служит критерием подострого токсического действия пилокарпина. Отсутствует четкая корреляция в работе КБ_B и КБ_G между собой. Пилокарпин изменяет дифференциальную генную активность, индуцируя появление пуфов *de novo*, не отмеченных в контроле. При всех исследованных концентрациях и экспозициях пуфинговая активность под действием пилокарпина возникает у единичных особей и изменяется произвольно.

Изменение функциональной активности ПХ под действием биологических и генетических факторов

Инфекция микроорганизмами сопровождалась резкой перестройкой метаболизма клеток слюнных желез Chironomidae, в результате чего меняется структура дисков. Сливаясь, диски формируют блоки конденсированного хроматина, вследствие этого ПХ укорачивались в 2–3 раза; конденсация ПХ сопровождается инактивацией синтеза РНК [37].

Влияние генетического фактора – инбридинга. Как известно [22], при инбридинге родители, являясь родственниками, имеют много одинаковых аллелей, в результате чего гомозиготность увеличивается с каждым поколением. Инбридинг приводит к повышению постоянства фенотипических признаков в потомстве и генетически сходных или идентичных особей (инбредные линии). При близкородственном скрещивании может возникать депрессия: уменьшение размеров животных, возникновение аномалий и уродств, что объясняется гомозиготностью по вредным рецессивным аллелям. На ПХ [57, 58] инбридинг приводил к следующим изменениям – увеличению активности работы уже имеющихся пухов; депрессии имеющихся в кариотипе пухов; снижению ФА ЯО; появлению пухов *de novo*.

Анализ цитогенетических и генетических эффектов

Анализируя около 40 приведенных в таблице 3 фактов воздействия на ПХ, можно отметить следующее. Наиболее часто повторяющимися цитогенетическими эффектами являются: появление пухов *de novo* – 45%, снижение ФА ЯО – 32, конденсация и укорочение хромосом – 23, увеличение активности КБ –19, увеличение активности пухов –19, депрессия имеющихся в кариотипе пухов –13. Наиболее редкими показателями изменения ФА ПХ следует считать увеличение объема ядрышка, деконденсация хромосом, активация предтеломерных участков и образование дополнительных ядрышек. Такая ответная реакция генома, как появление пухов *de novo*, специфична. Она связана с включением в работу ряда молчащих генов и синтезом белков, необходимых организму, по-видимому, для поддержания гомеостаза в критических ситуациях. Образование пухов *de novo* в половине проанализированных фактов воздействия отражает объективное повышение ФА генома в целом.

Анализ работы ЯО обнаружил наиболее частое снижение его активности под действием ксенобиотиков (32%). Конденсация и укорочение хромосом, как ответная реакция на воздействие, проявилась чаще (23%), чем деконденсация ПХ. Анализ изменения структуры и ФА ПХ под влиянием разных ксенобиотиков и других факторов среды, на первый взгляд, может показать неспецифическую реакцию генома, за исключением образования пухов *de novo*. Однако анализ спектра значений показателей ФА ПХ внутри разных групп исследованных веществ позволил выявить сочетания цитогенетических эффектов. Такие сочетания могут свидетельствовать не только о единстве механизмов, вызвавших цитогенетические эффекты, но и определить специфичность воздействия на геном тех или иных факторов.

Как было показано нами (табл. 3), наиболее часто встречаются такие сочетания, как появление пухов *de novo* на фоне увеличения активности уже имеющихся пухов, – 19%, появление пухов *de novo* на фоне снижения ФА ЯО – 13, а также снижение ФА ЯО на фоне общей конденсации хромосом и их укорочении – 1. Анализируя выявленные сочетания цитогенетических эффектов, можно полагать, что механизмы активации уже имеющихся пухов в геноме вида с появлением пухов *de novo* функционально связаны между собой. Функциональную связанность можно отметить и в отношении снижения ФА ЯО и конденсации хромосом.

Отсутствие взаимосвязи показывают такие эффекты, как активация ранее молчащих генов (появление пухов *de novo*) и активация работы ЯО и КБ, а также общая конденсация – деконденсация ПХ и ФА ЯО. Так, увеличение ФА КБ в четырех из шести фактов проявления отмечено отдельно от других эффектов и только в двух случаях – на фоне снижения активности работы ЯО. Установлено (Кикнадзе, 1985), что КБ, в которые входят тканеспецифические гены, секреторируют высокомолекулярную РНК, которая в составе РНП-гранул попадает в цитоплазму и служит матрицей для синтеза секреторных белков. ФА КБ в клетках слюнных желез контролируется несколькими регуляторными системами. С одной стороны, такой регуляторный механизм – автономный, функционирующий по принципу обратной связи, в зависимости от степени наполнения протоков слюнных желез секретом, с другой, – работа данного механизма зависит от стадии развития личинок [47].

При детальном исследовании атропина и пилокарпина на ФА ПХ *Ch. plumosus* [74, 94, 101, 102] было установлено, что наиболее чувствительны к действию лекарственных препаратов индекс компактности ПХ и индексы ФА ЯО и КБ₁ хромосомы IV. Выявлено, что значения показателя «общих функций» (индекса ФА ЯО) меняются адекватно воздействию холинотропных препаратов *in vivo* в отличие от показателей «специфических функций» (индексов ФА КБ и видоспецифичного пуха), характер изменений которых несогласован. Установлен определенный баланс между активно работающими и неактивными КБ и пухами *de novo*, что характеризует работу генома, как сбалансированную систему с компенсаторными механизмами по принципу обратной связи. Определен период наиболее значительного воздействия лекарственных препаратов *in vivo* на генетический аппарат, во время которого происходит нарушение баланса в работе активных участков, - период острого воздействия (до 24 ч.). Выявлено, что цитогенетические эффекты зависят от концентрации действующего препарата *in vivo*: при возрастании концентрации атропина ФА хромосом снижается, а при пилокарпине – повышается. Исключением является угнетение ФА ЯО в подострый период действия пилокарпина (48-72 ч.), что свидетельствует о его токсичности. На субклеточном уровне токсичность препарата проявляется также в увеличении ФА ЯО в период острого воздействия и длительного восстановления активности участков «специфических функций» до состояния контроля. Обнаружено, что с увеличением размера тела личинок отмечено повышение ФА ЯО и пуха при действии атропина, и ФА КБ_в и КБ₁ при действии пилокарпина.

Установлено, что при комбинированном влиянии холинотропных препаратов, воздействуя на личинку сначала невысокой концентрацией (1/15 LC₅₀) м-холиноблокатора – атропина в течение 24 ч., затем – м-холиномиметика – пилокарпина (1/15 LC₅₀) наибольший стимулирующий эффект большинства ФА участков ПХ наблюдался только через 48 часов. В смеси препаратов при всех экспозициях ФА большинства участков ПХ была угнетена и деблокада пилокарпином не происходила. При наиболее токсичной концентрации пилокарпина (1/5 LC₅₀), приводящей к образованию максимального количества пухов *de novo*, все изменения ФА обратимы, что подтверждает модификационный характер изменчивости морфологии ПХ. Выявлена прямая зависимость между изменениями ФА участков «специфических функций» ПХ и долей гетерозиготных инверсий в кариотипе - при действии атропина с увеличением доли гетерозиготных инверсий в кариотипе повышается ФА двух КБ (КБ_в и КБ_{1G}), а при действии пилокарпина - всех трех КБ, показывая устранение разбалансировки в работе активных участков при действии препарата. Присутствие гетерозиготных инверсий в кариотипе показывает преимущество гетерозиготных особей, подтверждая адаптивную роль таких хромосомных перестроек. Для оптимизации метода цитогенетической оценки лекарственных препаратов предлагается использовать комплекс морфометрических показателей ФА, как участков «общих», так и «специфических» функций. Ведущим показателем служит ФА ЯО, работающего наиболее стабильно, в 97–99% клеток, и являющегося одним из показателей адаптации при поддержании клеточного гомеостаза.

Как видно (табл.3) к факторам, способным изменить ФА ПХ и привести к изменению функции участков генома клетки, относятся как химические, физические, так и генетические, биологические, т.е. подавляющее большинство факторов окружающей среды, которым эукариотические организмы подвергаются каждодневно. Перечисленные морфо-функциональные особенности ПХ, возникающие под действием таких факторов, наряду с более крупными перестройками – геномными мутациями, хромосомными aberrациями и появлением в кариотипе добавочных хромосом, по-видимому, представляют собой устойчивые адаптации на клеточном уровне хирономид и эукариотических организмов в целом. Специфичность реакции генома на факторы среды можно установить на основе анализа спектра показателей ФА ПХ, что отражает наличие в геноме тонких механизмов связи функциональных участков между собой. Исследование по установлению корреляций в работе разных участков ядерного генома возможно только на основе комплексного подхода с привлечением биохимических и молекулярно-генетических методов анализа генной активности и мутаций, возникающих на разных уровнях организации наследственного материала – геном, хромосомном и геномном.

К наиболее значимым морфологическим изменениям ФА ПХ, которым следует уделять особое внимание в связи с возможным последующим патологическим состоянием при исследовании интерфазных хромосом соматических эукариотических клеток, подвергшихся определенному воздействию, относится компактизацию хроматина, активацию ЯО, активацию предтеломерных участков хромосом, а также возникновению микроaberrаций, морфологически проявляющихся асинописом гомологов.

Литература

1. Агапова О. А., Кикнадзе И. И. Пуффинг и специфическая функция слюнных желез *Chironomus thummi*. III. Ультраструктура клеток при личиночной линьке // Цитология. — 1979. — Т. 21, No 5. — С. 508–513.
2. Балушкина Е. В., Петрова Н.А. Функционирование популяций хирономид в гипергалинных озерах Крыма // Тр. ин-та Зоол. ин-т. —Л.: Наука, Т. 205. — 1989. — С. 129–138.
3. Белянина С.И. Кариотипический анализ хирономид (Chironomidae, Diptera) фауны СССР: дис.... докт. биол. наук. — М. — 1983. 418 с.
4. Белянина С.И. Современное состояние кариофондов хирономид в водоемах СССР // Эволюция, видообразование и систематика хирономид. Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та. 1986. С. 45–49.
5. Белянина С. И. Сравнительный хромосомный анализ популяций фитофильной хирономиды *Glyptotendipes glaucus* (Mg.) затронутых черныбыльским выбросом // Генетика. — 2014а. — Т. 50, №9. — С. 1025-1032.
6. Белянина С.И. Современное состояние кариофондов хирономид (Chironomidae, Diptera) в водоемах Брянской области // Радиобиология: антропогенные излучения: Матер. междунар. науч. конференции Гомель, 2014б. — С. 12-14.
7. Белянина С.И. Состояние хромосом и кариофондов *Chironomus plumosus* (L.) (Chironomidae, Diptera) на затронутых Чернобыльским выбросом территориях // Экология и защита окружающей среды: Сборник Междунар. научно-практ. конференции. — 2014 в. — С. 70-72.
8. Белянина С.И., Кузьмина К.А., Сигарева Л.Е. Гигантские хромосомы хирономид как модель для изучения генетических эффектов пестицидов на водные организмы // Гигиенические аспекты охраны окружающей среды: Научно-тематический сб. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, — 1979. — С. 80-83.
9. Белянина С.И., Колосова Т.А. Кариотип *Chironomus behningi* из бассейна Аральского моря // Цитология.-1979.- Т. 29. №9.- С. 1103–1106.
10. Белянина С.И., Мосияш С.А. Кариофонд природной популяции *Chironomus plumosus* из Ивановского водохранилища в районе Конаковской ГРЭС // Новые данные по кариосистематике двукрылых насекомых. — Л.: ЗИН АН СССР. - 1980. - С. 12–15.
11. Белянина С.И., Гаврикова В.В., Логинова Н.В. (Полуконова). Влияние ряда ксенобиотиков на генетическую активность и структуру гигантских хромосом хирономид // Экология и здоровье: Тез. докл. науч-практ. конф. Саратов: СГМУ. 1993. — С. 52–53.
12. Белянина С.И., Логинова Н.В. (Полуконова), Сигарева Л.Е. Морфологическая характеристика вида *Chironomus entis* (Chironomidae, Diptera) и его кариофонд из разных географических зон // Зоол. журн. — 1992. — Т. 71, №8. - С. 32–38.
13. Белянина С.И., Чеснокова Н.П., Колбенин А.О., Невважай Т.А. Влияние ботулинического токсина на генетическую активность гигантских хромосом. // Бактериально-вирусные инфекции. Ч. 1. Саратов: СГМУ, 1993.— С. 90–94.
14. Белянина С.И., Воронин М.Ю., Белоногова Ю.В. Влияние искусственного повышения температуры в водоеме-охладителе Балаковской АЭС на структурно-функциональное состояние хромосом хирономид (Chironomidae, Diptera) // В кн.: Биоразнообразие и устойчивость живых систем. Матер. XIII Междунар. научно-практ. экологической конференции. (г. Белгород, 6-11 октября 2014 г.). —2014. —С. 119-120.
15. Бецкий О.В., Кислов В.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы. — М.: Сайнс пресс. — 2004. — 271 с.
16. Благой Ю.П. Взаимодействие ДНК с биологически активными веществами (ионами металлов, красителями, лекарствами) // Соросовский Образовательный Журнал. — 1998. — Т. 10. — С. 18-24.
17. Бриль Г.Е., Апина О.Р., Белянина С.И., Панина Н.П. Влияние низкоинтенсивного КВЧ - излучения на генетическую активность политенных хромосом *Chironomus plumosus*. // Физическая медицина. — 1993. — Т. 3, №1–2. — С. 71.
18. Бухтеева Н.М. Реакция ядерного аппарата клеток слюнных желез личинок 4-го возраста и предкуколок *Camptochironomus tentans* на воздействие глинозема // Морфология и морфогенез тканей и органов мезэнхимного происхождения. Иркутск: изд-во Иркутск. ун-та. 1975. С. 7–9.
19. Валеева Ф.С. Действие высоких доз актиномицина на структуру, пуффинг и транскрипцию политенных хромосом слюнных желез *Chironomus thummi* // Цитология. — 1979. —Т. 21, № 12. — С. 1411-1418.
20. Василенко О. И. Радиационная экология. - Татарстан: Изд-во «Медицина». 2004. — 215 с.
21. Величко А. К. Влияние теплового шока на репликацию ДНК, стабильность генома и структуру хроматина: Автореф. дис. канд. биол. наук. — М., 2012. — 28 с.
22. Гиляров М. С. Биологический энциклопедический словарь. — М.: Сов. Энциклопедия, 1986.
23. Голосова А.В., Пак И.В., Кузнецова Т.Ю. Генотоксические эффекты пестицидов: дельтаметрина (дециса) и метсульфуронметила (магнума) // Вестник экологии, лесоведения и ландшафтоведения. Тюмень: ИПОС СО РАН. — 2009. Вып. 10. — С. 101-108.
24. Дегтярева М.М., Карамышева Т.В., Саблина О.В., Рубцов Н.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика сложных хромосомных перестроек при остром миелоидном лейкозе. // Клиническая онкология и гематология. — 2000. — № 2. — С. 22-25.
25. Демин С.Ю. Изменчивость степени конденсированности политенных хромосом в клетках разных органов личинок *Chironomus plumosus* из природы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1989. — 25 с.
26. Демин С.Ю., Ильинская Н.Б. Изменение компактности политенных хромосом из разных органов личинок мотыля *Chironomus plumosus* // Цитология. — 1988. — Т. 30, №4. — С. 407– 415.
27. Дроздовская Л.Н. Влияние бора на развитие пухов в политенных хромосомах слюнных желез *Drosophila melanogaster* на стадии ранней предкуколки // Генетика. — 1974. — Т. 10, №5. — С. 57–64.
28. Дроздовская Л.Н., Рапопорт И.А., Бекназарьянц М.М., Вишнякова Н.М. Влияние 5-фторурацила на спектр пухов политенных хромосом слюнных желез *Drosophila melanogaster*. //Эффективность химических мутагенов в селекции. М.: Наука. — 1976. — С. 73–85.

29. Дроздовская Л.Н., Бекназерьянц М.М., Рапопорт И.А. Химический мутагенез и создание сортов интенсивного типа. – М.: Наука, 1977. – С. 212–219.
30. Дубинин Н.П., Шевченко В.А., Алексеенко А.А. и др. О генетических процессах в популяциях, подвергающихся хроническому воздействию ионизирующей радиации. // Успехи совр. генетики. – 1972. – №4. – С. 170–205.
31. Дубровский Э.Б., Козлова Т.Ю., Ржецкая М.А. Регуляция онтогенетической экспрессии генов теплового шока из пуфа 67В в слюнных железах *Drosophila melanogaster* // Онтогенез.-1990.–Т.21– №5.–С. 508–516.
32. Дурнова Н.А., Сигарева Л.Е., Оглезнева А.А. Пространственная организация полигенных хромосом в интерфазных ядрах периферических хирономид (Diptera, Chironomidae) // Труды Русского энтомологического общества. СПб., 2014. – Т. 85(2). – 27-39.
33. Жимулев И.Ф. Полигенные хромосомы: морфология и структура. Новосибирск. «Наука». – 1992. – 479 с.
34. Жимулев И.Ф. Гетерохроматин и эффект положения гена. Н.: ВО Наука. Сиб. изд. фирма. – 1993. – 491 с.
35. Жимулев И. Ф. Современные представления об организации и функционировании полигенных хромосом // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. – Т. 11. – С. 2-7.
36. Жимулев И.Ф., Беляева Е.С. К вопросу о структурно-функциональной организации полигенных хромосом // Генетика. – 1975. – Т. 11. – №2. – С. 175–181.
37. Жимулев И.Ф., Беляева Е.С. Изменение структуры полигенных хромосом дрозофилы при длительном культивировании слюнных желез личинок в брюшной полости взрослых мух // Цитология. – 1976. – Т. 18, № 1. – С. 5–11.
38. Жимулев И.Ф., Куличков В.А. Районы разрывов полигенных хромосом *Drosophilamelanogaster*: локализация и особенности репликации // Генетика. – 1977. – Т. 13. № 1. – С. 85–94.
39. Зайниев Г.А. Кольцо Бальбиани – симметрично организованный пуфф, «выплеснувшийся» из хромосомы // Структура и функции клеточного ядра. 9 Всем. Симп. Черноголовка, – 1987. – С. 56.
40. Ильинская Н.Б. Изменение полигенных хромосом в сезонном цикле развития *Chironomus plumosus* L. (Diptera, Chironomidae) и их значение для карисистематики // Экологические и морфологические основы систематики двукрылых насекомых. – Л.: изд-во ЛГУ, 1979. – С. 29–39.
41. Ильинская Н.Б. Морфологическая изменчивость полигенных хромосом личинок хирономид в естественных условиях обитания. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Л., 1989. 38 с.
42. Ильинская Н.Б., Максимова Ф.Л. Изменчивость полигенных хромосом слюнных желез личинок *Chironomus plumosus* в разные месяцы года // Цитология. – 1976. – Т. 18, – №6. – С. 747–751.
43. Ильинская Н.Б., Максимова Ф.Л. Изменение рисунка и числа дисков в полигенных хромосомах *Chironomus plumosus* в разные сезоны года // Цитология. – 1978. – Т. 20, – №3. – С. 291–296.
44. Кармоков М.Х., Хатухов А.М., Полуконова Н.В. Кариотипическая структура двух видов рода *Chironomus* (Chironomidae, Diptera) Центрального Кавказа // Труды Ставропольского отделения Русского энтомологического общества. Вып. 4: материалы Международной научно-практической конференции. – Ставрополь: АГРУС, – 2008. – С. 255-257.
45. Кикнадзе И.И. Анализ работы пуффов в ходе личиночного развития двукрылых на фоне экспериментальных воздействий // Клеточная дифференцировка и индукционные механизмы. М. Наука, 1965. – С. 78-82.
46. Кикнадзе И.И. Полигенные хромосомы как модель интерфазной хромосомы // Цитология. – 1971. – Т. 13. – N 6. – С. 716–732.
47. Кикнадзе И.И. Функциональная организация хромосом. – М., Л.: Наука, 1972. – 211 с.
48. Кикнадзе И.И. Молекулярно-цитологическая организация колец Бальбиани и генов, локализованных в них // Организация и экспрессия генов тканеспецифической функции у Diptera. – Новосибирск: Наука. – 1985. – С. 23–97.
49. Кикнадзе И.И., Беляева Е.С. Ядрышко, закономерности его форми-рования и генетическая роль // Генетика. – 1967. – Т. 7, N 8. – С. 149–161.
50. Кикнадзе И.И., Сириин М.Т., Филиппова М.А. и др. Изменение массы прицентромерного гетерохроматина – один из важных путей эволюции кариотипа у хирономид. // Цитология.–1991.–№2. – С. 90–98.
51. Кикнадзе И.И., Истомина А.Г., Гундерина Л.И. и др. Кариофонды хирономид криолитозоны Якутии: Триба Chironomini. Новосибирск: Наука, 1996. – 166 с.
52. Кикнадзе И.И., Андреева Е.Н., Истомина А.Г., Батлер М.Дж. Кариофонд голарктической хирономиды *Glyptotendipes barbipes* (Staeger). // Цитология. – 1998. – Т. 40. – №10. – С. 900–912.
53. Кикнадзе И.И., Истомина А.Г. Кариотипы и хромосомный полиморфизм сибирских видов хирономид (Diptera, Chironomidae) // Сиб. экол. журн. – 2000. – №4. – С. 445–460.
54. Куберская Е.Ф., Бухтеева Н.М. Некоторые реакции личинок хирономид на воздействие фенола различных концентраций // Пато- и саногенетические реакции на различных уровнях организма. – Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 1975. – С. 41–43.
55. Кузин А.М. Роль природного радиационного фона и вторичного биогеогенного излучения в явлении жизни. М.: Наука. – 2002 г. – 79 с.
56. Куринный А. И. К проблеме предупреждения генетических последствий применения пестицидов: реальность и необходимость // Цитология и генетика. – 1983. – № 7. – С. 16–21.
57. Лычев В.А. Изучение активности хромосом при глубоком инбридинге у дрозофилы // Цитология. – 1965. Т. 7. – №3. – С. 325–333.
58. Лычев В. А. Изучение величины и распределения пуффов *Drosophila melanogaster* в норме и при влиянии инбридинга и облучения: Дис. канд. биол. наук. Обнинск. 1968. 202 с.
59. Заседателев А.С, Гурский Г.В., Готтих Б. П. Аналоги актиномицина D с заместителями в положении 7 феноксазонавого хромофора. СМ. Никитин, С.Л. Гроховский, А.Л. Жузе, М.В. Михайлов // Биоорганическая химия. — 1981. — Т.7, № 4. – С. 542-551.
60. Петрова Н.А. Хромосомные перестройки трех видов хирономид из зоны Чернобыля (Diptera, Chironomidae) // Генетика. – 1991. – Т.27, №5. – С. 836–848.
61. Петрова Н.А., Максимова Ф.Л. Роль хромосомных перестроек в видообразовании хирономид // Генетика. – 1978. – Т. 14, №7. – С. 1201–1207.
62. Полуконова Н.В. Показатели хромосомного полиморфизма хирономид на антропогенно-трансформированных территориях // Новые технологии в защите биоразнообразия в водных экосистемах: Междунар. конфер.: Москва, 27-29 мая 2002 г.: Тезисы докл. М.: МАКС Пресс. – 2002. – С. 85.
63. Полуконова Н.В., Сокова А. В, Козлов М.С. Клеточные механизмы адаптации хирономид в условиях длительного воздействия низких температур // Окружающая среда и гигиена. Мат. науч.-практ. конфер. Саратов: Изд-во СГМУ. — 2002. — С. 78–80.
64. Полуконова Н.В., Филинкова Т.Н., Сокова А.В. Эколого-кариологический подход к исследованию популяций хирономид севера // Проблемы экологии и биоразнообразия. Тез. докл. межд. конф. мол. уч. Борок, ИБВВ. – 2002. – С. 69.
65. Полуконова Н.В., Белянина С.И. О возможности гибридогенеза в видообразовании комара-звонца *Chironomus usenicus* Loginova et Beljanina (Chironomidae, Diptera) // Генетика. – 2002. – Т. 38, №12. – С. 1635–1640. Polukonova N.V, Beljanina S.I. On the Possibility of Hybridogenesis in the Origin of Midge *Chironomus usenicus* Loginova et Beljanina (Chironomidae, Diptera) // General Genetics. – 2002. – 12. – S. 1385–1390.
66. Полуконова Н.В., Белянина С.И. Солончато-водные хирономиды (Diptera) Каспийского моря и его бассейна: особенности морфологии, филогенетические связи и эволюция // Эколого-биологические проблемы бассейна Каспийского моря: Мат. Всерос. науч. конф. Астрахань: Изд-во Астраханского гос. ун-та. – 2003. – С. 97.

