

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 12, №1

2013



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2013, Т.12, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего и профессионального образования
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225-6016

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

Главный редактор

И.В. Отвагин

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин (зам. главного редактора), В.А. Правдивцев (зам. главного редактора),
А.В. Евсеев (науч. редактор), Н.А. Мицюк (отв. секретарь), А.В. Борсуков, В.А. Готов,
С.Н. Дехнич, А.Е. Доросевич, А.Н. Иванян, С.А. Касумьян, О.А. Козырев, А.В. Литвинов, Н.Н. Маслова,
Р.Я. Мешкова, В.А. Милягин, О.В. Молотков, Д.В. Нарезкин, В.Е. Новиков, В.М. Остапенко,
И.А. Платонов, В.Г. Плешков, А.А. Пунин, В.В. Рафальский, А.П. Рачин, С.В. Сехин,
А.С. Соловьев, Л.В. Тихонова, Н.Ф. Фаращук, Е.А. Федосов, Г.Н. Федоров,
В.Е. Шаробаро, В.Р. Шашмурина, А.А. Яйленко

Редакционный совет:

А. Ювко (Седльце, Польша), И.И. Балаболкин (Москва),
Р.С. Богачёв (Калининград), А.Г. Грачёва (Москва), В.В. Демидкин (Смоленск),
В.В. Давыдов (Харьков), В.М. Зайцева (Смоленск), В.В. Зинчук (Гродно), Н.А. Коваль (Тамбов),
Р.С. Козлов (Смоленск), О.Е. Коновалов (Москва), З.Ф. Лемешко (Москва),
Т.А. Панкрушева (Курск), В.А. Переверзев (Минск), Л.С. Персин (Москва), А.Ю. Петренко (Харьков),
Л.С. Подымова (Москва), В.Н. Прилепская (Москва), Т.В. Русова (Иванова),
В.Г. Сапожников (Тула), В.А. Снежицкий (Гродно), Е.М. Спивак (Ярославль),
В.Н. Трезубов (Санкт-Петербург), П.Д. Шабанов (Санкт-Петербург)

Тех. редактор В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленская государственная медицинская академия
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
e-mail: normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 14.03.2013 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

Печатный салон PrintEX
Россия, Смоленск
Тел.: (4812) 40-58-40
www.printex.pro e-mail@printex.pro

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Садовский Н.И., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Гендерные различия проблем, обусловленных алкоголем, среди учащейся молодежи

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Биоэлектрическая активность соматосенсорной коры при острой гипоксии с гиперкапнией у кошек

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А., Парфенов Э.А. Влияние нового антигипоксанта π Q1983 на условно-рефлекторную деятельность мышей

Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами

Булычева Е.А., Чикунов С.О., Шпынова А.М., Алпатьева Ю.В. Использование ультразвуковой аксиографии у больных с расстройствами жевательно-речевого аппарата

ОБЗОРЫ

Аль Меселмани М.А., Евсеева М.А., Абазид Х.А., Евсеев А.В. Влияние ионизирующего излучения на энергетический обмен и морфологию семенников

Филичкин Д.Е., Никитин Г.А. Проблема физической реабилитации кардиологических больных в российской федерации

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зензин А.В., Михалик Д.С., Павлов А.А. Частота выявляемости злокачественных новообразований и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта у жителей Смоленской области по данным эндоскопического отделения смоленского областного онкологического клинического диспансера

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Гужва И.В. Коммуникативная компетентность преподавателя как основа формирования партнерских отношений в современном вузе

Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Загороднова В.П., Мишутина О.Л., Богданова Л.Е. Тестирование как форма оценки профессиональных компетенций врачей-стоматологов на циклах повышения квалификации

Стефанцов Н.М., Молоканов Н.Я., Шашмурина В.Р., Федосеев А.В., Купреева И.В., Девликанова Л.И. Пути совершенствования последипломного образования врачей-стоматологов

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Маслова Н.Н., Фетисова Е.С. Особенности течения эпилепсии у детей с синдромом дауна

Фарашчук Н.Ф., Цюман Ю.П. Взаимосвязь между степенью минерализации и структурированностью воды

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Welcome M.O., Razvodovsky Yu.E., Sadovsky N.I., Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A. Gender differences in problems caused by alcohol among young adult students

Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A. Bioelectrical activity of somatosensory cortex during acute hypoxia-hypercapnia in cats

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A., Parfenov E.A. Influence of new antihypoxant π Q1983 on mice conditioned reflexes

Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. Complex compound of ascorbic acid with antioxidant and antihypoxanth properties

Bulycheva Y.A., Chikunov S.O., Shpynova A.M., Alpatyeva Y.V. Application of ultrasonic axiograph for treatment of defects of dental-maxillary apparatus

REVIEWS

Al Meselmany M.A., Yevseyeva M.A., Abazid H.A., Yevseyev A.V. Ionizing radiation action on energy metabolism in testicle tissue and its morphology

Filichkin D.E., Nikitin G.A. The problem of physical rehabilitation patients with diseases of the cardiovascular system in russian federation

ORGANIZATION OF HEALTH

Zenzin A.V., Mikhailik D.S., Pavlov A.A. Frequency of gastrointestinal malignancies and pre-cancerous diseases endoscopically diagnosed in Smolensk region oncologic outpatients

EDUCATION PROCESS

Guzhva I.V. The communicative competence of the teacher is the foundation of the formation of the partnerships in the modern institute of the higher education

Shashmurina V.R., Volchenkova G.V., Zagorodnova V.P., Mishutina O.L., Bogdanova L.E. Testing as a form of evaluation of professional competence of stomatologists on cycles of improvement of professional skills

Stefantsow N.M., Molokanov N.Y., Shashmurina V.R., Fedoseyev A.V., Kupreyeva I.V., Devlikanova L.I. The ways of improvement dentist's education

BRIEF REPORTS

Maslova N.N., Fetisova E.S. Features of epilepsy in children with down syndrome

Farashchuk N.F., Tsyuman Yu.P. Correlation between the degree of mineralization and structuring of water

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.89-008.441.13-057.875

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПРОБЛЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЛКОГОЛЕМ, СРЕДИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЁЖИ© Вэлком М.О.¹, Разводовский Ю.Е.², Садовский Н.И.¹, Переверзева Е.В.¹, Переверзев В.А.¹¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83²Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме: В последние десятилетия во многих странах отмечен рост уровня алкогольных проблем среди молодежи, а также стирание гендерных различий в употреблении алкоголя. В то же время не достаточно изучены гендерные различия эффектов алкоголя (прежде всего, его малых количеств) на учащуюся молодежь в зависимости от паттерна его употребления, учитывая, что многие студенты употребляют алкоголь эпизодически. Результаты проведенного нами скрининга показывают наличие значительных гендерных различий в употреблении алкоголя студентами. Распространённость употребления алкогольных напитков среди студенток (89,9%) была на 20,7% ($P<0,001$) выше по сравнению со студентами (69,2%), а удельный вес проблемных респондентов был согласно результатов теста «AUDIT» в 2,95 раза ($P<0,001$) больше среди юношей (28,0%), чем среди девушек (9,5%). При признаваемые и реальные разовая, месячная и годовая дозы потреблённого алкоголя девушками в 1,78-2,44 ($P<0,02$) раза меньше по сравнению с юношами. Оценочный относительный риск пересдачи экзаменов у выпивающих девушек был в 7,54 раза ($P<0,001$) больше, чем у трезвенниц, а у проблемных студенток – в 12,94 раза ($P<0,001$) больше, что было существенно выше аналогичных показателей у выпивающих юношей и проблемных студентов по отношению к трезвенникам – в 2,94 ($P<0,001$) и в 4,16 ($P<0,001$) раза больше соответственно.

Ключевые слова: гендерные различия, алкоголь, связанные с алкоголем проблемы, студенты

GENDER DIFFERENCES IN PROBLEMS CAUSED BY ALCOHOL AMONG YOUNG ADULT STUDENTSWelcome M.O.¹, Razvodovsky Yu.E.², Sadovsky N.I.¹, Pereverzeva E.V.¹, Pereverzev V.A.¹¹Belarusian State Medical University, Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Pr., 83²Grodno State Medical University, Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

Summary: In the last decades in many countries of the world there is marked increased in the level of alcohol related problems among the young adult and females, and a erasing of gender differences in alcohol use. At the same time, there is a dearth of data in gender differences in the effect of alcohol use (precisely for small doses) on young adult students, depending on the pattern of use, putting into consideration, that most students use alcohol episodically. The results of conducted screening by our research team indicate the presence of significant gender differences in alcohol use by students. The prevalence of alcohol use among the female students (89.9%) was 20.7% ($P<0.001$) higher compared with the male students (69.2%), while the percentage of problem drinkers, according to the AUDIT test was 2.95 times ($P<0.001$) higher among the males (28.0%), than among the females (9.5%). The reported and actual per session and monthly doses of alcohol by females was 1.78-2.44 ($P<0.02$) times lower compared with the males. Relative risk of reset examinations among the female alcohol users was 7.54 times ($P<0.001$) higher, than among the female abstainers, while among the problem female drinkers – by 12.94 times ($P<0.001$) higher, which was significantly higher than analogical parameter among the male alcohol users and problem students compared with the abstainers – by 2.94 ($P<0.001$) and by 4.16 ($P<0.001$) times higher respectively).

Key words: gender differences, alcohol, alcohol related problems, students

Введение

В последние два десятилетия отмечается существенный рост удельного веса лиц, употребляющих алкогольные напитки, среди подростков, а также стирание гендерных различий (ГР) не только в употреблении, но и в злоупотреблении алкоголем среди учащейся молодежи [4, 6, 20]. В ряде

исследований отмечается большая распространенность употребления алкоголя среди девушек по сравнению с юношами [4, 14]. Злоупотребление алкоголем молодежью влечет за собой возникновение различных проблем, включающих социальные, академические, медицинские и другие [10, 11, 13, 15]. Наиболее часто встречающимися проблемами у учащихся, связанными с употреблением алкогольных напитков, являются снижение успеваемости, социальные и правовые проблемы, а также травматизм и дорожно-транспортные происшествия [13, 19]. В связи с этим несомненный научно-практический интерес представляет изучение ГР в распространённости употребления алкоголя (удельном весе потребителей этанола и трезвенников среди молодых людей разного пола), злоупотребления им и связанных с этим проблем среди студентов медицинских вузов, которые хорошо осведомлены о вреде, наносимом этанолом здоровью человека.

Цель исследования – изучение гендерных различий в проблемах, обусловленных употреблением алкогольных напитков среди студентов с различным отношением к этанолу по показателям удельного веса выпивающих респондентов, последствий употребления и злоупотребления алкоголем, академической успеваемости (АУ).

Методика

Скрининг проведен в 2010/2011 учебном году среди разнополых студентов 3-6^{-ых} курсов Белорусского государственного медицинского университета. Они заполняли анкеты: «Общая» со скрытыми в ней вопросами теста «Искренность»; «AUDIT», «CAGE», «MAST» и «ПАС» для выявления у них проблем, обусловленных алкоголем; «АУ» для расчётов среднего балла экзаменационных оценок (СБЭО) и оценки эффективности сдачи экзаменов (ЭСЭ) с 1-го раза, а также ряд других анкет для определения функционального состояния и психологического статуса испытуемых. Анкета «Общая» представляла собой структурированное письменное интервью, содержащее 53 вопроса, среди которых были вписаны 10 вопросов теста «Искренность». В интервью содержались вопросы, включающие получение общих (отсюда название) сведений о студентах: пол, возраст, место рождения (город/село), миграции в пределах Беларуси, полезные (режим дня, питания, труда и отдыха) и вредные (употребление алкоголя, включая последнюю дату его приёма, курение, гиподинамию) привычки, без указания ФИО, номера группы, даты и места рождения (опрос анонимный). Встроенный тест «Искренность» содержал 10 вопросов шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [5], что позволяло судить о степени доверия ответам испытуемых и соответствовало современным требованиям проведения психометрической диагностики [2]. Психометрические тесты: «AUDIT» (The Alcohol Use Disorders Identification Test), «MAST» (Michigan Alcohol Screening Test), «CAGE» (акроним образован из первой буквы ключевого слова каждого вопроса в тесте – Cut, Annoyed, Guilty and Eye questionnaire) и ПАС (постинтоксикационный алкогольный синдром), – были использованы для выявления алкогольных проблем и алкогольной аддикции у студентов [1, 8, 10, 12, 17]. Эти тесты рекомендованы и используются в наркологической и общемедицинской практике и в Беларуси, и в России [1, 7, 8, 10].

Статистический анализ был проведен по данным, полученным из анкет 265 студентов-добровольцев (107 юношей и 158 девушек), которые набрали по тесту искренности 6-10 баллов. Это обусловлено тем, что из 379 студентов БГМУ, которым предлагалось принять участие в исследовании, 95 отказались от участия, а из согласившихся участвовать в эксперименте 284 человек 19 студентов по тесту искренности не набрали соответствующий балл, и их анкеты были исключены из обработки. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Excell 2007 и стандартного статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16.0 версии для Windows параметрическими и непараметрическими методами [3, 9]. Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам скрининга (табл. 1) большинство белорусских студентов (как и студентов других стран [4, 13, 15, 19]) эпизодически употребляют алкоголь. Так, доля студентов, употребляющих алкогольные напитки, составила 69,2% (74 из 107) среди юношей и 89,9% (142 из 158) среди девушек (табл. 1). Доля трезвенников соответственно составила 30,8% среди юношей (33 студента) и только 10,1%, среди девушек (16 студенток). Таким образом, среди студентов удельный вес трезвенников был на 20,7% больше, чем среди студенток ($\chi^2=18,163$, $p < 0,001$). Близкие к нашим данным результаты были получены Должанской и Бузиной (2011): среди юношей удельный вес трезвенников составлял 26,9%, а среди девушек – только 7,6%. Полученные данные подтверждают существующие представления о более широком опыте

употребления алкоголя девушками по сравнению с юношами [4, 6, 20]. В тоже время среди студентов сохраняются ГР в злоупотреблении алкоголем. Из общего числа респондентов 45 (30 юношей и 15 девушек) попали в группу проблемных студентов (табл. 1). Удельный вес проблемных юношей был достоверно больше по всем трём тестам «AUDIT», «CAGE», «MAST» ($\chi^2=15,561$, $P<0,001$; $\chi^2=17,041$, $P<0,001$; $\chi^2=11,766$, $P<0,001$ соответственно) по сравнению с таковым у девушек.

Таблица 1. Удельный вес трезвенников и студентов, употребляющих алкоголь, в том числе злоупотребляющих им (проблемные студенты)

Пол	n	Удельный вес студентов (%)		Удельный вес проблемных студентов (%) по тестам			Средний балл по AUDIT
		трезвенников	выпивающих	AUDIT	CAGE	MAST	
М	107	30,8 (n=33)	69,2 [▼] (n=74)	28,0* (n=30)	27,1* (n=29)	15,9 (n=17)	8,2±0,8
Ж	158	10,1 [⊙] (n=16)	89,9 ^{▼⊙} (n=142)	9,5 ^{⊙*} (n=15)	8,2 [⊙] (n=13)	3,8 [⊙] (n=6)	3,5±0,3 [⊙]

Примечания: n – число респондентов в группе. Ж – женщины (девушки). М – мужчины (юноши).

⊙ – $P<0,001$ по отношению к аналогичному показателю у М. ▼ – $P<0,01$ по отношению к удельному весу трезвенников (М или Ж).

* – $P<0,05$ по отношению к показателю удельного веса проблемных студентов согласно теста «MAST». Статистические значения достоверности результатов рассчитаны по χ^2 -Пирсона

Сравнительный анализ частоты выявления проблемных студентов и их удельного веса с помощью рекомендуемых тестов выявил достоверно большую их величину среди выпивающих студентов с помощью тестов «AUDIT» и «CAGE» (табл. 1). Так, число студентов мужского пола, которые были отнесены в проблемную группу по результатам теста «AUDIT» (они набрали более 8 баллов) составило 30 человек из 74 участников, а согласно данным теста «MAST» – только 17 человек. Полученные данные по тесту «MAST» среди юношей были достоверно меньшими по отношению к аналогичным результатам у них же по тесту «AUDIT» в 1,76 раза ($\chi^2=5,415$; $p<0,025$), а по тесту «CAGE» – в 1,71 раза ($\chi^2=4,668$; $p<0,05$). У девушек тест «AUDIT» позволил выявить в 2,5 раза ($\chi^2=4,165$; $p<0,05$) больше проблемных студенток среди выпивающих респондентов по сравнению с аналогичными результатами теста «MAST». Таким образом, тесты «AUDIT» и «CAGE» являются более чувствительными для выявления алкогольных проблем среди молодежи славянской популяции.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что признаваемые и реальные (рассчитанные по методу Fryer M. et. al., 2004) разовая, месячная и годовая дозы потреблённого алкоголя девушками в 1,78 раза меньше по сравнению с юношами ($t=6,485$; $P<0,001$) – 2,44 ($t=2,431$; $P<0,02$) .

Таблица 2. Потребление алкоголя студентами разного пола: признаваемое и реальное

Пол	Группа	Масса тела, кг	Потребление этанола (частота и доза выпитого алкоголя):						
			признаваемое, М±m			реальное, М±m			
			Частота	мл/1 раз	мл/месяц	мл/месяц	мл/кг/месяц	мл/кг/раз	мл/год
М	У, (n=44)	72,2±1,9	2,4±0,5*	48,8±3,1*	117±21*	193±49*	2,65±0,26*	1,11±0,07*	2316±589*
Ж	У, n=127	56,6±0,6 [⊙]	1,9±0,1*	27,4±1,1 ^{⊙*}	52±4 ^{⊙*}	96±7 ^{⊙*}	1,70±0,11 ^{⊙*}	0,89±0,03 ^{⊙*}	1153±88 ^{⊙*}
М	П, (n=30)	69,8±2,4	6,2±0,9	80,6±5,8	500±91	861±195	12,33±2,84	1,99±0,10	10332±1961
Ж	П, (n=15)	54,9±1,6 [⊙]	4,7±0,9 [⊙]	50,7±6,1	238±58 [⊙]	353±75 [⊙]	6,43±1,4 [⊙]	1,37±0,11 [⊙]	4236±1239 [⊙]

Примечания: n – число респондентов в группе. Ж – женщины (девушки). М – мужчины (юноши).

У – умеренно/мало употребляющие алкоголь студенты. П – проблемные (много употребляющие алкоголь) студенты. ⊙ – достоверность различий ($P<0,05$) показателей Ж, в сравнении с таковыми у М той же группы: У или П. * – достоверность различий ($P<0,005$) показателей у умеренно (мало) употребляющих алкоголь студентов в сравнении с таковыми для проблемных студентов из соответствующей группы: или М, или Ж. Статистические значения достоверности результатов рассчитаны по «t» критерию Стьюдента

Расчет средней реальной дозы потребления алкоголя в месяц показал, что она составила для юношей 464 мл абсолютного этанола (с учётом большего (в 2,95 раза) удельного веса проблемных студентов и предпочитаемых ими алкогольных напитков и), а для девушек – 116 мл абсолютного этанола. Следовательно, студенты употребляют в 4 раза большее количество алкоголя, чем студентки.

В месяц все умеренно пьющие студенты (и юноши и девушки) в среднем употребляют 122 мл алкоголя в пересчете на абсолютный этанол (или 1,95 мл/кг массы тела), а проблемно (много) пьющие респонденты – 786 мл (или 10,56 мл/кг массы тела). Это значит, что количество употребляемого алкоголя проблемными студентами примерно в 6,4 раза больше, чем у их коллег с другой подгруппы (умеренно или мало пьющих). Расчет общей годовой дозы выпитого алкоголя (на основании полученных данных, представленных в табл. 2) на одного человека показал, что она составляла в среднем 5,1 л (8,7 л у проблемных студентов и 1,5 л у умеренно выпивающих респондентов) в пересчете на абсолютный этанол.

Удельный вес связанных с алкоголем проблем (табл. 3) у выпивающих студентов (обоих полов) проблемной группы достоверно превышает таковой у умеренно употребляющих студентов: в 2,93 – 17,62 раза у юношей и в 2,82 – 16,87 раза у девушек. Эти данные подтверждают явление доза-зависимого эффекта в виде нарастания вредных последствий потребления этанола (табл. 3) по мере увеличения его количества (табл. 2) – «секонд-хэнд эффекта». Обращает на себя внимание факт достаточно большой частоты встречаемости алкогольных проблем у девушек (табл. 3), не смотря на достоверно меньшее количество потребляемого ими этанола. Объяснить это можно токсико-ориентированным паттерном употребления алкогольных напитков. Бинжинг «Bingeing» (эксцесс интенсивного употребления алкоголя) отмечен у всех проблемных студенток (100%) и более чем у половины девушек, потреблявших алкогольные напитки в умеренных или малых месячных количествах. Следует отметить, что удельный вес бинжинг у проблемных девушек на 26,7% ($P<0,05$; $\chi^2=4,865$) превышал аналогичный показатель у проблемных студентов и на 48,4% ($P<0,001$; $\chi^2=13,375$) у студентов, потреблявших алкоголь в умеренных и малых количествах. В то же время среди проблемных студентов по сравнению с девушками проблемной группы достоверно чаще имеют место случаи травматизма и утраты контроля за объемом, потребляемого алкоголя (табл. 3).

Таблица 3. Удельный вес проблем у юношей и девушек, связанных с алкоголем

Пол	Группа	Интток, %	УК, %	ПС, %	ЧВ, %	НП, %	Тр-мы, %	Драки, %	П с род, %	П с дру, %
М	У, n=44	59,1 n=26	6,8* n=3	13,6* n=6	27,3* n=12	9,1* n=4	6,8* n=3	9,1* n=4	2,3* n=1	
Ж	У, n=127	50,4* n=64	3,1* n=4	3,1* [☆] n=4	18,9* n=24	11,0* n=14	4,7* n=6	4,7 n=6	4,7* n=6	0,8* n=1
М	П, n=30	73,3 n=22	46,7 n=14	40,0 n=12	83,3 n=25	53,3 n=16	70,0 n=21	33,3 n=10	40,0 n=12	
Ж	П, n=15	100 [☆] n=15	20,0 [☆] n=3	46,7 n=7	80,0 n=12	66,7 n=10	46,7 [☆] n=7	13,3 n=2	33,3 n=5	13,3 n=2

Примечания: n – число респондентов в группе. Ж – женщины (девушки). М – мужчины (юноши).

У – умеренные (мало или беспроблемные) употребляющие алкоголь студенты. П – проблемные (много употребляющие алкоголь) студенты. [☆] – достоверность различий ($P<0,05$) показателей Ж в сравнении с таковыми у М такой же группы: У или П. * – достоверность различий ($P<0,005$) показателей у умеренно (мало) употребляющих алкоголь студентов в сравнении с таковыми для проблемных студентов из соответствующей группы: или М, или Ж. Инток. – интоксикация, токсико-ориентированное потребление алкоголя – бинжинг, 5 и более доз для М и 4 и более доз для Ж в течение 2 ч; УК – утрата контроля; ПС – похмельный синдром; ЧВ – чувство вины; НП – нарушения памяти; Тр-мы – травмы. П с род – проблемы с родственниками, возникающие вследствие употребления алкоголя; П с дру – проблемы с друзьями, возникающие вследствие употребления алкоголя. Статистические значения достоверности результатов рассчитаны по χ^2 -Пирсона

Многочисленные исследования показывают, что проблемы, связанные с употреблением алкоголя, зависят не только от частоты и дозы его приёма, но и предпочитаемого вида алкогольного напитка [10, 11, 14]. Приём крепких алкогольных напитков чаще ассоциируется с большей распространенностью алкогольных проблем, нежели употребление слабоалкогольных напитков. Из данных, представленных в таблицах 4, следует, что большинство студентов предпочитает употреблять вино или пиво. Среди юношей большинство умеренно употребляющих алкоголь предпочитает или пиво или вино. Среди девушек почти все (~80%) умеренно употребляющие алкоголь предпочитают вино. Аналогичные результаты предпочтения алкогольных напитков

среди студенток медицинского вуза показаны и в других исследованиях [11]. Среди проблемных студентов девушки отдавали предпочтение употреблению пива (значительно больше, чем вина), а юноши – пиву и водке (табл. 4). Отсутствие крепких алкогольных напитков в предпочтениях у проблемных студенток (табл. 4) может быть обусловлено малой выборкой (только 15 девушек) или же отражать эффект пропаганды употребления слабых алкогольных напитков (пива и других). Таблица 4. Алкогольные напитки, употребляемые юношами и девушками много пьющими (группа №1, проблемная) и мало/умеренно пьющими (группа №2)

НАПИТКИ	Юноши (n=74)		Девушки (n=142)	
	Группа №1 (n=30)	Группа №2 (n=44)	Группа №1 (n=15)	Группа №2 (n=127)
пиво	36,7% [☆] (n=11)	38,6% [☆] (n=17)	66,7% [☆] (n=10)	15,0% ^{☆*} (n=19)
вино	6,7% [☆] (n=2)	36,4% ^{☆*} (n=16)	33,3% [☆] (n=5)	78,7% ^{☆*} (n=100)
водка	43,3% [☆] (n=13)	13,6%* (n=6)	-	4,7% (n=6)
пиво/вино/водка	13,3% (n=4)	11,4% (n=5)	-	1,6% (n=2)

Примечания: n – число респондентов в группе. [☆] – достоверность различий (P<0,05) показателей между юношами и девушками такой же группы: №1 или №2. * – достоверность различий (P<0,005) показателей у студентов группы №2 в сравнении с аналогичными показателями у проблемных студентов того же пола из группы №1. Статистические значения достоверности результатов рассчитаны по χ^2 -Пирсона

Таким образом, полученные данные показывают, что пиво (у проблемных девушек и юношей) и водка (у юношей) являются теми алкогольными напитками, которые вызывают у респондентов возникновение «секонд-хэнд эффекта» (табл. 3). Эти данные подчеркивают факт, что слабоалкогольные напитки (пиво) точно также опасны, как и крепкие алкогольные напитки. Недаром ВОЗ [18] относит и пиво, и вино (а не только водку, коньяк и другие) к крепким алкогольным напиткам (напитки, которые содержат более 4,5% этанола).