67. Полуконова Н.В., Белянина С.И., Гурина О.В., Воронин М. Особенности структуры кариотипа *Lipiniella arenicola* Shilova из водоемов Саратовской области (Diptera, Chironomidae) // Новые данные по хирономидологии. Борок: ИБВВ РАН. — 2003а. — С. 1-9.
68. Полуконова Н.В., Воронин М.Ю., Ермохин М.В. Хромосомный полиморфизм личинок хирономид и возможности хромосомного мониторинга экосистемы водоема-охладителя Балаковской АЭС // Тезисы докладов международной и Молодежной конф., Россия, Тольятти, 15-19 сентября 2003 г. Тольятти: ИЭВВ РАН. — 2003б. — С. 226.
69. Полуконова Н.В., Белянина С.И., Михайлова П.В., Гольгина В.В. Сравнительный анализ кариотипов и кариофондов комаров-звонцов *Chironomus nuditaris* и *Ch. curabilis* (Chironomidae, Diptera) // Зоол. журн. — 2005. — Т. 84, №2. — С. 195–206.
70. Полуконова Н.В., Филинкова Т.Н. Морфология политенных хромосом и особенности инверсионного полиморфизма хирономин (Chironomidae, Diptera) севера России // Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье: Сб. науч. тр. Вып. 5. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, — 2006. — С. 18-21.
71. Полуконова Н.В., Белянина С.И. Цитогенетические эффекты ксенобиотиков у *Chironomus riparius* (Chironomidae, Diptera) // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 33-39.
72. Полуконова Н.В., Фёдорова И.А. Эколого-кариологическая оценка последствий действия экологических факторов на хирономид (Chironomidae, Diptera) // Поволжский экологический журн. — 2006. — № 2/3. — С.164-175.
73. Полуконова Н.В., Воронин М.Ю. Особенности хромосомного полиморфизма и транскрипционной активности политенных хромосом массовых видов хирономид водоема-охладителя Балаковской АЭС // Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье: Сб. науч. тр. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. — 2006. Вып. 5. — С. 67-69.
74. Полуконова Н.В., Белянина С.И., Фёдорова И.А. Методологические подходы к анализу генотоксичности // XXI Любимцевские чтения. Современные проблемы эволюции (сборник докладов). Ульяновск: Ульяновский гос. педуниверситет. — 2007а. — С. 180-186.
75. Полуконова Н.В., Дёмин А.Г., Катаева И.В., Фёдорова И.А. Анализ сообществ, популяций и генома хирономид (Diptera) в биомониторинге гидроэкосистем. // «Водные экосистемы, организмы, инновации – 9» Тез. 9-й конференции (сессии стендовых сообщений) М.: МГУ, 2007 б. — С. — 102.
76. Полуконова Н.В., Ермохин М.В., Воронин М.Ю. и др. Биологический мониторинг водных экосистем на основе анализа сообществ, популяций, кариотипа и мтДНК хирономид (Chironomidae, Diptera). // Известия Саратовского гос. университета. Новая серия. Т. 7. Серии Химия. Биология. Экология, 2007в. — С. 72-81.
77. Полуконова Н. В., Демина И. В., Демин А. Г., Кармоков М. Х., Федорова И. А. Возможности и перспективы использования комаров-звонцов (Chironomidae, Diptera) при комплексном подходе в биологическом мониторинге водных экосистем и токсикологических исследования // Материалы IV всероссийского симпозиума по амфибиотическим насекомым и X трихоптерологического симпозиума «Проблемы водной энтомологии России и сопредельных государств». СОГУ. — 2010. — С. 69-73.
78. Полуконова Н.В., Кармоков М.Х. Микроэволюционные изменения в популяциях *Chironomus nuditaris* Str. (Keyl, 1962) (Chironomidae, Diptera) Центрального Кавказа // Генетика. — 2013. — Т. 49. №2. — С. 1-7.
79. Полуконова Н.В., Курчатова М.Н., Дурнова Н.А. Применение нового тест-объекта личинок *Chironomus riparius* для оценки токсичности на примере экстракта *Gratiola officinalis* // Токсикологический вестник. — 2014. — С. 334-345.
80. Полякова А.Г. КВЧ- и лазеропунктура в комплексной медицинской реабилитации пациентов с патологией суставов и позвоночника: (клинико-эксперим. исслед.): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М, 2004. — 47 с.
81. Полякова А.Г. Механизмы влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокочастотного и терагерцевого диапазонов на процессы репаративной регенерации соединительной ткани // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 4. — С. 32-36.
82. Прокофьева-Бельговская А.А. Организация и функционирование хромосом // Вестник. АН СССР. — 1962. — № 12. — С. 60-62.
83. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматинные районы хромосом: строение и функции // Ж. общ. биол. — 1977. — Т. 38. — №5. — С. 735–741.
84. Розен В. Б. Основы эндокринологии. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд. МГУ: Медицина, 1994. — С. 40–93. — 384 с.
85. Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В. Системы идентификации гомологичных районов хромосом: сравнительная цитогенетика млекопитающих и хромосомные патологии человека. — Новосибирск. 1996. — 183 с.
86. Рубцов Н.Б., Карамышева Т.В. Цитогенетическая диагностика онкологических заболеваний. // Клиническая онкология и гематология. — 2000. — Т.2. — С.7-21.
87. Рубцов Н.Б., Карамышева Т.В., Матвеева В.Г., Саблина О.В. и др. Обратная *in situ* гибридизация ДНК-зондов аномальных хромосом в диагностике хромосомных патологий. // Генетика. — 2001. — Т. 37. — №10. — С. 1-8.
88. Сахарова М.Н., Рапопорт И.А. Пуфы, индуцированные роданидом и пуфовая модель определения поражаемых лекарствами ферментов // Докл. АН СССР. — 1971. — Т. 196.— №5. — С. 1217-1270.
89. Сигарева Л.Е. Изучение структурного гетерохроматина в дифференциально окрашенных политенных хромосомах хирономид. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — Саратов, 1985. 197 с.
90. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П. и др. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 12. — С. 29-33.
91. Соколова Н.Ю. (ред.) Мотыль *Chironomus plumosus* L. (Diptera, Chironomidae). Систематика, морфология, экология, продукция. — М, 1983. — 307 с.
92. Фёдорова И. А. Характер изменения функционально активных участков и компактности политенных хромосом *Chironomus* (Diptera) под влиянием холинотропных препаратов: Авторефэ дис. канд. биол. наук. — Астрахань, 2008. — 19 с.
93. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В. Оптимизация методов хромосомного мониторинга водных экосистем разного типа // Экологические проблемы урбанизированных территорий: материалы научн.-практ. конференции. Елец: ЕГУ им. И.А. Бунина, 2007а. — С. 151-155.
94. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В. Особенности цитогенетического анализа ткани слюнных желез личинок хирономид под воздействием холинотропных препаратов // Тез. Всероссийской научной конференции. Астрахань, 2007б. — С. 191.
95. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В. Цитогенетические эффекты политенных хромосом хирономид под влиянием холинотропных препаратов // Биология внутренних вод: —Тез. докл. XIII международной школы-конференции молодых учёных. Борок, — 2007 в. — С. 54.
96. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В. Реакция различных участков генома хирономид (Diptera) под действием атропина // Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье. Саратов. Изд-во Саратов. ун-та. — 2007 г. — Вып. 6. — С. 65-73.
97. Фёдорова И.А., Балалаева Е.Н., Журавлёв Ю.В., Бодякина Е.Л. Принципы оценки генетической активности политенных хромосом хирономид (Chironomidae, Diptera) // Ломоносов: Тез. докл. международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. М.; МГУ, 2007. — С. 25.
98. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В. Изменение транскрипционной активности политенных хромосом *Chironomus plumosus* (Diptera) под действием полупетальной концентрации атропина // Труды Ставропольского отделения Русского энтомологического общества. Вып. 4: материалы междунар. научно-практ. конфер: Ставропольский гос. аграрный университет. — Ставрополь: АРГУС. — 2008. — С. 269-273.
99. Федорова И.А., Полуконова Н.В., Петров Н.В. Цитогенетические эффекты холинотропных препаратов при комбинированном действии на личинок *Chironomus plumosus* (Diptera) *in vivo* // Цитология. — 2009а. — Т. 51, № 10. — С. 849-857.

100. Фёдорова И.А., Полуконова Н.В., Дворецкий К.Н., Богословская С.И. Функциональная активность политенных хромосом *Chironomus* (Diptera) под влиянием холинотропных препаратов атропина и пилокарпина. // Экологическая генетика. — 20096. — Т.7. — №3. — С. 44-52
101. Филинкова Т.Н. Хириноиды родов *Chironomus* Meigen и *Camptochironomus* Kieffer (Diptera, Chironomidae) Полярного Урала, Ямала и Приобской лесотундры (морфология и кариотипические особенности. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб, 1995. — 16 с.
102. Христолюбова Н.Б. Образование дополнительных ядрышек в клетках слюнных желез дрозофил под действием трипсина // Морфологические и химические изменения в процессе развития клетки. — Рига: Зинатне, 1968. — С.95–99.
103. Чунян Е.Н., Раваева М.Ю., Трибрат Н.С. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона: влияние на процессы микроциркуляции // Физика живого. — 2008. — Т.16. — № 1. — С. 82–90.
104. Шобанов Н.А. Кариофонд *Chironomus plumosus* (L.) (Diptera, Chironomidae). IV: Внутри- и межпопуляционный полиморфизм // Цитология. — 1994. — Т. 36, №11. — С. 1129–1145.
105. Шобанов Н.А. Эволюция рода *Chironomus* (Diptera, Chironomidae). 1. Предковая форма и основные направления филогенеза // Зоол. журн. — 2002а. — Т. 81. №4. — С. 463-468.
106. Шобанов Н.А. Эволюция рода *Chironomus* (Diptera, Chironomidae). 2. Филогенетическая модель // Зоол. журн. — 2002б. — Т. 81. — №6. — С. 711-718.
107. Шобанов Н.А., Зотов С.Д. Цитогенетические аспекты филогении рода *Chironomus* Meigen (Diptera, Chironomidae) // Энтотомол. обзор. — 2001. — Т. 53, №1. — С. 180–193.
108. Ямполь Г.П. Временное напряжение контакта политенных хромосом с ядерной оболочкой как отражение перестройки транскрипционной активности генома в результате стрессорных физиологических и экспериментальных воздействий // Тез. докл. Всесоюз. об-ва генетиков и селекционеров, — 1987. — С. 315.
109. Ярмоленко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш.шк. 2004. — 548 с.
110. Buck-Koehnert, B. A.; Defossez, P.-A. On how Mammalian Transcription Factors Recognize Methylated DNA. — Epigenetics, — 2013. — 8. — 131-137.
111. Beermann W. Riesenchromosomen // Protoplasmatologica. — 1962. — Vol. 6. — S. 1–161.
112. Berendes H.D. Synthetic activity of polytene chromosomes // Intern. Rev. Cytol. — 1973. — Vol. 35. — P. 61–116.
113. Bethany A., Pierre-Antoine. On how mammalian transcription factors recognize methylated DNA // Epigenetics. — 2013. — 8(2). — P. 131–137.
114. Blaylock B. G. Chromosomal polymorphisms in irradiated natural populations of *Chironomus* // Genetics. — 1966. — Vol. 53, №1. — P. 131–136.
115. Boyd J. B., Boyd S.F. Influence of BDU on the stability and function of polytene chromosomes // Chromosoma. — 1977. — Vol. 61, №1. — P. 75–94.
116. Foti James J., Devadoss Babho, Winkler Jonathan A., Collins James J., Walker Graham C. Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics // Science. 2012. V. 336. Pp. 315–319.
117. Gratzner H. G. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: a new reagent for detection of DNA replication // Science. — 1982. — Т. 218. — №. 4571. — С. 474-475.
118. Chakrabarti R., Schutt C.E. The enhancement of PCR amplification by low molecular-weight sulfones // Gene. — 2001. — Т. 274 (1-2). — 293–298.
119. Clever U. Genaktivitäten in den Riesenchromosomen von *Chironomus tentans* und Beziehungen zur Entwicklung. III Das Aktivitätsmuster in Phasen der Entwicklung — Sruhe // J. Insect. Physiol. — 1962. — №2. — P. 357–376.
120. Hägele K. DNS — Replication muster der Speicheldrüsenchromosomen von Chironomiden // Chromosoma. — 1970. — Vol. 31, №1. — P. 91–138.
121. Heyn H, Sayols S, Moutinho C., Esteller M. et al. Linkage of DNA Methylation Quantitative Trait Loci to Human Cancer Risk // Cell Reports. — 2014. — 7. P. 331–338.
122. Hodgson, D. A. Primary metabolism and its control in Streptomycetes. Adv. Microb. Physiol. — 2000. — 42. 4— 7-238.
123. Ineichen H. Photoperiodische Kontrolle der Entwicklung von *Chironomus tentans* und Entwicklungsspezifische Puff Veränderungen (in vivo und in vitro) // Rev. Suisse. Zool. — 1978. — Bd.85. — S. 87–89.
124. Keyl H.G. Chromosomenevolution bei *Chironomus* II. Chromosomenbauten und phylogenetische Beziehungen der Arten // Chromosoma. — 1962. — Vol. 13, №4. — S. 464-514.
125. Michailova P.V. Untersuchungen über den Chromosomen polymorphisms bei *Chironomus salinarius* Kieff., *Chironomus valkanovi* Michailova und *Chironomus anchiatius* Michailova (Diptera, Chironomidae) von der bulgarischen Schwarzmeerküste // Zool. Anz. Leipzig. — 1973. — Bd. 191. — S. 348–364.
126. Michailova P.V. Structural changes in the polytene chromosomes of *Chironomus valkanovi* Michailova, *Cricotopus silvestris* Staeg. and *Cricotopus varius* Fabr. (Diptera, Chironomidae) under the influence of various factors // Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci. — 1979. — Vol. 32. — S. 377–380.
127. Michailova P. The polytene chromosomes and their significance to the systematics and phylogeny of the family Chironomidae, Diptera // Acta Zool. Fenn. Suppl. — 1989. — 107 p.
128. Michailova P. V. Karyosystematics and morphology of *Chironomus salinarius* type larvae (Diptera, Chironomidae) from Finland // Cytobios. — 1992. — 71. — P.163-169.
129. Chromosome rearrangements, repetitive DNA clusters and transposable elements in *Chironomus riparius* Mg. (Diptera, Chironomidae) from anthropogenically polluted regions. P. Michailova, J. Ilkova, Sella et al. // Book of abstracts IV international conference on karyosystematics of the invertebrates. St. Petersburg: Nauka, 2006. — P. 38.
130. Mitelman F., Mertens F, Johansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia // Nature Genetics. Special issue. — 1997. — P.415-474.
131. Potter A.M., Watmore A. Cytogenetics in myeloid leukaemia // Human Cytogenetics: a practical approach. — 1992. — V.1.1. — P. 27-67.
132. Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer // Nature. — 1994. — V. 372. — P. 143-149.
133. Sass M., Heinz L. Hierarchy of fibrillar organization levels in the polytene interphase chromosomes of *Chironomus* // J. Cell Sci. — 1980. — Vol. 45. — P. 269–293.
134. Serfling E., Panitz R., Wobus U. Die experimentelle Beeinflussung des puffmusters von Riesenchromosomen. Puffinduktion durch Oxytetracyclin bei *Chironomus thummi thummi* // Chromosoma. — 1969. — 28. № 2. — 107–119.
135. Widmer RM, Lucchini R, Lezzi M, Meyer B, Sogo JM, Edström J-E, Koller T (1984) Chromatin structure of a hyperactive secretory protein gene (in Balbiani ring 2) of *Chironomus*. EMBO J 3:1635-1641.
136. Measurement of cell kinetics in human tumours in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. G. D. Wilson et al. // British journal of cancer. — 1988. — Т. 58. — №. 4. — С. 423.
137. Wulker W., Butler M.G. Karyosystematics and morphology of northern *Chironomus* (Diptera, Chironomidae): Freshwater species with larvae of the salinarius-type // Entomol. Scand. — 1983. — Vol. 14, №1. — P. 121–136.

Понукалин А.Н., Захарова Н.Б.

Роль «включения и выключения» ангиогенеза у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП)*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря**Введение**

Одним из основных свойств опухолевого роста при РМП является их способность к инвазии в окружающие ткани и метастазированию в отдаленные органы [1, 2]. Эти особенности, как показали исследования, выполненные И.Фолкманом (1995-1971гг.), имеют в своей основе активацию ангиогенеза [6,7,8,9,11]. Основной причиной усиления образования новых капилляров из ранее существующих путем пролиферации и миграции эндотелиальных клеток становится гипоксия опухолевой ткани [3,10]. Она через экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) и полипептидов ангиогенеза приводит к нарушению баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, развивается «включение ангиогенеза» с дальнейшим ремоделированием сосудистого русла и активацией лимфангиогенеза [3, 11]. Одновременно в тканях при гипоксии происходит усиление васкулогенеза [3]. Его активация вызывает формирование сети эндотелиальных клеток de novo из гематопозитических клеток или эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [4]. Не менее важным участником опухолевого ангиогенеза становятся тромбоциты. В альфа-гранулах их скелетов содержатся такие регуляторы ангиогенеза, как VEGF A, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), основной FGF (BFGF), инсулиноподобный ростовой фактор, ангиопоэтин 1, сфингозин-1-фосфат и матриксные металлопротеиназы [5].

Исследование ангиогенеза в тканях и биологических жидкостях при РМП в настоящее время рассматривается как показатель, коррелирующий с неблагоприятным прогнозом, агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и снижением выживаемости каждого конкретного больного. Данные исследования представляют собой основу для разработки малоинвазивного, простого, широко внедряемого в клиническую практику метода оценки степени изменения активности ангиогенеза у конкретного больного МИРМП, позволяющего оптимизировать тактику его оперативного и консервативного лечения, добиться увеличения срока его жизни.

Материалы и методы

Обследованы 116 человек, в числе которых 96 больных МИРМП до и до двух лет после оперативного вмешательства и 20 практически здоровых лиц. В этот период времени чаще отмечаются рецидивы заболевания и метастазирование. При гистологическом исследовании у всех больных диагностирован переходноклеточный рак.

Опухоли имели следующие градации: G1 – 33; G2 – 34; G3 – 29. У 81 пациента выполнена цистэктомия, у 12 – открытая резекция мочевого пузыря и у трех паллиативные операции. Все пациенты были разделены на пять групп: 1 группа - практически здоровые лица от 21 до 24 лет; 2 группа - до операции 59 больных МИРМП со стадией T2a-bN0M0; 3 группа - до операции 37 пациентов МИРМП со стадией T3b-T4 N0-1M0-1; 4 группа - после операции 15 пациентов со стадией T3b- T4 N0-1M0-1 с выявленными метастазами и рецидивами заболевания; 5 группа - после операции 18 пациентов со стадией T2a-bN0M0 с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование. До оперативного вмешательства исследование крови проведено у 59 больных МИРМП со стадией T2a-bN0M0 (группа 2), и у 37 пациентов МИРМП со стадией T3b-T4 N0-1M0-1 (группа 3). Повторное исследование биомаркеров проведено у 33 пациентов (4 и 5 группы) через 12-24 месяца после оперативного вмешательства.

У всех обследованных лиц одновременно получали из венозной крови сыворотку и плазму с помощью пробирок для забора крови «Vacuette» с разными двумя типами химических наполнителей. Для получения сыворотки использовались пробирки активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем; при выделении плазмы применяли пробирки K3ЭДТА. Для определения концентрации VEGF A в сыворотке и плазме крови использовали наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF – ИФА – БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест». В сыворотке крови определяемое содержание представляет собой его суммарное количество в тромбоцитах, эндотелиальных прогениторных клетках, также фракцию, экспрессируемую в кровотоке опухолевыми клетками. Считали, что в плазме содержится VEGF A, вырабатываемый эндотелиальными прогениторными клетками и опухолевыми клетками. Разница уровней VEGF A сыворотки и плазмы представляла собой фракцию VEGF, выделяемую тромбоцитами.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. В процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа, который включал в себя вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены на рис.1.

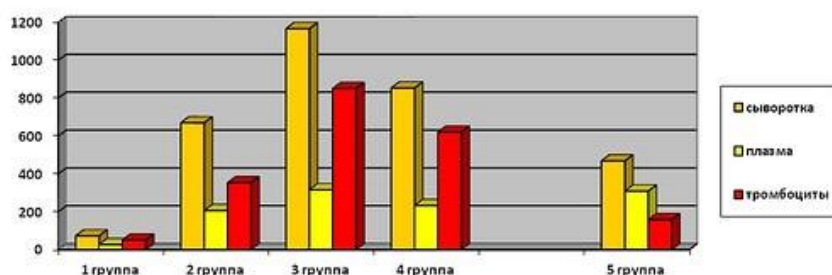


Рис. 1. Содержание VEGF(нг/мл) в сыворотке, плазме, тромбоцитах у больных МИРМП: до операции больные со стадией T2a-bNOMO и T3b-T4 N0-1M0-1(2 и 3-я группы) и после операции с выявленными метастазами и рецидивами заболевания (4-я группа) - «включение» опухолевого ангиогенеза - нарастание содержания VEGF в сыворотке и тромбоцитах; после операции пациенты с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование (5 группа) - «выключение» опухолевого ангиогенеза - снижение уровня VEGF в сыворотке и тромбоцитах и нарастание его уровня в плазме.

Установлено, что «включение» опухолевого ангиогенеза имело место до операции у больных МИРМП со стадией T2a-bNOMO (2-я группа), со стадией T3b-T4 N0-1M0-1(3-я группа) и после операции с выявленными метастазами и рецидивами заболевания (4-я группа). У больных данных групп выявлено наиболее значимое нарастание содержания VEGF A в сыворотке и тромбоцитах крови. «Выключение» опухолевого ангиогенеза в виде понижения содержания VEGF A в сыворотке и тромбоцитах крови при нарастании его уровня в плазме выявлено у пациентов МИРМП в послеоперационном периоде с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование (5-я группа) в сыворотке и тромбоцитах крови. Подъём уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови до операции и в послеоперационном периоде у больных МИРМП происходил одновременно с увеличением глубины инвазии опухоли при выходе ее за пределы органа, нарастание уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови можно считать одной из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухолевой ткани. Это происходило на фоне выброса в кровоток VEGF A из ЭПК (подъема его содержания в плазме), что, возможно, обеспечивало более высокий уровень процессов опухолевого ремоделирования сосудистого русла. Снижение уровня VEGF A в сыворотке, тромбоцитах в послеоперационном периоде у больных МИРМП с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование становилось одним из признаков снижения активности опухолевого роста.

Таким образом рост и прогрессирование РМП сопровождается выраженным увеличением содержания VEGF A в сыворотке и плазме, а также его расчетной фракции тромбоцитов. Данные изменения уровня VEGF A в крови является одной из характеристик «включения» ангиогенеза и сопровождаются у больных МИРМП клиническими проявлениями активации опухолевого роста, развития рецидива и процессов метастазирования.

Выводы

1. Исследование содержания VEGF A сыворотки, плазмы и тромбоцитов крови можно считать одним из лабораторных показателей «включения» и «выключения» ангиогенеза у больных МИРМП до и после оперативного вмешательства.
2. Подъём уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови до операции и в послеоперационном периоде у больных МИРМП коррелирует с глубиной инвазии опухоли, является одной из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухолевой ткани
3. Падение уровня VEGF A в сыворотке, тромбоцитах и подъём его в плазме крови в послеоперационном периоде у больных МИРМП сопровождается снижением активности клинических проявлений опухолевого роста.

Литература

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря. //Практическая онкология. – 2003. – Т.4. – №4. С. 191-195.
2. Мационис, Э. Я. . Ягубяц Ю. Т., Медведев В. Л. Молекулярная биология рака мочевого пузыря: дань моде или необходимость? // Практическая онкология. – 2004. - № 2. - С. 64-66.
3. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза / М. В. Мнихович, Д.Гершзон, М.Брикман и соавт. //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т.1. – № 3. – С.63-65.
4. Asahara T., Isner J.M. Endothelial progenitor cells for vascular regeneration. 2002, J. Hematother. Stem Cell Res., 11(2), p. 171-8.
5. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemi revascularization . 2005 / A. Brill, O. Dashevsky, J. Rivo et al //Cardiovasc Res. Jul 1;67(1):30-8.
6. Folkman J. Angiogenesis: therapeutic implications. 1971 //N. Engl. J. Med., v.285, pp.1182-1186.
7. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis .2002 //Semin. Oncol., 2002., V. 29. p. 15–18.
8. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? 2007, Journal of Pediatric Surgery - J PEDIAT SURG , vol. 42, no. 1, pp. 1-11.
9. Jeon S.H., Lee S.J., Chang S.G. Clinical significance of urinary vascular endothelial growth factor in patients with superficial bladder tumors. 2001, Oncology Rep., 8(6), p. 1265-7.
10. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaub J Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel therapies? 2010, J. Dermatol Sci, 58:171–176
11. Streeter E.H., Harris A.L. Angiogenesis in bladder cancer — prognostic marker and target for future therapy. 2002, Surgical Oncology, 11, p. 85-100.

Результаты применения эндоскопических методов лечения у больных рецидивным коралловидным нефролитиазом*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** коралловидный нефролитиаз**Введение**

Рецидивный коралловидный нефролитиаз представляет собой серьезную проблему современной урологии в связи с высокой заболеваемостью и распространенностью – до 35% среди всех форм мочекаменной болезни [1, 2, 7]; частым поражением трудоспособного населения – 68% случаев коралловидного нефролитиаза [3]; высокой склонностью к рецидиву – до 78% [1]. Рецидивный коралловидный нефролитиаз – медико-социальная проблема, так как до 7,3% пациентов, нуждающихся в проведении программного гемодиализа, составляют большие мочекаменной болезнью [3].

Коралловидный нефролитиаз является особой формой мочекаменной болезни в связи с трудностью в определении тактики лечения. Рецидив же данного заболевания еще сильнее усложняет задачу, отчего возникает риск потери органа. На протяжении многих лет тактика в отношении ведения пациентов с коралловидным нефролитиазом была несовершенной – единственным методом была консервативная терапия, являющаяся, по сути, безрезультативной, так как без освобождения от конкремента лечение от мочекаменной болезни невозможно [4]. И только в последние 20 лет стала развиваться активная хирургическая тактика в отношении коралловидного нефролитиаза – широко выполнялись открытые оперативные вмешательства, в том числе и при начальных – K1-K2 стадиях заболевания [4, 5]. Смена подхода имела определенный успех, так как была достигнута элиминация конкрементов, но ввиду высокой склонности к рецидивированию определилась новая проблема – лечение ранее оперированных по поводу нефролитиаза больных с рецидивом заболевания. У данной категории больных высок риск потери почки и инвалидизации как по причине калькулезного пиелонефроза, развития вторично сморщенной почки и хронической почечной недостаточности [6], так и в результате осложнений повторных операций, таких как вскрытие плевры, брюшной полости, ранение сосудов, мочеточника. Повторные операции вследствие наличия рубцовых изменений технически сложнее, причем возможное повреждение лоханочно-мочеточникового сегмента может привести к нарушению уродинамики и опять же – к риску рецидивного камнеобразования [5,7,8].

Цель: дать оценку лечения больных с рецидивным коралловидным нефролитиазом различными методиками.

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов с рецидивным коралловидным нефролитиазом, находившихся на лечении в клинике урологии СГМУ с 2010 по 2013гг. Возраст больных варьировал от 18 до 72 лет (средний возраст составил 52 года). Из 68 пациентов мужчин было несколько больше – 44 (65%), женщин – 24 (35%), что противоречит общепринятому представлению о том, что коралловидный нефролитиаз встречается вдвое чаще у женщин [3]. Давность заболевания колебалась от 2 до 40 лет. Ранее всем больным выполнялись оперативные вмешательства по поводу коралловидного нефролитиаза. Большинство (67,7%) пациентов оперированы неоднократно (от 2 до 8 операций в анамнезе у 46 пациентов). В последнюю госпитализацию 2 (3%) больным выполнялась ДЛТ, 6 (9%) – ПНЛТ, 38 (56%) – пиелолитотомия, 16 (23%) – нефролитотомия, 2 (3%) пациентам – резекция сегмента почки с конкрементом, 4 (6%) – нефрэктомия по поводу нефролитиаза, из чего следует, что у 4 (6%) больных был диагностирован рецидив коралловидного нефролитиаза единственной почки. Очевидно, что у большинства пациентов (82%) рецидиву заболевания предшествовали открытые оперативные вмешательства [8]. Сроки клинических проявлений и диагностики повторного образования коралловидных камней представлены в табл. 1.

В исследование включали пациентов с истинным рецидивом; больных с резидуальными конкрементами, госпитализированных для многоэтапного лечения, исключали. Из сопутствующих заболеваний у 40 пациентов (58,8%) имелась артериальная гипертензия, у 12 (17,7%) – различные формы ишемической болезни сердца, у 10 (14,7%) – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. У 2 пациентов (3%), по данным ультразвукового исследования, имелась аденома паращитовидных желез, еще 2 больным (3%) ранее выполнена паратиреоидэктомия. Повышение уровня паратгормона наблюдали у 8 больных (12%), гиперурикемию – у 12 пациентов (17,6%). У 8 больных (12%) развитию и рецидиву коралловидного нефролитиаза могли послужить имеющиеся аномалии развития верхних мочевыводящих путей (неполное удвоение почки, подковообразная почка). Всем пациентам выполнялся полный комплекс обследования, включающий общеклиническое, ультразвуковое, рентгенологическое исследования. Конкременты в правой почке выявлены у 24 пациентов, в левой – у 26, в обеих почках у 18 больных. В соответствии с классификацией НИИ урологии Минздрава РФ [3], первая стадия коралловидного нефролитиаза – K1 была у 6 больных; K2 – у 16, у 22 пациентов – K3 и у 24 – K4. Преобладали камни с низкой плотностью по шкале Хаунсфилда – 52%, средняя плотность у 40% и высокая – у 8% конкрементов. Бактериурия наблюдалась у 62% больных, при бактериологическом исследовании мочи обнаружена следующая флора: у 18 больных (40%) – E.coli, у 12 (30%) - Pseudomonas aeruginosa, у 8 больных (20%) - Enterobacter aerogenes, у 4 (10%) - Klebsiella oxytoca, с учетом которой проводилась периоперационная антибактериальная терапия. Признаки калькулезного пиелонефрита имелись у 60 пациентов (88,2%).

Результаты и обсуждение

Всем больным выполнены оперативные вмешательства. Традиционно в нашей клинике выполнялись повторные открытые операции, часто сопровождавшиеся длительным послеоперационным периодом и осложнениями [2]. Однако сейчас открытые хирургические вмешательства при коралловидном нефролитиазе утратили главенствующее значение [5,6]. Теперь с накоплением опыта малоинвазивного лечения нашим больным выполнены следующие операции: 22 больным – ДЛТ со стентом, 22 – ПНЛТ как

монотерапия, 14 пациентам – так называемая «сэндвич-терапия», 6 – нефролитотомия, и лишь 4 больным – нефрэктомия ввиду утраты функции почки (рис. 1).

У 64 (94,2%) больных удалось провести органосохраняющее хирургическое лечение. У 58 (90,6%) пациентов оно осуществлено с помощью эндоскопических методов. Полученные данные сравнили с результатами оперативного лечения 72 пациентов с рецидивными коралловидными камнями в нашей клинике в период с 2005 по 2009 гг. [6].

На том этапе преобладали открытые оперативные вмешательства – во многом за счет пиелолитотомии. С накоплением опыта данный вид оперативного лечения был заменен малоинвазивными вмешательствами, что позволило добиться освобождения почки от конкремента менее травматичным путем. Эндоурологическими методами было пролечено 30,3% больных; органосохраняющее лечение проведено в 91,7%. В сравнении с данными последних лет количество малоинвазивных вмешательств увеличилось втрое, преимущественно за счет снижения количества открытых операций [2]. Также снизился процент нефрэктомий (с 8% до 6%).

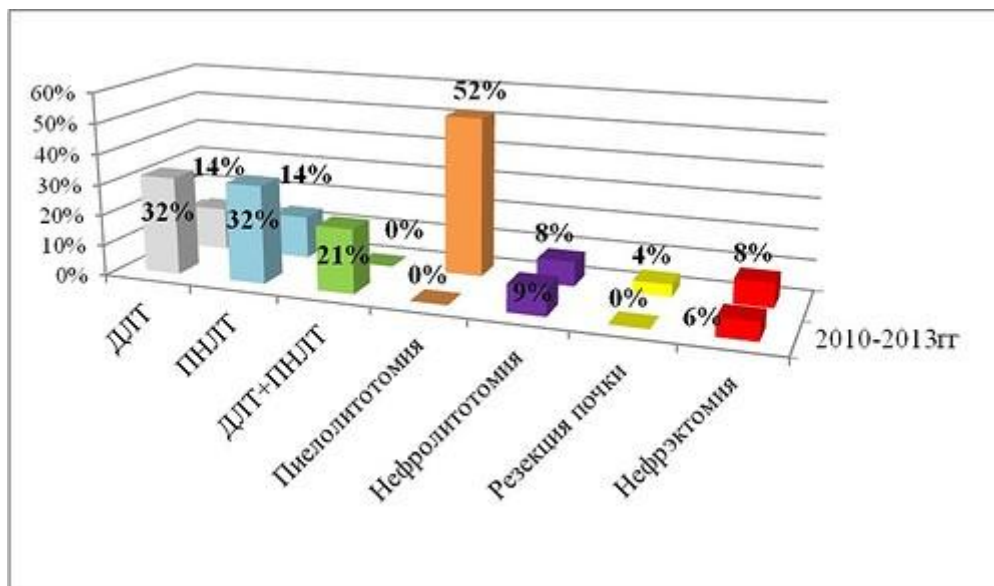


Рис. 1. Частота различных методов оперативных вмешательств у больных с рецидивным коралловидным нефролитиазом в зависимости от накопленного опыта.

Таблица 1. Сроки возникновения рецидива коралловидного нефролитиаза после оперативного лечения

Возникновение рецидива	Абсолютное количество больных	Относительное количество больных (%)
Через 1год	14	21
Через 2-5лет	28	42
Через 6-10	10	14
Через 10 лет и более	16	23

Заключение

Таким образом, применение эндоскопических методов лечения при рецидивном КН показало высокую эффективность и позволило в большинстве случаев выполнить органосохраняющую операцию. Полная элиминация конкрементов достигнута в 62,5% случаев за одну госпитализацию, у 37,5% – за 2.

Литература

1. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. Лечащий врач 2005; (10): 59-61.
2. Понукалин А.Н., Россоловский А.Н., Основин О.В., Стативко А.В. Сравнительная оценка методов лечения коралловидного нефролитиаза. Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7(2): 216.
3. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз. Урология и нефрология 1994; (1): 5–8.
4. Goel M., Ahlawat R., Bhandari M. Management of staghorn calculus: analysis of combination therapy and open surgery. Urol Int 1999; 63(4): 228-233.
5. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. – М., 2007. – С.4,6,189.
6. Понукалин А.Н., Россоловский А.Н., Основин О.В., Стативко А.В. Лечение рецидивного уролитиаза. Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7(2): 225-226.
7. Акулин С.М., Константинова О.В., Яненко Э.К. Анализ осложнений оперативного лечения больных коралловидным нефролитиазом. Урология 2009; (6): 7-11.
8. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Цинаев М.А. Сравнительная оценка эффективности современных методов лечения коралловидных камней почек. Нефрология 2008; 12(3): 79-84.

Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.

Цитокиновый статус и иммунологические маркеры в ранней диагностике рака простаты

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: рак простаты**Введение**

Ранняя диагностика РПЖ способствует выявлению наибольшего количества пациентов с локализованными формами заболевания, когда еще возможен наиболее эффективный метод лечения – радикальная простатэктомия [1, 5]. Учитывая то, что у 11% мужчин в течение жизни может развиваться РПЖ, становится очевидным необходимость своевременной диагностики локализованных форм этой патологии [2, 7]. В последнее десятилетие широко применение простатспецифического антигена (ПСА) и его производных в клинической практике привело к уменьшению диагностических ошибок, но, несмотря на это еще достаточно часто РПЖ на ранних стадиях остается недиагностированным. Благодаря достижениям клеточной и молекулярной биологии за последние годы был сделан прорыв в области понимания сложных механизмов взаимодействия опухоли и организма [3, 6]. Открылась возможность использовать свойства иммунной системы реагировать на неопластические изменения в организме. Этому во многом способствовало доказательство иммуногенности опухолей, в частности, опухолеассоциированных антигенов, способных индуцировать клеточный и гуморальный иммунные ответы; идентификация и характеристика цитокинов, участвовавших в противоопухолевой защите; раскрытие клеточно-молекулярных механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа [8, 10]. Применение для диагностики значения аутоантител при РПЖ может способствовать открытию новых биомаркеров этого заболевания, которые повысят эффективность диагностики этой патологии [4, 9]. Таким образом, высокая частота заболевания и показатели смертности указывают на важность и актуальность поиска новых путей раннего выявления РПЖ, чтобы значительно повысить эффективность лечения данной онкопатологии.

Цель исследования: изучить возможность ранней диагностики рака предстательной железы с помощью новых иммунологических маркеров.

Материалы и методы

Обследованы 126 мужчин с патологией предстательной железы. Эта группа пациентов была набрана для анализа изменений иммунного статуса, характерных для рака предстательной железы, а также для выяснения вопроса, как уровень интерлейкинов соотносится с наличием рака предстательной железы при первичной биопсии. У всех 126 пациентов дополнительно изучали гематологические и биохимические параметры. При этом пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из больных с ДГПЖ (n=46), вторая группа (n=80) пациентов была с диагностированным раком предстательной железы. У всех обследуемых больных этой группы отсутствовала патология иммунной системы, онкологические заболевания другой локализации, воспалительные процессы в стадии обострения, а также заболевания, в патогенезе которых ведущую роль отводят изменениям в иммунной системе. Диагноз устанавливался только на основании морфологического материала, взятого путем трансректальной мультифокальной двенадцатиточечной биопсии.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в общей группе составил $64,5 \pm 7,2$ года; при этом в группе пациентов с РПЖ средний возраст был $65,0 \pm 6,7$ года, а в группе больных с ДГПЖ – $64,3 \pm 7,4$ года. Статистически достоверных различий между группами по возрасту ($p=0,695$) не было выявлено.

Медиана значений ПСА у всех больных составила 9,0 нг/мл (6,3; 16,1); при этом в группе больных, у которых был выявлен рак предстательной железы, медиана значений ПСА составила 14,6 нг/мл (7,0; 42,5). В группе больных, у которых рак не был обнаружен, медиана ПСА составила 8,2 нг/мл (6,1; 14,2). Кроме показателей иммунограммы и уровня интерлейкинов оценивали общеклинические данные.

Результаты биохимического анализа крови не отличались достоверно по всем показателям при сравнении групп. В табл. 1 приведены средние значения показателей в сравниваемых группах.

Таблица 1. Средние значения биохимических показателей в сравниваемых группах пациентов

Показатель	Среднее \pm стандартное отклонение	
	Группа больных РПЖ	Группа больных ДГПЖ
Белок общ, г/л крови	75,6 \pm 9,5	75,1 \pm 4,8
АСТ, ед./л	33,0 \pm 11,3	30,3 \pm 17,6
АЛТ, ед./л	28,8 \pm 11,3	31,5 \pm 20,1
Сахар, ммоль/л	5,8 \pm 1,4	6,0 \pm 1,7
Калий, ммоль/л	4,8 \pm 0,8	4,4 \pm 0,9
Креатинин, мкмоль/л	92,0 \pm 18,4	80,3 \pm 43,6
Мочевина, ммоль/л	6,6 \pm 3,6	11,6 \pm 1,7

При рассмотрении формулы крови не удалось выявить значимых различий. Процентное количество сегментоядерных нейтрофилов не отличалось в группах. Процент палочкоядерных нейтрофилов был выше в группе больных с РПЖ, различие не было статистически достоверно. Процент эозинофилов был выше в группе пациентов без РПЖ, однако различие не носило статистически достоверный характер. По уровню базофилов группы практически не отличались. В группе больных с РПЖ наблюдались незначительное повышение количества моноцитов и снижение количества лимфоцитов, которые также не носили статистически достоверный характер.

Анализ популяции лимфоцитов при помощи разделения их на группы по кластерам дифференцировки показал отсутствие статистически достоверных различий, кроме CD8 и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Средний процент CD8-лимфоцитов в группе с раком простаты составил $28,7 \pm 7,3\%$ и был статистически достоверно выше по данным критерия Стьюдента ($P=0,014$) и критерия Манна-Уитни ($P=0,030$), чем в группе без (РПЖ) – $23,4 \pm 2,9$. Данное изменение, по мнению ряда авторов, является канцероспецифическим для онкологической патологии различной локализации; полученные различия согласуются с данными литературы.

Обратная ситуация наблюдалась при сопоставлении значений иммунорегуляторного индекса в группе больных с (РПЖ) этот показатель составил $1,38 \pm 0,29$, а в группе без рака – $1,66 \pm 0,14$, различия были высокодостоверны при использовании параметрического и непараметрического критериев ($P=0,002$ и $P=0,001$). Изменений уровня CD16-лимфоцитов, описанного в литературе, нам подтвердить не удалось.

При анализе полученных данных измерений количества CD8-лимфоцитов у всех обследуемых пациентов мы определили пороговое значение уровня CD8. При значении, равном и выше этого значения, в нашей группе были только пациенты с раком предстательной железы. Пороговый уровень был равен 30%.

Однако вывести критическое значение для иммунорегуляторного индекса на основании наших данных невозможно, т.к. это требует значительно больших количественных наблюдений.

Дискриминационные значения количества CD8 лимфоцитов при РПЖ представлены на рис. 1.

На рисунках 2 и 3 изображены полученные данные измерений CD4, CD8 в сравниваемых группах.

Статистический анализ данных при помощи параметрических и непараметрических критериев выявил статистически значимую разницу следующих показателей иммунограммы, связанных с активностью фагоцитов ($P < 0,05$ при использовании обоих критериев): фагоцитарного числа (ФЧ) и теста на нитросинийтетразолий (НСТ). Данные этих различий приведены ниже. Спонтанная миграция и индекс миграции совпадали в обеих группах.

Между группами был проведен также анализ уровня иммуноглобулинов. Обращает на себя внимание уровень иммуноглобулина-А, который имел распределение, отличное от нормального. Медиана его уровня была выше в группе пациентов без РПЖ (2,0 г/л против 1,9 г/л в группе с РПЖ), однако данное различие статистически недостоверно. Средние значения иммуноглобулинов-М и -G практически не отличались в сравниваемых группах.

Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов был несколько выше в группе пациентов с РПЖ (107,5 ед. против 92,19 ед. во второй группе), различия не носили статистически достоверный характер.

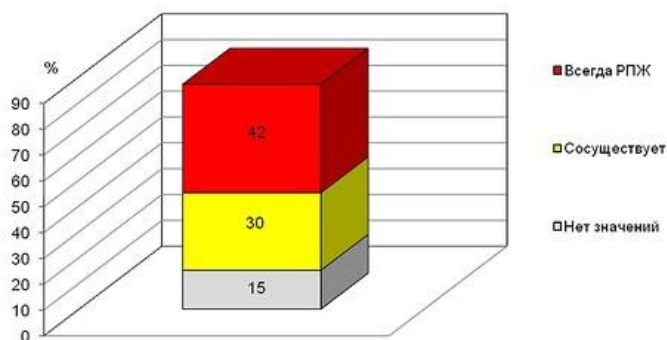


Рис. 1. Дискриминационные значения количества CD8-лимфоцитов при диагностике РПЖ

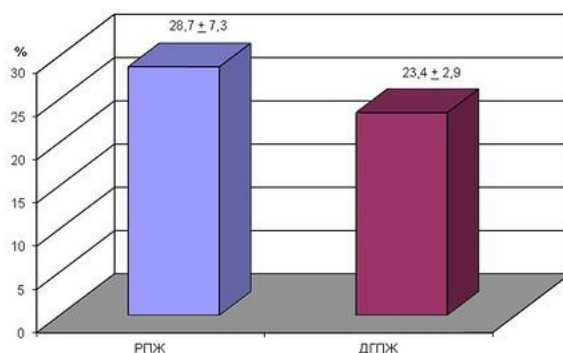


Рис. 2. Количество CD8 лимфоцитов в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

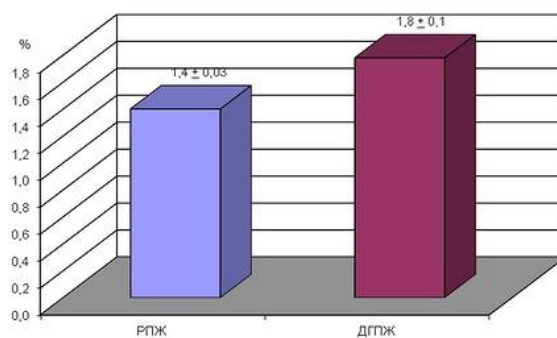


Рис. 3. Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 в сравниваемых группах ($p > 0,05$)

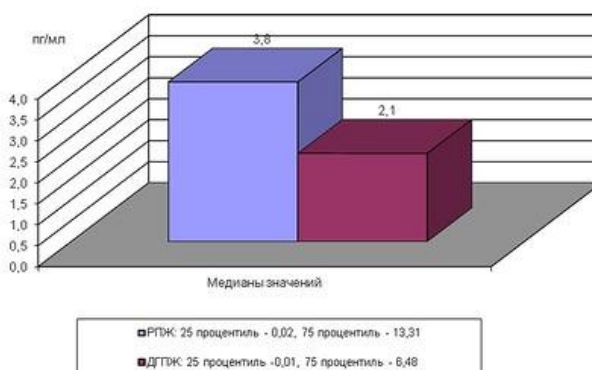


Рис. 4. Уровень ИФГ в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

При анализе уровней интерлейкинов в двух группах была отмечена тенденция к возрастанию уровня интерлейкина-2 в группе пациентов с РПЖ. Так, уровень значений интерлейкина-2 был равен $635,9 \pm 706,5$ пг/мл в группе пациентов с РПЖ в 2 раза выше в исчислении средних значений и в 3 раза был выше в медианах по отношению с группой больных без рака предстательной железы, где уровень значений интерлейкина-2 был соответственно $369,1 \pm 572,4$ пг/мл. Несмотря на то что на первый взгляд имелись такие значимые различия, разброс значений был слишком велик, и результат оказался статистически не достоверным. Так же и медиана уровня интерлейкина-10 не отличалась в этих двух группах. Соответственно была равна 0,01 пг/мл (25-й процентиль равен 0,01 пг/мл; 75-й процентиль – 8,21 пг/мл) в группе больных с РПЖ и без рака простаты 0,01 пг/мл (25-й процентиль – 0,01 пг/мл; 75-й процентиль – 0,01 пг/мл). Однако среднее значение было многократно выше в группе больных без РПЖ. При анализе уровня интерферона- α наблюдаются более высокие значения медианы и среднего в группе пациентов с раком простаты; так значения в группе с РПЖ равнялись – 11,2 пг/мл (25-й процентиль – 4,8 пг/мл; 75-й процентиль – 11,2 пг/мл), в то время как в группе больных без РПЖ этот показатель был равен – 5,9 пг/мл (25-й процентиль – 3,9 пг/мл; 75-й процентиль – 5,9 пг/мл). Медиана значений фактора некроза опухоли – α совпадала в обеих группах. Среднее значение в группе пациентов с раком предстательной железы было в 2 раза ниже, чем в группе без РПЖ. Все описанные выше различия групп по уровням интерлейкинов не носили статистически значимый характер как при использовании параметрических, так и при использовании непараметрических критериев.