Таблица 5. Средние баллы экзаменационных оценок (СБЭО) и эффективность сдачи экзаменов (ЭСЭ) с 1^{-го} раза юношами и девушками с различным отношением к этанолу

Пол	Группа	СБЭО студентов разного пола с различным отношением к алкоголю по сессиям								
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
М	Т(n=33)	6,8±0,3	7,1±0,2	7,0±0,2	7,0±0,2	7,4±0,3	7,6±0,2	7,9±0,2	8,0±0,3	8,3±0,3
Ж	Т(n=16)	7,8±0,4 [☆]	7,6±0,4	7,8±0,4	7,9±0,3 [☆]	8,2±0,3	8,4±0,2 [☆]	8,4±0,2 [☆]	8,7±0,3	8,6±0,3
М	У(n=44)	6,2±0,2	6,0±0,2 [▼]	6,1±0,2 [▼]	6,2±0,2* [▼]	7,1±0,2	6,9±0,3 [▼]	7,1±0,3 [▼]	7,2±0,3 [▼]	7,2±0,2 [▼]
Ж	У(n=127)	7,1±0,1* [☆]	6,7±0,1* [☆]	6,8±0,1* [☆]	7,0±0,1 [☆]	7,5±0,1* [▼]	7,1±0,1* [▼]	7,2±0,1 [▼]	7,4±0,1 [▼]	7,5±0,1* [▼]
М	П(n=30)	6,1±0,3	5,6±0,3 [▼]	5,5±0,3 [▼]	5,6±0,2* [▼]	6,6±0,4	6,6±0,2 [▼]	7,0±0,3 [▼]	6,8±0,3 [▼]	6,8±0,3 [▼]
Ж	П n=15)	5,6±0,3* [▼]	5,8±0,2* [▼]	5,9±0,3* [▼]	6,5±0,3 [▼]	6,9±0,3* [▼]	6,4±0,3* [▼]	7,1±0,4 [▼]	7,3±0,3 [▼]	6,9±0,3* [▼]
		ЭСЭ с 1 ^{-го} раза (в %) студентами разного пола с различным отношением к алкоголю по сессиям								
М	Т(n=33)	100±0,0	96,7±1,1	99,2±0,6	98,0±1,0	99,2±0,8	100±0,0	98,8±1,2	99,3±0,7	100±0,0
Ж	Т(n=16)	100±0,0	99,7±0,3 [☆]	99,2±0,6	98,9±0,6	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0
М	У(n=44)	95,7±1,7 [▼]	96,3±1,3	96,0±1,7 [▼]	94,5±1,7 [▼]	98,8±0,7	98,4±0,9	98,8±0,7	98,8±1,0	99,3±0,7
Ж	У(n=127)	99,9±0,3 [☆]	98,7±0,3* [☆]	99,0±0,3	98,7±0,4 [☆]	99,3±0,3* [▼]	99,1±0,3 [▼]	99,3±0,3 [▼]	99,0±0,5 [▼]	99,7±0,2
М	П(n=30)	94,2±2,2 [▼]	93,9±1,6	91,6±3,0 [▼]	93,1±2,6 [▼]	94,9±3,0	98,8±1,0	98,2±1,3	99,1±0,9	100±0,0
Ж	П(n=15)	96,5±1,7 [▼]	95,9±1,4* [▼]	96,9±1,3	96,8±1,5	100±0,0 *	99,7±0,3	98,8±0,9	98,9±0,8	99,1±0,7

Примечания: n – число респондентов в группе. Ж (n=158) – женщины (девушки). М (n=107) – мужчины (юноши). Группы студентов: Т – трезвенники; У – умеренно (мало) употребляющие алкоголь студенты; П – проблемные (много) употребляющие алкоголь студенты. Значимость различий между показателями разных групп рассчитывали с учётом критериев Стьюдента t, и критерия согласия χ^2 Пирсона. [▼] – достоверность различий (P<0,02) показателей в сравнении с таковыми для студентов трезвенников (М или Ж); * – достоверность различий (p<0,05) между показателями проблемных (много) употребляющих алкоголь студентов (П) и умеренно (мало) употребляющих алкоголь респондентов (У) как в группе М, так и Ж. [☆] – достоверность различий (p<0,05) показателей у Ж в сравнении с таковыми для студентов (М) той же группы (Т, У или П)

Как видно из данных, представленных в табл. 5, СБЭО студентов, употребляющих алкоголь, достоверно ниже по сравнению с таковым у трезвенников. Трезвенники обоих полов имели достоверно более высокий СБЭО и лучшую ЭСЭ с 1-го раза по сравнению с трезвыми респондентами (табл. 5). Подробный анализ динамики СБЭО (табл. 5) по всей выборке студентов позволил установить следующее:

Во-первых, СБЭО выпивающих студентов (в обеих группах много и умеренно/мало пьющих респондентов) достоверно ниже аналогичных показателей студентов трезвенников начиная со 2-й сессии, а у девушек проблемной группы уже и с 1-й сессии (табл. 5). Выявлены аналогичные, достоверные различия между СБЭО проблемных респондентов и студентов, умеренно/мало употребляющих алкоголь, а именно, в женской группе во время 1-3-й, 5-й, 6-й и 9-й сессий и в группе мужчин во время 4-й сессии. СБЭО умеренно/мало пьющих студентов по результатам указанных сессий был на 0,6-1,5 балла выше, чем у их много пьющих (проблемных) коллег.

Установленные факты свидетельствуют о время-, доза-зависимом негативном действии этанола на когнитивные функции молодого человека. Это подтверждает существующие представления [13, 14, 19] о том, что употребление алкоголя нарушает когнитивные функции и является препятствием к успешной учёбе. В исследовании W.S. Finnell (1975) показано наличие слабой ($r=-0,23$), но достоверной обратной корреляционной зависимости между уровнем употребления алкоголя и СБЭО студентов.

Таблица 6. Корреляция между показателями признаваемого потребления алкоголя (ППА) студентами и средним баллом экзаменационных оценок (СБЭО) у них

Показатели ППА	Величины коэффициентов корреляции между показателями ППА и СБЭО с указанием значимости (P) соответствующей связи в разные сессии:								
	1-ю	2-ю	3-ю	4-ю	5-ю	6-ю	7-ю	8-ю	9-ю
линейной, по Пирсону (r) у всех 265 студентов									
мл/раз	-0,146 P=0,017	-0,278 P=0,000	-0,191 P=0,002	-0,161 P=0,009	-0,135 P=0,040	-0,232 P=0,000	-0,139 P=0,038	-0,216 P=0,003	-0,333 P=0,000
раз/месяц	-0,113 P=0,067	-0,170 P=0,006	-0,152 P=0,013	-0,148 P=0,016	-0,154 P=0,019	-0,201 P=0,002	-0,139 P=0,038	-0,183 P=0,015	-0,295 P=0,000
мл/месяц	-0,142 P=0,021	-0,201 P=0,001	-0,142 P=0,021	-0,148 P=0,016	-0,160 P=0,015	-0,181 P=0,006	-0,072 P=0,290	-0,106 P=0,153	-0,255 P=0,001
линейной, по Пирсону (r) у 158 девушек									
мл/раз	-0,272 P=0,001	-0,220 P=0,005	-0,246 P=0,002	-0,181 P=0,023	-0,174 P=0,029	-0,213 P=0,008	-0,161 P=0,047	-0,149 P=0,088	-0,287 P=0,002
раз/месяц	-0,209 P=0,008	-0,159 P=0,047	-0,187 P=0,019	-0,144 P=0,072	-0,124 P=0,121	-0,244 P=0,002	-0,097 P=0,234	-0,074 P=0,400	-0,191 P=0,044
мл/месяц	-0,300 P=0,000	-0,201 P=0,011	-0,252 P=0,001	-0,195 P=0,014	-0,210 P=0,008	-0,246 P=0,002	-0,117 P=0,150	-0,082 P=0,351	-0,190 P=0,046
ранговой, по Спирману (ρ) у 107 юношей									
мл/раз	-0,067 P=0,496	-0,366 P=0,000	-0,224 P=0,020	-0,184 P=0,057	-0,078 P=0,507	-0,311 P=0,008	-0,200 P=0,099	-0,328 P=0,016	-0,466 P=0,001
раз/месяц	-0,066 P=0,503	-0,271 P=0,005	-0,231 P=0,017	-0,260 P=0,007	-0,069 P=0,559	-0,293 P=0,013	-0,243 P=0,046	-0,336 P=0,015	-0,533 P=0,000
мл/месяц	-0,063 P=0,520	-0,310 P=0,001	-0,222 P=0,022	-0,224 P=0,020	-0,095 P=0,420	-0,319 P=0,006	-0,236 P=0,051	-0,353 P=0,010	-0,535 P=0,000

Аналогичные результаты получены и нами (табл. 6). Слабая достоверная обратная корреляционная связь обнаружена между признаваемыми объемами – от $r = -0,135$ ($P=0,040$) до $r = -0,333$ ($P=0,0001$) и частотой – от $r = -0,139$ ($P=0,038$) до $r = -0,295$ ($P=0,0001$) потребления алкоголя студентами и их СБЭО с 1-й по 9-ю сессии включительно. Эти взаимосвязи были многочисленными и обнаруживались в 24 случаях из 27 проанализированных пар показателей потребления алкоголя и СБЭО у студентов. Рассчитанная доля непосредственного негативного влияния (вклада) этанола у выпивающих респондентов на СБЭО составляла от 1,82% ($P=0,040$) до 11,09% ($P<0,001$). Определение коэффициента линейной регрессии влияния признаваемой разовой дозы потреблённого алкоголя на АУ выпивающих студентов по результатам 1-й – 9-й сессий

показало, что он всегда был отрицательным достоверным и колебался в пределах от -0,007 (P=0,038) до -0,016 (P=0,0001) балла/мл абсолютного этанола.

Формула линейной регрессионной зависимости СБЭО от разовой дозы потребляемого алкоголя (рассчитанная по результатам сдачи экзаменов всеми 265 студентами с 1-й по 9-ю сессии включительно) имеет следующий вид:

$$\text{СБЭО} = 7,079 + (-0,007) \times X$$

где X – признаваемая разовая доза абсолютного этанола (мл) в алкогольном напитке; P=0,019 для коэффициента регрессии (-0,007); P<0,001 для числа 7,079.

Таким образом, проведенный регрессионный анализ показывает негативное влияние алкоголя на АУ студентов и позволяет объективно прогнозировать величину снижения СБЭО у учащихся, начавших употребление алкогольных напитков с учетом их объема и крепости. У девушек эта отрицательная достоверная слабая или средней силы – от $r = -0,159$ (P=0,047) до $r = -0,300$ (P=0,0001) в разные сессии) взаимосвязь была также хорошо выраженной и обнаруживалась в 74,1% проанализированных случаев (табл. 6). Причём СБЭО у девушек зависел в большей степени от разовой дозы (объёма) потреблённого этанола (8 достоверных связей из 9 проанализированных пар) и в меньшей мере от частоты его потребления (только 5 достоверных связи из 9 проанализированных пар).

Формула линейной регрессионной зависимости СБЭО от разовой дозы потребляемого алкоголя девушками (рассчитанная по результатам сдачи 158 студентками экзаменов с 1-й по 9-ю сессии включительно) имеет следующий вид:

$$\text{СБЭО} = 7,615 + (-0,016) \times X$$

где X – признаваемая разовая доза абсолютного этанола (мл) в алкогольном напитке; P=0,001 для коэффициента регрессии (-0,016); P<0,001 для числа 7,615.

Таким образом, найденный коэффициент регрессии у девушек обнаруживает более негативное влияние алкоголя на их АУ и показывает большую опасность употребления ими алкогольных напитков даже в меньших дозах по сравнению с юношами. Из приведенных формул и коэффициентов регрессии следует, что «беспроблемный уровень» потребления алкоголя учащейся молодежью следует ограничить 2-10 мл этанола (не более 1 порции абсолютного этанола) в месяц (а для девушек даже не более 5 мл), содержащимися в таких слабоалкогольных напитках (по классификации ВОЗ) как квас или кефир (200-1000 мл).

У юношей этот коэффициент регрессии был в 6 раз меньше, чем у девушек, и недостоверным. Однако ранговый корреляционный анализ выявил и у юношей наличие взаимосвязей между объёмом и частотой потребления ими алкоголя с одной стороны и СБЭО у них с другой стороны (табл. 6). Эта взаимосвязь была также отрицательной слабой и средней силы и выявлялась в 66,7% случаев (18 достоверных связей из 27 пары показателей).

Во-вторых, установлено наличие выраженных гендерных особенностей в величине СБЭО у юношей и девушек в группах трезвенников в 1^{-ю}, 4^{-ю}, 6^{-ю} и 7^{-ю} сессии и умеренно выпивающих респондентов с 1^{-й} по 4^{-ю} сессии включительно. Девушки показывают существенно лучшие результаты состояния своих когнитивных функций, нежели юноши (табл. 5). В тоже время выявлено исчезновение различий в СБЭО между выпивающими девушками и юношами через 2,5 года от начала обучения в вузе. СБЭО у студентов разного пола проблемных групп не имел различий ни в одну из экзаменационных сессий. Выявленные факты (отсутствие различий СБЭО в проблемных группах и их исчезновение в группах умеренно выпивающих студентов и студенток через 2,5 года учёбы) однозначно указывают на то, нейротоксические эффекты этанола более выражены у девушек по сравнению с юношами. Очевидность этого факта подчёркивается существенно меньшим (в 2-4 раза) потреблением алкогольных напитков (признаваемого и реального их количества в пересчёте на абсолютный этанол) девушками по сравнению с юношами (табл. 2) и большей частотой достоверных взаимосвязей между потреблением этанола и СБЭО (табл. 6) у студенток (81%) по сравнению со студентами (57%).

Обнаружение столь выраженных различий в последствиях употребления алкогольных напитков студентами разного пола позволяет рекомендовать рассмотреть вопрос о снижении балла «беспроблемного уровня» потребления алкоголя молодежью [12, 14, 17], определяемого тестом «AUDIT», с учетом гендерных особенностей. Для учащейся молодежи основой определения беспроблемного потребления алкоголя должна быть взаимосвязь между АУ и результатом теста «AUDIT» в рассматриваемом случае. Формула линейной регрессионной зависимости СБЭО всех студентов (рассчитанная по результатам сдачи экзаменов с 1-й по 9-ю сессии включительно всеми

265 респондентами обоего пола) от набранного ими балла по шкале теста «AUDIT» имеет следующий вид:

$$\text{СБЭО} = 7,133 + (-0,065) \times \text{Б}$$

где Б – балл, набранный по тесту «AUDIT»; $P < 0,001$ для коэффициента регрессии (-0,065); $P < 0,001$ для числа 7,133.

Для девушек эта регрессионная зависимость еще более выражена, так как коэффициент регрессии для них составил -0,086 ($P = 0,002$). Из этого следует, что даже 1 набранный ими балл по шкале теста «AUDIT» следует рассматривать как наличие алкогольных проблем.

О правомочности такого пересмотра свидетельствуют результаты анализа динамики СБЭО у мало/умеренно пьющих студентов по сравнению с трезвенниками. Они (табл. 5) однозначно свидетельствуют о существенном вреде употребления даже малых количеств алкоголя для состояния когнитивных функций молодых людей, их АУ. Достоверные сдвиги (более низкие СБЭО) АУ у мало/умеренно пьющих студентов (и юношей, и девушек) начинались на одну сессию позже (чем у многопьющих студентов) и отмечались со 2-й по 9-ю сессии включительно (табл. 5). У юношей снижение СБЭО (табл. 5) зависело, прежде всего, от самого факта употребления алкоголя (и не зависело от его объема 117 мл или 500 мл признаваемого этанола в месяц (табл. 2).

Анализ результатов ЭСЭ с 1-го раза студентами трезвенниками и респондентами, употребляющими алкоголь, показывает аналогичную картину (табл. 5 и 7).

Выпивающие студенты достоверно чаще участвовали в пересдаче экзаменов: юноши в 1^{-ю}, 3^{-ю}, 4^{-ю} и 6^{-ю} сессии; девушки в 1^{-ю}, 2^{-ю}, 5-9^{-ю} сессии (табл. 5). Выявленные факты более низкой ЭСЭ выпивающими студентами уже в первую сессию могут свидетельствовать с одной стороны о раннем опыте употребления алкоголя большинством респондентов, а с другой – низкая АУ могла стать пусковым фактором начала употребления алкоголя отдельными обучающимися. Однако, динамика изменения СБЭО студентов с различным отношением к употреблению алкоголя и результаты регрессионного анализа между потреблением этанола ими и СБЭО у них же с большой долей вероятности позволяют утверждать, что употребление алкогольных напитков (пиво, вино, водка и другие) приводит к недобросовестному отношению к учебе и снижению АУ учащихся.

Особый интерес представляет анализ общего числа пересдач и несвоевременно сданных сессий студентами с разным отношением к употреблению алкоголя (табл. 7). Учёба в медицинском вузе – сложный процесс, требующий постоянной умственной работы. Поэтому, даже среди трезвенников, имело место наличие пересдач экзаменов: ЭСЭ менее 100% во 2-5^{-ю}, 7^{-ю} и 8^{-ю} сессии у юношей и во 2-4^{-ю} сессии у девушек (табл. 5 и 7). В результате общее число пересдач в группе трезвенников составило 28 (25 юношами и 3 девушками – табл. 7) или $0,57 \pm 0,15$ на одного студента. В 7,8% сессий у них потребовалась пересдача экзаменов. Девушки показали достоверно лучший результат по сравнению с юношами – оценочный относительный риск (ООР) получить неудовлетворительную оценку у юношей трезвенников был в 5,12 раза выше, чем у девушек трезвенниц (табл. 7).

Студенты, употребляющие алкоголь, имели в 14,5 раз больше пересдач по их общему количеству (405 пересдач = 206 юношами и 199 девушками – табл. 7) по сравнению с трезвенниками и в 3,3 раза больше на одного выпивающего. ООР пересдачи экзаменов выпивающими студентами обоих полов был в 2,86 раза ($P < 0,001$; $\chi^2 = 19,741$) больше по сравнению с трезвенниками: у проблемных студентов подгруппы 2П он был в 5,16 раза ($P < 0,001$; $\chi^2 = 101,569$) выше, а у респондентов подгруппы 2У – в 2,31 раза ($P < 0,001$; $\chi^2 = 22,338$). Достоверное возрастание количества пересдач экзаменов и снижение удельного веса успешно пройденных сессий студентами подгруппы 2У (по сравнению с трезвенниками) свидетельствует об отсутствии безопасной дозы алкоголя для молодого человека при употреблении им алкогольных напитков слабых (пиво), средних (вино) или крепких (водка).

Следует отметить, что по обоим, представленным в табл. 7, показателям (количеству пересдач на 1 студента и удельному весу успешно сданных сессий) имелись достоверные различия между данными студентов из подгрупп 2У и 2П независимо от их пола. Это подтверждает время-, доза-зависимый характер негативного влияния алкоголя на АУ и юношей, и девушек. Полученные данные подчёркивают как наличие гендерных особенностей в последствиях вредного употребления алкоголя, так и уязвимость учащейся молодёжи к действию этого самого распространённого «наркотика». Так, ООР пересдачи экзаменов у выпивающих девушек был в 7,54 больше, чем у трезвенниц, а у проблемных студенток он вырос в 12,94 раза, что было существенно выше аналогичных показателей у юношей (табл. 7).

Таблица 7. Количество пересдач экзаменов и относительный риск их возникновения в сессию у трезвенников (группа №1) и студентов, употребляющих алкоголь (группа №2)

Пол	Количество пересдач (КП) – общее КП и на 1 студента в группе			
	группа №1, n = 33	группа №2, n = 74	подгруппа 2У, n=44	подгруппа 2П, n=30
юноши пересдачи к №1 (⊙)	(25) 0,76±0,20	(206) 2,96±0,50 [⊙]	(103) 2,36±0,50 [⊙]	(103) 3,83±0,98 [⊙]
		t=3,920; P<0,001	t=2,963; P<0,01	t=3,070; P<0,01
девушки пересдачи к №1 (⊙)	группа №1, n = 16	группа №2, n=142	подгруппа 2У, n=127	подгруппа 2П, n=15
	(3) 0,19±0,14	(199) 1,40±0,22 [⊙]	(163) 1,28±0,23 [⊙]	(36) 2,40±0,79 [⊙]
		t=3,920; P<0,005	t=4,037 P<0,005	t=2,763 P<0,02
Количество успешно сданных сессий студентами – юношами (Ю) и девушками (Д) их удельный вес и оценочный относительный риск пересдачи экзаменов (ООРПЭ) в сессию				
юноши ∑ сессий к №1 (⊙)	группа №1, n = 33	группа №2, n = 74	подгруппа 2У, n=44	подгруппа 2П, n=30
	198 из 223 (88,8%)	419 из 625 (67,0%) [⊙]	301 из 404 (74,5%) ^{⊙■}	118 из 221 (53,4%) ^{⊙■}
	χ^2 по Пирсону; df=1	P<0,001 ($\chi^2=12,942$)	P < 0,001 ($\chi^2=18,045$)	P<0,001($\chi^2=67,777$)
	Между данными подгрупп 2У и 2П (■)		P < 0,001 ($\chi^2=28,814$)	P < 0,001 ($\chi^2=28,814$)
ООРПЭк№1	1	2,94 [⊙]	2,27 [⊙]	4,16 [⊙]
девушки ∑ сессий к №1 (⊙)	группа №1, n = 16	группа №2, n=142	подгруппа 2У, n=127	подгруппа 2П, n=15
	134 из 137 (97,8%)*	1006 из 1205(83,5%)* [⊙]	915 из 1078 (84,9%)* ^{⊙■}	91 из 127 (71,7%)* ^{⊙■}
	χ^2 по Пирсону; df=1	P < 0,001 ($\chi^2=19,741$)	P < 0,001 ($\chi^2=21,475$)	P<0,001 ($\chi^2=35,813$)
	Между данными подгрупп 2У и 2П (■)		P < 0,005 ($\chi^2=10,396$)	P < 0,005 ($\chi^2=10,396$)
ООРПЭк№1	1	7,54 [⊙]	6,91 [⊙]	12,94 [⊙]
ООРПЭ χ^2 ; df=1 к Ю	Д : Ю = 1:5,12* P<0,005 ($\chi^2=9,628$)	Д : Ю = 1:2,00* P<0,001 ($\chi^2=64,586$)	Д : Ю = 1:1,69* P<0,001 ($\chi^2=17,300$)	Д : Ю = 1:1,64* P<0,001($\chi^2=11,210$)

Примечания: группа №1 – студенты трезвенники; группа №2 – студенты, употребляющие алкоголь в умеренных и малых количествах (подгруппа 2У, респонденты набравшие 1-7 баллов по тесту «AUDIT») или в больших количествах (подгруппа 2П – проблемная, респонденты набравшие 8 и более баллов по тесту «AUDIT»). n – количество студентов в группе. ∑ сессий – сумма экзаменационных сессий, в которых участвовали студенты каждой группы и подгруппы. Первая цифра указывает количество сессий, экзамены которых были сданы студентами успешно с 1-го раза, вторая цифра указывает общее количество сессий, в которых участвовали студенты данной группы. ■ – достоверность различий между данными подгрупп 2У и 2П; ⊙ – достоверность различий по сравнению с данными студентов трезвенников; * – достоверность различий по сравнению с данными студентов мужчин соответствующих групп (№1 и №2) и подгрупп (2У и 2П). Значимость различий рассчитывали с учётом критериев Стьюдента t и Пирсона χ^2

Полученные данные свидетельствуют также о том, что даже малые дозы этанола при его эпизодическом (редком) употреблении вызывают у молодых людей нарушение когнитивных функций в виде снижения СБЭО (табл. 5) и ЭСЭ (табл. 5 и 7). Убедительным подтверждением небезопасности малых доз алкоголя для учащейся молодежи, является достоверное увеличение числа пересдач экзаменов и снижение успешности прохождения сессий выпивающими студентами, набравшими менее 8 баллов по шкале теста «AUDIT» (табл. 1, 5 и 7). Так, ООР пересдачи экзаменов у выпивающих студентов (в общей группе девушек и юношей), набравших 1, 5 и 6 баллов по «AUDIT» был в 1,80 (P<0,02; $\chi^2_{\text{Пирсона}}=6,087$), 2,13 (P<0,02; $\chi^2_{\text{Пирсона}}=6,621$) и 2,17 раза (P<0,05; $\chi^2_{\text{Пирсона}}=5,850$) больше, чем у абстинентов. Удельный вес успешно сданных сессий девушками, имеющими 1, 2 и 5 баллов, и юношами, имеющими 1, 4 и 6 баллов по «AUDIT», был достоверно меньше на 7,9-26,9%, чем у трезвенников соответствующего пола. Хотя считается, что у выпивающих молодых людей, набирающих менее 8 баллов в тесте «AUDIT», риск возникновения алкогольных проблем минимален [7, 12, 17], результаты настоящего исследования свидетельствуют об условности такого подхода. Они указывают на необходимость получения контрольных нормативов для людей на выборке абстинентов каждого пола. Приведенные факты свидетельствуют также о том, что в основе расчета рисков потребления алкоголя с вредными последствиями должны быть положены не только клинически значимые факторы (травматизм и

другие), но и результативность производственной (в нашем случае учебной) деятельности. При таком подходе (учете АУ учащейся молодежи) даже 1 балл, набранный студентом (как, вероятно, и другим учащимся школы или колледжа) по шкале тестов «AUDIT», уже будет указывать на наличие у него риска возникновения проблем с АУ.

Выводы

1. Установлены достоверные гендерные различия потребления алкоголя студентами. Распространённость употребления алкогольных напитков среди студенток (89,9%) была на 20,7% ($P<0,001$) выше по сравнению со студентами (69,2 %), а удельный вес проблемных респондентов был согласно результатам теста «AUDIT» в 2,95 раза ($P<0,001$) больше среди юношей (28,0 %), чем среди девушек (9,5 %). При признаваемые и реальные разовая, месячная и годовая дозы потреблённого алкоголя девушками в 1,78 ($P<0,001$) – 2,44 ($P<0,02$) раза меньше по сравнению с юношами. ООР пересдачи экзаменов у выпивающих девушек был в 7,54 раза ($P<0,001$) больше, чем у трезвенниц, а у проблемных студенток – в 12,94 раза ($P<0,001$) больше, что было существенно выше аналогичных показателей у выпивающих юношей и проблемных студентов по отношению к трезвенникам – в 2,94 ($P<0,001$) и в 4,16 ($P<0,001$) раза больше соответственно.
2. У большинства выпивающих студентов отмечено токсико-ориентированное потребление алкогольных напитков у 58,8% ($P<0,001$) и существенное ухудшение их АУ по сравнению с трезвенниками. СБЭО у выпивающих студентов, начиная со 2-й сессии, был достоверно ниже, чем у трезвенников. Студенты, употребляющие алкоголь, имели и в 3,3 раза ($t=5,458$; $P<0,001$) больше пересдач экзаменов на одного выпивающего ($1,88\pm 0,19$) по сравнению с трезвенниками ($0,57\pm 0,15$). ООР пересдачи экзаменов студентами, употребляющими алкогольные напитки, был в 2,86 раза ($P<0,001$; $\chi^2=19,741$) больше по сравнению с трезвенниками.
3. Установлены многочисленные (с 1-й по 9-ю сессии) слабые или средней силы достоверные обратные корреляционные связи – r от -0.135 ($P=0,040$) до -0.333 ($P<0,001$) между признаваемыми объёмами и частотой потребления алкоголя студентами и их АУ. Отрицательный коэффициент регрессии -0,007 балла/мл этанола ($P=0,019$) показывает негативное влияние алкоголя на АУ студентов и позволяет объективно прогнозировать величину снижения СБЭО у учащихся, начавших употребление алкогольных напитков с учетом их объема и крепости.
4. В основе расчета рисков потребления алкоголя с вредными последствиями должны быть положены не только клинически значимые факторы (травматизм, утрата контроля над объемом принимаемого алкоголя и другие), но и результативность производственной (и в частности, учебной) деятельности. При таком подходе даже 1 балл, набранный студентом (школьником или учащимся колледжа) по шкале теста «AUDIT», будет указывать на наличие у него риска возникновения проблем с АУ. Полученные данные также указывают на необходимость формирования адекватных контрольных групп из числа абстинентов (трезвенников) при изучении проблем алкоголизма и/или последствий острой или хронической алкогольной интоксикации.

Литература

1. Александров А.А. Выявление расстройств, вызванных употреблением алкоголя, в общемедицинской практике // Медицина. – 2007. – №1. – С. 12-15.
2. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / под ред. В.А. Переверзева. – Мн.: БГМУ, 2005. – 244 с.
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. 2-е изд. – СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2006. – 432 с.
4. Должанская Н.А., Бузина Т.С. Профилактика риска парентеральных инфекций у лиц, злоупотребляющих алкоголем // Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 856 с.
5. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с.
6. Кирпиченко А.А., Мужиченко В.А., Мужиченко Т.П. Факторы, способствующие формированию алкогольной зависимости у девочек подростков // Психиатр., психотер. Клинич. психология. – 2011. – Т.6, №4. – С. 80-87.
7. Копытов А.В. Мотивы употребления алкоголя у подростков и молодых людей мужского пола, имеющих наследственность по алкогольной зависимости // Мед. журнал. – 2011. – №4. – С. 66-70.

8. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля (клинические рекомендации) // Клинич. фармакол. терапия. – 2001. Т.10., №1. С. 34-41.
9. Петри А. Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 2-е изд. / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
10. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и смертность в Беларуси. – Гродно, 2003. – 76 с.
11. Разводовский Ю.Е., Винницкая А.Г. Распространенность алкогольных проблем среди студентов: результаты социологического опроса // Мед. панорама. – 2011.– №6.– С. 61-64.
12. Babor T.F. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care. – World Health Organization. Geneva; Switzerland, 2001. – 40 p.
13. Balsa A.I., Giuliano L.M., French M.T. The effects of alcohol use on academic achievement in high school // Econ Educ Rev. – 2011. – V.30, N1. – P. 1-15.
14. Gill J.S. Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years // Alcohol and Alcoholism. – 2002.– V.37, N2. – P. 109-120.
15. Finnell Marijuana W.S. Alcohol and academic performance // J. Drug Education. – 1975. – N22.– P. 353-365.
16. Fryer M., Kalafatis E., McMillen P., Palmer S. Standard drink calibration // An in-depth investigation of volumes of alcohol consumed by youth uncontrolled binge drinkers, and adult constrained and uninhibited binge drinkers. – 2004. – P. 1-5.
17. Hays R.D., Merz J.F., Nicholas R. Response burden, reliability, and validity of the CAGE, Short MAST, and AUDIT alcohol screening measures // Behav. Res. Meth. Instrum. Comp. – 1995, N27. – P. 277-280.
18. Le Gales-Camus, Catherine. Global status report: Alcohol Policy. – WHO, Geneva, 2004. – 217 p.
19. Singleton R.A. Collegiate alcohol consumption and academic performance // J. Stud. Alcohol. Drugs. – 2007. – V.68, N4.– P. 548-555.
20. The SAMHSA 2004 and 2005 National Surveys on Drug Use and Health (NSDUH Report). Gender Differences in Alcohol Use and Alcohol Dependence or Abuse: 2004 and 2005. – August 2, 2007.– 4 p.

Информация об авторах

Вэлком Мэнизибэя Осайн – аспирант кафедры нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: menimed1@yahoo.com

Разводовский Юрий Евгеньевич – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: razvodovsky@tut.by

Садовский Николай Иванович – доцент кафедры физической культуры и спорта Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: menimed1@yahoo.com

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

УДК 615.015+616-001.8

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ У КОШЕК

© **Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.**

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Новый способ моделирования острой гипоксии с гиперкапнией был использован у кошек для изучения динамики импульсной активности нейронов соматосенсорной коры. Глубину острой гипоксии с гиперкапнией оценивали по параметрам корковых вызванных потенциалов на раздражение лучевого нерва. Установлено, что по мере нарастания гипоксического статуса подопытных животных, наблюдаются отчетливые изменения как спонтанной, так и вызванной активности регистрируемых нейронов. В фазных изменениях нейронной активности оказалось возможным вскрыть роль фактора гиперкапнии в процессе постепенного формирования у животных острой гипоксии с гиперкапнией.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, вызванные потенциалы, импульсная активность нейронов

BIOELECTRICAL ACTIVITY OF SOMATOSENSORY CORTEX DURING ACUTE HYPOXIA-HYPERCAPNIA IN CATS

Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: New model of acute hypoxia-hypercapnia was used in experiments on cats for study of impulse activities of somatosensory cortex neurons. The acute hypoxia-hypercapnia level was determined by cortex evoked potentials in response to irritations of a radial nerve. The specific changes of spontaneous and evoked neuron activity were detected during an increase of hypoxic status in animal. The role of hypercapnia was found out in phase reactions of neurons in gradual hypoxia-hypercapnia forming.

Key words: hypoxia, hypercapnia, evoked potentials, impulse activity of neurons

Введение

В условиях эксплуатации современных летательных аппаратов, подводных лодок всегда присутствует некоторая вероятность отказа систем регенерации дыхательного воздуха. Ухудшение качественных характеристик воздуха постепенно инициирует у членов экипажа развитие острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией, обычно проявляющейся в ухудшении общего состояния и работоспособности [2, 3], в первую очередь, из-за грубых нарушений функций ЦНС [14].

Большое количество исследований, посвященных особенностям функционирования головного мозга в условиях гипоксии, были выполнены с использованием традиционных методик формирования гипоксии [1, 14]. При этом в эксперименте подопытное животное обычно размещали в герметически изолированном боксе. Недостаток данного приема заключается в том, что изоляция животного всегда привносит определенные неудобства. В частности, создаются сложности в выполнении необходимых манипуляций воздействия на животное, исключается возможность проведения комплексного инструментального мониторинга функциональной активности животного, например, по показателям тонких нейрофизиологических измерений.

Нами разработан новый способ моделирования острой гипоксии с гиперкапнией [7], предоставляющий исследователю неограниченные возможности как в выборе специфических влияний на исследуемое животное, так и в проведении самых сложных физиологических регистраций.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности одиночных нейронов соматосенсорной коры кошек в условиях апробации оригинальной модели острой гипоксии с гиперкапнией.

Методика

Опыты (24) проводили на кошках массой 3,5-4,0 кг. В условиях этиминал-натриевого наркоза (30-35 мг/кг, внутривенно) животным рассекали мягкие ткани головы, в черепе делали трепанационные отверстия. Края ран дополнительно инфильтрировали раствором новокаина (0,5%). В последующем животных интубировали, обездвиживали миорелаксантами и переводили на управляемое дыхание. В ходе опытов в зоне соматосенсорной коры регистрировали вызванные потенциалы и реакции корковых нейронов в ответ на электрическую стимуляцию контралатерального лучевого нерва. Параметры стимуляции – одиночные прямоугольные импульсы тока генератора ЭСУ-1 амплитудой 5-7 В и длительностью в 0,2 мс [4, 9].

Оценку результатов регистрации биоэлектрической активности проводили в режиме on line с помощью ПЭВМ по показателям усредненных (n=10) вызванных потенциалов и перистимульных гистограмм нейронов. Общее состояние животных контролировали по ЭЭГ.

Статус острой гипоксии с гиперкапнией моделировали, размещая подопытную кошку в замкнутый контур циркуляции воздуха, содержащий дыхательную ёмкость (6 л), аппарат искусственной вентиляции лёгких, соединительные трубки (рис. 1). Воздух, поступающий в легкие через соединительную и интубационную трубки с помощью аппарата искусственной вентиляции, извлекался из дыхательной емкости. Во время выдоха воздух из легких пассивно по отводящей трубке возвращался в ту же дыхательную ёмкость. В итоге каждый дыхательный цикл приводил к ухудшению характеристик вдыхаемого воздуха, при этом концентрация O_2 в нем уменьшалась, а концентрация CO_2 – увеличивалась. Все вместе взятое приводило к формированию у кошки статуса острой гипоксии с гиперкапнией [7].

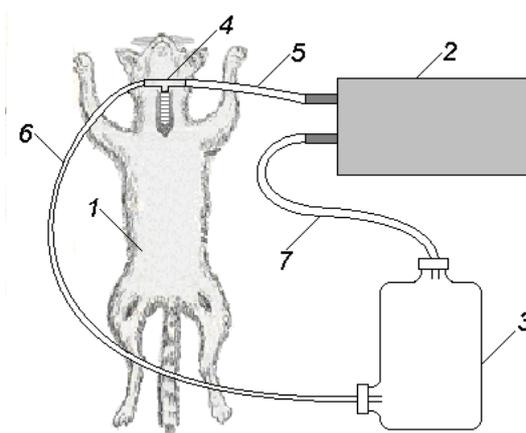


Рис. 1. Схема модели, обеспечивающей развитие у кошки состояния нарастающей острой гипоксии с гиперкапнией. 1 – кошка, 2 – аппарат искусственной вентиляции легких, 3 – дыхательная емкость, 4 – интубационная трубка, 5 – соединительная трубка, 6 – отводящая трубка, 7 – трубка для забора воздуха

Качественный анализ вдыхаемого воздуха проводили с помощью электронных газоанализаторов АНК-7631М (O_2) и ГИАМ-301 (CO_2) производства ООО «Аналитприбор» (Смоленск).

Результаты исследования

На рис. 2А представлен исходный вызванный потенциал соматосенсорной коры на одиночное раздражение лучевого нерва. Видно (рис. 2Б-1, 2, 3, 4), что по мере нарастания у животного состояния острой гипоксии с гиперкапнией амплитуда всех компонентов вызванного потенциала уменьшается, в то время как их длительность увеличивается. Наиболее значимые амплитудные изменения вызванных потенциалов наблюдали в динамике ранней негативной волны. Принимая во внимание направленность изменений ранней негативной волны, ее амплитудные параметры использовали в качестве маркера функционального состояния головного мозга по мере развития острой гипоксии с гиперкапнией. В частности, было принято, что уменьшение первичной негативной волны в пределах 90-55% от исходного значения представляет 1-ю (легкую) стадию гипоксии (рис. 2Б-1). Уменьшение первичной негативной волны в пределах 50-30% от исходного уровня представляет 2-ю (среднюю) стадию (рис. 2Б-2), уменьшение негативной волны в

пределах 25-10% от исходного уровня представляет 3-ю (глубокую) стадию (рис. 2Б-3), наконец, полное исчезновение негативной волны в составе вызванного потенциала представляет 4-ю (терминальную) стадию гипоксии (рис. 2Б-4).

В наших экспериментах 1-я (лёгкая) стадия гипоксии у животных развивалась через $7,1 \pm 1,2$ мин. после инициации требуемых модельных условий опыта, 2-я (средняя) стадия – через $34,6 \pm 3,3$ мин., 3-я (глубокая) – через $50,3 \pm 3,5$ мин. 4-я (терминальная) стадия развивалась обычно через $55,9 \pm 3,8$ мин.

Параллельно с регистрацией вызванных потенциалов у всех животных в соматосенсорной коре с помощью стеклянных микроэлектродов регистрировали активность отдельных нейронов. Всего в процессе изучения влияния острой гипоксии с гиперкапнией на импульсную активность нейронов кошек было зарегистрировано 77 нейронов. Все они имели исходную спонтанную активность и реагировали на электрическую стимуляцию лучевого нерва коротколатентными реакциями возбуждения. Из общего числа изученных нейронов 26 наблюдали во время развития 1-й стадии острой гипоксии с гиперкапнией, 28 – во время 2-й стадии, 15 – во время 3-й стадии и 8 во время развития 4-й стадии.

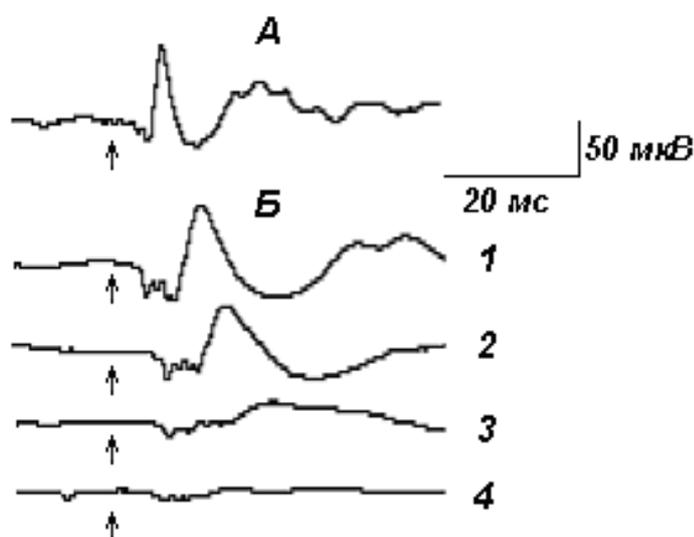


Рис. 2. Усредненные вызванные потенциалы соматосенсорной коры при развитии острой гипоксии с гиперкапнией. А – исходное состояние. Б – на фоне острой гипоксии с гиперкапнией: 1 – легкая стадия (через 15 мин. наблюдения); 2 – средняя стадия (через 35 мин. наблюдения); 3 – глубокая стадия (через 50 мин. наблюдения); 4 – терминальная стадия (через 55 мин. наблюдения). Стрелка: момент нанесения раздражения

Оценивая данные по итогам анализа нейронной активности, не можем не обратить внимание на специфические изменения параметров спонтанной активности изученных нейронов. Так, если исходная частота спонтанной активности нейронов в наших экспериментах составила $5,1 \pm 0,4$ имп/с, то на протяжении 1-й (легкой) стадии развития острой гипоксии с гиперкапнией было отмечено её значительное увеличение до $23,7 \pm 3,2$ имп/с. В последующем, на 2-й (средней) и 3-й (глубокой) стадиях развития острой гипоксии с гиперкапнией, повышенный уровень спонтанной активности обычно сохранялся, хотя её частота постепенно уменьшалась до величины порядка $10,4 \pm 2,2$ имп/с. На момент завершения 3-й (тяжелой), а иногда – к началу 4-й (терминальной) стадии развития гипоксии, спонтанная активность нейронов обычно исчезала.

Столь же специфическими были изменения вызванной активности нейронов. Типичный пример представлен на рис. 3, растровые диаграммы и перистимульные гистограммы которого представляют нейронные реакции на протяжении развития всех стадий гипоксии.

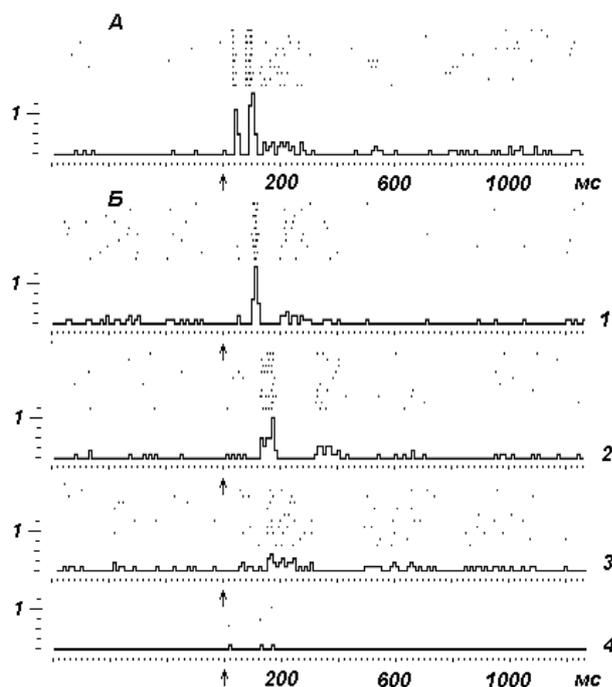


Рис. 3. Динамика вызванных реакций нейрона соматосенсорной коры при развитии острой гипоксии с гиперкапнией. А – исходное состояние. Б – на фоне острой гипоксии с гиперкапнией: 1 – легкая стадия (через 15 мин. наблюдения); 2 – средняя стадия (через 35 мин. наблюдения); 3 – глубокая стадия (через 50 мин. наблюдения); 4 – терминальная стадия (через 55 мин. наблюдения). По вертикали – число импульсов в бине перистимульной гистограммы. По горизонтали – время, мс. Стрелка: момент нанесения раздражения

Итак, на рис. 3А – исходный ответ нейрона на стимуляцию лучевого нерва. На рис. 3Б-1 – тот же нейрон у животного в состоянии 1-й (легкой) стадии острой гипоксии с гиперкапнией. Видно, что под влиянием легкой гипоксии (15 мин.) спонтанная частота импульсной активности нейрона от исходного уровня в 6 имп/с увеличилась до 21 имп/с. Нельзя не отметить трансформацию паттерна вызванного ответа нейрона, а также сокращение продолжительности его следовой реакции. В ходе углубления состояния гипоксии (2-я, 3-я стадии) можно отметить дальнейшие изменения количественных показателей и спонтанной, и вызванной активности нейрона. К моменту перехода животного в 4-ю (терминальную) стадию – нейрон (50-я мин. наблюдения) прекращал генерацию потенциалов действия, практически становился ареактивным.

Во всех экспериментах на протяжении всего периода изменений функциональной активности головного мозга проводили забор проб вдыхаемого воздуха с целью получения информации о содержании в нем O_2 и CO_2 .

Было отмечено, что во время становления первых 3-х стадий острой гипоксии с гиперкапнией концентрация O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе изменялась почти линейно (см. таблицу). При измерении процентного содержания газов переход к очередной стадии гипоксии наблюдали при уменьшении концентрации O_2 (и соответствующем увеличении концентрации CO_2) в среднем на каждые 2%. Однако к моменту развития 4-ой (терминальной) стадии потребление животными O_2 и, соответственно, выделение CO_2 закономерно снижалось.

Обсуждение результатов исследования

Как следует из представленных нами результатов, по мере углубления состояния острой гипоксии с гиперкапнией отчетливо изменяются параметры вызванных потенциалов. Установлено, что в комплексе волн вызванных потенциалов корковых ответов наиболее чувствительным компонентом по отношению к степени кислородного голодания мозга выступает ранняя негативная волна. Согласно данным литературы [2, 8], негативная волна в составе первичного ответа коркового вызванного потенциала отражает активность синаптических структур самых верхних слоев коры головного мозга. Таким образом, опираясь на конкретные факты, можно

высказать предположение о первичном уровне воздействия состояния острой гипоксии с гиперкапнией на структуры головного мозга.

Таблица. Концентрации кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе в динамике нарастания острой гипоксии с гиперкапнией у кошек

МОМЕНТ ВЗЯТИЯ ПРОБЫ	КОНЦЕНТРАЦИЯ O ₂ , (%), N±m	КОНЦЕНТРАЦИЯ CO ₂ , (%), N±m
Исходные параметры	20,81±0,14	0,03±0,01
Начало 1-й стадии гипоксии	18,54±0,16	2,14±0,08
Начало 2-й стадии гипоксии	16,43±0,14	4,05±0,11
Начало 3-й стадии гипоксии	14,18±0,12	6,47±0,13
Начало 4-й стадии гипоксии	12,52±0,11	8,64±0,09
Гибель животного	11,27±0,12	9,54±0,11

Полученный нами фактический материал с использованием оригинальной модели острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией не противоречит данным, описанным в литературе в отношении других видов гипоксий, в частности острой гипоксической гипоксии [6, 10]. В отношении последней было отмечено, что по мере ее углубления на фоне медленноволновой электроэнцефалографической активности, вызванные потенциалы демонстрируют увеличение латентных периодов, уменьшение амплитуды всех компонентов, увеличение их длительности. Указанные изменения вызванных потенциалов, как выяснилось, коррелируют с изменениями кровотока и кислородного обеспечения ткани мозга [12, 13]. В исследованиях ряда авторов [5, 11] отмечается, что при острой гипобарической гипоксии кислородное голодание мозга проявляется в достоверных изменениях спонтанной и вызванной электроэнцефалографической активности.

В наших опытах впервые была прослежена динамика изменений спонтанной и вызванной активности одиночных нейронов при развитии у кошек состояния острой гипоксии с гиперкапнией. Как выяснилось, нейроны соматосенсорной коры у кошек в состоянии 1-й (легкой) и 2-й (средней) стадий острой гипоксии с гиперкапнией демонстрируют усиление спонтанной активности более чем в 3 раза на фоне перестроек паттернов реакций и ослабления их выраженности. Отметим, что пик увеличения спонтанной активности регистрируемых нейронов наблюдали в интервале от 11 до 17 мин. с момента перевода животных в состояние гипоксии. Большинство исследователей такого рода изменения активности нейронов связывают с прямым и опосредованным воздействием возрастающего напряжения CO₂ в крови и межклеточной жидкости прежде всего на хемочувствительные зоны сосудов и ЦНС [1, 14]. Как следует из данных, приведенных в таблице, в отмеченном выше промежутке времени концентрации CO₂ во вдыхаемом воздухе повышалась до 4-7%, что соответствует увеличению напряжения CO₂ в крови до уровня 50-60 мм рт. ст. Последнее объективно свидетельствует о пребывании животного в состоянии умеренной гиперкапнии [3].

Дальнейшее повышение концентрации CO₂ при параллельном снижении концентрации O₂ во вдыхаемой воздушной смеси на протяжении последующих 10-15 мин. приводило к подавлению всех видов биоэлектрической активности мозга. Известно, что при увеличении содержания CO₂ во вдыхаемом воздухе до 10% и более, напряжение CO₂ в крови достигает величины 80-100 мм рт. ст., при этом стимулирующее действие CO₂ на рецепторные структуры ЦНС прекращается. Абсолютная потеря реактивности животных и следующая за этим гибель обычно возникают при напряжениях CO₂ порядка 120-150 мм рт. ст. [2, 15]. Приведенные литературные данные вполне проецируются на данные, полученные в нашем исследовании. Оказалось, что к моменту прекращения активности регистрируемых нейронов концентрация CO₂ во вдыхаемом воздухе приближалась к 10%, хотя концентрация O₂ всё ещё оставалась на достаточно высоком уровне, составляя 11%.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования, на основе предложенной нами модели гипоксии, получены результаты, конкретизирующие первостепенное значение фактора

гиперкапнии в генезе последовательных изменений функционального состояния коры мозга в условиях нарастания острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Гипоксические, гипокапнические, гиперкапнические состояния. – М.: Медицина, 2003. – 94 с.
2. Анохин П. К. Электроэнцефалографический анализ корково-подкорковых соотношений при положительных и отрицательных условных реакциях // Высшая нервная деятельность. Тр. конф., посвящ. И.П. Павлову в США. – М. Медгиз, 1963. – С. 45-58.
3. Баевский Р.М., Береснев Е.Ю., Орлов О.И. и др. Проблема оценки адаптационных возможностей человека в авиакосмической физиологии // Рос. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 95-107.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 246 с.
5. Григорьев А.И., Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина. – М.: Слово, 2007. – 108 с.
6. Долова Ф.В., Шаов М.Т. Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Нур. Мед. J. – 2000. – V.8, N1-2. – P. 8-11.
7. Евсеев А.В., Евсеева М.А. Способ моделирования гипоксии с гиперкапнией у животного // Патент №2251158. – 2005.
8. Пурпура Д. Морфологическая основа элементарных вызванных реакций, изученных на коре больших полушарий новорожденного котенка // Высшая нервная деятельность. Тр. конф., посвящ. И.П. Павлову в США. – М.: Медгиз, 1963. – С. 124-136.
9. Таран Г.А., Крученко Ж.А. Реакции нейронов вторичной соматосенсорной коры бодрствующей кошки на электрокожное и звуковое раздражения // Нейрофизиология. – 1977. – Т.9, №5. – С. 453-459.
10. Goldie W., Chiappa K., Young R. Brain stem auditory evoked responses and somatosensory evoked responses in brain death // Neurology. – 1981. – V.31, N4. – P. 248-256.
11. Iuan A., Garsia P.R. Electroencephalographia in neurosurgery // Manual of neurosurgery. – London: Churchill Livingstone, 1996. – P. 125-198.
12. McPherson R.W., Zeger S., Traystman R.J. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs // Stroke. – 1986. – V.17. – P. 30-36.
13. Siraishi K., Takeda Y., Masui K. et al. Effect of fentanyl on ischemic depolarization and ischemic neuronal damage of hippocampal CA1 in the gerbil // Act. Neuropathol. – 2011. – V.25, N4. – P. 540-548.
14. Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 184 p.
15. Zakynthinos S., Roussos C. Hypercapnic respiratory failure // Resp. Med. – 1993. – V.87. – P. 409-411.

Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 616-001.8:615.355

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТИГИПОКСАНТА π Q1983 НА УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МЫШЕЙ

© Сосин Д.В.¹, Евсеев А.В.¹, Правдивцев В.А.¹, Евсеева М.А.¹, Парфенов Э.А.²

¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Резюме: В опытах на мышах изучена динамика формирования реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса после внутрижелудочного введения нового селенсодержащего металлокомплексного антигипоксанта π Q1983 (100 мг/кг), обладающего протективными свойствами при развитии у животных острой экзогенной гипоксии. Проанализированы временные характеристики реакции активного избегания у ранее обученных мышей после применения вещества π Q1983 в той же дозе. Установлено, что вещество π Q1983 блокирует формирование условно-рефлекторной реакции. В группе обученных мышей антигипоксанта π Q1983 удлиняет латентный период активного избегания, уменьшает продолжительность времени избегания. Все выявленные эффекты, обусловленные внутрижелудочным введением антигипоксанта, были кратковременными (15-20 ч.) и обратимыми. Результаты опытов были сопоставлены с эффектами антигипоксанта амтизола.