Следует отметить двукратное возрастание уровня γ -интерферона у пациентов с раком, и этот показатель статистически достоверно различался при использовании параметрического критерия Стьюдента ($p = 0,041$) (критерий Манна-Уитни $P = 0,260$). Медиана уровня γ -интерферона у пациентов с раком была 3,76 (25 и 75 перцентили были 0,02 и 13,31 соответственно). Медиана уровня γ -интерферона у пациентов, у которых рак простаты не обнаружили был равен 2,1 (25 и 75 перцентили были 0,01 и 6,48 соответственно). На рис. 4 представлен уровень γ -интерферона в двух группах пациентов.

При анализе данных уровня значений γ -интерферона у всех обследуемых пациентов можно вывести пороговое значение уровня этого показателя, при этом значении и выше которого в нашей группе были только пациенты с раком предстательной железы – 40,36 пг/мл. Эти данные представлены на рис. 5.

Вернемся к описанному выше снижению функциональной активности фагоцитоза при РПЖ, наиболее ярко это проявилось в НСТ – тесте и в снижении фагоцитарного числа ($P < 0,05$), что логично связано со сниженной противоопухолевой защитой у больных с онкологическим процессом в предстательной железе. При этом так же можно вывести критическое значение НСТ-теста, которое будет равно 18%, выше этого значения мы не обнаруживали РПЖ у обследуемых пациентов. Эти данные представлены на рис. 6.

По такому же принципу мы вычислили значения фагоцитарного числа, выше которого у пациентов не обнаруживался рак простаты – это значение было равно 70%. Эти данные представлены на рис. 7.

На рис. 8 и 9 представлены данные значений НСТ – теста и фагоцитарного числа в сравниваемых группах.

Также нами была проверена корреляция между уровнями интерлейкинов и показателями функционального состояния фагоцитов. Такой связи обнаружить не удалось.

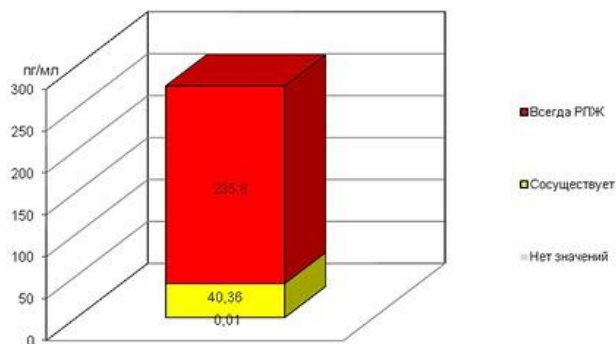


Рис. 5. Дискриминационные значения ИФГ (pg/ml) при диагностике РПЖ.

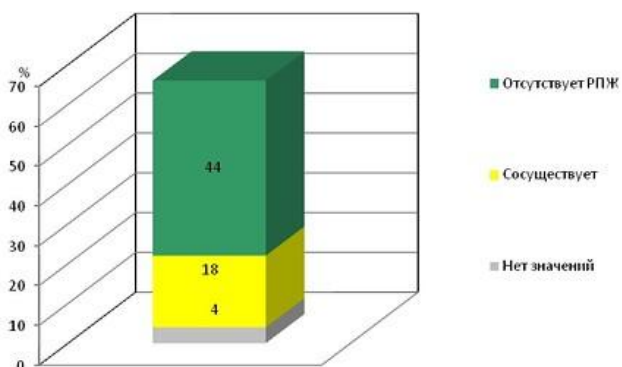


Рис. 6. Дискриминационные значения НСТ-теста(%)при диагностике РПЖ.

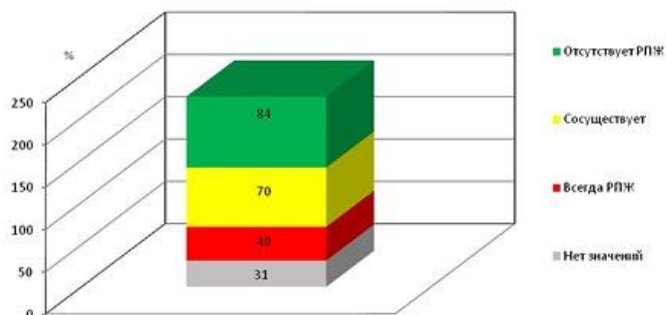


Рис. 7. Дискриминационные значения ФЧ(%) при диагностике РПЖ.

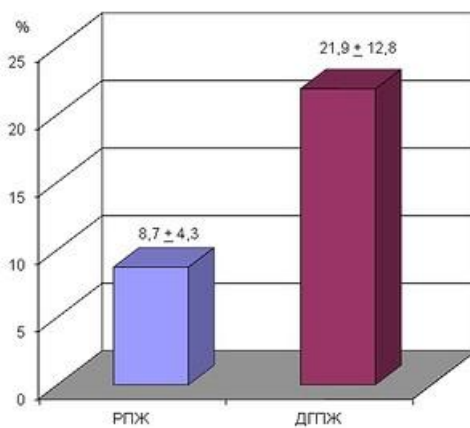


Рис. 8. НСТ в сравниваемых группах (p<0,05).

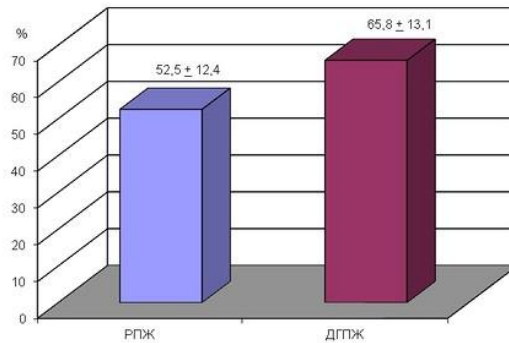


Рис. 9. ФЧ в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, на основании нашего исследования можно утверждать, что высока вероятность обнаружения при значении уровня γ -интерферон $\geq 40,36$ пг/мл и для значения $CD8 \geq 30\%$, в то же время РПЖ отсутствует при значении НСТ-теста $>18\%$ и ФЧ $> 70\%$.

Повышение числа $CD8$ -лимфоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса у больных с РПЖ статистически достоверно. Также статистически достоверен уровень γ -интерферона, который выше у пациентов с раком простаты, выявленным в результате первичной биопсии. Это позволяет сделать вывод об изменении статуса интерлейкинов в сыворотке крови и снижении функциональной активности фагоцитоза у пациентов с раком предстательной железы. На основании полученных данных мы можем утверждать, что происходит не просто неизмеряемое изменение иммунного статуса при РПЖ, а конкретные параметры, которые достоверно изменяются при этой патологии. Такими параметрами являются γ -интерферон, количество $CD8$ лимфоцитов, НСТ – тест и фагоцитарное число. Это свойство иммунитета может позволить нам использовать его как маркер рака предстательной железы в сочетании со стандартными исследованиями.

Учитывая сложность диагностики РПЖ в зонах от 0 – 10 нг/мл, вышеперечисленные показатели иммунного статуса можно применять в дифференциальной диагностике рака предстательной железы. Особенно ценность метода возрастает при использовании значений ППСАТЗ и иммунологических показателей в решении вопроса о целесообразности выполнения биопсии предстательной железы при значении ПСА от 0-4 нг/мл и от 4 до 10 нг/мл.

Выводы

1. При раке предстательной железы повышается число $CD8$ -лимфоцитов ($p < 0,05$) и снижается иммунорегуляторный индекс, увеличивается уровень значений γ -интерферона ($p < 0,05$); остальные изученные показатели цитокинового статуса остаются неизменными.
2. Рак предстательной железы достоверно сопровождается снижением функциональной активности нейтрофилов, на что указывает снижение показателей теста с нитросинимтетразололем и фагоцитарной активности.
3. У больных с повышенным значением уровня γ -интерферона $\geq 40,36$ пг/мл, кластеров дифференцировки лимфоцитов – $CD8 \geq 30\%$ имеется высокая вероятность обнаружения рака предстательной железы, в то же время у пациентов с увеличенным уровнем показателей теста на нитросинийтетразолий $> 18\%$ и фагоцитарного числа $> 70\%$ имеется тенденция к отсутствию рака простаты.

Литература

1. Hormone induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions /G.R. Cunha, L.W. Chung, J.M. Shannon et al. // Recent Prog. Horm. Res.-2012.- Vol. 39.- P. 559-595.
2. Peehl D.M., Wong S.T., Rubin J.S. KGF and EGF differentially regulate the phenotype of prostatic epithelial cells // Growth Regul.-2011.- Vol. 6.- P. 22-31.
3. Tarle M. Serial measurements of TPS, PSA, PAP and CEA serotest values in treated patients with primary and metastatic prostate cancer // Anticancer Res.- 2010.- Vol. 13.- P. 769-777.
4. Bonkhoff H., Motherby H., Fixemer T. New insights into the role of estrogens and their receptors in prostate cancer // Urol.- 2012.- Vol. 42.- P. 1594-1601.
5. Федосенко К.В., Ковальский Г.Б. Рецепторы андрогенов и эстрогенов предстательной железы в норме, при nodозной гиперплазии, раке и перитуморозной зоне - взаимосвязь с процессами пролиферации и апоптоза // Вопр. онкол.- 2011.- Т. 51.- № 2.- С. 216-218.
6. Григорьев М.Э., Степенский А.Б., Лебедев Д.В. Специфические антигены в скрининге и мониторинге больных раком предстательной железы // Урол.- 2002.- № 2.- С. 50-54.
7. Noldus J., Stamey T.A. Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients // J. Urol.- 2011.- Vol. 155.- P. 232-237.
8. Brawer M. K., Partin A. The promise of new serum markers for prostate cancer // Contemp. Urol.-2006.- Vol. 11.- P. 44-75.
9. TPS: a discriminative parameter between prostate cancer and benign prostatic hypertrophy /J. Marrink, R. Osterom, H. Bonfrer et al.// Europ. J. Cancer.-2012.- Vol. 29.- P. 570-571.
10. Serial TPS antigen determinations in the follow-up of hormone treated carcinoma of the prostate /G. Kramer, G. Steiner, S. Madersbacher et al. // J. Urol.-2010.- Vol. 158.- P. 1446-1451.

Морфологические аспекты прогрессирования нефрофиброза у больных МКБ

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: нефрофиброз, МКБ

Введение

Вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек является одним из центральных в современной нефрологии [1]. Понимание механизмов тубулоинтерстициального фиброза имеет важное значение в создании новых терапевтических стратегий для предотвращения или замедления прогрессирования хронического почечного заболевания [2].

Значение степени тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) у больных с первично интерстициальными хроническими заболеваниями, как фактора прогрессирования почечной недостаточности и артериальной гипертензии, являющихся выражением нарастающего нефросклероза, не вызывает сомнений [3].

Тубулоинтерстициальный компонент морфологически представляет собой сочетание различных видов белковой дистрофии канальцевого эпителия и изменения в строме в виде образования клеточных инфильтратов и развития склероза [4]. С этим согласуются данные Y.Ru, 2003, свидетельствующие о том, что тубулоинтерстициальный фиброз включает атрофию эпителия канальцев, инфильтрацию воспалительными клетками, накопление внеклеточного матрикса и пролиферацию мезенхимальных клеток в интерстиции. Указанные изменения являются основными характеристиками прогрессирования ХБП, которые ведут к терминальной стадии почечной недостаточности, независимо от причины заболевания [5].

Исследования структурно-функциональных изменений в канальцах во время прогрессирующей почечной дисфункции показали, что основные виды повреждений эпителиоцитов почечных канальцев включают в себя дистрофию, дегенерацию и атрофию. Эти изменения связаны с угнетением процессов биосинтеза в эпителиоцитах, прогрессированием интерстициального фиброза и нарушением структуры и функции перитубулярных капилляров [6]. Изменения почечных канальцев характеризуются также расширением их просвета, уплощением эпителиальной выстилки, белковой дистрофией эпителиоцитов [7]. На такие же признаки указывает и И.Н. Потапова (1976), которая отмечает также утолщение и склерозирование базальной мембраны канальцев [8].

По локализации и распространенности выделяют следующие типы ТИИ: повреждение канальцевого эпителия, которое встречается в 100% случаев; тубулярные изменения в сочетании с очаговым поражением интерстиция (очаговые ТИИ); изменения канальцев в сочетании с диффузным повреждением стромы (диффузные ТИИ). Поражение интерстициальной ткани не встречается изолированно, без тубулярных изменений, и может быть представлено клеточной инфильтрацией и отеком стромы или без него, а также наличием склероза; чаще инфильтрация и склероз сочетаются [9].

Разрастание межтубулярной соединительной ткани происходит в основном перитубулярно и периваскулярно. В стенках дуговых и междольковых артерий развиваются склероз и гиперплазия интимы [9]. Многочисленные гистологические исследования почки человека и животных показали, что обширное тубулоинтерстициальное повреждение связано с поражением почечных артериол и артерий, а также с искажением и потерей перитубулярных капилляров [10, 11]. Это объясняет тот факт, что почки с элементами фиброза у больных МКБ лишены перитубулярных капилляров и, вследствие этого – кровоснабжения и адекватной оксигенации в соответствующей области. Однако даже когда перитубулярные капилляры существенно не изменены, интерстициальный фиброз ухудшает доставку кислорода к канальцам за счет снижения эффективности диффузии кислорода при увеличении расстояния между капиллярами и тубулоцитами [12].

Целью настоящей работы явилось определение динамики развития тубулоинтерстициальных изменений в почках у больных нефролитиазом.

Материал и методы

В основу работы положены результаты обследования 50 больных МКБ (мужчин – 20, женщин – 30) с различной степенью выраженности нефролитиаза, находившихся в клинике урологии СГМУ на стационарном лечении. В связи с этим, на дооперационном этапе больные были разделены по степени выраженности нефролитиаза: 1-ю группу (10 пациентов) составили пациенты с солитарными камнями, расположенные в чашечках или лоханке почки; у 20 больных 2-й группы отмечали КН I-II и у 20 пациентов 3-й группы диагностирован коралловидный нефролитиаз III-IV степеней. В качестве контроля использовали материал, полученный при судебно-медицинском исследовании от 7 лиц без почечной патологии.

Всем обследуемым была выполнена интраоперационная нефробиопсия. Забор материала осуществляли автоматической иглой «Pro Med 2,5^{mm}» производства компании Medical device technologies inc. Изучение биопсийного материала и морфометрические исследования проводились на базе кафедры патологической анатомии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Полученный материал фиксировали в 10%-ом нейтральном формалине, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксиновой смесью по методу Ван-Гизон; трихромом - по Массону для выявления степени развития склероза; для оценки признаков дезорганизации соединительной ткани использовали гистохимическую окраску ОКГ (оранжевый, кислотный красный, водный голубой). Окраска ОКГ позволяет оценить степень зрелости соединительной ткани (при этом участки фиброза окрашиваются в синий цвет) и степень дезорганизации соединительной ткани (появляются участки красного цвета).

Описание морфологической картины проводили по определенному алгоритму изучения нефробиоптата. Оценивали размеры и количество склерозированных клубочков, степень атрофии и диаметр извитых канальцев, степень выраженности фиброза, клеточной инфильтрации в строме, состояние стенок артерий. При анализе полученных результатов использовали

морфологическую классификацию, предложенную В.В.Ставской и С.И.Рябовым [13], подразделяющую степень ТИИ на незначительные, умеренные и выраженные, составляющие до 30%, от 30 до 70% и более 70% повреждения тубулоинтерстициального аппарата почки соответственно.

Результаты

Все пациенты в группах были распределены по степени выраженности ТИИ (рис.1).

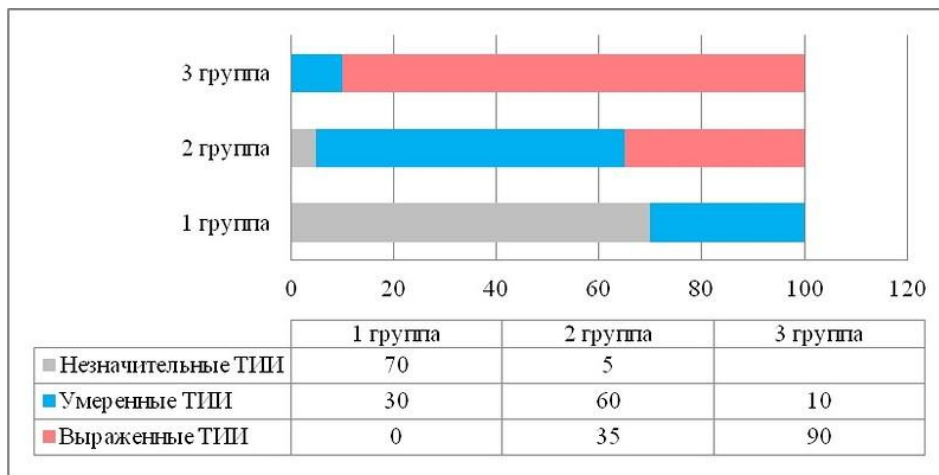


Рис. 1. Степень выраженности ТИИ в группах (%)

При исследовании биоптатов почек больных стандартной окраской гематоксилином и эозином у 70 % больных 1-й группы и 30% 2-й группы существенных различий по сравнению с контролем не обнаружено. Клубочки не изменены, клеточность их не увеличена, базальная мембрана не утолщена, встречались единичные склерозированные клубочки. В то же время диаметр извитых канальцев статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой не имел; эпителиоциты – в состоянии незначительной фокальной белковой дистрофии, апикальный край их не разрушен, размеры не отличаются от размеров в группе контроля (табл. 1). В интерстиции отмечалось незначительное количество лимфоцитов – до 10-15 клеток в поле зрения. Достоверные различия от контрольной группы были обнаружены при морфометрии сосудов: толщина стенок артерий в биоптатах больных 1-й группы составила от 24 до 225 мкм ($M=56,5$; $\sigma=18,5$; $p<0,001$). При окраске пикрофуксиновой смесью по методу Ван-Гизон отмечено появление в интерстициальной зоне нежно-волокнистой субстанции, окрашенной в различные оттенки от светлорозового до красного. Полученные изменения, по классификации В.В. Ставской и С.И. Рябова, оценены как незначительные (рис. 2-4).

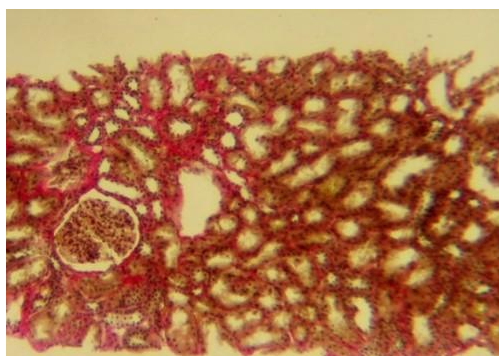


Рис. 2. Незначительные ТИИ. Утолщение стенок артерий и артериол (окраска гематоксилин-эозин).

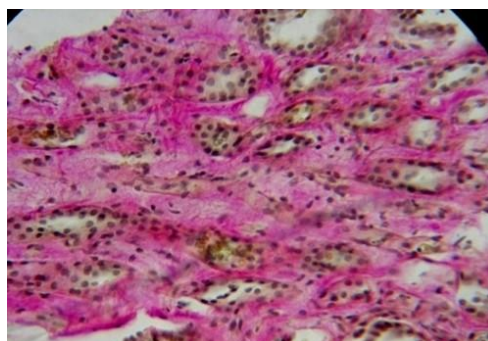


Рис. 3. Незначительные ТИИ. Фрагмент нефробиоптата, демонстрирующий нежно-волокнистый фиброз стромы (окраска по Ван-Гизон).

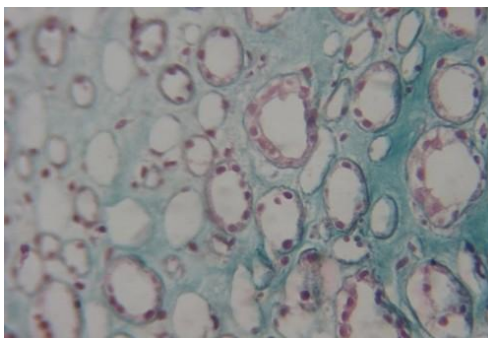


Рис. 4. Незначительные ТИИ. Сочетание атрофичных канальцев и канальцев с выраженной дистрофией (окраска трихромом по Массону).

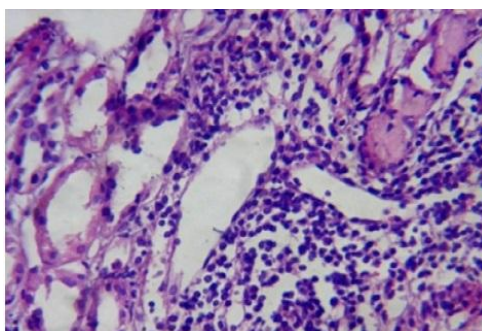


Рис. 5. Умеренные ТИИ. Отек интерстиция и лимфогистиоцитарная инфильтрация (окраска гем.- эоз.).

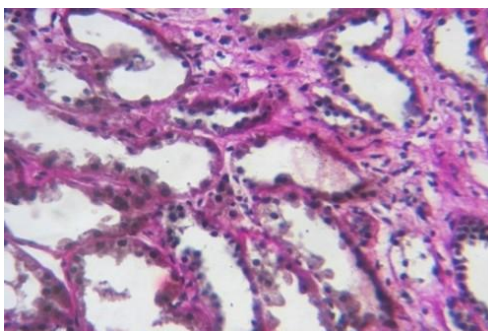


Рис. 6. Умеренные ТИИ. Субатрофия канальцев, отек, незначительный фиброз стромы (окраска по Ван-Гизон).

В то же время у 30% больных 1-й группы, 60% – 2-й и 10% – 3-й групп наблюдения при морфометрическом исследовании отмечали резкое увеличение размеров эпителиоцитов от 21 до 46 мкм ($M=37,3$ мкм) на фоне статистически значимого по сравнению с группой контроля уменьшения диаметра извитых канальцев ($M=79,21$ мкм, $p \leq 0,05$). Эпителиоциты в состоянии резко выраженной белковой дистрофии; апикальный край местами разрушен. Кроме того, были отмечены признаки пролиферации эпителия проксимальных извитых канальцев, что морфологически отмечалось в виде появления многоядерных эпителиоцитов, расположенных на базальной мембране в несколько рядов. В интерстиции преимущественно в корковом слое подкапсульно расположены очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Клубочки видимых на оптическом уровне изменений не имели, клеточность не увеличена, базальная мембрана не утолщена. При окраске пикрофуксиновой смесью по методу Ван-Гизон в интерстициальной зоне обнаружено очаговое разрастание соединительной ткани. Данные изменения по классификации В.В.Ставской и С.И.Рябова соответствуют умеренным (рис. 5, 6).

Большинство пациентов 3-й группы (90%) и 35% больных 2-й группы имели выраженные изменения как тубулоинтерстициальной зоны, так и клубочкового аппарата в виде значительного увеличения количества склерозированных клубочков; в некоторых случаях количество клубочков-рубчиков достигало 50%. Отмечается выраженное уменьшение диаметра извитых канальцев; эпителий в состоянии выраженной атрофии; высота эпителиоцита – от 3,75 до 18,75 мкм ($M=9,89$). В тубулоинтерстициальной зоне – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация от 350 до 700 клеток в инфильтрате ($M=417,46$) в корковом и в мозговом веществах почки ($M=284,72$), однако наибольшее количество инфильтратов расположено преимущественно в корковом веществе в подкапсульной зоне. При сравнении полученных результатов по всем критериям описания нефробиоптата с группой контроля выявлены достоверные, статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Полученные результаты по классификации В.В.Ставской и С.И.Рябова соответствуют выраженным изменениям (рис. 7-9).

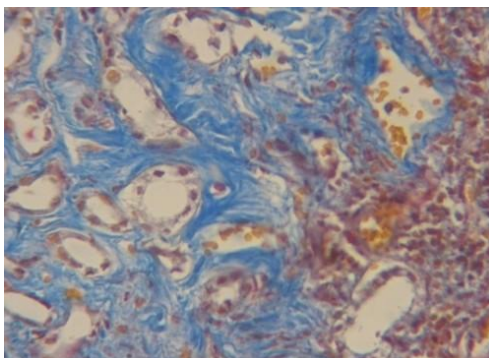


Рис. 7. Выраженные ТИИ. Лимфогистиоцитарная инфильтрация, фиброз интерстиция без признаков дезорганизации соединительной ткани.