Ключевые слова: условный рефлекс, избегательная реакция, антигипоксанты, ЦНС, мыши

INFLUENCE OF NEW ANTIHYPOXANT π Q1983 ON MICE CONDITIONED REFLEXES

Sosin D.V.¹, Yevseyev A.V.¹, Pravdivtsev V.A.¹, Yevseyeva M.A.¹, Parfenov E.A.²

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Av., 24

Summary: Dynamic of active avoidance reaction in consist of a defense conditioned reflex after intragastric administration of new selenium-containing metal-complex substances π Q1983 (100 mg/kg) possessed protective action during development of acute exogenous hypoxia in animal have been studied in experiments on mice. Timing data of the active avoidance reaction in experiments on formerly trained mice under action of this substance used in same doze were analyzed. Was established that substance π Q1983 blocks formation of conditioned reflex. In the group of trained mice antihypoxant π Q1983 increases a latent period of the avoidance reaction and decreases the avoidance time. All found effects provided by intragastric administration of the antihypoxant were short-term (15-20 ours) and reversible. The results were compared with effects of antihypoxant amthizole.

Key words: conditioned reflex, avoidance reaction, antihypoxants, CNS, mice

Введение

Известно, что многие антигипоксанты метаболического типа действия, такие, например, как производные аминотиолов (гутимин, амтизол), производные триазиноиндола (ВМ-601, ВМ-606, ВМ-615), металлокомплексные соединения (π Q901, π Q1104) и др. [3, 5, 6, 16] нередко демонстрируют побочные эффекты, выражающиеся в угнетении поведенческой активности экспериментальных животных, нарушении моторики вплоть до развития адинамии [10, 16, 18, 19]. Высказываются предположения, что при формировании у животных состояния острой гипоксии такого рода антигипоксанты, применённые в максимально эффективных дозах, способны грубо нарушать процессы взаимодействия структур мозга в ходе становления центральных операционных механизмов, обеспечивающих формат участия соматических и вегетативных эффекторов в процессе актуализации натурального поведенческого акта [7, 14].

Наши опыты на типовых моделях острой экзогенной гипоксии по изучению антигипоксических свойств металлокомплексных соединений с наличием в структуре их органических лигандов

селена заставили обратить внимание на вещество π Q1983 – гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (добензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат [12]. Интерес к указанному веществу во многом был обусловлен его способностью проявлять защитный эффект не только после парентерального введения в организм, но также в случае внутрижелудочного введения, что, согласно литературным данным, встречается чрезвычайно редко [6, 15]. Предварительное изучение фармакологических свойств вещества π Q1983 показало, что это соединение, введённое внутрижелудочно мышам, как и многие антигипоксанта метаболитического типа действия, оказывает угнетающее влияние на поведенческую активность подопытных животных.

Цель настоящей работы заключалась в проведении параметризации динамики временных характеристик реакции активного избегания животного в составе оборонительного условного рефлекса после внутрижелудочного введения вещества π Q1983 в максимально эффективной дозе (100 мг/кг) в сопоставлении с аналогичными параметрами избегательной реакции животного после внутрижелудочного введения в той же дозе вещества сравнения – антигипоксанта амтизола.

Методика

Опыты выполнены на 40 мышах-самцах линии СВF1 массой 20-25 г в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований. Основным методом исследования, позволяющим объективно оценить совокупную интегральную активность головного мозга, был выбран метод условных рефлексов [5, 8]. Регистрацию показателей условно-рефлекторной деятельности мышей проводили с помощью специализированного биотехнического комплекса. Источником условного сигнала служил тон звукогенератора частотой в 1000 Гц, подававшийся в течение 5 с. В качестве безусловного подкрепления использовали 3-секундное болевое раздражение кожи лапок животного переменным электрическим током частотой 50 Гц, подававшееся за 1 с до момента выключения звукогенератора. После определения болевого порога в дальнейшем использовали подкрепляющий ток, силовые характеристики которого превышали порог в 1,5 раза.

В опытах животное помещали под стеклянный колпак, установленный на платформе с электродным полом площадью 350×350 мм. Местом активного избегания действия безусловного раздражителя служил пластиковый шест высотой 270 мм, диаметром 10 мм, расположенный по центру платформы. Основание шеста совмещали с датчиком давления. Во всех опытах условный сигнал опережал болевое подкрепление на 4 с. Сочетание условного сигнала и безусловного подкрепления проводили по 20 раз с интервалами 3-5 мин ежедневно в течение 5 дней в одно и то же время суток (10.00). Возникновение избегательного оборонительного условного рефлекса констатировали после возникновения устойчивой реакции в виде запрыгивания животного с платформы на шест в ходе предъявления условного сигнала.

В опытах регистрировали следующие показатели: а) латентный период условно-рефлекторной реакции активного избегания – интервал от момента подачи условного сигнала до момента срабатывания датчика давления шеста при запрыгивании на него животного; б) время активного избегания – интервал от момента фиксации животного на шесте до его спуска на платформу [1, 4].

Животных делили на 5 групп: 1 – контрольная и 4 – опытные. В 1-й (контрольной) группе мышей (n=7) мероприятия по выработке условного рефлекса проводили без применения антигипоксических средств. Во 2-й (n=7) и 3-й (n=12) опытных группах выработку условного рефлекса проводили соответственно на фоне действия вещества π Q1983 и амтизола. В этих сериях опытов вещества вводили внутрижелудочно через зонд в дозе 100 мг/кг, а выработку условного рефлекса начинали спустя 60 мин после введения.

У животных 4-й (n=7) и 5-й (n=7) опытных групп, согласно методике, предварительно в течение 5 дней осуществляли выработку условного рефлекса и его закрепление. После возникновения устойчивой реакции активного избегания на предъявление условного сигнала мышам этих групп внутрижелудочно вводили вещество π Q1983 (4-я группа) и амтизол (5-я группа) в равных дозах – 100 мг/кг. В последующем оценивали характеристики условного рефлекса на фоне действия антигипоксанта через 30, 60 мин и 24 ч. после внутрижелудочного введения, сравнивали их с соответствующими исходными показателями условно-рефлекторной деятельности животных.

Для регистрации актограмм использовали чернильно-пишущий самописец (скорость протяжки бумаги – 2,5 мм/с).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 6.0. Оценку достоверности различий сравниваемых величин проводили, используя критерий Стьюдента t [13].

Результаты исследования

Анализ результатов опытов показал, что исходные характеристики реагирования животных на условный сигнал, в целом, соответствуют данным литературы [10]. Спустя 5 дней с момента начала обучения для 1-й группы латентный период условного рефлекса в среднем составил $1,1 \pm 0,2$ с, время активного избегания – $34,9 \pm 3,1$ с (табл.). Такие же показатели были получены в экспериментах с мышами 4-й и 5-й опытных групп на заключительном этапе выработки у них оборонительного условного рефлекса.

Как показали опыты, внутрижелудочное введение вещества $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг существенно изменяло поведение экспериментальных животных. Уже через 10-15 мин наблюдения было отмечено снижение моторной активности мышей, ослабление реакций на внешние раздражители. Животные отказывались принимать воду и пищу.

В ходе последующего изучения влияния вещества $\pi Q1983$ на динамику выработки условного рефлекса у мышей было установлено, что через 60 мин после введения антигипоксанта животные переставали адекватно реагировать на внешние раздражители, что также проявлялось в снижении реакции на воздействие электрического тока. По завершении периода времени, отведённого на обучение (5 дней) во 2-й группе животных условный рефлекс не удалось выработать ни у одной особи (табл.).

Таблица. Результаты формирования оборонительного условного рефлекса и показатели реакции активного избегания у мышей 1-й (контроль), 2-й (вещество $\pi Q1983$) и 3-й (амтизол) групп

ГРУППЫ ЖИВОТНЫХ	ГРУППА 1. Контроль, n=7		ГРУППА 2. Вещество $\pi Q1983$, 100 мг/кг, внутрижелудочно, n=7		ГРУППА 3. Амтизол, 100 мг/кг, внутрижелудочно, n=12	
	Латентный период	Время активного избегания	Латентный период	Время активного избегания	Латентный период *	Время активного избегания *
% формирования условного рефлекса через 5 дней обучения	100%		0%		58,3%	
Показатели реакции активного избегания	$1,1 \pm 0,2$ с	$34,9 \pm 3,1$ с	-	-	$5,8 \pm 0,7$ с	$25,4 \pm 3,6$ с

Примечание: * – результат для животных 3-й группы, у которых был сформирован условный рефлекс на фоне действия амтизола (n=7)

В свою очередь после внутрижелудочного введения мышам амтизола (3-я группа) спустя 20-30 мин в поведении животных отмечали изменения, подобные эффектам, вызываемым веществом $\pi Q1983$ (2-я группа). Следует отметить, что угнетение общей моторики, гиподинамия, утрата исследовательского поведения в 3-й группе были выражены слабее, чем на фоне действия металлокомплексного соединения.

Через 60 мин после внутрижелудочного введения амтизола выработка условного рефлекса у мышей в сравнении с контрольной группой происходила с затруднениями. В частности, у 5 животных выработать устойчивый условный рефлекс в 5-дневный срок не удалось. Для обеспечения достоверности результатов этой серии опытов было необходимо увеличить число экспериментальных животных в группе с 7-ми до 12-ти. Через 5 дней обучения латентный период реакции активного избегания для 7-ми «обучаемых» мышей в среднем составил $5,8 \pm 0,7$ с, время активного избегания – $25,4 \pm 3,6$ с (табл.). Полученные данные позволили охарактеризовать эффект амтизола в отношении его влияния на процесс выработки у животных условно-рефлекторных реакций, в целом, как негативный.

Следующий этап исследования был посвящён изучению влияния вещества π Q1983 и амтизола на показатели условно-рефлекторной деятельности в группах ранее обученных мышей (4-я и 5-я). Согласно данным актограмм, спустя 30 мин после внутрижелудочного введения вещества π Q1983 в дозе 100 мг/кг (4-я группа) латентный период реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса значимо не изменялся. В свою очередь время активного избегания достоверно уменьшалось и составило $19,6 \pm 4,1$ с, т.е. по сравнению с контролем показатель снизился на 43,8%. По истечении 60 мин наблюдения отмечали дальнейшее угнетение общей моторики животных и исследовательского поведения. Было отмечено 3-кратное увеличение латентного периода реакции ($3,3 \pm 0,5$ с), в то время как время активного избегания продолжало сокращаться ($7,9 \pm 3,7$) и составило 22,6% от контрольной величины (рис.).

Несмотря на столь существенные изменения параметров условно-рефлекторного реагирования, способность к выполнению моторных актов восстанавливалась в полном объёме через 15-20 ч. от момента введения вещества π Q1983, также как и исследовательское поведение. Животные вновь обнаруживали интерес к пище, начинали пить воду. Выполненный по итогам этой части опыта анализ базовых характеристик реакции активного избегания оборонительного условного рефлекса показал, что оба изучавшихся показателя достоверно не отличались от контрольных значений: латентный период избегательной реакции – $1,7 \pm 0,6$ с, время активного избегания – $33,4 \pm 4,7$ с.

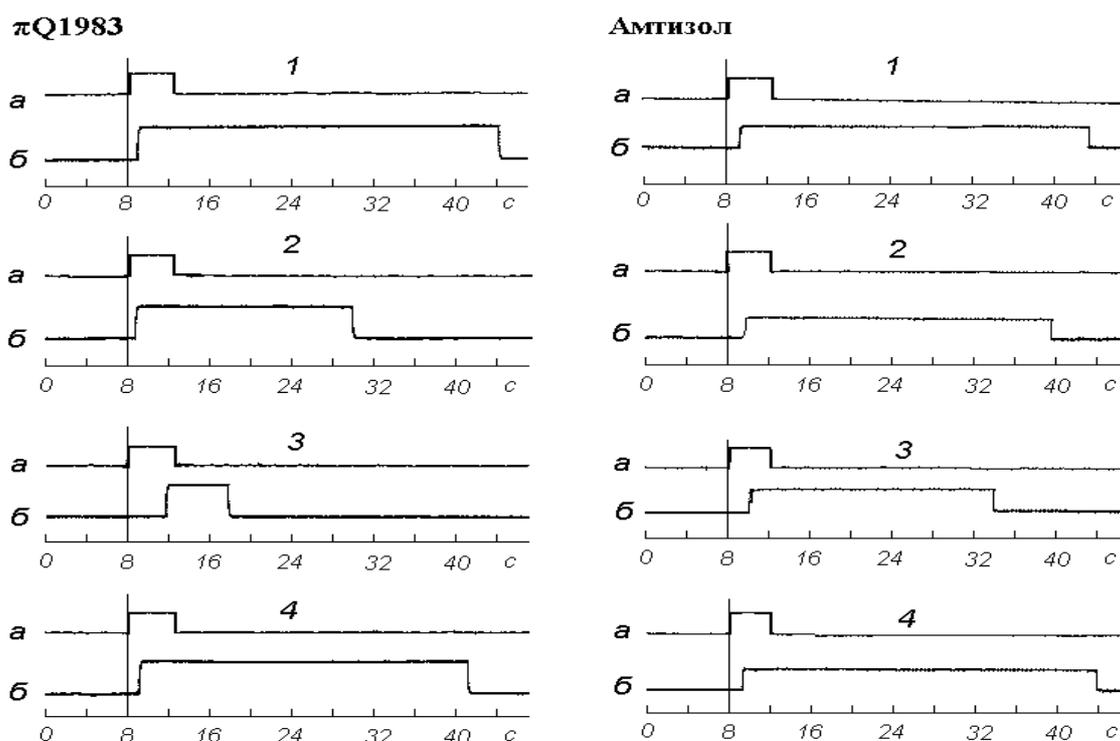


Рис. Пример влияния вещества π Q1983 (слева) и амтизола (справа), введённых внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг, на показатели реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса у мышей (группы 4 и 5): 1 – исходная актограмма; 2 – актограмма через 30 мин после введения веществ; 3 – актограмма через 60 мин после введения; 4 – актограмма через 24 ч после введения. а – Отметка условного сигнала; б – отметка реакции активного избегания

В очередной серии опытов, в которой осуществляли внутрижелудочное введение антигипоксанта амтизола (5-я группа), исходные показатели реагирования мышей на предъявление условного сигнала значимо не отличались от таковых для 1-й группы (контроль) – латентный период избегательной реакции среднем составил $1,4 \pm 0,3$ с, время активного избегания – $33,2 \pm 5,0$ с.

Через 30 мин после введения амтизола латентный период реакции избегания и время активного избегания составили соответственно $1,6 \pm 0,4$ с и $30,5 \pm 5,4$ с, т.е. практически не отличались. Даже спустя 60 мин латентный период достоверно не отличался от контрольных величин ($1,7 \pm 0,4$ с). В свою очередь, время активного избегания уменьшалось на 13,9% ($28,6 \pm 3,2$ с).

Следует отметить, что на фоне действия амтизола (5-я группа) восстановление поведенческих реакций и моторики животных происходило заметно быстрее, чем в 4-й группе мышей, получавших вещество $\pi Q1983$. Уже через 7-10 ч. поведение животных не отличалось от обычного, а спустя 17 ч. после внутрижелудочного введения амтизола характеристики реакции активного избегания возвращались к контрольным значениям.

Обсуждение результатов исследования

Как показали результаты опытов, оба изученных антигипоксанта после внутрижелудочного введения мышам в дозе 100 мг/кг оказывали негативное влияние на динамику формирования оборонительного условного рефлекса, а в опытах с использованием обученных животных – на основные показатели избегательной реакции.

Негативный эффект вещества $\pi Q1983$ (2-я группа) обнаруживал себя в полной утрате животными способности к обучению, что, безусловно, следует рассматривать как настораживающий момент с учетом возможности возникновения под влиянием указанного вещества необратимых изменений в ЦНС и, в первую очередь, в структурах мозга, ответственных за формирование новых приспособительных рефлекторных актов.

Относительно слабое негативное влияние амтизола (3-я и 5-я группы) на условно-рефлекторную деятельность мышей, могло быть обусловлено, с одной стороны, его низкой токсичностью в сравнении с токсичностью вещества $\pi Q1983$ [6, 11]. С другой стороны, принимая во внимание отсутствие в литературе сведений о резорбтивных эффектах амтизола после его энтерального введения, можно объяснить «мягкость» вызываемых антигипоксантом негативных влияний низкой биодоступностью вещества при выбранном способе введения.

Интересно отметить, что наблюдаемое в группах обученных животных (4-я, 5-я) на фоне действия вещества $\pi Q1983$ торможение условно-рефлекторной деятельности проявлялось, преимущественно, уменьшением времени избегательной реакции. Например, через 30 мин после внутрижелудочного введения металлокомплексного соединения этот показатель в сравнении с контрольным значением сокращался почти в 2 раза, а к 60-й мин – в 4 раза.

Сопоставление полученных результатов с данными литературы позволило предположить, что столь существенное уменьшение продолжительности избегательной реакции оборонительного условного рефлекса в сочетании с увеличением латентного периода, вероятнее всего, было вызвано активацией процессов торможения в высших структурах ЦНС. Последнее, как известно, неизбежно отражается на качественной стороне аналитико-синтетической деятельности коры головного мозга, что в эксперименте подтверждается негативной динамикой изменения частотно-интервальных характеристик активности нейронов, локализованных в сенсорных, моторных и ассоциативных областях коры головного мозга [4, 17, 19].

Известно, что снижение «функционального тонуса» корковых нейронов может иметь как архитектурную, так и энергетическую природу [1]. Многие авторы подчёркивают, что именно энергетическая компонента нейронной активности нередко выступает в качестве главной мишени не только для проявления основного фармакологического эффекта антигипоксанта, но также и для экспрессии его побочных или токсических эффектов [3, 9, 10]. Негативные последствия применения антигипоксантов в отношении ЦНС, обычно, характеризуются дисбалансом взаимоотношений между участвующими в реализации условно-рефлекторной реакции областями коры головного мозга, ухудшением корково-подкорковых взаимодействий. В итоге, ожидаемые депримирующие эффекты лекарственного вещества нередко отягощаются нарушениями координационной деятельности на уровне моторных и вегетативных нервных центров, контролируемых вышестоящими структурами головного мозга. Имеются сведения, что такого рода изменения в ЦНС могут возникать после использования ряда нейротропных препаратов (нейролептики, транквилизаторы), в спектре фармакологического действия которых побочный депримирующий эффект, нередко, рассматривается как желательный [2, 17].

В описанных опытах, негативные эффекты в отношении высших отделов ЦНС со стороны вещества сравнения амтизола, в отличие от односторонних эффектов, обусловленных применением вещества $\pi Q1983$, были непродолжительны и слабо выражены. Тем не менее, в наших предыдущих исследованиях, посвященных изучению влияния внутрибрюшинных инъекций амтизола на условно-рефлекторную деятельность животных, негативные эффекты этого вещества были вполне сопоставимы с аналогичными эффектами некоторых металлокомплексных соединений, включая и вещество $\pi Q1983$ [5, 12, 15]. В связи с этим, можно предположить, что относительная слабость побочных эффектов амтизола, выявленных в ходе исследования, в значительной степени предопределяется способом его введения в организм. Последнее

подтверждается практикой его применения в эксперименте (внутрибрюшинно, внутримышечно) [10, 14].

Выводы

1. Анализ показателей избегательной реакции в составе оборонительного условного рефлекса у мышей на фоне действия вещества $\pi Q1983$ и амтизола после их внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг позволяет расценивать влияние обоих веществ на динамику формирования условного рефлекса и на процесс реализации реакции активного избегания обученных животных как негативное. При этом все отмеченные эффекты вещества $\pi Q1983$ и амтизола являлись кратковременными (15-20 ч.) и обратимыми.
2. Сопоставление выраженности негативных эффектов вещества $\pi Q1983$ и амтизола с литературными данными, дающими представление об их антигипоксической активности, показало, что нарушения аналитико-синтетической функции коры головного мозга животных, обусловленные внутрижелудочным введением металлокомплексного соединения, значительно превышают таковые для амтизола.
3. Доказана безопасность селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ в отношении ЦНС и её высших отделов, что подтверждено полным восстановлением двигательной активности животных, нормализацией базовых характеристик избегательной реакции в составе оборонительного условного рефлекса.

Литература

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина, 1968. – 547 с.
2. Андронати С.А., Яворский А.С., Чепелев В.М. и др. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. – Киев: Наук. Думка, 1988. – 254 с.
3. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние антигипоксантов тиазолоиндольного ряда на функциональное состояние ЦНС животных // Вест. Смоленской гос. мед. академии. – Т.11, №3. – С. 44-48.
4. Дьюсбери Д. Поведение животных. Сравнительные аспекты. Пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – 478 с.
5. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Осипов Н.М. и др. Влияние вещества $\pi Q901$ на условно-рефлекторную деятельность у мышей // Вест. Смоленской мед. академии. – 2005. – №3. – С. 121-122.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
7. Крапивин С. В., Малышев А. Ю., Харитонов А. В. и др. Нейрофизиологический анализ действия антигипоксантов в сравнении с психотропными средствами // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 32-37.
8. Логинова Н.А. Влияние пиявита на выработку условного рефлекса активного и пассивного избегания // Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009». Тез. докл. – М.: Макс-Пресс., 2009. – С. 211.
9. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперим. биол. медицины. – 1997. – Т.124, №9. – С. 244-254.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Фармакология гипоксии. – Смоленск: СГМА, 2007. – 130 с.
11. Сосин Д.В., Евсеев А.В. Острая токсичность селенсодержащих металлокомплексных соединений - эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии // Вестн. Смол. гос. мед. академии. - Смоленск: Изд. СГМА, 2012. - №4. - С. 40-45.
12. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения Вест. Смоленской гос. мед. академии. – Т.11, №2. – С. 19-26.
13. Урбах В.Ю. Биометрические методы. – М.: Наука, 1964. – 185 с.
14. Шабанов П. Д. Гипоксия и антигипоксанты // Вестник Рос. воен.-мед. академии. – 2003. – Т.9, №1. – С. 111-121.
15. Яснецов С.А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном способах введения // Сб. мат. 35-й конф. молодых учёных и науч. работ 59-й науч. студ. конф. СГМА. – Ч.2. – Смоленск: Изд-во СГМА. – 2007. – 69-70.
16. Яснецов С.А. Влияние комплексного соединения меди с биоантиоксидантами на показатели оборонительного условного рефлекса избегания // Психофармакол. биол. наркологию. Спецвыпуск. – 2007. – Т.7. – С. 2025.

17. Chang R.C., Stout S., Miller R.R. Comparing excitatory backward and forward conditioning // Quarterly J. Experim. Psychol.: Section B. – 2004. – V.57, Is.1. – P. 1-23.
18. Gallistel R., Gibbon J. Time, rate and conditioning // Psychol. Rev. – 2000. – V.107. – P. 289-304.
19. Kirsch I., Lynn S.J., Vigorito M., Miller R.R. The role of cognition in classical and operant conditioning // J. Clin. Psychol. – 2004. – V.60. – P. 369-392.

Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Парфенов Эдгар Андреевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. E-mail: phcao@yandex.ru

УДК 615.03:577.164.2

КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АНТИГИПОКСАНТНЫМИ И АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

© Маркова Е.О.¹, Новиков В.Е.¹, Парфенов Э.А.², Пожилова Е.В.¹.

¹Смоленская Государственная Медицинская Академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Резюме: В эксперименте на мышах изучено новое производное аскорбиновой кислоты под лабораторным шифром πQ1968. Установлена высокая защитная эффективность вещества на моделях острой гипоксии с гиперкапнией, гипобарической гипоксии, гемической гипоксии и гистотоксической гипоксии. Показано, что в дозе 100 мг/кг в условиях нормоксии и после воздействия острой гипоксии оно уменьшает активность свободнорадикального окисления.

Ключевые слова: антигипоксикант, острая экзогенная гипоксия, антиоксидант, свободно-радикальное окисление

COMPLEX COMPOUND OF ASCORBIC ACID WITH ANTIOXIDANT AND ANTIHYPOXANTH PROPERTIES

Markova E.O.¹, Novikov V.E.¹, Parfenov E.A.², Pozhilova E.V.¹

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy st., 28

²Russian Oncological Scientific Centre named after N.N. Blokhin of the RAMS, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24

Summary: In the experiment on mice it was learnt a new derivative of ascorbic acid under laboratory code πQ1968. The high protective effectiveness of the substance on the models of acute hypoxia with hypercapnia, hypobaric hypoxia, hemic hypoxia and gistotoksicheskoy hypoxia was established. It is shown that in dose of 100 mg/kg in normoxia and after exposure of acute hypoxia, it reduces the activity of free radical oxidation.

Key words: antihypoxant, acute exogenous hypoxia, antioxidant, free radical oxidation

Введение

Гипоксические состояния могут возникнуть при внутриутробном развитии плода и рождении ребенка, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, нарушении функции желез внутренней секреции, отравлении сильнодействующими и ядовитыми веществами, при обвалах в шахтах, при больших физических нагрузках, при нахождении высоко в горах, а также при нарушении штатной работы в системе кислородообеспечения наземных и подземных помещениях закрытого типа. Ухудшающиеся экологические условия, загрязнение окружающей среды, экстремальные условия, с которыми связана профессиональная деятельность очень широкого круга специалистов, могут стать причиной функциональных нарушений, сопровождающихся гипоксическими состояниями разного генеза. В связи с этим одной из важнейших задач современной экспериментальной и клинической фармакологии является разработка новых лекарственных средств – антигипоксикантов, повышающих выживаемость человека в условиях острой гипоксии [12]. Несмотря на то, что современная фармацевтическая индустрия предлагает широкий выбор лекарственных средств, обладающих свойствами антигипоксикантов, поиск высокоэффективных антигипоксикантов по-прежнему продолжается, причем движущим фактором этого процесса выступают повседневные потребности клинической практики [13, 14].

Синтезированные на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ РАМН металлсодержащие антиоксиданты, представляющие собой комплексные соединения биометаллов с природными антиоксидантами, открыли новые возможности для изыскания антигипоксических средств. Вещества этой группы оказались эффективными при коррекции у животных различных видов острой экзогенной гипоксии [6]. Целью нашего исследования явилось изучение антигипоксикантной и антиоксидантной активности нового производного аскорбиновой кислоты – L-аскорбатрибофлавинатованадил(II)трисемигидрат(II) под лабораторным шифром πQ1968.

Методика

Исследование проведено на 425 мышах-самцах массой 18-25 г и 80 крысах-самцах массой 180-200 г линии Wistar в соответствии с «Руководством по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» [9]. Изучаемое соединение вводили однократно внутривентриально за 1 час до моделирования гипоксии. Контрольным животным вводили равный объем дистиллированной воды. В качестве препаратов сравнения использовали применяемый в клинической медицине антигипоксиксис мексидол («ФАРМАСОФТ», Россия) и природный антиоксидант аскорбиновую кислоту (ООО «ОЗОН», Россия) в дозах 100 мг/кг. Для оценки антигипоксического действия соединения воспроизводились модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк), острой гипобарической гипоксии (ОГбГ), острой гемической гипоксии (ОГеГ) и острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ) [7]. Острую токсичность определяли, вычисляя LD₅₀ [8]. Потребление кислорода определяли с помощью откалиброванного датчика кислорода ДК-16 «ИНСОВТ» (Россия). Показатель потребления кислорода (мл/мин/100 г массы) оценивали в условиях нормоксии (через 1, 3, 6, 24 часа после введения препарата), и в динамике развития острой экзогенной гипоксии. В условиях нормоксии через 1, 3, 6, 24 часа после введения препаратов измеряли ректальную температуру электронным термометром «OMRON» (Япония). Рассчитывали стандартный энергетический обмен (СтЭО) по методу Крога [16].

Для исследования свободно-радикального окисления (СРО) забирали кровь из сосудов шеи при декапитации животных. Сыворотку получали путем центрифугирования крови в течение 15 минут при 3000 об/мин. Оценку показателей СРО проводили методом хемилюминесценции на биохемилюминометре 3606 М (разработка конструкторско-технологического бюро «Наука», Россия) с помощью программного обеспечения к прибору. Для инициации перекисного окисления липидов в исследуемый материал (0,1 мл плазмы, 0,2 мл фосфатного буфера (pH 7,4), 0,1 мл 12,5 мМ двухвалентного железа в виде соли FeSO₄·7H₂O), помещенный в темную камеру биохемилюминометра, на 10 циклах вводили 0,1 мл 3% раствора перекиси водорода с последующей регистрацией хемилюминесценции в течение 50 циклов (1 цикл – 0,1 секунды), при 37°C с учетом фоновой хемилюминесценции. В качестве оценочного показателя использовалась величина светосуммы, рассчитываемой как площадь под кривой свечения в относительных единицах. Данный показатель отражает интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессе свободно-радикального окисления антиоксидантных систем.

Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica Version 6.0.

Результаты исследования

Было установлено, что в условиях ОГсГк πQ1968 проявляло протекторные свойства в широком диапазоне доз от 5 до 200 мг/кг. Выраженное антигипоксическое действие регистрировалось в дозах 50, 100, 150 мг/кг (увеличение продолжительности жизни на 51,81; 140,45; 207,81%), в связи с чем дальнейшее изучение на других моделях острой гипоксии проводилось в этих дозировках. В условиях ОГбГ πQ1968 повышало продолжительность жизни опытных животных на 37, 89, 67% в дозах 50, 100, 150 мг/кг соответственно. Кроме того, предварительное введение данного соединения приводило к повышению выживаемости животных на 30, 58, 30%. На модели ОГтГ соединение πQ1968 достоверно увеличивало продолжительность жизни животных в дозах 50 и 100 мг/кг на 23 и 45% соответственно. Сравнение антигипоксической активности исследуемого соединения с препаратами сравнения во всех указанных выше моделях гипоксии показало его более высокую эффективность. В условиях ОГГеГ было установлено, что πQ1968 обладает антигипоксической активностью только в дозе 150 мг/кг, увеличивая продолжительность жизни животных на 73%, превосходя при этом действие аскорбиновой кислоты и не уступая мексидолу.

Исследование острой токсичности данного соединения показало, что ЛД₅₀ для мышей составляет 515 (450 – 590) мг/кг, что позволяет отнести его к классу малотоксичных по классификации К.К. Сидорова [1].

В следующей серии опытов мы изучали влияние πQ1968 на показатели СтЭО мышей. С этой целью нами была выбрана доза в 100 мг/кг, т.к. она занимала среднее положение в ряду доз с антигипоксическим действием на четырех моделях острой экзогенной гипоксии. В ходе исследования было установлено, что через 1 час после введения πQ 1968 снижались моторная активность животных, ректальная температура на 4,5°C, потребление кислорода на 3,5 мл/мин и величина СтЭО в 1,85 раза. Через 3 и 6 часов изучаемые показатели оставались сниженными, а спустя сутки возвращались к исходному уровню. Изменение данных параметров под влиянием препаратов сравнения носило менее выраженный характер (табл. 1).

Таблица 1. Влияние π Q1968, аскорбиновой кислоты и мексидола на показатели основного обмена мышей в условиях нормоксии

ВРЕМЯ	Потребление кислорода, мл/мин/100 г массы тела			Ректальная температура, °С			Энергозатраты, ккал/сут/кг		
	π Q 1968	Аскорбиновая кислота	Мексидол	π Q 1968	Аскорбиновая кислота	Мексидол	π Q 1968	Аскорбиновая кислота	Мексидол
Исходное (контроль)	7,51±0,60	8,07±0,39	6,89±0,74	37,0±0,35	36,7±0,35	37,3±0,64	524,45±42,18	563,66±27,40	481,01±51,87
через 1 час	4,05±0,47*	6,99±0,56*	5,70±0,43*	32,5±0,39*	35,8±0,39*	35,7±0,84*	283,20±32,84*	488,44±39,16*	398,25±29,91*
через 3 часа	5,04±0,39*	7,02±0,43*	6,07±0,72*	34,3±0,46*	36,1±0,30*	36,0±1,04*	351,81±27,04*	490,36±30,38*	423,60±50,07*
через 6 часов	5,98±0,51*	7,10±0,64	6,78±0,34*	35,2±0,33*	36,4±0,49	36,1±0,99*	417,83±35,42*	495,74±44,57*	473,43±23,69
через 24 часа	7,94±0,70	8,37±1,06	6,94±0,77	36,6±0,38	37,1±0,42	36,7±0,71	554,40±49,19	584,91±74,06	484,47±53,68

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

При изучении динамики потребления кислорода мышами в условиях ОГСГк было установлено, что характер потребления кислорода во всех экспериментальных группах животных был одинаковым (уменьшался), однако, под влиянием соединения π Q1968 потребление кислорода снижалось в большей степени, что обеспечивало более высокую его концентрацию в гермообъеме и способствовало продлению жизни животных по сравнению с контролем – в 2,4 раза, в то время как мексидол – в 1,9 раза, а аскорбиновая кислота – в 2,0 раза. Смерть животных, получивших π Q1968, наступала при более низкой концентрации кислорода в гермообъеме (4,75%), чем в контроле (6,25%) и в группах сравнения (мексидол – 5,81%, аскорбиновая кислота – 5,67%) (рис. 1).

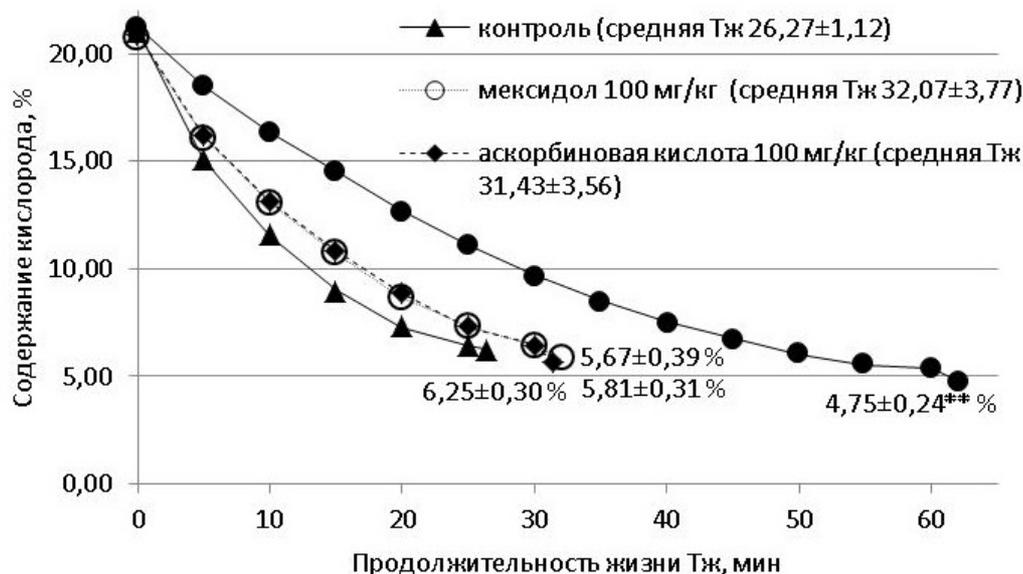


Рис. 1. Влияние соединения π Q1968 на содержание кислорода (%) в гермообъеме в условиях острой гипоксии с гиперкапнией у мышей

В серии опытов посвященных изучению влияния π Q1968 на интенсивность процессов СРО было установлено, что в условиях нормоксии величина светосуммы у контрольных животных

составляла $67091,11 \pm 10954,54$ условных единиц. Соединение $\pi Q1968$ в условиях нормоксии достоверно снижало величину светосуммы в 1,31 раза (табл. 2).

Таблица 2. Влияние $\pi Q1968$, аскорбиновой кислоты и мексидола на интенсивность процессов свободно-радикального окисления

ГРУППА	НОРМОКСИЯ	ГИПОКСИЯ С ГИПЕРКАПНИЕЙ
Контроль	$67091,11 \pm 10954,54$	$50093,64 \pm 7126,94$
$\pi Q1968$	$51075,00 \pm 7589,29^*$	$41607,93 \pm 2843,50^*$
Мексидол	$62805,00 \pm 13695,00$	$42047,50 \pm 6349,47^*$
Аскорбиновая кислота	$59192,44 \pm 2220,73$	$38068,00 \pm 8730,40^*$

* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Препараты сравнения в условиях нормоксии не вызывали достоверных изменений величины светосуммы. После воздействия ОГсГк в сыворотке крови контрольных животных наблюдалось угнетение хемилюминесцентного свечения по сравнению с интактными животными (нормоксия), что выразилось в снижении величины светосуммы в 1,34 раза. Более выражено снижение активности свободно-радикального окисления в сыворотке крови после воздействия острой гипоксии при введении соединения $\pi Q1968$ (уменьшение величины светосуммы в 1,61 раза). Действие соединения $\pi Q1968$ соответствует по эффективности мексидолу, но несколько уступает аскорбиновой кислоте (снижение в 1,76 раза).

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного нами исследования антигипоксической активности нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты под лабораторным шифром $\pi Q1968$ на моделях ОГсГк, ОГбГ, ОГтГ и ОГеГ позволяют отнести его к группе антигипоксантов, т.к. антигипоксическая направленность действия данного вещества подтверждена его способностью увеличивать продолжительность жизни мышей, находящихся в условиях остро нарастающей экзогенной гипоксии различной этиологии.

Известно, что некоторые вещества с антигипоксическим действием уменьшают температуру тела, снижают интенсивность обмена веществ в тканях, что ведет к уменьшению потребления кислорода [6, 12]. В наших экспериментах $\pi Q1968$ тоже уменьшало показатели ректальной температуры в среднем на 4,5; 2,7 и 1,8^оС спустя 1, 3 и 6 часов соответственно, что свидетельствует о замедлении обменных процессов под воздействием данного соединения. Явное торможение обменных процессов, проявившееся через час после введения изучаемого вещества, хорошо объясняет его противогипоксический эффект при острой гипоксии.

В ходе изучения потребления мышами кислорода в условиях нормоксии было установлено, что после введения вещества $\pi Q1968$ животные потребляли кислород менее интенсивно, чем в контроле. Следует отметить, что снижение ректальной температуры и потребления животными кислорода совпадали по срокам наблюдения, что подтверждает наше предположение о реализации антигипоксического эффекта производного аскорбиновой кислоты за счет замедления обменных процессов. После помещения животных в условия ОГсГк скорость потребления кислорода в группе мышей, получавших $\pi Q1968$, была существенно ниже в сравнении с контрольными показателями и препаратами сравнения, что способствовало экономному расходованию кислорода по мере нарастания у мышей состояния гипоксии. Так у животных, получавших $\pi Q1968$, в первые 25 мин. нахождения в гермобъеме концентрация кислорода снизилась с 21,27% до 11,13%. За это же время в контрольной группе содержание кислорода снизилось до 6,38%, в группе животных, получавших мексидол – до 7,30%, аскорбиновую кислоту – до 7,28%. Таким образом, производное аскорбиновой кислоты обеспечивало более экономное расходование мышами кислорода, что повышало вероятность переживания животными экстремального состояния, и заметно увеличивало продолжительность жизни мышей. Это подтверждается анализом показателей конечной концентрации кислорода, т.е. концентрации, при которой наступила гибель животных.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что вещество $\pi Q1968$ в сравнении с аскорбиновой кислотой и антигипоксантом мексидолом эффективнее оптимизирует процессы потребления кислорода тканями организма в условиях ОГсГк. Согласно данным литературы, фармакологические вещества, защитный эффект которых увеличивается по мере усугубления гипоксического состояния, принято относить в разряд так называемых истинных антигипоксантов

[3, 12]. Согласно полученным нами результатам, вещество $\pi Q1968$ наиболее заметно ограничивало интенсивность потребления кислорода экспериментальными животными в период, когда их состояние становилось особенно тяжелым. В связи с этим его можно рассматривать как истинный антигипоксикант, применение которого способствует выживанию организма в экстремальных условиях за счет рационального использования кислородного ресурса.

Так как потребности организма в кислороде напрямую зависят от интенсивности метаболических процессов и, в первую очередь, скорости протекания энергоемких реакций, мы провели расчет энергетических затрат контрольной и опытных групп мышей. Исходная величина стандартного энергетического обмена для мышей колебалась в пределах 481-564 ккал/сут/кг, что соответствует литературным данным [12]. Предварительное введение $\pi Q1968$ приводило к снижению энергозатрат мышей, что в итоге, вероятно, и обеспечивало более экономное расходование кислородных запасов организма.

Одним из ключевых механизмов повреждения клеток при гипоксии является чрезмерная активация СРО, обусловленная повышенным уровнем образования активных форм кислорода (АФК). Однако известно, что повышение уровня АФК вызывает не только повреждение мембранных структур клеток, но и является стимулом для индукции защитных систем организма. В ответ на внешний сигнал в клетке повышается стационарный уровень АФК, что является сигналом для мобилизации метаболических возможностей клетки для адаптации к новым условиям [4]. В физиологических условиях образование АФК регулируется целым рядом факторов антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, α -токоферол, глутатион и др. [10]. В наших экспериментах воздействие ОГсГК приводило к снижению величины светосуммы в 1,34 раза, что может быть обусловлено адаптационным напряжением антиоксидантной системы сыворотки крови, проявляющимся в повышении содержания и активности биоантиоксидантов, способствующих компенсаторному повышению антирадикальной устойчивости липидов в условиях гиперпродукции прооксидантов.

Предварительное введение аскорбиновой кислоты достоверно снижало активность свободно-радикального окисления в сыворотке крови после воздействия ОГсГК (снижение – в 1,76 раза), что вполне может быть объяснено, т.к. она выступает одним из регуляторов процессов перекисного окисления липидов [2]. Именно она подвергается окислению в тканях организма, находящегося в экстремальных условиях, участвует в связывании свободных радикалов и разрушении перекисей [5]. В этом качестве аскорбиновая кислота, молекула которой содержит и полярные, и неполярные группировки, проявляет тесное функциональное взаимодействие с SH-глутатионом и вместе с тем с липидными антиоксидантами, усиливая действие последних и препятствуя перекисному окислению липидов [15]. Аскорбиновая кислота может участвовать в антиоксидантной защите тканей от повреждающего действия радикалов, как непосредственно выполняя роль ловушки активных кислородсодержащих радикалов, включая O_2^- , $HO\cdot$, RO_2^- , так и опосредованно путем восстановления токоферильных радикалов до важнейшего липидного антиоксиданта организма – витамина Е. Кроме того, важным фактором в условиях гипоксии является необходимость поддерживать ионы металлов (Fe^{2+} , Cu^{2+} и др.), встроенные с помощью хелатных связей в структуру оксигеназ и гидроксилаз в восстановленном состоянии, обеспечивающем нормальную функцию ферментов. Веществом, способным восстанавливать ионы металлов в подобного рода структурах является аскорбиновая кислота [10].

Предварительное введение соединения $\pi Q1968$ и мексидола также снижало величину светосуммы, но в меньшей степени, чем аскорбиновая кислота (в 1,20 и 1,19 раза соответственно по сравнению с группой «гипоксия»). Одной из важных регуляторных функций антиоксидантов является ограничение чрезмерной активации свободнорадикальных процессов, и поддержание способности системы антиоксидантной защиты противодействовать окислительному стрессу, развивающемуся в организме при патологических процессах, действии неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе гипоксии [11]. Результаты наших экспериментов по изучению СРО в сыворотке крови крыс под влиянием $\pi Q1968$ свидетельствуют о замедлении процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы, что позволяет сделать вывод о том, что соединение $\pi Q1968$ обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

Вывод

Новое комплексное соединение аскорбиновой кислоты – L-аскорбаторибофлавинованадил (II)трисемигидрат(II) – проявляет выраженный антигипоксический эффект на различных моделях острой гипоксии и может рассматриваться как истинный антигипоксикант с антиоксидантными свойствами.

Литература

1. Беляева Н.Н. Сравнительная оценка показателей при определении степени токсичности и опасности веществ // Гигиена и санитария. – 1998. – №4. – С.54-56.
2. Бринкевич С.Д., Шадыро О.И. Влияние аскорбиновой кислоты и её производных на радиационнохимические превращения гидроксилсодержащих органических соединений // Химия высоких энергий. – 2008. – Т.42, №4. – С. 297-302.
3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. – 368 с.
4. Кислин М.С., Тюлькова Е.К. Характер активации прооксидантных систем при действии умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекондicionирования // Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: Мат. Всерос. конф. – СПб., 2010. – С.135-136.
5. Кочергин Б.А., Соломонов А.В., Румянцев Е.В., Антипа Е.В. Билирубин и аскорбиновая кислота в реакциях окисления и взаимодействия с альбумином // Мат. XXX Всерос. симпозиума молод. ученых по хим. кинетике. – М., 2012. – С.17.
6. Левченкова О.С. Антигипоксанты как эффективные средства защиты организма при гипоксических состояниях // Актуальные проблемы клинической медицины. – Смоленск, 2009. – С. 225-229.
7. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под. ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 18 с.
8. Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ. – Байкальск, 1994. – 46 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
10. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы // Биомед. – 2010. – №3. – С. 10-21.
11. Срубилин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях // Мед. науки. – 2011. – №6. – С. 166-170.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии // под ред. А. Б. Белевитина. – СПб: Информ-Навигатор. – 2010. – 912 с.
13. Hsieh C.H., Lee C.H., Liang J.A., Yu C.Y., Shyu W.C. Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity // Oncol. Rep. – 2010. – V.24, N6. – P. 1629-1636.
14. Li L.H., Qu Y., Zhang L., Mao M., Mu D.Z. The role of HIF-1alpha in neuronal apoptosis after hypoxia/hypoxia ischemia brain damage in neonatal rats // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2008. – V.39, N6. – P. 912-917.
15. Patel N., Joseph C., Corcoran G.B. Ray S.D. Silymarin modulates doxorubicin-induced oxidative stress, Bcl-xL and p53 expression while preventing apoptotic and necrotic cell death in the liver // Toxicol. and Applied Pharmacol. – 2010. – V.245, N.2. – P.143-152.
16. Prosser C.L., Brown F.A. Comparative animal physiology. – Philadelphia, London, 1962. – 632 p.

Информация об авторах

Маркова Екатерина Олеговна – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии, соискатель кафедры фармакологии с курсом фармации ГБОУ ВПО «Смоленская Государственная Медицинская Академия» Минздрава России. E-mail: smeshik-kate@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

Парфенов Эдгар Андреевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. E-mail: phcao@yandex.ru

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

УДК 616.314

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АКСИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ ЖЕВАТЕЛЬНО-РЕЧЕВОГО АППАРАТА

© Булычева Е.А.¹, Чикунов С.О.², Шпынова А.М.¹, Алпатьева Ю.В.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.6 /8

²Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

Резюме: В статье представлены результаты изучения движений нижней челюсти у больных с расстройствами жевательно-речевого аппарата с использованием ультразвуковой аксиографии. С помощью данного метода получены данные о суставном пути, о типе жевания, взаимосвязи между положением головок нижней челюсти и окклюзионными контактами зубов.

Ключевые слова: аксиограф, биомеханика движений нижней челюсти

APPLICATION OF ULTRASONIC AXIOGRAPH FOR TREATMENT OF DEFECTS OF DENTAL-MAXILLARY APPARATUS

Bulycheva Y.A.¹, Chikunov S.O.², Shpynova A.M.¹, Alpatyeva Y.V.¹

¹Saint-Petersburg State University named after I.P. Pavlov, Russia, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8

²Educational and Science Medical Centre of the Department of Presidential Affairs, Russia, 121359, Moscow, Marshal Timoshenko St., 21

Summary: In this article we have described the results obtained by means of the ultrasonic axiography applied during the studies of mandibular movements of patients with defects of dental-maxillary apparatus. The ultrasonic axiography can be used to obtain such information as condyle movement pathways, chewing patterns, range of movement data, anterior guidance pathways, condyle positions related to tooth contacts.

Key word: axiograph, the biomechanics of mandibular movements

Введение

Использованию внеротовой регистрации движений челюсти с помощью аксиографии у больных с расстройствами жевательно-речевого аппарата посвящены исследования многих ученых [6, 8, 9, 14, 15, 18-20, 21, 23-25]. Однако сведений об изменениях биомеханики жевательного аппарата при функциональных изменениях височно-нижнечелюстного суставов (ВНЧС) и жевательных мышц, эта литература не содержит.

Целью исследования явилось изучение качественных характеристик (форма, расположение, симметричность траекторий движений нижней челюсти, положение шарнирных осей) и количественных параметров (длина траекторий движений нижней челюсти, углы сагиттального и трансверзального суставных путей) различных траекторий движений нижней челюсти у больных с функциональными изменениями ВНЧС и жевательной мускулатуры.

Методика

Было обследовано 186 пациентов, разделенные на 2 группы. 1-ю контрольную группу составили практически здоровые люди (53 человека, из них 18 мужчин и 35 женщин в возрасте 20-30 лет). Во 2-ю основную группу вошли 133 пациентов (39 мужчин и 94 женщины в возрасте 20-59 лет). При этом у 96% пациентов основной группы были обнаружены различные парафункции жевательных мышц, о наличии которых многие пациенты до обследования не подозревали. Исключение составили больные с бруксизмом, о котором они узнали от окружающих или обнаружили данную привычку сами.

Использовали традиционные методы исследования: клинические (опрос, осмотр, пальпация, аускультация) и параклинические (компьютерная томография, электромиография, спектроаудиометрия). Графическое изучение движений нижней челюсти у пациентов проводили с

помощью ультразвуковой аксиографии. Также были применены методы психологической диагностики: опросники Айзенка, Спилберга-Ханина, Доскина [1, 3, 10].

Среди множества различных приборов для изучения движений нижней челюсти был выбран ультразвуковой аксиограф. В основе использования аксиографа (механического, электронного, ультразвукового) положен принцип нахождения шарнирной оси и записи траекторий движений нижней челюсти (рис. 1).

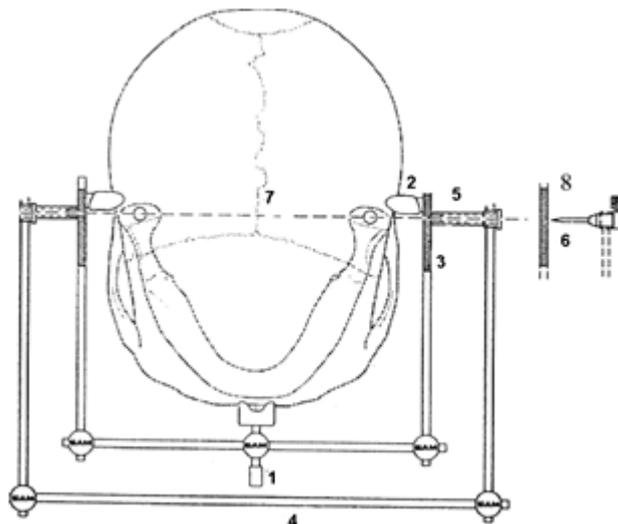


Рис. 1. Схема механического аксиографа «SAM» (Германия): 1) верхняя дуга аксиографа, 2) упоры в наружном слуховом проходе, 3) установочный столик, 4) нижняя дуга аксиографа, 5) центральная втулка, 6) осевой игольчатый указатель, 7) шарнирная ось, 8) регистрирующий столик

Верхняя дуга механического аксиографа устанавливается параллельно зрачковой линии и укрепляется ушными и носовыми упорами. Нижняя дуга аксиографа крепится на нижней челюсти с помощью подковообразной окклюзионной ложки. Запись траекторий движений нижней челюсти проводится на регистрирующих столиках, расположенных на верхней дуге, параллельно друг другу с двух сторон височно-нижнечелюстных суставов. Осевые и пишущий штифты устанавливаются перпендикулярно регистрирующим столикам на нижней дуге аксиографа.

Таким образом, для установки механического аксиографа необходимо выполнение следующих правил:

- передний стержень верхней дуги аксиографа устанавливается параллельно зрачковой линии;
- боковые стержни верхней дуги параллельны друг другу в сагиттальной плоскости;
- осевые и пишущий штифты перпендикулярны регистрирующим столикам и соосны, т.е. не только параллельны, но и совпадают с шарнирной осью.

Произвольная шарнирная ось – воображаемая линия, которая проходит через центр головок нижней челюсти и определяется с помощью лицевой дуги либо верхней дуги аксиографа путем установки ушных упоров в наружном слуховом проходе.

Анатомически наружный слуховой проход располагается в среднем на 10 мм позади головок нижней челюсти.

В связи с этим, данное расстояние уже заложено в самой конструкции как лицевой дуги, так и верхней дуги аксиографа. Следовательно, при расположении ушных упоров в наружном слуховом проходе осевой игольчатый указатель и пишущий штифт аксиографа устанавливаются на 10 мм впереди, регистрируя воображаемую ось.