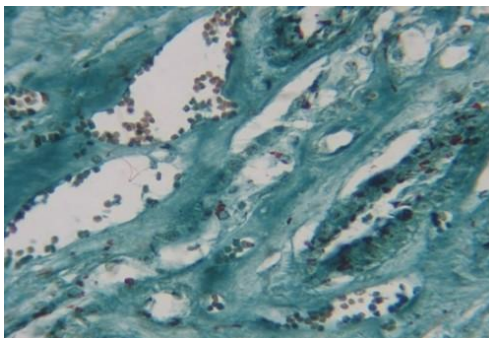


Рис.8. Выраженные ТИИ. Атрофия эпителия канальцев. Окраска трихромом по Массону. Склероз интерстициальной зоны преимущественно в мозговом слое.

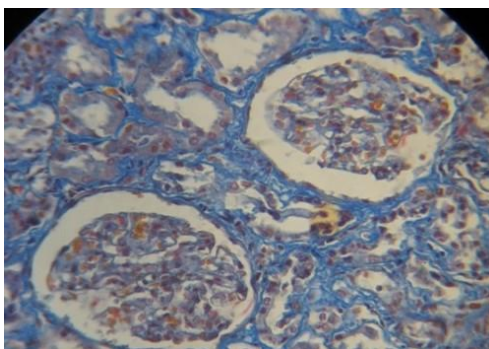


Рис. 9. Выраженные ТИИ. Преимущественные изменения тубулоинтерстициальной зоны; структура клубочков остается относительно сохранной.

При сравнении морфометрических показателей в группах у пациентов с незначительными ТИИ статистически значимых различий по сравнению с группой контроля не получено. Изменения касались только морфометрических показателей сосудистой системы почки ($p \leq 0,05$). При наличии умеренных изменений со стороны тубулоинтерстициальной зоны, морфометрические изменения со стороны клубочков характеризовались незначительным увеличением длинной оси клубочка и были статистически незначимы. Отмечались выраженные признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации канальцев почек и интерстициальной зоны: высота эпителия канальцев возрастает в 1,5 раза; появляются дистрофические изменения, а также признаки пролиферативной активности эпителиоцитов в виде появления их многоядерных форм, расположенных на базальной мембране в несколько рядов. Толщина стенки артерий продолжает прогрессивно возрастать. Лимфогистиоцитарные инфильтраты расположены преимущественно в корковом слое.

В то же время только у пациентов с выраженными ТИИ были выявлены достоверные различия характеристик клубочкового аппарата по сравнению с контролем. В клубочках было выявлено уменьшение как длинной, так и короткой оси, а высота эпителиоцита по сравнению с группой контроля уменьшена в 2,6 раза. В нефробиоптатах пациентов 3-й группы отмечается выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация как коркового, так и мозгового слоев. Однако количество клеток в инфильтратах коркового вещества почки преобладало практически в 1,5 раза.

Таким образом, изменения клубочкового аппарата почки у больных МКБ имелись только у пациентов 3-й группы. В то же время при наличии даже выраженных изменений тубулоинтерстициальной зоны, структура клубочков остается относительно сохранной.

Заключение

Проведенное морфологическое и морфометрическое исследование почек показало, что структурные изменения почечной паренхимы у больных МКБ имеют стадийный характер развития. Морфологическими признаками повреждения почек на ранних

стадиях коралловидного нефролитиаза являются: уменьшение диаметра как дистальных, так и проксимальных извитых канальцев, выраженное утолщение стенки артерий, появление очаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов. При развитии умеренно выраженных тубулоинтерстициальных изменений, которые выявлялись у больных второй группы, развиваются компенсаторно-приспособительные процессы в виде гипертрофии эпителиоцитов и пролиферации канальцевого эпителия. В группе больных с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями морфологически регистрируются признаки начинающегося дисрегенераторного процесса и развитие необратимых изменений в почечной ткани.

Литература

1. Томилина Н. А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы является основой нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* – 2004; 3 (6): 226-234.
2. Iwano M., et al. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004; 3(13): 279-284.
3. Мухин Н. А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2002; 2(11): 58-62.
4. Ратнер М.Я., и др. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Урология 2000;* 1: 28-30.
5. Ru Y et al. The ultrastructure of human tubulo-interstitial fibrosis. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* – 2003; 2 (35): 147-160.
6. Непомнящих Л. М. и др. Ультраструктурные и биосинтетические реакции эпителиоцитов почечных канальцев при развитии хронической почечной недостаточности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2005. – 3(139): 352-357.
7. Вошула В.И., Владимирская Т.Э., Сугак Н.К. Морфологические изменения в почке при мочекаменной болезни // *Медицина* 2007. – 3: 66-70.
8. Морфологические изменения почек при пиелонефрите. В кн. *Болезни почек в детском возрасте.* – М.: Медицина, 1976; 109-117.
9. Сергеева Т. В. и др. Характер и частота тубулоинтерстициальных изменений при первичном гломерулонефрите у детей // *Педиатрия* 1997; 2: 49-52.
10. Yuan H-T et al. Peritubular capillary loss after mouse acute nephrotoxicity correlates with down-regulation of vascular endothelial growth factor-A and hypoxia-inducible factor-1alpha. // *Am. J. Pathol.*, 2003; 163 :2289 –2301.
11. Kairaitis L.K., et al. HIF-1alpha expression follows microvascular loss in advanced murine adriamycin nephrosis // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2005; 288 :198 –206.
12. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006; 17: 17-25.
13. Ставская, В.В., Рябов С.И., Клемина И. К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите // *Клиническая медицина.* – 1987; 10: 125-129.

Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б.

Особенности симптоматики у пациентов с хроническим абактериальным простатитом

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит**Введение**

Хронический абактериальный простатит (ХАП) /синдром хронической тазовой боли (СХТБ) находится на одном из ведущих мест в амбулаторной урологической практике [1-4]. Несмотря на высокую актуальность заболевания, большое количество научных исследований, направленных на изучение различных аспектов СХТБ, многие клинико-патогенетические особенности данной нозологии остаются спорными. В последние годы в мировой литературе наблюдается тенденция к рассмотрению ХАП в качестве мультидисциплинарной проблемы [4, 5]. Тем не менее, в большинстве случаев астенические симптомы и симптомы вегетативной дисфункции, оказывающие значительное влияние на клиническое течение СХТБ и качество жизни пациента, выпадают из поля зрения уролога-андролога, концентрирующегося на локальных проявлениях заболевания.

Цель работы. Изучить клиническую симптоматику, в том числе проявления вегетативной дисфункции и симптомы астении, у пациентов с ХАП.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 51 больной ХАП. Диагноз устанавливали на основании принятых клинических и лабораторных критериев. Для объективизации клинической симптоматики применяли стандартизованную систему – СОС-ХП (Лоран О.Б., Сегал А.С., 2001). С целью выявления астенических симптомов использовали субъективную шкалу оценки астении – MFI-20. Для определения выраженности синдрома вегетативной дисфункции использовали опросник Вейна (А.М. Вейн, 1981). Все опросники заполнялись пациентами перед лечением. Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов органических заболеваний или травматических повреждений органов нервной системы в настоящее время и в анамнезе.

Результаты и обсуждение

Средний показатель клинического индекса хронического простатита в изучаемой группе пациентов составил 27,4 балла, при этом показатель «боли и парестезии» - в среднем 10,2 балла; «дизурия» - 8,2 балла, «индекс симптоматики» - 19,0 балла, «качество жизни» - 8,4 балла соответственно. По результатам анализа опросника Вейна наличие признаков вегетативной дисфункции различной степени выраженности было выявлено у 42 из 51 больного (82,3%). При этом средний балл по шкале опросника Вейна у данных больных составил 37,5 балла (норма – не более 15 баллов). По данным субъективной шкалы оценки астении, общая сумма астенических симптомов составила в среднем 39,8 балла (норма – не более 30 баллов). Средний балл симптомов пониженной активности составил 8 баллов (минимально возможное количество для каждого типа симптомов – 4 балла, максимально – 20 баллов); симптомов снижения мотивации – 7,6 балла; симптомов физической астении – 8,4 балла, симптомов психической астении – 7,2 балла; симптомов общей астении – 8,6 балла.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что пациенты с ХАП/СХТБ имеют как локальные симптомы заболевания, так и симптомы астении, а также проявления вегетативной дисфункции. Препараты, направленные на устранение данных симптомов, следует включить в комплексную терапию ХАП, так как они могут повлиять на исход проводимого лечения и повысить качество жизни пациента. Необходимо повторное исследование данных показателей после проведенного лечения с целью определения его эффективности.

Литература

1. Лоран О.Б., Сегал АС. Хронический простатит. X Российский съезд урологов: Материалы. М, 2002. – С. – 209-222.
2. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит – одна болезнь? Урология. – 2009. – № 1. – С. – 70-74.
3. Nickel J., Patel M., Cameron M. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: finding a way forward. Rev Urol. 2008. Vol. 10. N 2. P. 160–163.
4. D. Engeler et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. EAU. 2014. 132 p.
5. Pontari M., Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr Opin Urol. 2013 Nov; 23 (6):565–9.

ID: 2015-06-1276-A-5309

Краткое сообщение

Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б.

Функциональные особенности центральной нервной системы у пациентов с хроническим абактериальным простатитом

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит

Введение

В настоящее время на фоне демографической ситуации остро стоит проблема сохранения и восстановления мужского здоровья. Хронический абактериальный простатит (ХАП) является широко распространенным заболеванием [1,2]. При этом отмечается рост частоты сочетанной и множественной патологии, атипичных случаев, стертой клинической картины, резко уменьшается доля классических случаев болезни [3,4]. Зачастую церебростенические проявления выпадают из сферы клинического интереса врача-уролога как малозначимые, или списываются на симптомы собственно хронического простатита [5].

Цель исследования: изучить функциональные особенности центральной нервной системы (ЦНС) у больных ХАП.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 51 пациент с ХАП в возрасте от 23 до 60 лет. Диагноз устанавливали на основании принятых клинических и лабораторных критериев (NIH, 1995). Электрофизиологические параметры мозга фиксировали по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) (комбинированный комплекс «Нейрон-Спектр-2», ООО «Нейрософт», г. Иваново), анализировали выраженность, структуру и изменение частотных составляющих электрической активности головного мозга (ГМ).

Результаты и обсуждение

Из церебростенических симптомов повышенная утомляемость зафиксирована у 33,4%, сонливость - у 15,7%, снижение памяти - у 21,6%, перепады настроения и раздражительность - у 39,2%, головные боли - у 23,6%, депрессия, апатия - у 17,6%, метеочувствительность - у 25,5%. На наличие трех и более проявлений указали 25 (49%) наблюдаемых. При ЭЭГ выраженные диффузные изменения с дезорганизованным уплощенным альфа-ритмом регистрировали у 16 (31,4%) наблюдаемых, умеренные диффузные изменения с ирритацией конвекситальных структур ГМ - у 15 (29,4%). У 6 (11,8%) пациентов отмечены признаки умеренно выраженной дезорганизации биоэлектрической активности ГМ, у 6 (11,8%) - умеренные диффузные изменения регуляторного характера, у 3 (5,9%) - умеренные диффузные изменения с признаками активации и дисфункции диэнцефальных структур ГМ, у 2 (3,9%) - выраженные диффузные изменения регуляторного характера с наличием регионального тета-компонента, у 2 (3,9%) - легкие регуляторные изменения, у 1 (2,0%) - косвенные признаки снижения порога судорожной готовности мозга с выраженной активацией мезо-диэнцефальных структур. Следует отметить, что средняя частота альфа-ритма: 10 Гц зарегистрирована лишь у 1 (2,0%), замедленный альфа-ритм - у 28 (54,9%), ускоренный - у 22 (43,1%) больных. Средняя амплитуда альфа-ритма составила: 26-50 мкВ (низкоамплитудный тип) - у 9 (17,6%), до 25 мкВ (плоский тип) - у 42 (82,4%) наблюдаемых. У 2 (4,0%) человек отмечена медленно-волновая активность (наличие тета-волн) до гипервентиляции. После гипервентиляции активация тета- и дельта-волн была выявлена у 13 (25,5%) пациентов.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение, что у подавляющего большинства больных ХАП имеются функциональная недостаточность центральных механизмов регуляции и энергодефицитное состояние (гипоэргоз) ГМ, что является одним из ведущих этиопатогенетических факторов ХАП и церебростенических симптомов. В алгоритме обследования больных ХАП, целесообразно применять ЭЭГ для оценки функционального состояния ЦНС.

Литература

1. John N. Krieger, Shaun Wen Huey Lee, Jeonseong Jeon, Phaik Yeong Cheah, Men Long Liong, and Donald E. Riley. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008 February; 31 (Suppl 1): S85-S90.
2. Florian ME Wagenlehner, Kurt G. Naber, Thomas Bschiepfer, Elmar Brähler, Wolfgang Weidner. Prostatitis and Mail Pelvic Pain Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2009 March; 106(11): 175-183.
3. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Терапия хронического абактериального простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 216-230.
4. Cohen JM, Fagin AP. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(8): e41941.
5. Извозчиков С.Б. Тазовая боль напряжения: взгляд невролога на проблему простатодинии. Урология. - 2010. - №3. - С.68-70.

Мини-пубертат у здоровых мальчиков и мальчиков с репродуктивной патологией (обзор литературы)*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** мини-пубертат**1. Физиологические изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в период мини-пубертата**

Транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГС) в постнатальном периоде получила название мини-пубертат. В течение первых месяцев жизни происходит существенное развитие половых желез, эта фаза заметна клинически, проявляется увеличением объема тестикул и ростом полового члена. Объективными признаками постнатальной активации ГГС являются результаты лабораторных и морфологических методов исследования. Со второй недели жизни показатели гонадотропинов, тестостерона и антимюллера гормона прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2 – 3 месяцу. К концу первого полугодия уровень репродуктивных гормонов постепенно снижается и практически не определяется до наступления периода полового созревания [Bergada I et al., 2006; Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006; Ji C et al., 2008]. Исключение составляет антимюллеров гормон, его высокие показатели сохраняются в течение всего препубертатного периода [Grinspon RP, Rey RA, 2010].

Активная выработка ЛГ в течение первых 2 – 6 месяцев способствует интенсивной продукции тестостерона клетками Лейдига. Показано влияние эндогенного тестостерона на рост полового члена [Voas M., 2006]. В клиническом исследовании здоровых мальчиков Дании и Финляндии обнаружено увеличение длины полового члена в течение первых трёх месяцев жизни на 1 см. Длина полового члена существенно коррелировала с уровнем тестостерона и отрицательно коррелировала с индексом массы тела [Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006]. Доказана эффективность экзогенного тестостерона при лечении микропенис в постнатальном периоде [Bin-Abbas B, 1999].

Ранняя стимуляция тестикул ФСГ необходима для развития и пролиферации клеток Сертоли, секреции антимюллера гормона [Grinspon RP, Rey RA, 2010] и ингибина Б [Andersson AM et al., 1999]. Постнатальный рост тестикул происходит за счет увеличения длины семенных канальцев, пролиферации и увеличения общего числа клеток Сертоли [Hadziselimovic F., 2005]. Использование точных методов диагностики, ультразвукографии и морфометрии показало увеличение объёма тестикул на 36% в течение первых трех месяцев жизни [Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006]. Установлены положительные корреляции между объемом гонад и уровнем АМГ, обратные корреляционные взаимосвязи с уровнем ФСГ [Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006; Sharpe RM, 2003]. Параллельно с повышением гонадотропинов, тестостерона и АМГ в возрасте 3 – 6 месяцев отмечается пик ингибина Б. После 6 месяцев его уровень постепенно снижается, но, в отличие от тестостерона, остаётся достаточно высоким у большинства мальчиков и до 15 – 18 месяцев сравним со значениями взрослых мужчин. Можно предположить, что различный уровень ингибина в период от 3 до 18 – 20 месяцев жизни отражает различную стадию созревания клеток Сертоли [Anderson AM, Toppari J, 1999]. Несмотря на активную секрецию гонадотропинов, сперматогенез у новорожденных отсутствует, что, вероятно, обусловлено отсутствием андрогенового сигнала на клетки Сертоли [Rey RA, 2009].

Неонатальная популяция клеток Лейдига смешанная и представлена как зрелыми, хорошо дифференцированными клетками, так и уменьшенными, скорее всего фетальными клетками Лейдига. Эти клетки подвергаются регрессии [Prince FP, 1984]. Постнатальная дифференцировка клеток Лейдига включает сложный комплекс клеточных реакций, сопровождающийся пролиферацией. Перитубулярные клетки и клетки Сертоли секретируют критические факторы LIF, PDGF- α и Dhh, которые запускают стволовые клетки Лейдига к пролиферации и миграции в интерстициальный отдел яичка, где они дифференцируются в предшественники клеток Лейдига. Затем комбинация факторов роста и гормонов (ЛГ, ТЗ, ИФР1, PDGF- α) активирует их трансформацию в незрелые клетки Лейдига и, наконец, в зрелые, которые формируют популяцию взрослых клеток Лейдига. Результатом сложного превращения является увеличение экспрессии стероидогенных факторов и рецептора ЛГ, повышение продукции тестостерона [Svechnikov K, 2010].

Перинатальная пролиферация клеток Сертоли является ключевым моментом для конечного объема гонад и сперматогенеза. Группа ученых Квинского исследовательского института изучали развитие клеток Сертоли у животных с 4 до 90 дня постнатального периода [G R Hutchison, H M Scott, M Walker et al., 2008]. Исследование включало морфометрический анализ клеток Сертоли и герминативных клеток; радиоиммунное и иммуногистохимическое исследование специфических белковых маркеров: АМН и ингибина Б, отражающих функциональное созревание клеток Сертоли, нестина, цитокератина и гистона 3 – индикаторов их пролиферации. Авторы показали, что активная пролиферация клеток Сертоли происходит в ранний постнатальный период и в период полового созревания. У постпубертатных животных маркеры пролиферации не экспрессировались. Антимюллеров гормон определялся только в незрелых клетках Сертоли; с наступлением пубертата его экспрессия заканчивалась. Авторы также обратили внимание на активную экспрессию андрогенового рецептора в постнатальных клетках Сертоли, что косвенно свидетельствует о влиянии андрогенов на их стимуляцию и функциональное созревание. Предметом исследования было также изучение влияния постнатальной пролиферации клеток Сертоли на сперматогенез. С этой целью проводилось воздействие дибутилфталатом на подопытных крыс, что вызывало альтерацию клеток Сертоли. На 4 – 6 день постнатального периода ученые наблюдали уменьшение числа сперматогоний и нарушение их пролиферации. В период 15 – 25 день (пубертатный возраст) - снижение числа герминативных клеток. Изменения пубертатного периода ученые связывали с патологией постнатального развития клеток Сертоли.

В литературе представлены референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата для мальчиков Финляндии, Дании, Франции, Китая. В таблице 1 мы приводим их сравнительную характеристику. В России за последние 15 лет исследования популяции здоровых мальчиков не проводились. Известно, что уровень половых гормонов имеет этнические и региональные особенности. Это подтверждают сравнительные данные референсных значений для мальчиков Китая, Европы и скандинавских стран. Наиболее близкими друг другу являются значения репродуктивных гормонов у мальчиков Финляндии и

Дании. По сравнению с ними мальчики Французской популяции имеют более широкий диапазон значений для гонадотропинов, существенные различия в референсном интервале ингибина Б. Мини-пубертат у мальчиков Китая характеризовался достоверно более высокими показателями гонадотропинов и тестостерона, медиана тестостерона в 2,6 раза превышала этот показатель для скандинавских стран (табл.1).

Таблица 1. Сравнительная таблица референсных значений гонадотропинов, тестостерона и антимюллера гормона у мальчиков 2 – 3 месяцев (по данным различных авторов)

Показатель	Финляндия	Дания	Франция	Китай
	300	399	215	79
Тестостерон, нмоль/л	3.26 (0.64–7.90)	3.30 (0.58–7.69)	0.52–4.79	8.53(3.85-19.52)
ЛГ, ед/л	1.75 (0.58–4.04)	1.77 (0.55–4.11)	0.5–7.1	3.5(0.7-6.6)
ФСГ, ед/л	1.30 (0.49–2.92)	1.18 (0.41–3.04)	0.2–4	3.4(0.5-6.3)
ЛГ/ФСГ	1,2 -1,4	1,4 – 1,6	2,5 – 1,75	1,4 – 1,0
ЛГ/ тестостерон	0.54 (0.18–2.16)	0.54 (0.16–2.52)		0,4 (0,18 – 0,34)
АМГ, пмоль/л нг/мл			260–1157 36.4 – 162	
Ингибин Б, пг/мл	459 (266–742)	380 (233–637)	125–570	
Литература	<i>Suomi AM, Katharina MM et al., 2006</i>	<i>Suomi AM, Katharina MM et al., 2006</i>	<i>Lahlou N, Fennoy I et al., 2004</i>	<i>Ji C, Huang XW et al., 2008</i>

2.Течение мини-пубертата у мальчиков с патологией репродуктивной системы

Исследования, характеризующие постнатальные гормональные и морфологические изменения мальчиков с патологией репродуктивной системы в период мини-пубертата, немногочисленны и противоречивы. AM Suomi, KM Main с соавторами (2006) при обследовании 67 мальчиков с крипторхизмом в возрасте 3 месяцев выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение ингибина Б в сравнении с контрольной группой, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин Б. Показатели тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, не имели существенных различий с контрольной группой [Suomi AM et al., 2006]. Американские исследователи Barthold JS, Manson J (2004), напротив, не обнаружили существенных отличий в уровне репродуктивных гормонов у мальчиков с крипторхизмом в сравнении со здоровыми новорожденными [Barthold et al., 2004].

K.A. Voisen, M. Shellakooty с соавторами (2005) оценили уровень репродуктивных гормонов у 23 мальчиков 3 месяцев жизни со стенокардией, коронарной и головчатой гипоспазией. Авторы отметили незначительное повышение уровня ФСГ в исследуемой группе. Показатели ЛГ, тестостерона и ингибина Б не отличались от здоровых детей. В данное исследование не вошли дети с проксимальными формами гипоспадии. Уровень репродуктивных гормонов у мальчиков с мошоночной и промежуточной формами гипоспадии в период мини-пубертата не исследован [Voisen KA, Shellakooty M, Schmidt IM., 2005].

Динамическое исследование гормонального профиля у младенцев и подростков с синдромом Клайнфельтера позволило предположить влияние поврежденных герминативных клеток на функциональное созревание клеток Сертоли. В первые месяцы жизни установлено снижение уровня тестостерона при нормальных показателях антимюллера гормона и ингибина Б. У подростков с синдромом Клайнфельтера определены низкие показатели как тестостерона, так и ингибина Б, при высоком содержании гонадотропинов в сыворотке. Результаты исследования показали, что количественное содержание и функция клеток Сертоли у пациентов с синдромом Клайнфельтера в ранний постнатальный период не нарушены. Эти данные поддерживают точку зрения вторичного повреждения клеток Сертоли при дегенерации герминативных клеток [Lahlou N, 2004].

Большинство исследователей интересуется значением постнатального периода для созревания репродуктивной системы и последующей фертильности. Известно, что тридцать пять процентов мальчиков с крипторхизмом, перенесших орхиопексию до 6 месяцев, остаются инфертильными, несмотря на то, что они имеют нормальное число герминативных клеток к моменту операции. Причиной инфертильности является дефект трансформации герминативных клеток в темные сперматогонии – сперматогонии резерва, ранние предшественники сперматозоидов [Hadziselimovic F, Herzog B., 2001]. Швейцарские ученые F Hadziselimovic, LR Emmons, MW Buserb (2004) описали результаты тестикулярной биопсии 159 мальчиков 1 – 12 месяцев. В группе здоровых мальчиков число темных сперматогоний явно возрастало после 5 месяцев жизни. В скротальных яичках при одностороннем крипторхизме также обнаруживалось увеличение числа сперматогоний, но значительно меньше, чем в контрольной группе. Эти изменения полностью отсутствовали в неопущенных яичках; при этом общее число герминативных клеток в первые 6 месяцев жизни соответствовало норме [Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW, 2004]. В 2007 году D Zivkovic, DT Bica, F Hadziselimovic выявили прямую взаимосвязь между уровнем стимулированного тестостерона и количеством темных сперматогоний в биоптате яичек у детей 1 – 7 лет. Ученые предположили, что подъем тестостерона в ранний постнатальный период индуцирует трансформацию гоноцитов в сперматогонии [Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F., 2007]. Два года спустя команда исследователей под руководством F Hadziselimovic, DF Zivkovic (2009) изучили функциональный потенциал ретенционных яичек в период мини-пубертата путем подсчета числа клеток Сертоли в возрастных группах 1 – 4 месяцев и 5 – 12 месяцев. Исследование показало, что среди пациентов, отмечающих спонтанное опускание тестикул, число клеток Сертоли возрастало на протяжении первых месяцев жизни и статистически значимо преобладало в группе мальчиков 5 – 12 месяцев. Среди пациентов с крипторхизмом число клеток Сертоли было существенно уменьшено по сравнению с контрольной группой [D Zivkovic, F Hadziselimovic. 2009].