Истинная шарнирная ось находится в центре головки нижней челюсти и определяется при открывании и закрывании рта с межрезцовым расстоянием (12 мм) методом точной установки осевого игольчатого указателя аксиографа. В суставе наблюдаются только вращательные движения головки нижней челюсти вокруг собственной оси.

Перед нахождением истинной точки шарнирной оси определяется произвольная точка, что позволяет в дальнейшем сравнить их расположение относительно друг друга. Голову пациента отклоняют назад примерно под углом 15° . Просят пациента открывать и закрывать рот в пределах 12 мм. Истинная точка шарнирной оси определяется точно, если при вышеуказанном движении нижней челюсти кончик игольчатого указателя не перемещается. Однако если он находится не в центре шарнирной оси, то указатель описывает круговое движение. Следовательно, необходимо корректировать положение указателя с помощью регулировочных винтов на боковых стержнях нижней дуги аксиографа. Затем с помощью игольчатого указателя отмечают найденную шарнирную ось на регистрирующем столике с использованием красной артикуляционной бумаги. Далее заменяют указатель на пишущий штифт и из найденной точки начинают запись траекторий различных перемещений нижней челюсти в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.

Величину трансверзального смещения головки нижней челюсти на балансирующей стороне определяют с помощью микрометра. Пациент перемещает нижнюю челюсть в рабочую сторону и на расстоянии, равном 3, 5, 10 мм от истинной точки шарнирной оси, регистрируют величины бокового смещения. Данное движение контролируется калибровочной миллиметровой полоской, наклеенной в направлении кривой, ранее полученной при движении нижней челюсти вперед [14]. После записи траекторий движений нижней челюсти в сагиттальной, вертикальной и трансверзальной плоскостях нижняя дуга аксиографа снимается с ручки окклюзионной ложки, которая извлекается из полости рта исследуемого.

Для регистрации ориентации верхнего зубного ряда в черепе по отношению к суставам берут ранее подготовленную прикусную вилку с имеющимися на ней отпечатками зубов. Вилку устанавливают на верхний зубной ряд и соединяют с верхней дугой аксиографа с помощью специального переходника. С 2-х сторон поперечно устанавливают ватные валики в области премоляров нижних зубов. Просят пациента закрыть рот, удерживая таким образом прикусную вилку. В переходник вводят нижеглазничный указатель, кончик которого подводят к середине нижнего края глазницы. Затем вся конструкция аксиографа снимается с головы пациента и переносится в монтажное устройство.

Следующим этапом является гипсование модели верхней челюсти к верхней раме монтажного устройства. После отвердения гипса аксиограф снимают с монтажного устройства и разбирают. С регистрирующих столиков удаляют самоклеющуюся бумагу с записями движений нижней челюсти, вклеивают ее в протокол аксиографии для последующего проведения качественной оценки траекторий при различных перемещениях нижней челюсти.

Далее модель верхней челюсти снимают с верхней рамы монтажного устройства и переносят в артикулятор SAM-3. Модель нижней челюсти гипсуют в артикулятор с помощью восковой регистрирующей пластины стандартным способом.

В настоящее время мы используем ультразвуковой аксиограф Axioquick Recorder (фирмы «SAM», Германия). Применение данного ультразвукового аксиографа, является высокоточным в воспроизведении процессов нахождения положения шарнирной оси регистрации движения нижней челюсти (рис. 2).

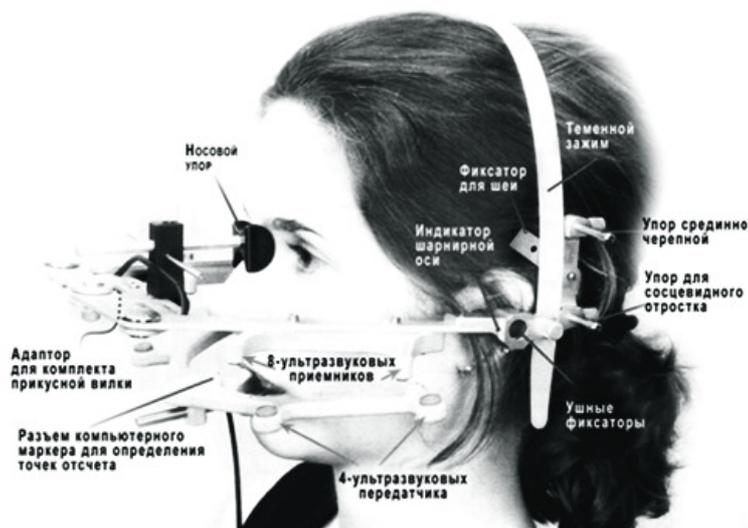


Рис.2. Наложение ультразвукового аксиографа Axioquick Recorder на череп пациента

Результаты исследования были обработаны статистически, а именно применялись методы вариационной статистики программного комплекса SPSS, версия 12.01.Rus 05/06.

Результаты исследований и их обсуждение

При исследовании личностных особенностей у пациентов основной группы были выявлены высокий уровень нейротизма – у 87% пациентов, личностная тревожность – у 75% пациентов, плохое самочувствие, настроение и низкая активность – у 69% пациентов. Подобного рода изменений у пациентов контрольной группы не наблюдалось.

При осмотре полости рта обнаружено, что в основной группе нормальный (ортогнатический) прикус наблюдался у 84 пациентов (63%) и его переходная форма (с глубоким резцовым перекрытием) еще у 49 пациентов (37%). Число пациентов с интактными зубными рядами составило 86 (65%) человек, а с отсутствием 1 или 2 зубов – 47 (35%). У всех пациентов контрольной группы отмечали при интактных зубных рядах ортогнатический прикус.

Оценку результатов полученных траекторий при различных движениях нижней челюсти проводили на основании как качественных, так и количественных данных. Оценка движения нижней челюсти на основе графических методов их регистрации (внутри- и внеротовых) ранее была выполнена целым рядом исследователей [2, 4, 5, 7, 11-14, 16, 17, 22, 26].

По характеристикам аксиограмм оценивали форму, расположение, симметричность траекторий движений нижней челюсти и положение шарнирных осей. Анализ 53-х аксиограмм у пациентов контрольной группы подтвердил простоту определения истинной точки шарнирной оси. Истинная и произвольная шарнирные оси практически всегда совпадали, а если отличались, то не более чем на 1 мм. Было отмечено, что все траектории движений нижней челюсти имели вогнутую форму (рис. 3). Кривые, демонстрирующие смещение нижней челюсти в различных направлениях (при выдвигании вперед, при боковом ее смещении, при открывании рта), сливались в одну линию на протяжении 5-6 мм от начальной точки движения.

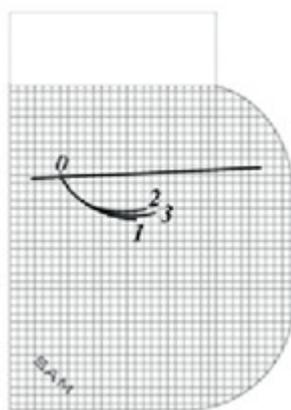


Рис. 3. Аксиограммы, полученные при различных движениях нижней челюсти у здоровых людей: 1) смещение нижней челюсти в сагиттальной плоскости (вперед ↔ назад), 2) смещение нижней челюсти в вертикальной плоскости (открывание ↔ закрывание), 3) смещение нижней челюсти в трансверзальной плоскости (вправо ↔ центральное соотношение, влево ↔ центральное соотношение)

Кроме того, все линии, полученные как справа, так и слева, были симметричны, что указывало на синхронную работу обоих суставов и жевательных мышц. Точка расположения шарнирных осей в центральном соотношении и привычной окклюзии отличались не более чем на 0,5 мм [12].

В отличие от контрольной группы, у лиц основной группы (133 пациента) определение истинной точки шарнирной оси вызывало определенные трудности. У 3-х пациентов (2,3%) истинную точку шарнирной оси выявить не удалось, т.к. при ее определении игольчатый указатель аксиографа выходил за пределы регистрирующего столика. Характерным клиническим симптомом у этих пациентов являлась чрезмерная амплитуда движений нижней челюсти с ее выходом за вершину суставного бугорка.

Для 79 (59,3%) пациентов основной группы расхождение истинной и произвольной точек шарнирных осей составляло 2-3 мм. После проведенного комплексного лечения 58 из 79 исследуемых (73,4%) расхождение осей уменьшилось до 1 мм. Однако у 21 пациента (26,6%) после проведенного комплексного лечения траектории движений нижней челюсти расходились в самом начале суставного пути. Можно предположить, что регистрация траекторий у данных больных осуществлялась не из центра истинной точки шарнирной оси. В подобных ситуациях есть необходимость переопределить вышеуказанную ось либо продолжить комплексное лечение на срок от 6 до 9 мес.

У 49 пациентов основной группы (36,9%) расхождение истинной и произвольной осей составило 2 мм. После проведенного лечения расхождение осей у большинства пациентов исчезло, у прочих – составило не более 1 мм, что соответствует норме. У оставшихся 2-х пациентов (1,5%), имевших начальные признаками дисфункции сустава, расхождения истинной точки шарнирной оси от произвольной точки не отмечали.

Характерными особенностями для пациентов основной группы являлись такие нарушения качественных характеристик траекторий движений нижней челюсти как появление зубцов и зигзагообразных отклонений, отсутствие симметричности их расположения справа и слева, расхождение кривых на первых 5-6 мм от истинной точки шарнирной оси. Мы предполагаем, что полученные изменения могли быть связаны с нарушением функции жевательной мускулатуры, приводящим к дискоординации мышечных сокращений и взаимоотношений в суставе.

При изучении пациентов основной группы была также приведена количественная оценка траекторий при различных движениях нижней челюсти и выделено 4 типа аксиограмм в зависимости от момента возникновения щелкающего шума в суставе при вертикальных движениях нижней челюсти, которые описаны ниже [11, 13].

1-й тип – момент возникновения щелканья в суставе в начальной фазе открывания и в конечной фазе закрывания рта (рис. 4). На представленной аксиограмме зарегистрировано отсутствие совпадений между траекториями открывания и закрывания рта на протяжении верхней трети длины пути в обоих направлениях. В начале открывания рта наблюдается зигзагообразное искривление траектории движения вниз, что позволяет предположить вправление диска. В конце закрывания происходит искривление траектории движения вверх, что означает вывих диска.

Данные графической регистрации движений нижней челюсти, позволяющие определить возникновение щелкающего шума в суставе, сопоставлялись с результатами клинических и рентгенологических методов исследования. Так, на компьютерной томограмме, полученной при сомкнутых зубных рядах в положении центральной окклюзии, определяется смещение головки нижней челюсти назад, а диска – вперед. По всей вероятности, при открывании рта головка еще дальше перед собой смещает диск. Однако, не доходя до средней фазы открывания рта, головка нижней челюсти обгоняет диск. В этот момент диск проскакивает за головку и возникает 1-й щелчок, связанный с вправлением диска. Теперь до полного широкого открывания рта головка с диском двигаются синхронно.

При закрывании рта сначала диск двигается назад, а головка следует за ним. В конце закрывания рта диск, зажатый и деформированный головкой, проскальзывает над ней вперед – происходит вывих диска, при котором раздается 2-й щелчок.

2-й тип – момент возникновения щелканья в суставе в средней фазе открывания и в средней фазе закрывания рта (рис. 4). В этом случае при графической регистрации движения нижней челюсти наблюдается совпадение траекторий открывания и закрывания рта на протяжении верхней 1/3 длины пути в обоих направлениях. В средней фазе открывания рта отмечается искривление траекторий движения вниз. Это, вероятно, означает вывих диска. В свою очередь искривление траектории движения вверх свидетельствует о вправлении диска.

На компьютерной томограмме, полученной при сомкнутых зубных рядах, наблюдается центральное положение головки нижней челюсти с диском в суставной ямке. По всей вероятности, в средней фазе открывания рта головка смещает диск перед собой. При этом возникает 1-й щелчок за счет вывиха диска. В таком положении головка с диском двигаются до полного открывания рта или до начальной фазы закрывания. В средней фазе закрывания рта деформированный диск проскальзывает над головкой вперед и происходит вправление диска, что сопровождается 2-м щелчком.

3-й тип – комбинированный, сочетающий в себе момент возникновения щелканья в суставе для аксиограмм 1-го и 2-го типов (рис. 4). При данном типе щелканья в суставе на аксиограмме наблюдается несовпадение траекторий открывания рта и закрывания рта, которое регистрируется в виде 2-х петель. 1-е петлевидное искривление образуется в начале открывания и в конце

закрывания рта, 2-е – в конце открывания либо в середине открывания и в начале закрывания, либо в середине закрывания.

4-й тип – момент возникновения щелканья в суставе в конечной фазе открывания и начальной фазе закрывания (рис. 4). В ходе графической регистрации привычных вывихов или подвывихов нижней челюсти за вершину суставного бугорка наблюдается совпадение траекторий открывания и закрывания рта на протяжении верхней трети длины пути в обоих направлениях. В конечной фазе открывания происходит привычный вывих или подвывих нижней челюсти, а в начальной фазе закрывания – ее самопроизвольное вправление, что графически регистрируется как вытянутое петлевидное образование.

На компьютерной томограмме при привычных вывихах ВНЧС головка нижней челюсти при открывании рта располагается перед передним скатом суставного бугорка, теряя с ним контакт. При привычных подвывихах контакт с передним скатом суставного бугорка сохраняется, но при этом головка располагается вне суставной впадины.

При измерении длины траекторий, записанных при выдвигании нижней челюсти вперед, у пациентов контрольной группы были получены величины 10-12 мм. Траектории открывания рта составляли 11-13 мм, а траектории бокового сдвига нижней челюсти – 13-15 мм.

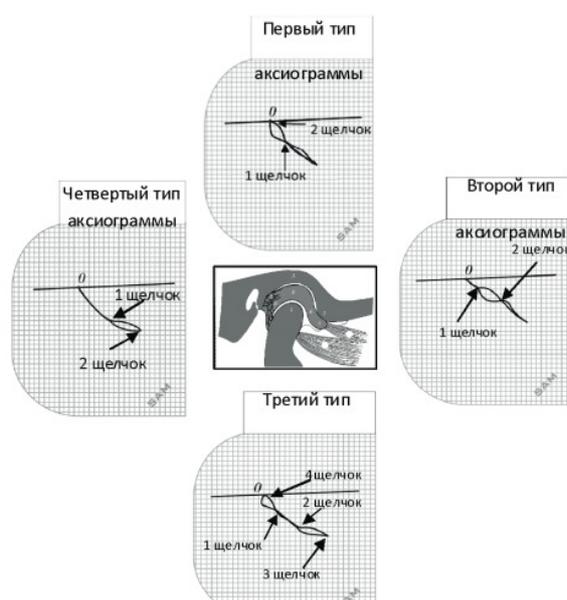


Рис. 4. Моменты возникновения щелкающего шума в ВНЧС при вертикальных движениях нижней челюсти

Однако у исследуемых основной группы наблюдали уменьшение либо увеличение длины траекторий. Уменьшение длины, как известно, свидетельствует об ограничении подвижности суставов. Причины ограничения подвижности могут быть следующими: функциональная перегрузка жевательных мышц при их парафункциях; ошибки при протезировании (во время определения центрального соотношения челюстей) вследствие появления преждевременных межзубных контактов, блокирующих и извращающих движения нижней челюсти; нарушение координации жевательных мышц и асинхронности их включения в активность.

Увеличение длины траекторий при движении нижней челюсти возникает в результате слабости при растяжении связочного аппарата, из-за малой высоты или пологого ската суставного бугорка, а также – из-за небольшой глубины суставной ямки.

Для индивидуальной настройки артикулятора рассчитывались следующие параметры: 1) угол сагиттального суставного пути справа и слева, 2) угол трансверзального суставного пути (Беннетта) справа и слева [14]. Средние значения углов в контрольной и основной группах обследованных представлены в таблице.

У пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц, до лечения наблюдается увеличение как углов сагиттального суставного пути, так и углов Беннетта. Это увеличение было статистически достоверно только для углов сагиттального суставного пути справа ($p < 0,001$) и слева ($p < 0,01$), чего нельзя отметить для одного из углов Беннетта справа ($p > 0,05$) и слева ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась асимметрия углов сагиттального суставного

пути с правой и левой сторон до лечения. Так, справа среднее значение угла сагиттального суставного пути оказалось на 5° больше, чем слева. Однако статистически это изменение оказалось недостоверным ($p > 0,05$). Следует отметить, что на стороне преимущественного жевания (такой являлась правая сторона), показатели углов оказались выше, чем на противоположной.

После проведенного комплексного лечения величины углов сагиттальных суставных путей достоверно уменьшилось справа ($p < 0,001$) и слева ($p < 0,01$) по сравнению с исходными величинами, чего нельзя сказать об углах Беннетта справа ($p > 0,05$) и слева ($p > 0,05$). Однако изменения углов Беннетта находились на границе достоверности. В связи с этим можно высказать предположение о возникновении тенденции к их нормализации. Также наблюдали относительную симметрию величин углов сагиттальных путей правой и левой сторон, что близко к показателям контрольной группы. После определения указанных углов выбирают вставки артикулятора, соответствующие углам сагиттального и трансверзальных суставных путей.

Таблица. Показатели углов сагиттального и трансверзального (Беннетта) суставных путей и углов у пациентов по итогам ультразвуковой аксиографии

Величина углов переднего и бокового смещения нижней челюсти, ($^\circ$)		ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ			t_{1-2}	t_{2-3}	P_{1-2}	P_{2-3}
		Конт-рольная, n=53	Основная, n=133					
			До лечения	После лечения				
		1	2	3				
Угол сагиттального суставного пути	Правый	45,5±2,7	60,1±1,4	44,8±1,9	5,22	6,48	<0,001	<0,001
	Левый	44,4±2,2	55,2±1,9	43,5±2,1	3,25	4,13	<0,01	<0,01
Угол трансверзального суставного пути (Беннетта)	Правый	9,8±1,1	14,2±1,4	10,6±1,2	1,89	1,95	>0,05	>0,05
	Левый	8,6±0,8	13,4±1,1	10,2±1,2	2,64	1,96	>0,05	>0,05

Анализ результатов исследований проведенных нами с помощью ультразвуковой аксиографии, показал, что у лиц контрольной группы угол сагиттального суставного пути равен справа $45,5 \pm 2,7^\circ$, слева – $44,4 \pm 2,2^\circ$. Угол Беннетта был равен справа $9,8 \pm 1,1^\circ$, а слева – $8,6 \pm 0,8^\circ$. Вероятно, увеличение угла Беннетта на пораженной стороне было связано с мышечным спазмом латеральной крыловидной мышцы. В результате этого уменьшается амплитуда экскурсий головки нижней челюсти в суставной впадине и увеличивается угол Беннетта. Это увеличение было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Одной из причин увеличения угла сагиттального суставного пути у обследуемых до лечения также могло быть нарушение двустороннего сокращения латеральных крыловидных и собственно жевательных мышц. При этом движение головки нижней челюсти в сагиттальной плоскости уменьшается, а угол пути увеличивается. Это увеличение также оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$).

Таким образом, основываясь на полученных результатах, можно предположить, что окклюзионные, пространственные и нейромышечные нарушения сопутствуют и усугубляют собой психогенные расстройства у пациентов. В свою очередь психогенные расстройства тоже могут являться первопричиной цепи из вышеперечисленных изменений. Кроме того, у обследованных пациентов было выявлено отсутствие четкой зависимости дисфункции ВНЧС от вида прикуса, состояния зубных рядов и окклюзионных нарушений, что подтверждает наличие связи между нарушениями функции височно-нижнечелюстных суставов и комплексом факторов, предрасполагающих к возникновению этих нарушений.

Заключение

После проведенного комплексного лечения у большинства пациентов определение истинной точки шарнирной оси не вызывало сложностей. Используемый метод ультразвуковой аксиографии

позволил дать объективную оценку результатам комплексной терапии у больных после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения.

Литература

1. Айзенк Г.Ю. Оценка эмоций: психологические параметры и методы. Эмоции, их параметры и оценка // Ред. Л. Леви, Нью-Йорк. – 1975. – С. 439-468.
2. Гооге Л.А., Бизяев А.А., Коннов В.В. Использование полурегулируемого артикулятора для воссоздания оптимальных окклюзионных контактов передней группы зубов // Актуальные вопросы стоматологии: Материалы Межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию создания Саратов. одонтол. об-ва. – Саратов, 2005. – С. 39-40.
3. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П. Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопр. психологии. – 1973. – №6. – С. 141-145.
4. Коннов В.В., Лепилин А.В., Гооге Л.А. и др. Изменения морфо-функционального состояния височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с дефектами зубных // Стоматология-2004: Мат. VI Рос. науч. форума. – М., 2004. – С. 84-85.
5. Лебеденко И.Ю., Антоник М.М., Ступников А.А. Центральное соотношение и аксиография в диагностике дисфункции ВНЧС // Образование, наука и практика в стоматологии: Тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2005. – С. 106-108.
6. Лебеденко И.Ю., Антоник М.М., Ступников А.А. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы: учеб. пособие для системы после-вуз. образования врачей-стоматологов. – М.: Медпресс-Информ, 2006. – С. 111.
7. Онопа Е.Н., Смирнов К.В., Смирнова Ю.В. и др. Анализ результатов комплексного обследования пациентов с мышечно-суставной дисфункцией // Институт стоматологии. – 2002. – №2. – С. 38-41.
8. Семкин В.А., Лакшина Т.А., Серпуховитин В.С. Изменения функционального состояния жевательных мышц при врожденных деформациях нижней челюсти на этапах лечения // Стоматология. – 2006. – Т.85, №1. – С. 46-49.
9. Трезубов В.Н., Быстрова Ю.А., Горбачев В.В. Роль биологически адаптивной обратной связи в комплексном патогенетическом лечении заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц // Институт стоматологии. – 2003. – №3. – С. 33-35.
10. Ханин Ю.Л. Краткое руководство по применению Шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Л.: ЛНИИФК, 1976. – С.16.
11. Хватов И.Л. Диагностика дисфункции височно-нижнечелюстного сустава на основании графической регистрации движений нижней челюсти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.
12. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. – Н. Новгород: Изд. НГМА, 1996. – 275 с.
13. Хватова В.А., Хватов И.Л. Значение графических методов исследования в диагностике дисфункций височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) // Маэстро стоматологии. – 2002. – №2. – С. 17-31.
14. Хватова В.А. Клиническая гнатология. – М.: ОАО Изд. «Медицина». – 2005. – С. 296.
15. Цимбалистов А.В., Статовская Е.Е., Максимова Т.М. Применение системы ARCUS DIGMA при лечении больных с дисфункцией ВНЧС // ЛАВ СПб.– 2005. – №4. – С. 2-5.
16. Цимбалистов А.В., Войтяцкая И.В. Теоретические предпосылки и практическая реализация современных технологий при лечении больных с полным отсутствием зубов // Институт стоматологии. – 2002. – №4. – С. 54-57.
17. Bernhardt O., Kupperts N., Rosin M., Meyer G. Comparative tests of arbitrary and kinematic transverse horizontal axis recordings of mandibular movements // J. Prosthet. Dent. – 2003. – V.89, N2. – P. 175-179.
18. Buman A., Lotzmann U. TMJ disorders and orofacial pain. The role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach // Stuttgart, New York: Thieme, 2002. – XVIII. – P. 360.
19. Dawson P.E. New definition for relating occlusion to varying condition of the temporomandibular joint // J. Prosth. Dent. – 1995. – V.74, N6. – P. 619-627.
20. Lundeen H. Centric relation records: The effect of muscle action // J. Prosth. Dent. – 1974. – V.31, N3. – P. 244.
21. Mack H., Moser F. Der Whip – Mix Articulator // In: Bauer A., Gutowski A: Gnathologie. –Berlin: Quintessen. – 1984. – S. 136-148.
22. McKee J.R. Comparing condylar positions achieved through bimanual manipulation to condylar positions achieved through masticatory muscle contraction against an anterior deprogrammer: A pilot study // J. Prosthet. Dent. – 2005. – V.94, N4. – P. 389-393.
23. McNeill Ch. Temporomandibular disorders // Chicago: Quintessence. – 1993. – P. 141.
24. Okesen J. Management of temporomandibular disorders and occlusion (ed.3) // St. Louis: Mosby. – 1993. – P. 3-27.

25. Slavicek R. The masticatory organ // Klosterneuburg: GAMMA Publ., 2002. – P. 544.
26. Wagner A., Undt G., Schicho K. et al. Interactive stereotaxic teleassistance of remote experts during arthroscopic procedures // Arthroscopy. – 2002. – V.18, N9. – P. 1034-1039.

Информация об авторах

Булычева Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elenapositive@rambler.ru

Чикунев Сергей Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и организации стоматологической помощи ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ. E-mail: info@8micron.ru

Шпынова Александра Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elenapositive@rambler.ru

Алпатьева Юлия Викторовна – врач-стоматолог клиники «СТОМА» (г. Санкт-Петербург). E-mail: alpateva1981@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК [576,311,347:612.617,6:614,876] 0,29,9

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И МОРФОЛОГИЮ СЕМЕННИКОВ

© Аль Меселмани М.А.¹, Евсеева М.А.², Абазид Х.А.³, Евсеев А.В.²

¹Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

²Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

³Университет Аль-Баас, Сирийская арабская республика, Хомс, п. я. 77

Резюме: В обзоре представлены современные сведения об изменении обмена энергии и митохондриального окисления в клетке и ткани семенников под воздействием ионизирующего излучения в целом и, в частности, малых доз внешнего γ -излучения, а также облучения при инкорпорации малых доз ^{137}Cs . Дано представление об антиоксидантной системе семенников и её реакции на воздействие ионизирующего облучения. Описаны типичные изменения морфологии семенников после воздействия проникающей радиации.

Ключевые слова: семенники, митохондриальное окисление, энергетический обмен, ионизирующее облучение, низкие дозы, ^{137}Cs

IONIZING RADIATION ACTION ON ENERGY METABOLISM IN TESTICLE TISSUE AND ITS MORPHOLOGY

Al Meselmany M.A.¹, Yevseyeva M.A.², Abazid H.A.³, Yevseyev A.V.²

¹Gomel State Medical University, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5

²Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

³Al-Baath University, Syrian Arab Republic, Homs, p. o. Box: 77

Summary: The review observes modern data about changes in energy metabolism and mitochondrial oxidation in a cell and in testicle tissue after their ionizing radiation, after low-dozed γ -ray and after incorporation of ^{137}Cs in low dozes. Conception about antioxidative system of testicle and its reactions on ionizing radiation action are added. The typical morphological changes after action of penetrating radiation are described too.