В работах, вышедших в последние годы, обоснована необходимость выявления и диагностики врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма в неонатальном периоде. Имеются данные об успешной заместительной терапии препаратами рекомбинантных гонадотропинов в этот период. Терапия инфертильности более эффективна у новорожденных по сравнению со взрослыми пациентами [Bouvattier C. 2011].

В 2002 году K. Main с соавт. опубликовали первое описание пациента с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, получавшим лечение рекомбинантными человеческими ЛГ и ФСГ на первом году жизни в возрасте 7 -13 месяцев. Исследователи отмечали увеличение длины полового члена с 1,6 до 2,4 см и увеличение объема тестикул по данным ультразвукографии. Параллельно с изменением наружных гениталий было обнаружено повышение ингибина Б в сыворотке крови [Main K et al., 2002]. В 2008 году Vougnères P с соавт. описали двух новорожденных с врожденным гипопитуитаризмом и изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Диагноз был заподозрен на основании крипторхизма, микропениса и подтвержден результатами гормонального обследования. Оба пациента получали лечение рекомбинантными ЛГ и ФСГ в течение первых 6 месяцев жизни посредством помпы. Результатом лечения было значительное увеличение объема тестикул и рост полового члена, а также повышение уровня тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б до нормальных значений [Vougnères P et al., 2008]. DA Tijn (2007) с соавт. также обращают внимание на необходимость раннего выявления и восполнения дефицита гонадотропинов. Нидерландские ученые впервые опубликовали результаты стимуляционного теста с ГТ-РГ, проведенного новорожденным с предполагаемым гипопитуитаризмом. Новорожденные были отобраны по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и анализа семейной легенды. Девять из 15 новорожденных показали ответ гонадотропинов на стимуляцию, сопоставимый со значениями пубертатного периода. У остальных детей пикового ответа гонадотропинов не зарегистрировано. По мнению авторов, стимуляционный тест с ГТ-РГ в неонатальном периоде позволил выявить как абсолютный, так и парциальный дефицит гонадотропинов и провести своевременное лечение для увеличения объема тестикул, роста полового члена, улучшения будущего сперматогенеза. Авторы подчеркивают, что пациенты, имеющие недоразвитие наружных половых органов и/или крипторхизм, подлежат постнатальному исследованию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [DA Tijn et al., 2007].

Таким образом, уровень репродуктивных гормонов в постнатальный период характеризует потенциал гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Гормональное обследование мальчиков в возрасте 1 – 3 месяцев после рождения делает возможным прогнозирование пубертата, будущей фертильности, имеет решающее значение для ранней дифференциальной диагностики гипогонадизма. Становление репродуктивной системы в этот период во многом зависит от уровня гонадотропинов и половых гормонов.

Литература

- Bergada I, Milani C, Bedecarra's P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergada C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4092–4098.
- Main KM, Toppari J, Skakkebek NE Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur. J. of Endocrinology.* 2006; 155: 51 – 57.
- Ji C, Huang XW, Yang RW, Wang XU, Yan Z Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants. *Indian Pediatrics.* 2008; 45: 489 – 492.
- Grinspon RP, Rey RA Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. *Horm. Research in Pediatrics.* 2010; 73 (2): 81 – 92.
- Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi A-M, Schmidt IM, Damgaard IN, Chellakooty KM, Skakkebek NE, Toppari J, Main KM. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *European Journal of Endocrinology.* 2006; 154: 125–129.
- Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM & Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size: why sex reversal is not indicated. *Journal of Pediatrics.* 1999; 134: 579–583.
- Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O and Niels E. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. *J of Clinical Endocrinology et Metabolism.* 1999; 83(2): 675-681.
- Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol.* 2005; 174 (4 Pt 2):1536-9.
- Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MFH, McKinnell C, Dorris KD, Kelnar CH, Wallace WH, Walker M. Role of the neonatal period of pituitary–testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis. *Human Reproduction.* 2003; 18: 2110–2117.
- Rey R A, Musse M, Venara M, Chemes H E Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc. Res. Tech.* 2009; 72: 787–795.
- Prince FP Ultrastructure of immature Leydig cells in the human prepubertal testis. *Anat. Rec.* 1984; 209: 165 – 176.
- Svechnikov K., Landreh L., Weisser J. Origin, Development and Regulation of Human Leydig Cells. *Hormone Research in Pediatrics.* 2010; 73: 93 – 101.
- Hutchison GR, Scott HM, Walker M, McKinnell C, Ferrara D, Mahood IK, Sharpe RM Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome. *Biology of Reproduction.* 2008; 78: 352–360.
- Lahlou N, Fennoy I, Carel JK, Roger M Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89 (4): 1864-1868.
- Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Skakkebak NE, Toppari J Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys. *Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 91(3): 953-958.
- Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary–testicular axis. *J Urol.* 2004; 172 (4 Pt 2): 1736-41.
- Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, Kai CM, Damgaard IN, Suomi AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age. *J of Clinical Endocrinology et Metabolism.* 2005; 90 (7): 4041-4046.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001; 55: 6–10.
- Hadziselimovica F, Emmons LR, Buser MW A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Med Weekly.* 2004; 134: 381–384.
- Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *BJU Int.* 2007; 100(5): 1147-9.
- Zivkovic D, Hadziselimovic F Development of Sertoli Cells during Mini-Puberty in Normal and Cryptorchid Testes. *J Urol.* 2009; 82 (1): 89 – 91.
- Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 2 – 11.
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebak NE A Possible Role for Reproductive Hormones in Newborn Boys: Progressive Hypogonadism without the Postnatal Testosterone Peak. *JCEM.* 2000; 85 (12): 4905.
- Main KM, Schmidt I M, Toppari J, Skakkebaek NE Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur. J Endocrinol.* 2002; 146: 75–79.

25. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, Roger D, Lahlou N Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2202–2205.
26. Tijn DA, Schroor EJ, Delemarre-van de Waal HA Early Assessment of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in Patients with Congenital Hypothyroidism of Central Origin. *Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism.* 2007; 92(1): 104–109.

Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Захарова Н.Б.

Мини-пубертат у мальчиков с крипторхизмом

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: мини-пубертат, крипторхизм**Введение**

В течение первых месяцев жизни происходит транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, получившая название мини-пубертат. Со второй недели постнатального периода показатели гонадотропинов и тестостерона прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2 – 3 месяцу. Параллельно с повышением гонадотропинов в возрасте 3 – 6 месяцев отмечается пик антимюллерова гормона и ингибина Б [1-3]. Активная секреция половых гормонов отражает дифференцировку клеток Лейдига и Сертоли – сложный комплекс клеточных реакций, ключевым моментом которого является пролиферация [4].

В литературе ежегодно появляются данные о развитии репродуктивной системы в период мини-пубертата. Многих исследователей интересует значение раннего постнатального периода для созревания гонад и последующей фертильности [5, 6]. Предметом научных дискуссий является развитие репродуктивной системы мальчиков с крипторхизмом. Известно, что тридцать пять процентов мальчиков, перенесших орхиопексию в раннем возрасте, остаются инфертильными [7]. Гистологические исследования, проводимые во время оперативного вмешательства, показали нарушение трансформации гоноцитов в темные сперматогонии и уменьшение общего числа клеток Сертоли в биоптате как ретенционных так и мошоночных тестикул. В нескольких своих работах авторы F. Hadziselimovic и В. Nocht обращают внимание на билатеральное нарушение развития тестикул при одностороннем крипторхизме, независимо от сроков проведения орхиопексии [8, 9]. Изучение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом представляется перспективным для определения потенциала репродуктивной системы. При анализе литературных данных мы обнаружили единичные исследования, характеризующие мини-пубертат у пациентов с крипторхизмом [10, 11], однако они не учитывают зависимость клинико-гормональных показателей от уровня задержки яичка.

Целью нашего исследования явилось оценить функциональное состояние гонад у мальчиков с различными формами крипторхизма на основании постнатального гормонального обследования.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, ЦНИЛ СГМУ, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ. Проведен анализ результатов клинического и гормонального обследования 42 мальчиков с крипторхизмом и 40 практически здоровых мальчиков в возрасте 2 – 3 месяцев. Все дети родились доношенными, с массой не менее 2500 г и длиной тела не менее 48 см. Из исследования исключались дети, рожденные ранее 38 недели гестации, имеющие задержку внутриутробного развития, соматическую и/или грубую неврологическую патологию, а также пациенты, имеющие сочетание крипторхизма с другими аномалиями развития наружных половых органов. У двоих мальчиков к трем месяцам жизни отмечалось спонтанное опускание яичка, они также были изъяты из группы исследования. На основании данных ультразвукового обследования пациенты с крипторхизмом были разделены на подгруппы с зависимости от уровня задержки яичка. Подавляющее большинство составили мальчики с односторонней паховой задержкой яичка – 28 (76%) и лишь 4 (9,5%) новорожденных имели двусторонний паховый крипторхизм. Мальчики с односторонней брюшной задержкой яичка составили 10 (21,4%); двусторонняя брюшная задержка тестикул обнаружена у 1 пациента. Учитывая такой характер распределения, мы провели анализ клинико-гормональных показателей в двух подгруппах: 1 подгруппа – пациенты с паховой задержкой яичка (n = 32), 2 подгруппа – пациенты с брюшной задержкой яичка (n = 10). Контрольную группу составили здоровые мальчики, проходившие плановое обследование в детской поликлинике. Информированное согласие родителей на проведение клинического осмотра, гормонального и инструментального обследования детей было получено. Все дети на момент обследования имели средние показатели роста и нормотрофию.

Клиническое обследование детей включало в себя прицельный осмотр наружных половых органов: наличие гонад в мошонке, расположение меатуса, состояние кавернозных тел, измерение объема гонад орхидометром Prader, генитометрию. Ультразвуковая эхография мошонки и паховых областей осуществлялась при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея в В-режиме с использованием линейного датчика Prime 5 – 12 МГц. При ультрасонографии определяли локализацию тестикула, его размер, экоструктуру, наличие придатка, состояние оболочек. Длину и ширину яичка измеряли при продольном сканировании, а толщину в поперечном положении. Объем гонад высчитывался по формуле: $\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина} \times 0,523$. Отсутствие визуализации гонад или сомнительные данные при ультразвуковом исследовании являлись показанием к проведению диагностической лапароскопии. Определение концентраций лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона и ингибина Б проводили методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax, США с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия и DSL, США. Статистический анализ данных выполнили с помощью пакета программ XL Statistics, Version 4. Данные представили в виде медианы (Me), [25;75] -1 и 3 квартили и средней арифметической с учетом стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для сравнения двух групп по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

В подгруппе детей с паховой ретенцией гонад средний объем скротальных яичек по данным орхиометрии составил $2,3 \pm 0,46$ мл и не отличался от контрольной группы. При проведении ультразвукового обследования объем скротальных яичек также не имел достоверных различий с контрольной группой и практически в два раза превышал размер паховых гонад (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата, M±SD

Показатель	Группа пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	p ₁	p ₂	p ₃
	Подгруппа 1 Паховая ретенция	Подгруппа 2 Брюшная ретенция				
Длина полового члена, см	3,1±0,6	3,0±0,5	3,3±0,4	0,98	0,9	0,96
Объем скротального яичка по данным орхиометрии, см ³	2,3±0,46	1,6±0,5	2,3±0,5	0,9	0,02	0,02
Объем яичек по данным УЗИ, см ³ : - скротальное - ретенционное	0,50±0,28 0,23±0,12	0,28±0,16	0,63±0,18	0,06 0,003	0,01	0,003

M – среднее; SD – стандартное отклонение; p₁ – показатель достоверности различий между подгруппой 1 и контрольной группой; p₂ – показатель достоверности различий между подгруппой 2 и контрольной группой; p₃ – показатель достоверности различий между подгруппами 1 и 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика гормональных показателей репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата, Me [Q₁; Q₃]

Показатель	Группа пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	p ₁	p ₂	p ₃
	Подгруппа 1 Паховая ретенция	Подгруппа 2 Брюшная ретенция				
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [2,6; 7,0]	7,8 [3,5; 11,1]	3,3 [2,4; 4,6]	0,024	0,02	0,09
ФСГ, мМЕ/мл	2,1 [1,3; 4,8]	11,2 [5,4; 19,7]	0,9 [0,7; 1,2]	0,001	0,0007	0,004
Тестостерон, нмоль/л	4,0 [3,0; 5,4]	3,1 [0,9; 4,5]	5,5 [4,6; 6,3]	0,12	0,03	0,1
Ингибин Б, пг/мл	380 [344; 422]	193 [174; 236]	390 [265 – 537]	0,8	0,001	0,001

Me – медиана; [Q₁; Q₃] – интерквартильный размах; p₁ – показатель достоверности различий между подгруппой 1 и контрольной группой; p₂ – показатель достоверности различий между подгруппой 2 и контрольной группой; p₃ – показатель достоверности различий между подгруппами 1 и 2.

Длина полового члена соответствовала диапазону [-2; +2] стандартных отклонений, то есть показателям здоровых детей.

В подгруппе мальчиков с абдоминальным крипторхизмом объем мошоночных гонад по данным орхиометрии и ультразвукового обследования, был достоверно меньше относительно пациентов первой подгруппы и резко отличался от здоровых детей (табл. 1). Абдоминальные гонады не визуализированы. Длина полового члена соответствовала диапазону [-2; +2] стандартных отклонений.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика гормональных показателей мальчиков 1 – 3 месяцев с различным уровнем задержки яичка. При анализе результатов гормонального обследования у детей с паховой ретенцией гонад, статистические показатели гонадотропинов (медиана и интерквартильный размах) достоверно превышали соответствующие значения контрольной группы. Концентрация лютеотропного гормона в сыворотке крови была выше диапазона референсных значений у 24 % мальчиков, а концентрация фолликулостимулирующего гормона превышала референсный интервал у 40% детей. При этом показатели тестостерона и ингибина Б существенно не отличались от здоровых мальчиков.

При анализе гормональных показателей у мальчиков с абдоминальной задержкой яичка, обращало на себя внимание значительное повышение уровня гонадотропных гормонов. Повышение концентрации лютеотропного гормона выявлено у 50% детей в сочетании с понижением уровня тестостерона. Высокие значения фолликулостимулирующего гормона у 80% мальчиков сопровождались достоверным снижением ингибина Б относительно группы мальчиков, имеющих паховую задержку яичка, и контрольной группы.

Гормональное обследование мальчиков с крипторхизмом в возрасте 2 – 3 месяцев обусловлено физиологическими изменениями половых желез в постнатальном периоде, и позволяет предположить патологию репродуктивной системы в раннем возрасте [12]. Согласно литературным данным, активация гипоталамо-гипофизарной системы в период мини-пубертата направлена на дифференцировку клеток Лейдига, пролиферацию и функциональное созревание клеток Сертоли [5]. Показателями постнатального развития клеток Сертоли и Лейдига являются увеличение объема гонад, уровень секреции антимюллера гормона, ингибина Б и тестостерона [2, 13, 14]. При клинической оценке половой системы обследованных мальчиков мы обнаружили существенные различия объема гонад при паховом и абдоминальном крипторхизме. Пациенты с паховой ретенцией гонад имели уменьшенные размеры пахового яичка при нормальном объеме мошоночной гонады. При одностороннем абдоминальном крипторхизме размеры ретенционного яичка определить не удалось, но была выявлена гипотрофия мошоночного яичка. Длина полового члена у детей обеих групп мало отличалась от здоровых детей и отражала в большей или меньшей степени сохранную функцию клеток Лейдига [15]. Полученные нами клинические данные были подтверждены результатами гормонального обследования. Совокупность гормональных показателей у мальчиков с паховой формой крипторхизма, можно интерпретировать как субклинический гипогонадизм, который характеризуется высокими значениями гонадотропных гормонов при неизменной функции гонад. Гормональные изменения у мальчиков с брюшной задержкой яичка характеризовали первичное нарушение функции клеток Сертоли и Лейдига и активацию гонадотропной секреции по принципу обратной связи.

Опубликованные в литературе результаты исследований, характеризующие постнатальные гормональные изменения мальчиков с крипторхизмом, немногочисленны и противоречивы. Американские исследователи Barthold JS, Manson J (2004) не обнаружили существенных отличий в уровне репродуктивных гормонов у мальчиков с крипторхизмом в сравнении со здоровыми новорожденными [10]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами AM Suomi, KM Main с соавторами (2006). При обследовании мальчиков с крипторхизмом в возрасте 3-х месяцев авторы выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение ингибина Б, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин Б. Показатели тестостерона и глобулина,

связывающего половые гормоны, не имели существенных различий с контрольной группой [11]. Однако исследователи не учитывали зависимость гормональных показателей от уровня задержки яичка.

Таким образом, клиническое обследование мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата позволило выявить гипотрофию гонад у пациентов с абдоминальной ретенцией. Гормональное обследование позволило предположить гипергонадотропный гипогонадизм у 80% мальчиков с брюшной задержкой яичка, выявить субклинические нарушения функции гонад у 40% мальчиков с паховой ретенцией.

Литература

1. Bergada I, Milani C, Bedecarra's P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergada C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab.* - 2006. – 91. – P. 4092–4098
2. Main KM, Toppari J, Skakkebek NE Gonadal development and reproductive hormones in infant boys // *Eur. J. of Endocrinology.* – 2006. – V. 155. – P. 51 – 57
3. Ji C, Huang XW, Yang RW, Wang XU, Yan Z Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants // *Indian Pediatrics.* - 2008. – V.45. – P.489 – 492
4. Svechnikov K, Landreh L, Weisser J Origin, Development and Regulation of Human Leydig Cells // *Hormone Research in Pediatrics.* – 2010. – Vol.73. – P. 93 - 101
5. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism // *J Urol.* 2005. - V.174. – No 2. - P. 1536-1539
6. Hutchison G R, Scott HM, Walker M Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome // *Biology of Reproduction.* – 2008. – Vol. 78. – P. 352–360
7. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. - *Hormone Research.* - 2001. – V. 55. – P. 6–10
8. Hadziselimovic F., Höecht B., Herzog B., Buser M. Infertility in Cryptorchidism Is Linked to the Stage of Germ Cell Development at Orchidopexy // *Hormone Research.* - 2007. – Vol.68. – P. 46-52
9. Hadziselimovic F, Hoecht B Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism // *Klin Padiatr.* - 2008. - V.220. – No 5. – P. 302-307
10. Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis // *J Urol.* - 2004. – V. 172. – P. 1736 - 1741
11. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Skakkebak NE, Toppari J Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys // *Clinical Endocrinology et Metabolism.* – 2006. - Vol. 91. - №. 3. – P. 953-958
12. Grinspon RP, Rey RA Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism // *Horm. Research in Pediatrics.* – 2010. – V. 73 (2). – N 10. – P. 81 – 92
13. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O and Niels E. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men // *J of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1999. - Vol. 83, No. 2 675-681
14. Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MFH, McKinnell C, Dorris KD, Kelnar CJH,Wallace WH &Walker M. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis // *Human Reproduction.* - 2003. – V. 18. – P. 2110–2117
15. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi AM, Schmidt IM, Damgaard IN, Chellakooty KM, Skakkebek NE, Toppari J, Main KM. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys // *European Journal of Endocrinology.* - 2006. – V. 154. – P. 125–129.

IV Всероссийская неделя медицинской науки с международным участием (материалы: часть 3)

Секция СПО (среднего профессионального образования)

ID: 2015-06-28-T-4525

Тезис

Краснова А.В.

Флоренс Найтингейл и ее наследие

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский колледж

История возникновения профессии медицинской сестры берет начало в глубокой древности и связана с такими присущими человеку чувствами как сопереживание, забота, чувство любви к ближнему, которые во все времена заставляли людей помогать друг другу в горе и болезни. Однако, честь создания самостоятельной сестринской профессии принадлежит мисс Флоренс Найтингейл, первой исследовательнице и основоположнице современного сестринского дела, которая совершила переворот в общественном сознании и во взглядах на роль и место медицинской сестры в охране здоровья общества. Наследие Ф. Найтингейл не оставляет равнодушным и сегодняшнее поколение.

Актуальность данной темы подтвердило проведенное на базе медицинского колледжа Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского исследование.

Цель: изучение отношения студентов к Ф. Найтингейл и её наследию.

Материал и методы. Социологическое исследование проводилось методом анкетирования, в котором приняли участие 50 студентов специальности "Сестринское дело".

Результаты. Среди студентов, впервые познакомившихся с биографией Ф. Найтингейл на занятиях в колледже, 58% хотели бы больше узнать о её заслугах и достижениях. Большинство респондентов (66%) считают, что её труд имеет огромное значение для будущего поколения. Основная доля студентов (58%) хотела бы посвятить свою жизнь профессии медицинской сестры, как Ф. Найтингейл.

Вывод. Студенты заинтересованы в изучении трудов Ф. Найтингейл и её вклада в сестринское дело. И их желание реализуется в медицинском колледже посредством проведения открытых мероприятий, в том числе и посвященных Международному дню медицинской сестры, а также подготовкой памяток и брошюр о неосценимом вкладе Ф. Найтингейл в становление профессии медицинской сестры и продвижении реформ организации ухода за больными.

Ключевые слова: история сестринского дела

ID: 2015-06-27-T-4679

Тезис

Доронина В.Н.

Осложнения при инъекционном введении лекарственных средств*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский колледж*

Увеличение объема медицинской помощи, оказываемой населению, появление новых лекарственных препаратов сопровождаются постоянным увеличением количества выполняемых инъекций. Наряду с необходимым лечебным эффектом отмечаются и нежелательные последствия- постинъекционные осложнения. Несмотря на использование одноразовых технологий и применение современных антисептических средств, проблема остается актуальной. Выполнение инъекций—это рутинная и самая частая работа медицинской сестры, и хорошая техника выполнения инъекций может сделать эту манипуляцию относительно безболезненной для пациента. Часто медицинские сестры не владеют правильной техникой их выполнения, недостаточно хорошо знают механизмы развития осложнений и соответственно пути их предупреждения.

Изначально выполнение инъекций было врачебной манипуляцией, но, с изобретением пенициллина в сороковые годы, обязанности медсестры значительно расширились. В настоящее время большинство медицинских сестер выполняют эту манипуляцию автоматически.

Важное значение для уменьшения дискомфорта во время выполнения процедуры имеют психологический подход к пациенту и правильность выбора анатомической области для инъекции с учетом индивидуальных особенностей телосложения пациента.

В ходе проведенного исследования в одной из больниц города были выявлены наиболее часто встречающиеся осложнения: инфильтраты – при неправильном выборе иглы и места инъекции; встречались гематомы – при внутривенных инъекциях и обмороки, связанные с недостаточной психологической подготовкой пациентов, реже, но имели место абсцессы и аллергические реакции.

Основная цель работы—акцентировать внимание медицинских сестер и студентов медицинских колледжей на важность установления психологического контакта с пациентом и правильную технику выполнения инъекций, исходя из принципов медицины, основанной на доказательствах, тем самым обеспечить пациенту эффективную и безопасную помощь.

Ключевые слова: осложнения при инъекциях

ID: 2015-06-81-T-4743

Тезис

Чубукова Е.А., Селиванова Л.А.

Педагогическое мастерство СУЗовского лектора

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский колледж

Ораторское искусство – важная часть педагогической деятельности. Оно необходимо любому лектору, независимо от возраста и стажа педагогической деятельности, но особенно начинающему лектору.

В понятие педагогического мастерства входят наряду с педагогическими знаниями, умениями, навыками, интуицией, в которых реализуется совершенное владение основными приёмами того или иного вида деятельности, также умения в области педагогической техники, позволяющие лектору с меньшей затратой энергии добиться больших результатов.

Педагогическая техника демонстрирует умение выбрать правильный стиль и тон в обращении со студентами, управлять их вниманием, чувство темпа, навыки демонстрации своего отношения к поступкам студентов. Она также включает управление своим телом, психическим состоянием, владение техникой интонирования для выражения своих чувств, удержание нити разговора, управление инициативой в процессе общения, пользование мимическими и пантомимическими средствами для выражения позитивных и негативных требований. Структура педагогического мастерства выражается речевыми умениями, умениями управлять своим психическим состоянием, поддержанием своего творческого состояния, актёрско-режиссёрскими умениями, позволяющими влиять не только на ум, но и на чувства студентов.

Культура и техника речи складываются из владения голосом, темпом речи, паузами, интонацией. Не следует путать силу и громкость голоса. Важны дикция и скорость речи, они зависят от индивидуальных качеств лектора, его темперамента, владения лекционным материалом. Для лучшего восприятия материала лекции важно в ходе лекции делать паузы, способствующие выделению смысловой части выступления.

Таким образом, современный СУЗовский лектор должен обладать хорошо развитым ораторским мастерством, требующим постоянного совершенствования и творческого подхода к своим профессиональным обязанностям.

Ключевые слова: ораторское искусство

ID: 2015-06-8-T-4857

Тезис

Барсукова В.В.

Проблемы остеопороза у пациентов гериатрического профиля*ГБОУ СПО Пензенский областной медицинский колледж**Научный руководитель: Мордвинова И.В.***Цель исследования:** проблемы пациентов при остеопорозе.**Задачи:** выявить причины остеопороза, факторы риска остеопороза, составить опросник для выявления остеопороза, дать рекомендации по правильному питанию и образу жизни.**Материал и методы.** *Объект исследования:* пациенты Госпиталя Ветеранов Войн. *Предмет исследования:* проблемы гериатрических пациентов с остеопорозом. *Методы исследования:* беседа, наблюдение.

В настоящее время все большую медико-социальную значимость приобретает проблема остеопороза. Эпидемиологические исследования показывают, что 1/3 всех женщин 60-70 лет страдают остеопорозом, а после 70 лет он выявляется у половины мужчин и практически у всех женщин - постмено-паузальный или сенильный остеопороз. Для диагностики остеопороза используют: определение минеральной плотности костной ткани - денситометрия; биохимические методы.

На основании данной информации выделили 2 группы факторов риска остеопороза:

1. Немодифицируемые - не зависящие от самого человека, т.е. их нельзя изменить.
2. Модифицируемые - зависящие от образа жизни и поведения и могут быть устранены.

Для лечения остеопороза используется патогенетическая терапия: оказывают действие на костную ткань препараты витамина В, оссеин; препараты, усиливающие костеобразование; препараты, тормозящие резорбцию кости: эстрогены и кальцитонины.

На основании статистики и проведенной нами работы мы выработали ряд рекомендаций для избежания остеопороза и возможных переломов:

1. Употребляйте продукты, содержащие кальций и витамин D!
2. Следите за весом!
3. Ограничьте употребление кофе!
4. Ограничьте употребление соли с пищей!
5. Принимайте препараты, усиливающие плотность кости!
6. Откажитесь от курения!
7. Откажитесь от избыточного приема алкоголя!
8. Занимайтесь физическими упражнениями, больше двигайтесь и ходите пешком!

Ключевые слова: остеопороз, гериатрический профиль

ID: 2015-06-81-T-4878

Тезис

Кривова Л.В.

Духовно-нравственный аспект современной медицины: медицина и Православие

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский колледж

Связь религии, этики и медицины тысячелетиями существовала в европейской культуре. Христианство определило цель человеческого существования в мире, наполнив её конкретными ценностями, нормами морали в практической деятельности милосердия и врачевания.

Новые "этические стандарты": "дарение органов", "милосердное убийство", "рациональное планирование семьи", "искусственный отбор", "медицинское прогнозирование", "репродуктивные права" у любого думающего, а тем более православного человека вызывают сомнение, а иногда и естественный протест.

Совместимы ли современные медицинские технологии с христианским отношением к человеку? Вряд ли однозначный ответ удовлетворит пытливые умы, если он не будет сопровождаться объяснением, опирающимся на религиозную философию.

Профессия врача освящена Священным Преданием: один из учеников Христа, Апостол Лука, был врачом; врачевание - профессия святых Космы и Дамиана, мученика Пантелеймона. История свидетельствует, что "новые" медицинские технологии не так уж и новы. Многие из них "зародились" в недрах христианской культуры, например, первый известный науке опыт по искусственному оплодотворению был произведен в 1780 году в христианском монастыре аббатом Спаланцани; основателем генетики стал австрийский монах Г. Мендель; фрески XV века (музей святого Марка, Италия) свидетельствуют, что первыми трансплантологами были Косма и Дамиан, которые изображены на них в момент приживления дьякону Юстиниану ноги недавно умершего эфиопа.

В православной философии моральные ценности - любовь к Богу и ближнему - не только желательная норма поведения, это - принцип бытия. Смысл же человеческой жизни в христианской этике непосредственно связан со служением ближнему. В связи с этим, врачевание - одна из уникальных человеческих профессий, смысл и назначение которой совпадает с "деланием добра", с христианскими ценностями милосердия, человеколюбия и спасения жизни.

Ключевые слова: философия

ID: 2015-06-81-T-4882

Тезис

Чугункина А.А., Беляева О.В., Луконина Н.Н.

Организация кружка, как средство становления специалиста в современных условиях*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский колледж*

Основная функция педагога при реализации новых образовательных стандартов заключается не в умении объяснить содержание учебной информации, а эффективно организовать самостоятельную работу студентов – в этом нам помогают кружки по дисциплине.

Одним из направлений работы в кружке является исследовательская проектная деятельность. Студенты осуществляют анализ литературных данных, расширяя уже имеющиеся у них знания. Проводят исследования, которые подтверждают или опровергают выдвинутую ими гипотезу. Создают памятки и презентации, излагая свои позиции.

Эта деятельность, формирует у студентов общие и профессиональные компетенции, которые подтверждаются умением проводить самостоятельную поэтапную исследовательскую деятельность; прививают будущим медицинским сестрам не бояться ставить перед собой цели и достигать их, получая самостоятельно знания, оценивать достоверность их, опираясь на имеющиеся знания и клиническое мышление.

Другим направлением работы кружковцев является создание санбюллетеней.

Выбрав тему санбюллетеня, студенты обосновывают ее актуальность, что повышает его практическую значимость и демонстрируют компетентность в умении художественно оформить на ватмане необходимую информацию доступным языком понятным для любого возраста. Этот вид деятельности позволяет проявить творческий потенциал студента.

Третьим направлением в работе кружка является создание агитбригад. Члены кружка подготавливают материал по пропаганде здорового образа жизни и выступают с ним в школах города. Студенты изучают влияние вредных привычек на организм, последствия после использования не рационального питания и проникают значимостью проведения санпросвет работы. Данный вид деятельности формирует у членов кружка коммуникативные навыки в общении, повышают в их глазах значимость своей будущей профессии.

Подводя итоги, выше изложенного хочется подчеркнуть, что организация работы кружка, позволяет готовить из студентов специалистов, которые будут востребованы на современном рынке труда.

Ключевые слова: педагогика

Круглый стол «Лицейст»

ID: 2015-06-5-A-4576

Краткое сообщение

Букина О.С.

Применение закиси азота в детской стоматологии

МОУ Лицей №2, г. Саратов

Резюме

Изучая тему применение седации в детской стоматологии, проанализировав различные статьи, мы сделали вывод, что применение закиси азота в детской стоматологии позволяет добиться высоких результатов, так как облегчает работу врача и вызывает у ребёнка положительное впечатление от посещения стоматолога.

Ключевые слова: детская стоматология, седация, закись азота

Цель: изучение возможностей новых методов анестезии в стоматологии

Задачи:

1. Изучить историю возникновения стоматологии как самостоятельной отрасли медицины
2. Изучить проблемы необходимости лечения молочных зубов
3. Изучение современных методов седации
4. Изучение показаний в использовании закиси азота в детской стоматологии
5. Изучение противопоказаний в использовании закиси азота в детской стоматологии.

Как отдельная самостоятельная дисциплина, стоматология сформировалась не так давно – в начале 20-го века. Это произошло благодаря слиянию таких направлений медицины, как зубоврачебная и челюстно-лицевая хирургия. Однако история стоматологии уходит корнями в Древний мир, когда предпринимались первые попытки лечения болезней зубов. В России стоматология получила свое развитие в эпоху Петра 1, который почерпнул много новых знаний во время путешествий по странам Европы и привез из-за границы разнообразные приспособления для лечения зубов. Хотя первая школа стоматологов в Петербурге открылась лишь в 1881 году. И уже спустя несколько лет из нее было выпущено несколько сотен квалифицированных зубных врачей.

В 20 веке стоматология, сформировавшись в отдельную науку, начала развиваться семимильными шагами. В итоге на сегодняшний день существует множество прочных и эстетических материалов, а врачи способны восстановить практически любой дефект твердых тканей или зубных рядов. Ортодонтия на сегодняшний день может исправить практически любые недостатки прикуса. Развитие местной анестезии и внедрение новых сильных анестетиков позволило сделать практически все манипуляции безболезненными, что очень сильно облегчает лечение. Больные зубы встречаются не только у взрослых, но и у детей. Поэтому детская стоматология одно из актуальнейших направлений современной стоматологии.

Некоторые родители считают, что нет никакой необходимости беспокоиться о заболеваниях детских молочных зубов. Ведь молочные зубы все равно выпадут, сменятся постоянными и не стоит с ними возиться. Это заблуждение. Плохие молочные зубы непременно приведут к проблемам с постоянными зубами. Если возникает вопрос — лечить больной зуб или удалять, ответ однозначен — лечить. Раннее удаление молочных зубов должно проводиться только в крайних случаях, так как это ведет к ряду серьезных нарушений. В первую очередь - к затруднению прорезывания основного зуба. Происходит нарушение развития прикуса, дикции, лицевого скелета, формируются косметические недостатки. Очень важно предупреждать разрушительные процессы и, при необходимости, удалять очаги инфекции из полости рта. Присутствие огромного количества гнилостных и других болезнетворных бактерий во рту ребенка снижает иммунитет, повышает риск возникновения многих заболеваний. И наоборот, если у ребенка здоровые зубы, он реже подхватывает всевозможные ОРЗ, снижается риск заболеваний желудочно-кишечного тракта. Поэтому так важно следить за состоянием зубов у ребенка. Но ребенка не так просто привести на прием к стоматологу и уговорить его дать возможность врачу сделать все необходимые манипуляции, тем более, если ребенок уже имел негативный опыт и в таких случаях на помощь приходят современные методы, широко используемые в стоматологии.

С появлением современных технологий седации стоматологи могут обеспечить своим пациентам по-настоящему бесстрессовое лечение.

На западе наиболее часто в детской стоматологии используется закись азота — кислородная седация (ЗАКС). Закись азота — инертный газ, с едва уловимым сладковатым запахом, в смеси с кислородом он обеспечивает самую безопасную и безвредную для пациента седацию. В стоматологии ЗАКС регулярно используется с 1948 года, а в настоящее время в 80 % случаев у детей применяется именно этот тип седативного воздействия.

Подача закиси азота осуществляется с помощью специального оборудования. Аппарат представляет собой ротаметр, позволяющий регулировать соотношение газов в смеси, резервный мешок, дыхательный контур с носовой маской и источник газов (баллоны или централизованная система). Выдыхаемые пациентом газы эвакуируются высокоскоростным отсосом.

Показаниями для использования ЗАКС в детской практике являются:

- Необходимость в снятии умеренного страха перед стоматологическим вмешательством у ребенка, способного к сотрудничеству. Обычно это дети старше 3 лет.
- Первое лечение у стоматолога, что позволяет сформировать стереотип нестрашного лечения.
- Повышенный рвотный рефлекс.
- Травматичные вмешательства (местная анестезия, удаление, препарирование кариозной полости).
- Длительное лечение.

Противопоказаниями к ЗАКС являются:

- Сильный страх у ребенка после полученного негативного опыта лечения у стоматолога и нежелание идти на контакт с врачом.
- Слишком ранний возраст ребенка, когда он не готов к сотрудничеству.
- Психические заболевания и интеллектуальные нарушения, препятствующие возможности договориться с ребенком.
- Нарушенное носовое дыхание (аденоиды, ОРВИ). Ребенок будет дышать ртом и не сможет пользоваться носовой маской.
- Переполненный желудок, так как возможно возникновение тошноты и рвоты. Последний прием пищи должен быть осуществлен за 2 часа до начала седативного воздействия.
- Гипервозбудимость, поскольку есть вероятность возникновения парадоксальной реакции на седацию.

Обладая определенным опытом, врач, анализируя поведение ребенка во время консультации, может прогнозировать, какое воздействие окажет ЗАКС на пациента. Важно помнить, что успешное применение ЗАКС возможно только в сочетании с применением техники управления поведением. В игровой форме происходит примерка маски. Врач объясняет ребенку в доступной форме, что с ним будет происходить. Важно получить добровольное согласие пациента на то, чтобы он надел маску: это первая составляющая успеха. В детской практике применяются ароматизированные маски, маски различных расцветок, что делает выбор и саму процедуру более приятными.

Введение в состояние седации начинается с подачи 100%-ного кислорода со скоростью 4–6 л/мин., с постепенным добавлением закиси азота. Допустимая концентрация закиси азота составляет 50 %. Наиболее оптимальное соотношение, при котором можно проводить запланированное лечение, — это 30 % закиси азота и 70 % кислорода. Однако регулировка концентрации закиси азота зависит от эффекта, и в каждом случае это индивидуальный показатель, который фиксируется в карте. После начала ингаляции кровь насыщается газом за 5–7 минут. Отличием ЗАКС от других седативных препаратов является быстрое наступление седации и отсутствие следового эффекта, закись азота полностью элиминируется из организма в течение 5–10 минут выдыхания.

Для проведения самых неприятных и болезненных процедур, таких как удаление зуба, с диагнозом «периодонтит», возможно временное повышение концентрации закиси азота до 50 %. Закись азота обладает анальгетическим эффектом и потенцирует действие местных анестетиков. Даже если ребенок испугался, почувствовал неприятные ощущения, после окончания манипуляции он быстро успокаивается и дает возможность спокойно продолжить лечение. Применение ЗАКС позволяет проводить сложное и достаточно длительное лечение. Например, лечение пульпитов с последующим восстановлением композиционными материалами или стандартными коронками в одно посещение. Завершение работы необходимо проводить на следах закиси азота. Выход из состояния седации должен быть плавным и завершается ингаляцией 100%-ного кислорода в течение 5–10 минут. В это время доктор может общаться с ребенком, закрепляя у него положительные впечатления от посещения клиники. Эффект ЗАКС обусловлен неспецифическим угнетением ЦНС.

Комфортное, расслабленное состояние; приятное настроение; мягкие, раскованные, заторможенные движения тела; отсутствие сопротивления; углубленное дыхание; снижение двигательной активности глаз, легко фиксируемый взгляд; сниженное восприятие звука — все это симптомы седации. Пациент может быть дезориентирован и легко поддаваться внушению. Применение ЗАКС существенно облегчает процесс прохождения лечения, как ребенку, так и врачу-стоматологу. У детей формируется позитивное отношение к стоматологическому приему, что прививает им культуру стоматологического здоровья. Перед детским стоматологом открываются новые перспективы проведения более качественного, объемного, спокойно протекающего лечения!

На сегодняшний день в Саратове зарегистрировано 103 стоматологические клиники, в 12-ти из них ведется детский прием. В стоматологической клинике «Практик» применяется закись азота.

Вывод

Закись азота является одним из актуальнейших методов седации, помогающий облегчить прием, как врачу, так и пациенту. Этот способ анестезии распространен в США, Канаде, на Западе, в Центральных городах России, а в Саратове, к сожалению, применяется только в одной клинике.

Литература

1. Газета «Стоматология сегодня» выпуск №7(117) – 2012.

2. Грицук С.Ф. Анестезия и интенсивная терапия в стоматологии // ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 240 стр.
3. Самедов Т.И. Основные способы обезболивания на амбулаторном стоматологическом приеме // СпецЛит. – 2011. – 142 стр.
4. Стош В. И., Рабинович С.А. Общее обезболивание и седация в детской стоматологии. Руководство для врачей // ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 184 стр.
5. Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста // Детская стоматология. – 2003. – 640 стр.

Уланова С.В.

Микроорганизмы в нашей среде обитания*МОУ Лицей математики и информатики, г. Саратов**Научный руководитель: Пыняева Т.И.*

Актуальность. Микроорганизмы зачастую ассоциируются у нас с чем-то незначительным. Но так ли это? По статистике, приведенной учеными из разных стран, около 99% биосферы заселены различными микроорганизмами. Недавние открытия показали, что некоторые виды микробов выживают и размножаются там, где животные и растения не способны существовать. Например, бактерии были найдены в пробе из жерла вулкана. Говоря о влиянии патогенных возбудителей инфекционных заболеваний на человека, обратимся к статистике Всемирной Организации Здравоохранения - 26% смертности в мире связано с инфекционными заболеваниями, среди которых 2% приходится на население России.

Цель: выявление наличия патогенных и неопасных для человека микроорганизмов в общественных местах, а так же объяснение важности простых правил гигиены.

Материал и методы. На выбор темы для моей работы повлияла одна из лекций "Школы Юного Медика", посвященная теме микроорганизмов. Для создания теоретической составляющей я использовала записи с лекции, дополнительную информацию из научных работ Шестакова А.И., научную литературу, а так же посетила День биологии и медицины в Москве. Для практической части я выбрала три общественных места: туалет ресторана «Макдональдс», школьный туалет и туалет в поликлинике. Образцы поместила на питательную среду, которая прошла дезинфекцию в автоклаве в течение 45 минут при 150 градусах, далее закрыла их на двое суток в термостате при температуре 34 градуса. Вела наблюдение с помощью микроскопа, а так же воспользовалась методом Грама для исследования бактерий.

Результаты. В результате работы я обнаружила бактерии, вызывающие инфекционные заболевания в каждой из чашек Петри, но в разных количествах. Больше всего бактерий оказалось в ресторане «Макдональдс», порядка 25% оказались патогенными, на втором месте туалет в школе, здесь 15% оказались болезнетворными, и на последнем месте туалет в местной поликлинике, где всего 3% бактерий оказались опасными для человека.

Заключение. Мы приходим к выводу о том, что, не смотря на стерильность места, патогенные микроорганизмы имеют место быть всегда. Именно поэтому не стоит забывать об элементарных правилах гигиены. То же самое мытье рук (в течение 30–40 секунд, обязательно с мылом и, не забывая потереть между пальцев и под ногтями) после посещения туалета снизит риск попадания инфекции внутрь вашего организма. Соблюдайте гигиену и будьте здоровы!

Ключевые слова: микроорганизмы, патогенные возбудители, гигиена

ID: 2015-06-3755-T-4727

Тезис

Буркова Н.А., Иванова Н.А.

Роль витамина С в жизни человека и его определение титриметрическим методом в продуктах питания

МАОУ Медико-биологический лицей, г. Саратов

Научный руководитель: к.х.н. Иванова Н.А.

Актуальность. Аскорбиновая кислота — органическое соединение, родственное глюкозе, является одним из основных питательных веществ в человеческом рационе, которое необходимо для нормального функционирования соединительной и костной ткани. Биологически активен только один из изомеров — L-аскорбиновая кислота, который называют витамином С.

Аскорбиновая кислота является незаменимым фактором питания для человека, обезьяны, морской свинки и летучей мыши. Они должны получать её с пищей, так как фермент – L-гулоноксидаза, катализирующий превращение гулоновой кислоты в аскорбиновую, отсутствует. Все остальные животные и растения синтезируют ее из глюкозы.

Так как наш организм не может запастись витамином С на длительный срок, его необходимо постоянно получать дополнительно. Поскольку он водорастворим и подвержен действию температуры, приготовление пищи с термической обработкой его разрушает. Кроме того, его количество в продуктах питания уменьшается при длительном хранении.

Существуют исследования, которые доказывают, что большинство детей, 3-15 лет, испытывают недостаток аскорбиновой кислоты, впрочем, как и всех других витаминов, для того, чтобы развиваться правильно.

Таким образом, лучшее средство для поддержания здоровья, бодрости и молодости - употребление в пищу продуктов с повышенным содержанием витамина С.

Цель: определение количества аскорбиновой кислоты в свежих и консервированных продуктах питания, доступных населению средней полосы России в зимне-весенний период для выявления возможных источников этого витамина. Дать рекомендации по питанию в этот период времени с целью профилактики гиповитаминоза.

Материал и методы. Основным методом для определения количества аскорбиновой кислоты в образцах был выбран титриметрический метод. Для титрования были отобраны следующие образцы: облепиха, соки свежесжатые и консервированные.

Результаты. В ходе проведенного эксперимента нами было определено, что самое большое количество аскорбиновой кислоты содержится в свежесжатых соках. Консервированные домашние и промышленные соки значительно уступают свежим по содержанию витамина С.

Чтобы получить среднесуточную потребность аскорбиновой кислоты (50 мг), достаточно выпить 130 мл яблочного сока, примерно стакан апельсинового сока (270 мл) или 116 мл лимонного свежесжатого сока.

Можно съесть 3-4 яблока или 4 апельсина, или 2-3 лимона в день. Наиболее оптимально сочетать эти фрукты в своем рационе.

Для восполнения дефицита витамина С консервированными соками их пришлось бы принимать более двух литров в день.

Ключевые слова: витамин С

Гладкова Ю.К.

Хитозан: свойства и перспективы применения*МАОУ Гимназия №4, г. Саратов
ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России**Научные руководители: к.б.н. Гладкова Е.В., Козырева Т.В.*

В настоящее время существует большое количество различных методов и способов лечения гнойных ран у животных. Стандартная хирургическая практика обычно предусматривает радикальную хирургическую обработку раны, дренирование и промывание ран для удаления гнойного отделяемого и некротических масс, наряду с антибактериальной терапией.

Однако, в связи с устойчивостью многих штаммов микроорганизмов к антибиотикам, и соответственно недостаточной их эффективности при проведении антибактериальной терапии, снижением иммунитета у животных эти обстоятельства стимулируют поиск новых методов лечения гнойных ран. Одним из таких методов является вальнеросорбция – сорбция с поверхности гнойных ран, которая может осуществляться лекарственными препаратами на основе хитозана.

Цель исследования: изучение антибактериальной активности хитозана различной концентрации.

Материал и методы. *Методика проведения исследования:*

- 1) Воздействие хитозана разной концентрации на штаммы кишечной палочки E. Coli золотистого стафилококка (St aureus) и Lactobacilliuspp;
- 2) Изучение антибактериальной активности пленки, полученной при высушивании гидрогеля хитозана.

Методы исследования: микробиологические, экспериментальные, статистические методы.

Оборудование: рН- метр, термостат 37⁰С, ламинарный бокс II класса защиты, счетчик колоний, Densi-La-Meter для приготовления растворов микроорганизмов, стандарты мутности по макфарланду, электронный микроскоп.

Выводы:

- 1) Хитозан обладает антибактериальными свойствами.
- 2) Антибактериальные свойства растворов хитозана зависят от концентрации раствора и уровня рН: при воздействии хитозана с низкой концентрацией максимальная эффективность наблюдается в условиях кислой среды, при ее защелачивании происходит снижение активности. Если же воздействовать веществом с высокой концентрацией, то наблюдается максимальная эффективность.
- 3) Пленка, полученная на основе гидрогеля хитозана проявляет антибактериальные свойства в отношении St aureus (золотистого стафилококка). Это позволяет использовать ее для лечения ран.
- 4) Обладает выраженными регенерирующими свойствами, что доказано в серии экспериментов на мелких лабораторных животных.

Ключевые слова: хитозан

ID: 2015-06-376-T-4954

Тезис

Безменова М.Д.