Key words: testicle, mitochondrial oxidation, energy metabolism, ionizing radiation, low dozes, ^{137}Cs

Современные представления об энергетическом обмене в клетке

Состояние митохондриального окисления в клетках семенников имеет важнейшее значение для нормального функционирования мужской репродуктивной системы [42, 102].

Дыхательная или электрон-транспортная цепь (ЭТЦ) представляет собой сложную мультикомпонентную структуру, состоящую из 4-х белковых комплексов, встроенных во внутреннюю митохондриальную мембрану [153] (табл.).

Комплекс I является начальным из мембранных звеньев полной ЭТЦ, выполняя роль посредника между никотинамидными дегидрогеназами матрикса и мобильным CoQ мембраны [119]. Он обозначается как НАДН₂-дегидрогеназа и представляет собой крупное (до 900 кДа) объединение десятков разных субъединиц, 7 из которых кодируются митохондриальной ДНК (рис.).

Многие субъединицы гидрофобны и организованы в трансмембранные α -спирали. На весь комплекс приходится одна молекула ФМН, которая нековалентно, но прочно связана с гидрофильным фрагментом фермента, выступающим в матрикс, и является первичным акцептором электронов от НАДН₂ [130]. Следующее затем поочередное восстановление FeS -центров соответствующих субъединиц, сопряжено с протонированием определенных группировок апопротеина. Обладая редокс-потенциалом от -0,37 до -0,15 В, эти центры образуют цепочку

одноэлектронного транспорта в конечном счете на две молекулы убихинона, связанных с белками комплекса прочно, но по-разному (а потому различаются и их свойства). Возникший убихинол передает потом атомы водорода тем молекулам КоQ которые свободно мигрируют в мембране [129].

Таблица. Структурно-функциональная характеристика комплексов электрон-транспортной цепи

НАЗВАНИЕ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ, СОСТАВ, ФУНКЦИИ	Редокс-центры	Транс-локация
А. НАЧАЛЬНЫЕ (альтернативные) звенья митохондриального окисления			
Комплекс I (НАД- H_2 -убихинон-оксидоредуктаза)	Трансмембранный комплекс из десятков субъединиц. Предназначен для окисления молекул НАД H_2 , продуцируемых растворимыми (внеклеточными) никотинамидными дегидрогеназами	1 ФМН 4 FeS-белка 2 КоQ	4 H ⁺
Комплекс II (сукцинатдегидрогеназа)	Состоит из серии субъединиц, внедренных во внутреннюю мембрану со стороны матрикса; переносит 2 e ⁻ и 2 H ⁺ от янтарной кислоты (сукцинат) на мобильный убихинон липидного бислоя	1 ФАД 3 FeS-белка 1 гем <i>b</i>	0
ЭТФ-дегидрогеназа	ФАД-содержащий железо-серный белок, обладающий трансмембранным участком. Генерирует убихинол за счет окисления ЭТФ (электронтранспортующий флавопротеин), восстанавливаемого различными ФАД-зависимыми дегидрогеназами митохондрий	1 ФАД 4 FeS-центра	0
Б. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ (общие) звенья системы митохондриального окисления			
Комплекс III (цитохром <i>b-c₁</i> ; убихинол-цитохром- <i>c</i> -редуктаза)	Трансмембранный белок из 11 субъединиц, включая цитохром <i>b</i> (с двумя молекулами гема <i>b</i>), цитохром <i>c₁</i> (с ковалентно связанным гемом <i>b</i>) и FeS-белок. Они образуют цепочку поочередного транспорта каждого электрона от КоQ H_2 на цитохром <i>c</i> межмембранного пространства, примыкающий к мембране	3 гема <i>b</i> 1 FeS-белок	2 H ⁺
Комплекс IV (цитохром- <i>c</i> -оксидаза)	Ансамбль из 6 субъединиц. Из них каталитическая богата трансмембранными доменами (12) и содержит не только 2 гема, но и атом меди (медь «В»). С привлечением «иной» меди (медь «А») другой субъединицы, она обеспечивает поток электронов от цитохрома <i>c</i> снаружи мембраны на молекулу O ₂ в матриксе	1 гем <i>a</i> 1 гем <i>a₃</i> 1 медь «А» 1 медь «В»	4 H ⁺

Комплекс III, тоже трансмембранный, является следующим звеном системы митохондриального окисления. Он состоит из серии субъединиц общей массой около 250 кДа. Главную роль играют 3 из них: железо-серный белок 2Fe-2S, цитохром *b* (содержащий два близких по свойствам гема *b*) и цитохром *c₁* (отсюда другое название комплекса – цитохром *b-c₁*). Все они образуют цепочку редокс-центров, которая реализует перенос электронов от КоQ H_2 , мигрирующего в пределах внутренней мембраны митохондрий, на молекулы цитохрома *c*, примыкающие к ее внешней стороне (протоны при этом остаются в среде). Остальные субъединицы комплекса III нужны для его структурирования, а также для обеспечения контакта цитохрома *b* с донором электронов (КоQ H_2) или цитохрома *c₁* с цитохромом *c* (их акцептором). Последний представляет собой небольшой белок, способный перемещаться в межмембранном пространстве, контактируя с внутренней мембраной митохондрий. По существу, он является внеклеточным связующим звеном между комплексами III и IV [38, 112].

Комплекс IV (цитохром-*c*-оксидаза) – это конечное звено в цепи электронного транспорта от исходно окисляемого метаболита на молекулярный кислород. Состоит из нескольких субъединиц, одна из которых (25 кДа) содержит атом меди, связанный с двумя радикалами гистидина и двумя - цистеина. Этот атом (медь «А») участвует в переносе электрона с цитохрома *c* на гем *a* трансмембранной субъединицы. Будучи самой крупной (57 кДа), она имеет еще один редокс-центр, который включает в себя гем *a₃* и атом меди (медь «В»), и осуществляет передачу электрона

непосредственно на кислород. Несмотря на одноэлектронный механизм транспорта по системе цитохромов, комплекс IV обеспечивает одновременную передачу сразу 4-х электронов на молекулу кислорода, восстанавливая ее до воды [61, 74]. Важно отметить, что последнее звено – цитохромоксидаза – обладает чрезвычайно высоким сродством к кислороду. Поэтому ЭТЦ функционирует со свойственной ей максимальной скоростью вплоть до почти полного истощения кислорода в митохондриях [118].

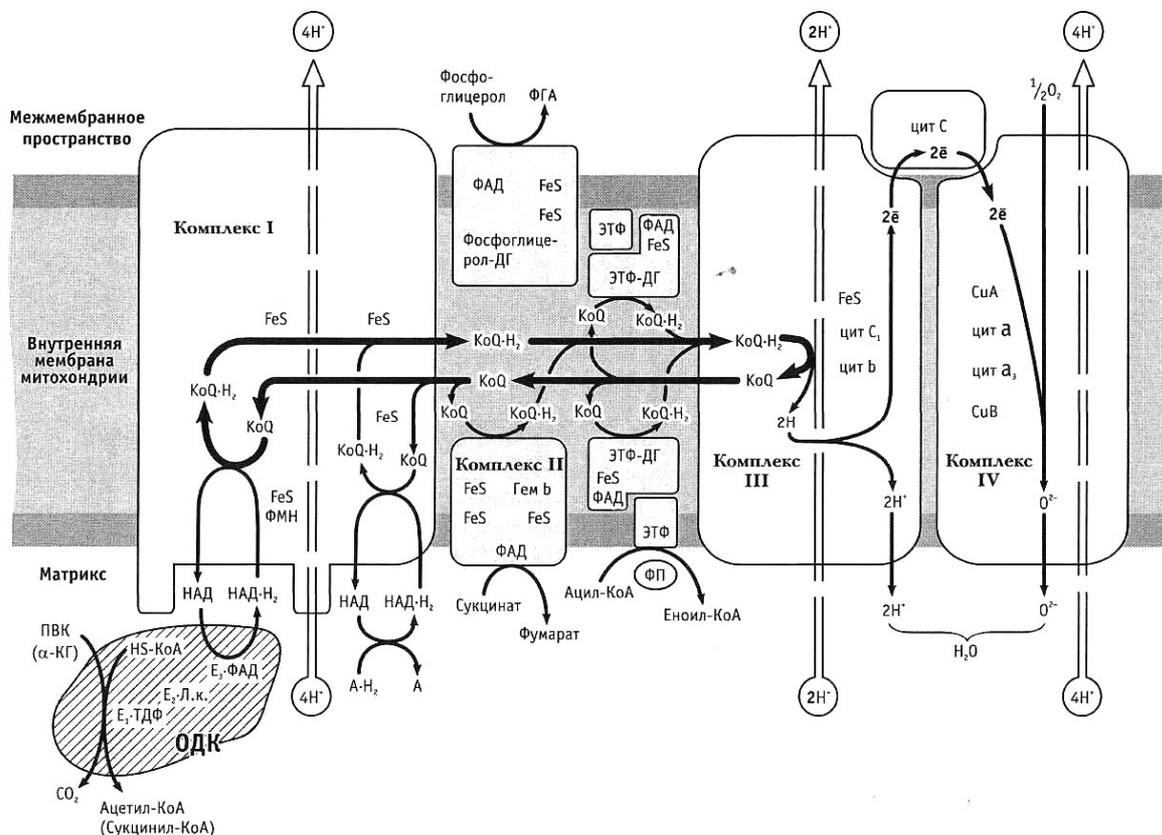


Рис. Функциональная организация митохондриальной электрон-транспортной цепи: мембранные дыхательные комплексы и участки выброса протонов из матрикса (И.Г. Щербак, 2005)

Схема на рис. 1 ясно иллюстрирует функциональные связи между звеньями ЭТЦ. Следует подчеркнуть, что эти связи структурно не закреплены. В связи с этим, даже крупные дыхательные комплексы имеют возможность легко смещаться в фосфолипидном бислое. За 1 мс комплекс может переместиться на расстояние не менее собственного диаметра. На порядок выше скорость диффузии молекул убихинона и цитохрома *c*, которые в ходе хаотичных контактов с крупными комплексами обеспечивают, тем не менее, продвижение по ЭТЦ от 50 до 200 электронов в секунду [128, 158].

На пространственную обособленность компонентов ЭТЦ указывает и факт неэквивалентности их соотношения. По некоторым данным, в расчете на комплекс I внутренняя мембрана содержит 3 комплекса III, но 7 комплексов IV, и все они разделены значительными промежутками, для преодоления которых электронами предназначены 9 молекул цитохрома *c* и 50 молекул КоQ (в расчете тоже на каждый комплекс I) [77].

Таким образом, транспорт электронов в ЭТЦ связывается с переносом протонов комплексами I, III, и IV, которые производят митохондриальную движущую силу протонов Δp_m через внутреннюю митохондриальную мембрану. Δp_m используется АТФ-синтетазой (комплекс V), чтобы синтезировать АТФ из АДФ и фосфата, который связывается с противотоком протонов от митохондриального межмембранного пространства к матрице. Значительный прогресс был сделан в ходе опытов с кристаллизацией комплексов ОФ бактерий и эукариотов в присутствии или отсутствии субстратов, их аналогов и ингибиторов [61, 158].

В ЭТЦ присутствуют 3 участка, где выделяемая свободная энергия используется для синтеза АТФ. Эти участки являются пунктами энергетического сопряжения между переносом электронов и синтезом АТФ. 1-й участок от НАДН до убихинона, 2-й – от убихинона до цитохрома *c*, 3-й – от

цитохрома *c* до кислорода. Важным инструментом при изучении последовательности и механизмов реакций фосфорилирования в ЭТЦ являются специфические ингибиторы. Согласно Э. Рэкер (1979) [21] существует 3 класса соединений, препятствующих окислительному фосфорилированию:

- 1) Ингибиторы окислительной цепи, блокирующие перенос электронов на определенном участке ЭТЦ (цианид, антимицин, азид и др.).
- 2) Разобщители (разобщающие агенты), которые подавляют фосфорилирование АДФ, не влияя при этом на перенос электронов, и стимулируют рассеивание энергии в виде тепла (2,4-динитрофенол, карбонил трифторфенилгидразон).
- 3) Ингибиторы переноса энергии, препятствующие превращению энергии окисления в АТФ, ингибируя перенос энергии (олигомицин, рутамицин).

В митохондриях животных поток электронов может ингибироваться в разных точках электрон-транспортной цепи. Активность комплекса I, например, ингибируется ротеноном, пиерицидином, амиталом [18, 21].

Ротенон образует прочный комплекс с НАДН-дегидрогеназой, и предполагают, что он блокирует перенос электронов от FeS-белков на убихинон. Для 65% ингибирования достаточно 33 нМ ротенона на 1 грамм митохондриального белка.

Амитал является барбитуратом и в высоких концентрациях блокирует НАДН-дегидрогеназу. Пиерицидин А – антибиотик, синтезируемый бактерией рода *Streptomyces*. Это структурный аналог убихинона и, следовательно, конкурирует с ним за перенос электронов. Ингибирование на 50% достигается при концентрации 20 нМ на 1 грамм митохондриального белка [4]. Перенос электронов в комплексе II ингибируется теноилтрифторацетоном, который является избирательным ингибитором сукцинатдегидрогеназы, а также малонатом и оксалоацетатом.

Комплекс III ингибируется антимицином, который является антибиотиком. Он блокирует перенос электронов между цитохромом *b* и убихиноном в протон-проводящем Q-цикле. Блокирование происходит при низких концентрациях – при связывании 1 моля ингибитора с 1 моль фермента [18]. Комплекс IV блокируется цианидом, азидом и оксидом углерода (СО), причем во всех случаях ингибиторы взаимодействуют с цитохромом *a₃*. Азид и цианид образуют координационный комплекс с Fe³⁺ феррицитохрома *a₃*, а СО с Fe²⁺. Блокирование на 50% достигается при действии азиды, цианида и СО в концентрациях 0,7; 0,5; 40 мМ, соответственно [4].

Кроме дыхательной функции, митохондрия играет важную роль в феномене апоптоза, являющем собой форму запрограммированной смерти клетки и поддерживающим развитие гомеостаза в тканях многоклеточных организмов. Дисфункция на любом уровне клеточного апоптического сигнального пути в конце приводит к выделению апоптических факторов от митохондриального межмембранного пространства, что приводит к организованной смерти клетки. Роль митохондрии в апоптическом пути сложна и не полностью раскрыта. Известно, что ЭТЦ производит активные формы кислорода (АФК) и разрушение этой цепи увеличивает это производство [30]. Уровень производства АФК может влиять на степень апоптоза [48]. Активация окислительного фосфорилирования через кальций привела бы к увеличению дыхания и росту митохондриального мембранного потенциала, сопровождаемого увеличением АФК, которые образуются на митохондриальных мембранных потенциальных уровнях [93]. Митохондриальные факторы, участвующие в регуляции апоптоза, могут быть значимы для определения восприимчивости к некоторым болезням, поскольку апоптоз выступает в качестве звена патогенеза.

Митохондрии обладают способностью накапливать и сохранить кальций, и эта способность крайне важна для передачи сигналов Ca²⁺, регулирования метаболизма, производства АТФ и других процессов, включая нейросекрецию. Перегрузка способности Ca²⁺ к буферизации, ишемия/реперфузия, окислительный стресс могут привести к увеличению митохондриальной проницаемости пор транзиции, что может привести к некрозу и апоптозу [111].

Также важно подчеркнуть, что митохондрия концентрирует в себе большую часть окислительных метаболических путей и содержит многочисленные редокс-переносчики и сайты, потенциально способные к одноэлектронному восстановлению кислорода до супероксидного аниона (O₂⁻) – предшественника других АФК [1, 87]. При отсутствии дефектов ЭТЦ митохондрий роль основных генераторов O₂⁻ отводят комплексам I [87] и III [68].

Дыхательная функция митохондрий обеспечивает большую часть потребностей клетки в энергии. Дыхательные механизмы расположены во внутренней митохондриальной мембране. Важно отметить, что митохондрию кодируют 13 из этих белков, насчитывающих более 83, а остаток этих

комплексов [89, 132] кодируют ядерные гены. Синтез АТФ начинается, когда электроны, их эквиваленты и сукцинат, произведенные посредничским метаболизмом (цикл Кребса), получают комплексами I и II и последовательно транспортируются через окислительно-восстановительные группы к конечному получателю, комплексу IV, передающего электроны кислороду для образования воды. В процессе тканевого дыхания протоны транспортируются от матрицы до межмембранного пространства комплексами I, II, III, и IV. В последующем АТФ-синтетаза использует энергию электрохимического градиента, предназначенного для того, чтобы транспортировать протоны обратно в митохондриальную матрицу. Этот процесс происходит вместе с синтезом АТФ [112].

Кроме дыхания, митохондрии выполняют множество других клеточных функций, таких как участие в синтезе гемма, биосинтез липидов, участие в метаболизме аминокислот, железа, нуклеотидов, гомеостазе кальция, в регулировании цитозольных сигнальных путей. Установлено, что митохондрии также активно участвуют в метаболизме ксенобиотиков, а также в регуляции уровня чувствительности глюкозы к инсулину. Следует отметить, что осуществление большинства функций митохондрий в значительной степени зависит от импорта ядерных белков [99].

Ранее было отмечено, что в ходе осуществления процессов тканевого дыхания митохондрии образуют большое количество АФК, таких как супероксидный анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^\cdot). Известно, что роль цикла Кребса заключается в производстве электронов для нормального функционирования ЭТЦ. При определённых обстоятельствах, электроны могут передаваться кислороду напрямую, что может способствовать увеличению производства АФК. Прямое присоединение кислородом электронов приводит к возникновению O_2^- , который в дальнейшем может быть преобразован в H_2O_2 . Избыток H_2O_2 обычно детоксифицируется антиоксидантами – пероксидазой глутатона и каталазой. Тем не менее, в присутствии низких концентраций переходных металлов (например, Fe^{2+}) перекись водорода может преобразовываться в OH^\cdot . Можно предположить, что производство АФК должно возрастать в условиях присутствия лишних электронов, что возможно при производстве энергии избыточном количестве и/или при нарушении деятельности ЭТЦ [5].

В последнее время большое значение придаётся участию АФК митохондрий в формировании окислительного стресса, особенно в патологии [1], однако дефицит фактических данных препятствует всестороннему пониманию роли митохондрий в развитии окислительного стресса. Не вызывает сомнений факт возможности в ходе реализации окислительного стресса избыточного образования АФК в митохондриях клетки. В дальнейшем в ходе реализации свободно-радикальных реакций, инициируемых АФК, неизбежно формирование новой волны окислительного повреждения молекулярных структур. В свою очередь известно, что нарушение механизма детоксикации активных форм кислорода и свободных радикалов может также способствовать возникновению окислительного стресса. Упрощённое понимание степени участия митохондрий в этом явлении обычно сводят к наличию баланса между функциональной активностью АФК-производящих элементов ЭТЦ и многочисленными компонентами антиоксидантной системы митохондрии [1, 91].

Тем не менее, в ходе изучения функции митохондрии был установлен ряд наиболее важных фактов:

- 1) митохондриальные АФК являются не только агентами повреждения митохондриальных мембран, и, как следствие этого, агентами дестабилизации процессов тканевого дыхания, но представляют собой важные элементы, выполняющие сигнальную функцию, позволяющие судить о состоянии и функциональной активности клетки [39];
- 2) митохондрия играет важную роль в апоптозе. Выделение апоптотических факторов от митохондриального межмембранного пространства приводит к организованной смерти клетки [93];
- 3) оксид азота (NO) является одним из важнейших регуляторов митохондриальной функции [39];
- 4) митохондрии представляют собой органеллы клетки, способные делиться, соединяться друг с другом, перемещаются внутри клетки [28]. Сведения об особенностях строения митохондрий сделали в последующем возможным построение и тестирование моделей, обеспечивающих передачу электронов в пределах единого комплекса и его сопряжение с механизмами передачи протонов.
- 5) митохондрия активно управляет внутриклеточным Ca^{2+} как и при физиологических условиях, так и патологических состояниях.

Все перечисленные факты свидетельствуют о многосторонней регуляторной роли митохондрий в работе здоровой и патологически изменённой клетки [39, 41].

Представленные сведения, позволяют обнаружить точки соприкосновения между общепринятым, биоэнергетическим представлением на роль митохондрии в жизнедеятельности клетки, и новейшими теориями. Совершенно по-новому теперь выглядит роль Ca^{2+} , которая ранее рассматривалась только с позиций его участия в тканевом дыхании на правах одного из активаторов процессов окислительного фосфорилирования [33]. В настоящее время трудно отрицать значение Ca^{2+} как центрального эффектора различных физиологических и патологических внутриклеточных процессов [39, 41, 64].

Исходя из вышеизложенного, следует ещё раз подчеркнуть важность тонкого взаимодействия между процессами окисления и фосфорилирования, протекающих в митохондриях клеток с участием сложного комплекса стимуляторов, регуляторов, системы сигнализации структурно-функционального состояния клетки, направленного, в конечном счёте, на организацию важнейшего для жизнедеятельности организма биологического процесса – производства внутриклеточной энергии [5, 6].

Обмен энергии и митохондриальное окисление в семенниках

Семенники являются одним из наиболее активных в метаболическом отношении органом, что обеспечивает высокие показатели репликации их клеток [63]. Энергия репликации в семенниках млекопитающих обеспечивается, главным образом, за счёт глюкозы, причём её большая часть тратится на синтез белка сперматозоида [37, 105]. Высокий уровень метаболизма и катаболизма, включая и энергетический обмен, в мужских половых железах поддерживается за счёт наличия единой сети биохимических реакций, вовлекающей в работу ряд специфических ферментов семенников, которые, в свою очередь, осуществляют контроль над процессами гормонального регулирования и межклеточного взаимодействия [37, 134]. Надлежащее функционирование этой сети чрезвычайно важно для тестикулярной физиологии.

В качестве дополнительного регулятора тестикулярной функции выступает собственно смерть половой клетки. Нарушение этого механизма регуляции также связано с некоторыми видами расстройств мужской репродуктивной системы [101, 162]. Установлено, что клетки семеноносного эпителия отличаются друг от друга чувствительностью к сигналам, которые формирует смерть сперматозоидов, а также к субстратам, необходимым для нормального протекания в них энергетических превращений. Сперматогонии, зрелые сперматозоиды и соматические клетки Сертоли характеризуются высоким уровнем гликолитических реакций. В свою очередь, сперматоциты и сперматиды производят АТФ, преимущественно посредством процессов митохондриального окислительного фосфорилирования. Интересен факт, что типы клетки, использующие ОФ для производства энергии (сперматоциты и сперматиды) являются чувствительными к сигналам, стимулирующим смерть сперматозоидов, таким как гормональная депривация и гипертермия [76, 162].

Митохондриальная продукция АТФ играет важную роль в процессах регулирования апоптоза мужской половой клетки, метаболизма энергии, катаболизма, а также имеет большое значение для физиологии и патологии семенников [101, 162]. Есть мнение, что производство АТФ в значительной степени направлено именно для реализации апоптических явлений в сперматозоидах.

Общеизвестно, что старение всегда сопровождается изменениями в метаболизме энергии. Эти изменения во многом обусловлены молекулярными и функциональными изменениями свойств биологических мембран. В ходе сперматогенеза, также как и в процессе старения наблюдаются изменения соотношения жирных кислот в составе мембран, что способствует изменению белково-липидных взаимодействий, в конечном счёте, приводящих к снижению активности митохондриальных ферментов.

Исходя из данных литературы, можно констатировать, что энергетический обмен в семенниках зависит:

- от особенностей строения сперматозоидов и клеток семенников, выделяемых ими биологически активных веществ, уровня активности соматических органов, таких как миокард, печень, почки, мышцы, содержащих в составе своих клеток большое количество митохондрий [67, 281],
- от морфологических изменений и собственно энергетического метаболизма тестикулярной митохондрии в процессе сперматогенеза [164]. Морфологически выделяют 3 типа митохондрии:
 - а) обычный ортодоксальный тип (*cristae orthodox-type*) в клетках Сертоли, сперматогониях,

прелептотене, лептотене и сперматоцитах; б) промежуточная форма митохондрии в лептотене и зиготене сперматоцитов; в) конденсированная форма митохондрии в пахитене сперматоцитов, сперматидях и сперматозоиде [103];

- от степени зрелости семенников. Зрелые семенники, по сравнению с незрелым, характеризуются довольно низким уровнем потреблением кислорода и различной степенью выраженности аэробного и анаэробного гликолиза [103];
- от степени активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы в семенниках [152];
- от наличия субстратов биологического окисления. Известно, что лактат и пируват являются основными субстратами для энергического метаболизма клеток Сертоли, нарушение функции которых немедленно отражается на снижении темпов формирования мужских половых клеток. Эти субстраты также незаменимы для сперматоцитов и сперматид [37, 107];
- от состояния глюкозо-транспортных систем. Интересно, что согласно современным данным в семенниках определяют значительно более высокое содержание GLUT8 (третий вид переносчика глюкозы в организме млекопитающих), чем в сердце, почках и печени. Установлено, что GLUT8, играющий значительную роль в энергетических превращениях сперматозоидов главным образом, локализуется в семенных канальцах [66].
- от наличия наличие лактатдегидрогеназы С4 (ЛДГ-С4) – изоэнзима ЛДГ. ЛДГ-С4 в семенниках, играет существенную роль в поддержании процессов гликолиза и производстве АТФ в жгутике, что необходимо для сохранения мужской фертильности и обеспечения функции спермы [43]. Установлена корреляция между содержанием в семенниках ЛДГ-С4, количеством подвижных сперматозоидов и уровнем митохондриальной активности сперматоцитов. ЛДГ-С4 присутствует в мужских половых клетках и специфических семенников [43, 65, 159]. Гетеротетрамеры, содержащие ЛДГ-С и ЛДГ-А или ЛДГ-В, не были обнаружены ни в мышечных клетках, ни в клетках семенников человека [110]. Принято считать, что ЛДГ-С4 является единственным активным представителем ЛДГ в сперматозоиде [26];
- от содержания в митохондриях семенников пируватдегидрогеназы (ПДГ). Установлено, что для сперматозоидов, получающих почти всю их энергию из углеводов посредством окисления пирувата, особенно важно наличие ПДГ-2, ПДГ-К3 [154];
- от концентрации высоко специфических глутаматных рецепторов – mGlu в семенниках млекопитающих. Существует гипотеза, что рецепторы mGlu1 регулируют активность клеток Лейдига [27]. В опытах на крысах показано, что рецепторы mGlu5 отвечают за подвижность спермы [80]. В частности, в человеческих семенниках рецепторы mGlu5 присутствуют в большом количестве в семенных канальцах, в то время как mGlu1 были обнаружены в клетках Лейдига в межтрубном пространстве [27];
- от степени насыщенности жирных кислот, содержащихся в мембранах сперматоцитов. Имеются сведения, что фосфолипиды семенников особенно восприимчивы к окислению. Последнее объясняется не только высоким содержанием в них полиненасыщенных жирных кислот, но также наличием в мембранах клеток наряду с неферментативными ферментативных систем способных способствовать процессам переокисления липидов с формированием свободных радикалов [63].