Роль внимания обучающихся в учебном процессе

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии

МАОУ Гимназия №4, г. Саратов

Научные руководители: д.м.н. Аверьянов А.П., Козырева Т.В.

Увеличение современной школьной нагрузки приводит к появлению в расписании сдвоенных уроков. Однако такое построение учебного процесса далеко не всегда обеспечивает эффективное усвоение знаний. Одним из показателей, влияющих на эффективность усвоения и обработки информации, является внимание. Внимание – это направленность и сосредоточенность сознания человека на определенном предмете или явлении. В процессе развития кроме непроизвольного внимания у человека сформировалось произвольное внимание, связанное с волей и сознательной целью, дающее возможность длительно выполнять сложную, монотонную работу, преодолевая нежелание и различные трудности.

Цель: изучить особенности внимания современных школьников в зависимости от видов учебного процесса, а также развитие произвольного внимания в зависимости от возраста учащихся.

Задачи:

1. Рассмотреть свойства и виды внимания;
2. Показать роль произвольного внимания в учебной деятельности школьников;
3. Дать рекомендации по построению учебного процесса для наиболее эффективного усвоения информации.

Материал и методы. *Объект исследования* – учащиеся 5-го и 9-го классов МАОУ «Гимназия №4» г. Саратова.

Предмет исследования – концентрация и устойчивость внимания учащихся 5-го и 9-го классов гимназии.

В ходе исследования был использован блок методов, включающий:

- анализ литературы;
- организацию опытно-экспериментальной работы (методика изучения концентрации и устойчивости внимания (метод Пьерона-Рузера)).

Результаты. В ходе изучения внимания учащихся 5-го класса гимназии был выявлено снижение уровня концентрации и устойчивости внимания во время проведения сдвоенных уроков, а также снижение этих параметров на уроке после сдвоенного. Концентрация и устойчивость внимания у учащихся 9-го класса в ходе проведенного сдвоенного урока и после него практически не менялись, оставаясь на достаточно высоком уровне.

Выводы. Таким образом, полученные данные говорят о нецелесообразности проведения сдвоенных уроков у учащихся среднего звена гимназии из-за снижения внимания к концу второго урока и после него. Учащиеся старшего звена вполне способны к интенсивной концентрации внимания в процессе сдвоенных уроков. Это делает такую форму обучения приемлемой как для обучающихся так и для учителей.

Ключевые слова: внимание

ID: 2015-06-81-T-5069

Тезис

Мурыгина К.А., Куликова Д.С.

Агрессия как разновидность девиантного поведения

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Хайрулина Я.М.

Актуальность работы заключается в том, что в современном мире мы часто сталкиваемся с агрессивным поведением людей, и в данной работе мы хотели бы рассмотреть агрессию как разновидность девиантного поведения подросткового и юношеского возраста.

Девиантное поведение — это поведение, отклоняющееся от общепринятых, наиболее распространённых и устоявшихся норм в определённых сообществах в определённый период их развития. Негативное девиантное поведение приводит к применению обществом определённых формальных и неформальных санкций (изоляция, лечение, исправление или наказание нарушителя).

Различают следующие основные виды девиантного поведения:

- деструктивное поведение, причиняющее вред только самой личности и не соответствующее общепринятым социально-нравственным нормам - накопительство, конформизм, мазохизм и др.
- асоциальное поведение, причиняющее вред личности и социальным общностям (семья, компания друзей, соседи) и проявляющееся в алкоголизме, наркомании, самоубийстве и др.
- противоправное поведение, представляющее собою нарушение как моральных, так и правовых норм и выражающееся в грабежах, убийствах и других преступлениях.

Агрессия - поведение, ориентированное на нанесение вреда объектам, в качестве которых могут выступать живые существа или неодушевленные предметы. Агрессивное поведение служит формой реагирования физического и психического дискомфорта, стрессов, фрустраций. Кроме того оно может выступать в качестве средства достижения какой - либо значимой цели, в том числе повышения собственного статуса за счет самоутверждения.

Цель: познакомить учащихся лицей с девиантным поведением и агрессией как одной из его разновидностей.

Задачи исследования:

- 1) Проведение опроса с целью исследования агрессивности у 2 возрастных групп (подростковой и юношеской).
- 2) Анализ опроса и составление процентного соотношения.
- 3) Консультация специалиста в данной области.

Ключевые слова: агрессия

ID: 2015-06-28-T-5146

Тезис

Федотов А.А.

Военные годы «Золотого скальпеля» саратовской медицины
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Федорук И.Н.

Мы живём в XXI веке, но одно из страшных событий XX века – Великую Отечественную войну – мы будем помнить долго, помнить всегда.

Цель: проследить боевой путь талантливого хирурга, которая совсем молодой девчонкой, только что окончившей университет, по зову сердца поехала на фронт. Её имя золотыми буквами вписано в летопись университета – имя видного учёного, педагога, доктора медицинских наук, профессора – Татьяны Александровны Куницыной.

Задачи:

1. Представить современному поколению военные годы – этап становления личности Т.А. Куницыной, женщины-воина, женщины-врача, спасшей тысячи солдатских жизней.
 2. Показать жизнь Т.А. Куницыной как достойный пример для формирования личности врача и учёного.
 3. Провести опрос учащихся медицинского лицея СГМУ о значимости подвига врачей в период Великой Отечественной войны.
- В данной работе использованы архивные материалы Государственного архива Саратовской области, музея истории СГМУ им. В.И. Разумовского, публикации.

Ярким примером высокой нравственности, героизма, милосердия является жизнь Т.А. Куницыной, «золотого скальпеля» саратовской хирургии, как её называли коллеги. Военные годы – особенный период в жизни Т.А. Куницыной. Там проявился её характер, твёрдость убеждений, чёткая жизненная позиция – хирургия стала делом всей её жизни.

Ключевые слова: Куницына, СГМУ, хирургия, война

ID: 2015-06-2164-T-5174

Тезис

Бойченко Е.А., Сверчкова А.А.

Эвтаназия: легализовать нельзя противодействовать*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей*

Часто ли вы задумываетесь на философские темы? Задумывались ли вы о жизни и смерти? Может, размышляли на тему эвтаназии? Имеет ли право безнадежный больной на добровольную смерть? Можно ли убивать больных детей?

Современный мир не стоит на месте. Прогресс стремительно набирает обороты. Быстрыми темпами развивается и медицина. Вместе с тем нарастает напряжение между наукой и духовной жизнью человека. Обостряются этические вопросы. Эвтаназия, пересадка органов, клонирование, евгеника, суррогатное материнство и т.д. Можно или нельзя?!

Этими и другими вопросами, наряду с общественными деятелями, призвана заниматься еще совсем молодая наука – биоэтика, наука о нравственной деятельности человека в медицине и биологии.

Наша работа посвящена проблеме эвтаназии. Сама идея эвтаназии зародилась давно. Но со времен Гиппократов и до наших дней традиционная врачебная этика включает в себя запрет: «Я никому, даже если кто-то просит, не дам вызывающее смерть лекарство и не предложу подобного». Однако с недавнего времени некоторые врачи все больше склоняются в сторону легализации добровольной смерти. Это кажется гуманным, особенно когда специалисты уже не в силах другими способами остановить адские мучения больного. Но разве не стоит бороться за жизнь до последнего? Ведь сам факт: жизнь, какой бы она ни была, - это самое дорогое, что есть у человека.

Итак: разрешить или запретить, легализовать или бороться? Уже многие годы в мире идет ожесточенная борьба двух точек зрения: за и против эвтаназии.

Цель работы: рассмотрение традиционных представлений об эвтаназии, сопоставление разных точек зрения по проблеме запрещения или легализации эвтаназии. Нами рассмотрены медицинские, правовые, нравственные и даже религиозные аспекты данной проблемы, а проведенный социологический опрос разных возрастных групп населения, по нашему мнению, будет отражать отношение современного общества к ней.

Ключевые слова: эвтаназия, медицинская этика, нравственность, общество

ID: 2015-06-2076-T-5184

Тезис

Попов Д.А.

Влияние серебряной воды на организм человека

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Тюрина И.В.

Серебряную воду люди использовали ещё в глубокой древности для борьбы с эпидемиями; она спасала жизнь раненым и больным. Современные исследования показали, что коллоидные ионы серебра обладают не только мощными антибактериальными и противовирусными свойствами, но и повышают иммунитет. Серебряная вода - природный антибиотик. Серебряная вода незаменима для профилактики и при лечении гриппа, ОРЗ, стоматитов, хронического гастрита, колита, язвенной болезни, термических ожогов, дерматозов, гнойничковых заболеваний кожи.

Наше исследование направленное на выявление антибактериальных и противовирусных свойств серебряной воды с целью более полного ознакомления с методиками практического применения серебряной воды для лечения и профилактики заболеваний.

Серебро является уникального рода антисептиком, который создала сама природа. Серебро не может вылечить все болезни мира, но его благотворное влияние на организм оказывает неоценимую помощь в медицине.

Ключевые слова: серебряная вода, микроэлемент, коллоидное серебро

ID: 2015-06-1212-T-5187

Тезис

Чернышёва А.А.

Сон как фактор успешной учёбы школьника*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей**Научный руководитель: Чепенко М.Л.*

Актуальность. Тема «Сон» была и будет актуальна всегда. С первых моментов жизни и до самого конца наше существование сопровождается сном. Примерно 1/3 жизни мы проводим в состоянии покоя. Человек уже не может представить себе режим дня без отдыха. Ведь именно во сне все организмы от мала до велика набираются сил, восстанавливают утраченную энергию, замедляют процесс мозговой деятельности, что приводит к хорошему самочувствию и бодрости. Не секрет, что сон является не только восстановителем, но и лекарем. Часто говорят : «Поспи, и всё пройдёт», но так ли это на самом деле?

Для подростков фаза сна настолько важна, что без нее процесс мозговой деятельности замедлится, здоровье ухудшится, а в следствии этого пропадет настроение и появятся заболевания. Успеваемость – это то, что напрямую зависит от количества сна и его качества. Взрослый человек в среднем спит 7-8 часов, а нынешние школьники 6-7 часов, вместо 9-10 часов здорового сна. Частые причины недосыпания: перегрузка в школе, компьютерные игры, социальные сети, неправильный режим дня и др. Это приводит к сбою работы многих органов и систем органов.

Цель исследования: узнать, как сон воздействует на умственную способность ученика.

Задачи исследования:

- Рассмотреть, как успеваемость и самочувствие зависят от сна.
- Провести опрос учащихся и составить таблицу количества времени, затраченного на сон.
- Выявить, сколько времени школьник должен посвящать сну.
- Ознакомиться с диссертациями учёных про сон.

Объект исследования: физиология сна.

Ключевые слова: сон, школьник, успеваемость, самочувствие, заболевания

ID: 2015-06-35-T-5188

Тезис

Васильева О.Ю.

3D принтеры в медицине

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Вахлаева В.Е.

Актуальность. Современная медицина сильно отличается от тех представлений, которые были у ученых 30 или даже 20 лет назад. Люди научились использовать такие вещи в лечении, о которых даже не подозревали: лазер в хирургии, принтер для имплантов, силикон для исправления дефектов во внешности людей. В моем проекте я изучила области применения 3D принтеров в медицине. При подготовке проекта были изучены медицинские статьи, просмотренные видео о принципах работы принтера и опрошены преподаватели медицинского лицея и медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Цель исследования: изучить применение 3D принтеров в медицине.

Задачи исследования:

- Рассмотреть возможность использования 3D принтера в медицине.
- Области применения 3D принтеров.
- Показать принцип 3D печатания.
- Провести опрос среди преподавателей медицинского лицея и медицинского университета им. В.И. Разумовского на тему развития современной медицины.

Объект исследования: 3D принтеры.

Ключевые слова: 3D, принтер, медицина, органы, печать

ID: 2015-06-8-T-5189

Тезис

Морева В.

Желчекаменная болезнь как планетарно актуальная социальная и медицинская проблема*МАОУ Лицей № 36, г. Саратов**Научный руководитель: Грачёва Л.В.*

Желчекаменная болезнь (ЖКБ) является планетарно актуальной медицинской и социальной проблемой. С каждым годом наблюдается неуклонный рост заболеваемости ЖКБ, причем чаще стали встречаться осложненные формы ЖКБ, калькулёзный холецистит занимает одно из лидирующих положений среди причин развития механической желтухи.

В 1987 году в городе Лион (Франция) хирург Ф. Муре выполнил лапароскопическую холецистэктомию с использованием традиционных лапароскопических технологий, которая пришла на смену открытой и быстро завоевала симпатии хирургов во всём мире.

Анализ первого десятилетия использования лапароскопической холецистэктомии, проведенной в рамках Всемирной Ассоциации эндохирургов показал, что наряду с достоинствами метода при его повсеместном использовании проявились и существенные недостатки. В частности, вдвое увеличилось число травм желчных протоков. Причем травмы протоков стали более тяжелые, чем при открытой операции. Появился новый вид осложнений – ожог желчных протоков. Это свидетельствует о том, что технология выполнения лапароскопической холецистэктомии требует своего дальнейшего совершенствования.

Цель работы: выявление этиологии желчекаменной болезни, обоснование этапности лечения осложнений желчекаменной болезни, повышение осведомленности населения о возможных осложнениях при использовании разных способов хирургических вмешательств.

Материал и методы. Был проведен анализ статистических данных ГКБ 6 им. Кошелева по аспектам инвазивных процедур, анкетирование граждан Ленинского района г. Саратова, оценка относительного уровня заболеваемости ЖКБ, обоснована целесообразность выбора методики лечения.

Возможно ли выполнение лапароскопической холецистэктомии у больных с осложнениями ЖКБ, и какой уровень технической оснащенности необходим учреждению для выполнения лапароскопической холецистэктомии в этих случаях? Все вышеизложенное предопределило необходимость моего исследования в такой, казалось бы, старой, но нестареющей проблеме.

Ключевые слова: ЖКБ, холецистэктомия, калькулёзный холецистит, лапароскопия

ID: 2015-06-2076-T-5200

Тезис

Барыльник С.Н.

Исследование качественного состава лекарственных препаратов и изучение влияния их компонентов на организм человека

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Тюрина И.В.

Актуальность. По определению Всемирной Организации Здравоохранения, в мире более 50% лекарственных средств назначают, отпускают или реализуют нецелесообразно, половина больных применяют их не должным образом. (2014 г.).

Научная новизна работы заключается в том, что в ходе исследования изучены и раскрыты положительное и отрицательное действие популярных лекарственных препаратов и их биотрансформация в организме человека.

Цель исследования: исследовать качественный состав лекарственных препаратов, их взаимодействие с пищей и другими лекарственными препаратами с целью разработки правил фармакологической безопасности при их приеме.

Материал и методы. *Объектом исследования* являются лекарственные препараты (антибиотики- тетрациклин, ампициллин; анальгетики-анальгин, аспирин, парацетамол, цитрамон). В процессе выполнения работы были проведены экспериментальные исследования качественного состава лекарственных препаратов на наличие фенольной группы, социологический опрос на популярность препаратов.

Результаты. Установлено и доказано, что при использовании лекарственных препаратов необходимо соблюдать правила приема указанные в инструкции, соблюдать режим питания, рекомендованный врачом, также было выяснено, что популярные в нашей стране лекарства используются нерационально.

Практическая значимость: в результате данного исследования нами были написаны правила фармакологической безопасности, которые могут оказать помощь в правильном применении лекарственных средств (дозировка и сочетание с продуктами питания и другими лекарственными препаратами). Они были распространены среди лицейстов и студентов.

Ключевые слова: лекарства, медицина, химия, лицей

ID: 2015-06-24-T-5202

Тезис

Алипов А.И.

Коррозия металлов на примере хирургических инструментов
*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей**Научный руководитель: Тюрина И.В.*

Термин "коррозия" происходит от латинского слова "corrodere", что означает "пожирать, изглаживать". Наиболее известной формой коррозии является ржавление железа и стали. Согласно определению термин "коррозия" означает процесс. Этот процесс заключается в физико-химической реакции между материалом и окружающей средой и приводит к изменениям в свойствах материала. Результатом является "коррозионный эффект", обычно вредный, но иногда и полезный (коррозионное разрушение консервных банок, брошенных машин). Примерами вредных коррозионных эффектов являются порча материала, загрязнение окружающей среды продуктами коррозии и нарушения функций системы, физико-химическими составными частями которой являются и материал, и окружающая среда. Процесс коррозии заинтересовал, и мы решили изучить это явление на медицинских инструментах.

Необходимость защиты медицинских изделий от коррозии вызвана тем, что эти изделия перед применением подвергаются стерилизации или дезинфекции, а при эксплуатации соприкасаются с биологическими жидкостями, являющимися агрессивными средами организма человека, ускоряющими процессы коррозии. Коррозия снижает работоспособность инструмента или делает его полностью неработоспособным.

Ключевые слова: хирургия, конференция, инструменты

ID: 2015-06-321-T-5204

Тезис

Андреев К.А.

Химия в Великой Отечественной войне

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Тюрина И.В.

Цель: ознакомление с вкладом ученых-химиков в победу над фашизмом в Великой Отечественной войне, раскрытие патриотизма и героизма людей науки в тяжёлое для страны время.

Гипотеза: благодаря прогрессивной научной деятельности учёных – химиков в годы Великой Отечественной войны своевременно создавались необходимые для фронта вещества и материалы, что позволило одержать превосходство над противником.

Победа советского народа немыслима без разработок ученых – химиков. Учёные химики принимали самое активное участие в обеспечении победы над фашистской Германией, приближая её своим умом, талантом, самоотверженным трудом. Великая Отечественная война была смертельным противоборством производств, экономики и науки. Поэтому вместе с солдатами в 1945 г. победили рабочие, инженеры, медики и сугубо гражданские ученые-химики.

Учёные в годы войны не просто создавали новые металлы и сплавы, пластмассы и зажигательные смеси, топливо для ракетных установок и новые медицинские и технические препараты, но также содействовали развитию металлургической, машиностроительной и оборонной промышленности, участвовали в поиске новых видов сырья.

Ключевые слова: химия, медицина, Великая Отечественная война

ID: 2015-06-2164-T-5243

Тезис

Сычкова Е.Д.

Врач: энциклопедия одного слова*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей**Научный руководитель: Родионова И.Н.*

Изучение русского языка – это работа со словом. Через слово мы узнаем и осознаем законы языка, убеждаемся в его точности, красоте, выразительности. А часто ли мы не задумываемся над тем, откуда пришло к нам слово, каковы его корни, где оно встречается. По словам Л.Н. Толстого, «слово – дело великое. Великое потому, что словом можно соединить людей, словом можно разъединить их, словом можно служить любви, словом же можно служить вражде и ненависти».

Выбор слова «врач» для исследования не случаен. Собираясь стать врачом, интересуясь медициной, я внимательно слежу за тем, что связано с моей будущей профессией. К тому же и сама профессия эта неразрывна со словом. Во все времена слово было главным оружием врача. Подтверждение этому можно найти в значении рассматриваемого нами слова. Так, например, в родственном русскому болгарском языке слово «врач» означает «колдун», а на сербохорватском «врач» – это «прорицатель». Подобная этимология слова «врач» наглядно показывает представления наших предков о том, что каждое слово – это не пустой звук, слово – это воздействие на окружающий мир, и потому словом можно вылечить. Не случаен также и тот факт, что многие врачи стали прекрасными мастерами художественного слова.

Цель исследования: создать энциклопедию слова «врач»: собрать как можно больше материала о жизни слова в языке: его значении и функционировании.

Задачи исследования:

1. Рассмотреть слово «врач» одновременно в четырех аспектах: лексико-семантическом, орфографическом и синтаксическом и стилистическом.
2. Работа со словарями для определения лексического значения слова, его грамматических особенностей, истории, нахождения его синонимов и антонимов, фразеологизмов.
3. Работа с литературой: слово в притчах и легендах, в пословицах и поговорках, в поэзии и прозе, в высказываниях известных людей и географических названиях.
4. Рассмотреть слово «врач» в восприятии сверстников.

Материал и методы:

- анализ словарных статей,
- изучение научно-популярной, фольклорной и художественной литературы,
- наблюдение,
- обобщение.

Работа над проектом помогла отработать следующие навыки:

- пользоваться словарями и справочниками,
- вдумчиво читать и анализировать критические статьи и тексты художественных произведений;
- наблюдать, осуществлять информационный поиск, анализировать, структурировать и обобщать информацию.

Ключевые слова: лингвистика, медицина, слово, словари

ID: 2015-06-25-T-5246

Тезис

Барулина А.В.

Изучение влияния высоты каблука на учениц 8-11 классов школы на состояние опорно-двигательной системы

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей

Научный руководитель: Чепенко М.Л.

Актуальность. В настоящее время девушки пытаются выглядеть старше, чем они есть, для этого они, например, носят высокие каблуки, не подозревая насколько они, вредят своему организму. В данной работе мы хотим рассмотреть каким образом ношения обуви на каблуке отражается на здоровье девушек.

Каблук — деталь обуви в виде вертикальной подставки, приподнимающей пятку выше уровня носка.

Наверное, в гардеробе практически каждой девушки присутствуют туфельки на изящном каблучке.

Многие психологи уверены, что большинству людей присущ природный инстинкт казаться выше. Это обуславливается тем, что, по их мнению, высокие люди выглядят более сильными и успешными и на подсознательном уровне способны вызывать у окружающих людей не малую долю уважения. Именно из-за такой уверенности в себе, высокие люди добиваются больших успехов и быстро продвигаются по карьерной лестнице.

Цель исследования: на основе изучения функций опорно-двигательной системы провести оценку рисков использования высоких каблуков у девочек подросткового возраста.

Задачи исследования:

1. Выяснить для чего девушки носят обувь на каблуке.
2. Изучить влияние высоты каблука на здоровье учениц.
3. Разработать рекомендации касательно ношения обуви на каблуке.

Отрицательные факторы влияния высоких каблуков на здоровье человека:

- смещение центра тяжести
- нейрома мортон
- метатрасалгия
- скрытые переломы костей и трещины
- деформация икроножной мышцы
- укорочение ахиллова сухожилия
- ухудшение памяти и замедление мыслительных процессов

Ключевые слова: влияние высоты каблука на здоровье

ID: 2015-06-27-T-5247

Тезис

Романова В.А.

Обитель милосердия*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, медицинский лицей**Научные руководители: Борисова С.А., Родионова И.Н.*

Сейчас, когда мы переживаем сложный период нестабильности и социальных конфликтов во многих сферах нашей жизни, особенно остро ощущается необходимость восстановления утраченных общечеловеческих ценностей: гуманизма и милосердия, человеколюбия и сострадания. К сожалению, по словам писателя Д. Гранина, «наши обильные разговоры о нравственности часто носят слишком общий характер. А нравственность состоит из конкретных вещей - из определённых чувств, понятий. Одно из таких чувств – чувство милосердия».

Активных участницей «возвращения» в нашу жизнь милосердия стала Российская Православная Церковь. Ведь традиции милосердия складывались в ней столетиями, и источниками его являются христианские заповеди о любви к Богу и ближним.

Цель исследования: изучить опыт милосердно-благотворительной деятельности Марфо-Мариинской обители и саратовского Свято-Алексиевского женского монастыря.

В работе мы попытались ответить на вопросы:

1. Как возникли Марфо-Мариинская обитель и саратовский Свято-Алексиевский женский монастырь?
2. Как понимают милосердие в Марфо-Мариинской обители и саратовском Свято-Алексиевском женском монастыре?
3. Какие социальные проекты в них реализуются?
4. Какую помощь можно получить там сегодня?
5. Кто обращается за помощью?
6. Каково значение Марфо-Мариинской обители и саратовского Свято-Алексиевского женского монастыря в деле милосердия?

В результате исследования мы пришли к выводу, что Марфо-Мариинская обитель и саратовский Свято-Алексиевский женский монастырь, претворяя в жизнь идеи добра, красоты и христианской морали, являются активными центрами милосердия, в которых решаются такие важные для современного общества проблемы, как работа воскресных школ, помощь многодетным и бедным семьям, создание приютов для детей, оставшихся сиротами или без попечения родителей, и помощь больным детям. Там всегда придут на помощь пострадавшим от природных катаклизмов или в результате военных действий. Иными словами, делают все, чтобы понятие «милосердие» не исчезло из нашей жизни, не стало «устаревшим» и ненужным.

Ключевые слова: милосердие, обитель