Согласно данным литературы, производство АТФ посредством гликолиза или окислительного фосфорилирования является главным источником энергии для поддержания различных функций и подвижности спермы [105, 145, 148]. Это также способствует увеличению количества подходящих для производства энергии субстратов, но требует значительных затрат кислорода.

Образование в ходе сперматогенеза высокодифференцированных клеток, предопределяет высокий уровень потребления кислорода митохондриями клеток зародышевого эпителия. В свою очередь, митохондриальное потребление кислорода зависит от активности митохондриальной электронной транспортной цепи и АТФ-синтазы, которые образуют систему ОФ. Установлено, что чем выше активность четырех дыхательных комплексов ЭТЦ, тем значительней подвижность спермы. Следует отметить, что помимо эффективного окислительного фосфорилирования для сохранения подвижности спермы также необходимо отсутствие каких-либо повреждений в структуре гена mt ДНК являются [145].

Анализ литературы позволил установить, что активность ЭТЦ митохондрий в семенниках напрямую зависит от следующих факторов:

- 1) от уровня активности кофермента CoQ, и, особенно, CoQ₁₀, которые являются важными компонентами в составе ЭТЦ митохондрий в ткани семенников. Их присутствие коррелирует с

- уровнем подвижности спермы, и оказывает положительное влияние на мужскую фертильность, что делает обоснованным применение диетотерапии бесплодия у мужчин [92, 117];
- 2) от наличия в ЭТЦ митохондрий сперматоцитов двух типов цитохрома, таких как соматический цитохром с (Cyt cS) и специфический цитохром с семенников (Cyt cScT или Cyt cS), участвующих в реакциях апоптоза мужских половых клеток и защищающих сперму от повреждений H₂O₂ [155];
 - 3) в исследованиях *in vitro* установлено, что добавление витаминов А, Е и С в еду и питьевую воду способствует увеличению их содержания в плазме крови, семенниках и сперме, а также повышению уровня тестостерона в плазме с увеличением подвижности спермы и снижением скорости протекания реакций перекисного окисления липидов [24, 46, 115, 136, 143];
 - 4) от содержания в семенниках и лимфатических органах ионов Ca²⁺, способного оказывать активирующее влияние на НАДФН-оксидазу 5 (NOX5). Предполагают, что изменение концентрации Ca²⁺ в сперматоцитах и лимфатических клетках, может существенно отражаться на уровне активности лимфоцитов и спермы [157];
 - 5) от наличия в семенниках специфического митохондриального белка-разобщителя UCP5, принимающего активное участие в гормональном контроле метаболических процессов. Высокие концентрации этого белка помимо семенников обнаружены также в головном мозге, почках, матке, сердце, лёгких, печени, и скелетной мускулатуре [127].

Антиоксидантная система семенников

В соответствии с литературными данными, в ткани семенников присутствует множество антиокислительных систем с ферментативными и неферментативными механизмами действия. Роль этих систем весьма важна в силу современных воззрений на участие окислительного стресса в патогенезе дисфункции семенников [44, 115, 136, 138]. В частности, считается общепризнанной диетотерапия, включающая в себя потребление таких антиокислителей как витамины А, С, Е, *β*-каротин, микропитательных веществ типа фолата и цинка. Подобная диета способствует нормализации состава спермы, обеспечению достаточной подвижности сперматозоидов и в целом репродуктивной функции и фертильности [54, 60]. В ходе клинических испытаний также была установлена роль витамина Е в процессе стероидогенеза в клетках Лейдига. Активное использование факторов антиокислительной защиты позволяет семенникам обеспечивать удвоение функции стероидогенеза в сочетании с увеличением производства спермы [63, 137, 149].

Тестостерон

Тестостерон является главным гормоном семенников. Он представляет собой стероид С19 группы гидроксила С17, синтезируемый холестерином в клетках Лейдига [135].

Секреция тестостерона клеток Лейдига управляется лютеинизирующим гормоном (ЛГ). ЛГ действует через змеевидные рецепторы, повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в этих клетках с повышением активности протеинкиназы. Это, в свою очередь, ведёт к активизации 20,22-десмолазы, катализирующей деградацию боковой цепи холестерина с его переходом в прегненолон. Превращение холестерина в прегненолон является первым и необходимым этапом для синтеза тестостерона. По завершении синтеза тестостерон поступает в систему кровообращения и транспортируется в различных формах к органам и тканям.

Установлено, что 98% тестостерона транспортируется кровью в связанном с белками плазмы виде. Таким образом, только 2% тестостерона перемещается в свободной форме. Свободный тестостерон проникает в клетки через плазматические мембраны пассивно или посредством механизма облегчённой диффузии. Тестостерон способен взаимодействовать исключительно с клетками-мишенями, поскольку он соединяется только со специфическим внутриклеточным рецептором. Затем комплекс рецептор-стероид связывается с ДНК в ядре, облегчая процесс транскрипции различных генов. Цитоплазма некоторых клеток-мишеней содержит фермент 5 α -редуктазу, которая преобразовывает тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ). Именно ДГТ стимулирует клетки Сертоли, простаты, семенных пузырьков и наружных половых органов [135].

Установлено, что тестостерон в цитоплазме некоторых клеток может превращаться в эстроген с помощью фермента ароматазы. Этот фермент имеется в составе нейронов головного мозга, клеток Сертоли неполовозрелых самцов и клеток Лейдига взрослых самцов. Последующий метаболизм тестостерона в большинстве тканей проявляется в его трансформации в 17-кетостероиды, главным образом, в андростерон. В печени эти кетостероиды подвергаются глюкуронизации и

присоединяют сульфаты, что делает их водорастворимыми. В последующем все эти конечные продукты выделяются через почки [148].

Последние сведения о роли митохондрий в синтезе тестостерона показали, что тестостерон и 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) являются для млекопитающих основными мужскими половыми гормонами (андрогены). Тестостерон представляет собой андроген, в специфических тканях трансформирующийся ферментом 5 α -редуктазой в ДГТ. Именно ДГТ вызывает различные ответные реакции этих тканей. Функцию основного производителя тестостерона в семенниках млекопитающих осуществляют Клетки Лейдига. Причём все необходимые для его синтеза белки и ферменты, присутствуют в митохондриях этих клеток.

Для успешного стероидогенеза митохондрия должна активно дышать. В связи с этим, любые изменения в состоянии данной функции митохондрии могут оказать влияние на процесс регуляции биосинтеза стероидов. Во время электронно-транспортных реакций в ЭТЦ могут постоянно образовываться и накапливаться АФК [120]. Чрезмерный синтез АФК может вызвать кумулятивный окислительный стресс, который, как полагают, является одной из главных причин клеточного старения и снижения способности производить тестостерон в клетках Лейдига [122].

Вступив в контакт с мембранными рецепторами клеток Лейдига, ЛГ стимулирует в них синтез тестостерона [146]. В конечном счёте, ЛГ повышает доставку холестерина к внутренней мембране митохондрии, где он метаболизируется цитохромом P450 в прегненолон [83]. Хронические и острые эффекты ЛГ во многом зависят от активности цАМФ-киназы белка сигнального пути [52]. Ключевую роль на этом этапе играет митохондрия, которая способна ограничивать биосинтез стероидных гормонов, препятствуя перемещению холестерина к собственной внутренней мембране, путём вовлечения в процесс особого стероидогенного белка (StAR) [49, 56, 141] и изменения состояния периферических бензодиазепиновых рецепторов [113, 151]. Как установлено, белок StAR содействует передаче холестерина цитохромом P450 из внешней на боковую цепь внутренней митохондриальной мембраны, которая располагается на матричном месте митохондриальной внутренней мембраны, преобразовывая холестерин в прегненолон. В последующем прегненолон выдвигает из митохондрии гладкий эндоплазматический ретикулум, в котором он далее посредством ферментативных реакций преобразуется в тестостерон, катализируемый серией 3-х ферментов: 3 β -гидроксистероида дегидрогеназы (3 β -ГСД), 17 α -гидроксиллазы P450 (P450c17), и 17 β -гидроксистероида дегидрогеназы (17 β -ГСД) [131].

В свою очередь, периферические бензодиазепиновые рецепторы позволяют холестерину проникнуть в митохондрии, а также участвует в регулировании мембранного потенциала митохондрий. Как было показано, изменение редокс-потенциала в клетках Лейдига приводит к конформации бензодиазепиновых рецепторов и снижению их способности принимать участие в транспорте холестерина через клеточные мембраны [165]. С другой стороны, есть сведения, что митохондрия способна регулировать содержание кальция внутри клетки [109, 111]. Блокирование ЭТЦ, о чём упоминалось выше, приводит к повышению содержания Ca^{2+} во многих типах клеток [35, 78], что также отражается на процессах стероидогенеза в клетках Лейдига. Известно, что концентрация внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается параллельно со стимулированием производства тестостерона, а снижения содержания Ca^{2+} , например, посредством хелирования, подавляет стероидогенез. Причём, доказано, что синтез тестостерона зависит именно от содержания Ca^{2+} в клетках Лейдига, а не от активности в них цАМФ [40, 161].

На основании выше изложенного и в соответствии с литературными данными [100] можно, заключить, что для осуществления нормального стероидогенеза в клетках Лейдига митохондрия должна быть поляризованной и сохранять хорошие показатели дыхательной активности. При этом изменения функционального состояния митохондрий могут существенно отражаться на процессе регуляции биосинтеза стероидов.

Влияние ионизирующего излучения на семенники

Воздействия экологической и биологической радиации очень опасны для здоровья человека. В литературе имеются исчерпывающие данные о взаимодействии излучения с биологическим материалом [14, 15, 20].

Согласно мнению Ю.Б. Кудряшова (1987), радиоактивное излучение вызывает в клетках организма следующие изменения: 1) повреждение клеточных мембран продуктами перекисидации липидов; 2) повреждение ДНК ядерного аппарата; 3) образование свободных радикалов (АФК), вызывающих в клетках вторичные повреждения.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что излучение способно вызывать повреждение клеток за счёт 2-х механизмов:

Во-первых, непосредственно путём разрыва межмолекулярных связей клеточных компонентов радиоактивными частицами.

Во-вторых, косвенно через образование свободных радикалов (высоко реактивных атомов или молекул с единственным непарным электроном). Эти радикалы могут инактивировать биохимические процессы в клетках или же взаимодействовать с генетическим материалом. Повреждения, возникшие вследствие воздействия излучения, могут быть полностью восстановлены. В противном случае клетка погибает или начинает размножаться с нарушением процессов дифференцировки [12, 13]. Биологические дефекты могут также инициироваться низкими дозами излучения. При этом в клетках развиваются процессы аналогичные таковым, возникающим в ходе обычного окислительного их повреждения, характерного для любой живой клетки [9, 10, 19, 123].

Данные литературы свидетельствует о том, что проблема изучения воздействия малых доз ионизирующего излучения на мужскую репродуктивную систему является актуальной проблемой из-за опасности не только в отношении фертильности, но и для будущего поколения детей облученных родителей, а также из-за эффектов облучения на гонадотропин гипофиза и надпочечную кору [3, 9, 19, 20, 23].

Изучение нарушений, возникающих в семенниках млекопитающих под действием ионизирующих излучений, занимает одно из важнейших мест в радиобиологии, поскольку сперматогенный эпителий обладает способностью к непрерывному обновлению клеток, обладающих различной чувствительностью к радиации, и является удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, которые могут вызвать бесплодие и передаться следующему поколению [62].

Отмечено, что сексуальная активность животных и людей, приживающихся в загрязненной радиацией зоне, заметно снижается. Были проведены исследования изменений биохимических механизмов развития олигозооспермии у мужчин под действием малых доз длительного радиационного излучения вследствие аварии на ЧАЭС [22]. Из-за распространения угрозы облучения в настоящее время инициированы работы в области радиотерапии [62, 94, 155]. Установлено, что лечение больных раком простаты посредством внешнего радиоактивного облучения, проводимое в малых дозах в условиях незащищенных семенников, приводит к бесплодию и ухудшению гормональной функции [32, 69, 98]. Предполагают, что механизм влияния на мужские зародышевые клетки низкодозового облучения с последующим гоноцитным вырождением, напрямую связан с активацией феномена апоптоза [96, 155, 160].

Общеизвестно, что гонады обладают высокой чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения. Половые железы, наряду с костным мозгом, отнесены к 1-й группе критических органов облучения. Наиболее чувствительными к радиации клетками семенников являются сперматогонии, в то время как наиболее устойчивыми – сперматозоиды [69, 95, 163]. После облучения в умеренных дозах способность мужчин к воспроизведению потомства снижается не сразу, так как сперматозоиды остаются сравнительно подвижными. Если же повреждены все сперматогонии, то вскоре наступает полная стерильность. Установлено, что облучение в дозе 0,1 Гр через 1 год приводит к достоверному снижению количества сперматозоидов.

Важно отметить, что не все клетки семенников одинаково чувствительны к облучению. Особо чувствительными, как установлено, являются клетки Сертоли и Лейдига [53, 73]. Воздействие даже очень малых доз радиации, но на протяжении всей жизни (0,1 Гр) приводит к значительному уменьшению количества клеток Лейдига. Следует иметь в виду, что сперматогонии семенников молодых людей также очень чувствительны к облучению, в результате которого может наступить сперматогониальное истощение и прекращение пролиферации [51]. В.А. Wang и соавт. (2007) отметили, что радиочувствительность зародышевых клеток выше во время эмбрионального возраста, но уменьшается после рождения.

Острое и хроническое облучение приводит к постепенному снижению массы семенников, уменьшению веса придатков, пузырьков, простаты и количества спермы [2, 17, 69, 81, 91]. Возникает дисбаланс в соотношении сперматогенных и половых клеток, изменению в них содержания ДНК, снижению числа зрелых половых клеток в придатках семенников, дискоординации биоэнергетического метаболизма в исследуемых тканях [57]. Выявленные нарушения показателей репродуктивной системы у крыс-самцов в отдаленные сроки после внешнего низкоинтенсивного хронического облучения в дозе 1,0 Гр указывают на серьезность риска радиационного воздействия во время полового созревания [2, 11, 17, 19]. Кроме того,

показано, что облучение семенников мышей, крыс, обезьян и мужчин одинаково сокращает дифференциацию сперматогоний. Доказано, что самым выраженным и опасным эффектом радиации на семенники является элиминация дифференциации сперматогоний, сопровождаемая сокращением сроков развития сперматогенных клеток [58, 104].

Некоторые авторы рассматривают семенники и процесс сперматогенеза как универсальную биологическую тест-систему, позволяющую оценивать воздействие различных видов облучения. В ходе этих опытов отмечено, что показателем выраженности радиационного поражения организма могут служить изменения морфофункционального состояния репродуктивной системы [2, 11, 17].

Подвижность спермы является важным показателем фертильности мужчины [150]. В ходе экспериментов, выполненных на крысах, были получены данные об изменении подвижности сперматозоидов после общего воздействия на животных ионизирующего излучения. Негативное влияние радиации на эпидидимальную сперму возрастало по мере увеличения дозы. Уменьшение концентрации и подвижности спермы было обнаружено в дозах превышающих 0,5 Гр [116].

В облучённых семенниках лимфатическая инфильтрация семеноносных трубочек и интерстициальных тканей наблюдались спустя 5 лет после облучения в дозах от 30 до 50 Гр [163]. К тому же, после облучения в указанных дозах в крови отмечали предельно низкие уровни кортизола, адренкортикотропного гормона и тестостерона. Установлено, что последствия облучения у людей, зависят не только от полученной дозы, но также и времени проведения медицинского осмотра [19, 20, 34].

Некоторые виды нарушений функции семенников после воздействия общего радиоактивного облучения проявляются в изменении кинетики сперматогенеза и увеличении активности сперматогенного эпителия. Экспериментально было подтверждено, что атрофия тестикулярной ткани является результатом первоначального разрушения радиочувствительных сперматогоний [23].

Воздействие облучения на мужскую репродуктивную систему занимает важное место в клинических исследованиях. Так, например, лечение рака щитовидной железы путём применения радиоактивного йода, нередко осложнялось нарушениями половой функции. Однако отмечено, что однократное применение радиоактивного йода крайне редко приводит к повреждению зародышевого эпителия, сводя риск развития бесплодия к минимуму [147]. В свою очередь, результаты лечения пациентов, получавших многократное воздействие при формировании метастатического рака щитовидной железы показали, что в этом случае существует большая вероятность повреждения гонад с нарушением мужской репродуктивной функции [9, 10, 147].

Исходя из представленных сведений можно заключить, что воздействие облучения даже в малых дозах представляет существенную опасность для структуры и функции семенников.

Влияние на семенники малых доз ^{137}Cs

Как известно, излучение бывает 2-х типов: ионизирующее и неионизирующее. Ионизирующее излучение производится радионуклидами, которые представляют собой нестабильные химические элементы. Результатом их нестабильности является испускание электронов из атомов. Неионизирующее излучение не сопровождается структурными изменениями в атомах и проявляется в виде светового, радио- и микроволнового излучения [72].

Исследования влияний на семенники ^{137}Cs после его инкорпорации занимают в радиологии важное место. Результаты исследований показали, что гонады очень чувствительны даже к малым дозам ^{137}Cs . В зависимости от места накопления радионуклида возможно мутагенное повреждение сперматогенных клеток. Также является доказанным влияние такого рода воздействий на надпочечный стероидогенез [126, 140]. А.М. Лягинская с соавт. (1998) и А.И. Лисенко с соавт. (2000) показали, что инкорпорация низких доз ^{137}Cs приводит к максимальному накоплению цезия в тестикулярной ткани [88, 97]. Есть сведения, что низкоинтенсивное γ -излучение испытывает по мере проникновения в ткани относительно большее сопротивление чем высокоинтенсивное, что приводит к увеличению поглощённой дозы [29].

Материалы по изучению воздействия на семенники крыс-самцов при хронической инкорпорации ^{137}Cs в малых дозах свидетельствуют о возникновении морфофункциональных нарушений в семенниках, тестикулярной гормональной модификации и снижении фертильности [8, 140]. Выявленные нарушения изучавшихся показателей репродуктивной системы крыс в отдаленном периоде после внешнего хронического облучения с низкой интенсивностью указывают на повышенную опасность длительного радиационного воздействия на мужскую половую систему.

Влияние на семенниках малых доз γ -излучения

Исследования влияния ионизирующего излучения на мужскую репродуктивную систему ведутся с 1906 г. Однако опыты по изучению эффектов ионизирующего излучения в дозе 8 Гр на окислительное фосфорилирование в митохондриях семенников были поставлены впервые только в 1964 г. на 2-х крысах. Таким образом, всего было изучено 4 семенника [142]. Авторы также изучили изменения в печени и селезёнке.

Полученные результаты, с одной стороны, продемонстрировали способность митохондрий семенников, печени и селезёнки к фосфорилированию на различных этапах после общего облучения животных. С другой стороны, было установлено, что максимальные повреждения возникают на 3-и сутки после облучения. Причём наблюдавшиеся изменения были более выраженными, чем таковые в печени и селезёнке, что свидетельствовало о высокой чувствительности митохондрий семенников в целом, и протекающих в них процессов ОФ к внешнему низкодозовому облучению. Также в литературе имеются сведения об острых эффектах относительно слабого γ -облучения (0,5 и 3,0 Гр) на семенники крыс. Было обнаружено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в семенниках крыс в сочетании и со снижением активности компонентов АОС [50].

Функциональная активность семенников при воздействии низкодозового ионизирующего излучения

Семенники отличаются от других органов рядом свойств, одно из которых заключается в том, что эмбриональная жизнь является критическим шагом в развитии мужской репродуктивной функции. Две главные функции семенников, гаметогенез и стероидогенез, начинают проявлять себя именно в этот период. Формирование семенников у человека констатируют по факту миграции первичных зародышевых клеток из внезародышевых областей к половому гребню на 5-й неделе беременности. В этот период клетки Сертоли дифференцируются и окружают зародышевые клетки, образуя семеноносные канатики между 6-й и 7-й неделями. С этого момента первичные зародышевые клетки называют гоноцитами. Однако сведений об их количестве и митотической активности во время эмбриональной жизни практически не имеется. Важно отметить, что число зародышевых клеток, сформированных во время эмбриональной жизни, является существенным для показателей фертильности взрослого человека [73].

Клетки Лейдига, как установлено, дифференцируются из мезенхимных клеток в промежуточном компартменте. Эти стероидогенные клетки различаются морфологически и становятся различимы на 8-й неделе беременности, тогда как выделение тестостерона обнаруживает себя в культуре клеток органа уже на 6-й неделе [47, 84].

На основании вышеперечисленных фактов можно заключить, что эмбриональный период играет важную роль в цикле развития семенников и формировании их функций. Действие ионизирующего облучения на семенники плода в этот период даже в малых дозах может привести в зрелости к необратимым нарушениям фертильности [73]. Данные о влиянии радиации на мужские эмбриональные зародышевые клетки в течение плодного пролиферативного периода указывают на быструю гибель многочисленных гоноцитов [156]. R. Vergouwen и соавт. (1995) отмечают, что чувствительность зародышевых клеток эмбриональных семенников мышей заметно выше к γ -облучению, чем семенников взрослых особей [55].

В литературе встречаются отдельные сведения о влиянии малых доз радиации на гормональную функцию семенников.

Результаты проведенных исследований подтверждают особое значение эффектов радиации в отношении стероидогенеза в клетках Лейдига, являющихся главным источником тестостерона [19, 20, 161], а также в отношении механизмов взаимодействия ЛГ с рецепторами [140]. В частности, данные наблюдений по итогам проведения лучевой терапии говорят о повышении уровня сывороточного ФСГ, что свидетельствует о формировании у пациентов нарушений половой функции [32, 69].

Результаты исследований гормонального состояния посредством проведения хемилюминесцентных диагностических тестов для определения эндокринного статуса больных после облучения, дают возможность предположить, что радиоактивное облучение в терапевтических (высоких) дозах вызывает перепроизводство эстрогенов, которое подавляет гипоталамическо-гипофизарную ось и тормозит секрецию ЛГ и ФСГ. Дефицит ЛГ и ФСГ в

последующем отрицательно сказывается на продукции семенниками мужских половых гормонов [25, 86].

Малые дозы радиации, напротив, приводят к увеличению концентрации ФСГ в плазме крови [70, 82, 144]. Тем не менее, анализ содержания в крови андроген-связывающего белка (АСБ), связавшего тестостерон, показал снижение концентрации тестостерона даже после облучения организма в малых дозах [19, 20]. Изучение влияния низкодозового излучения позволило отметить, что нормальные и облученные клетки Лейдига в ответ на облучение стимулировались. В свою очередь облучение в высоких дозах сопровождалось ухудшением стероидогенеза в этих клетках, что сопровождалось уменьшением содержания в них цАМФ, стероидогенного энзима, тестостерона и эстрадиола.

Антиоксидантная система семенников при воздействии малых доз ионизирующего излучения

Влияние комбинированного (внутреннего и внешнего) облучения в малых дозах на антиоксидантную систему семенников выявило снижение активности супероксиддисмутазы в семенниках уже через 30 мин после облучения в дозах 0,5 и 3,0 Гр [50, 143]. Также были получены данные о состоянии активности митохондрий семенников через 6,5 месяцев после облучения, которые выявили, снижение уровня витамина Е [9]. Минимальное снижение наблюдалось у животных, облученных в дозе 0,5 Гр. Эти изменения сохранялись в течение 15,5 месяца. Снижение уровня витамина Е в семенниках, предположительно, свидетельствует об ослаблении антиоксидантной активности ткани семенников, что проявляется в активации процессов перекисного окисления липидов [79]. Подобное состояние, нередко возникающее у пациентов после химиотерапии, может провоцировать развитие в ткани семенников окислительного стресса со всеми вытекающими последствиями – снижением гормональной и репродуктивной функции тестикул [24, 36, 133].

Влияние малых доз радиации на морфологию семенников

Анализ литературы показал, что эффекты малых доз внешнего облучения на морфологию ткани семенников изучены в недостаточной мере. Тем не менее, результаты морфометрического анализа семенников позволили оценить изменения, происходящие в семеноносном эпителии зрелых животных в ответ на воздействие малых доз радиации. Было установлено, что эти изменения, как правило, обратимы, а также что низкодозовое облучение не вызывает грубых повреждений клеток с сохранением их способности к восстановлению. Причём установлено, что степень повреждения эпителиальных клеток зависит не только от дозы воздействия, но также и от возраста животных [31, 106].

Структура семенников млекопитающих характеризуется присутствием двух функциональных компонентов – семенных канальцев и промежуточной ткани. Интерстициальная ткань включает свободную соединительную ткань, расположенную между канальцами. Небольшие скопления клеток Лейдига замечены в строме. В мембране расположены семенные канальцы – клетки Сертоли, которые продвигают зародышевые клетки в люмен, а также играют роль путей, через которые питательные вещества транспортируются в сперматогенные клетки. Сперматогонии, являющиеся наиболее удаленными сперматогенными клетками, располагаются в мембране семенных канальцев, являясь наименее дифференцированными из сперматогенных клеток. Эти клетки почти непрерывно находятся в состоянии митоза [31].

В 1978 г. была предложена модель, дающая объяснение появлению исходной половой клетки крысы [106]. Эта модель предполагает существование возобновленной материнской стволовой клетки с очень длинным митотическим циклом (As). В результате деления клетки As делятся четырежды с появлением клеток A1, A2, A3, A4. В итоге, в результате деления клетки A4 образуется сперматогоний В. Эти сперматогонии в дальнейшем подвергаются заключительному митотическому делению и дифференцировке с формированием первичного сперматоцита. Первичные сперматоциты подвергаются первичному мейотическому делению, в процессе которого образуются вторичные сперматоциты. Вторичные сперматоциты подвергаются второму мейотическому разделению, с образованием сперматидов. В конечном счёте, сперматиды дифференцируются в сперматозоиды. Таким образом, для завершения процесса созревания сперматидов требуется 4 цикла продолжительностью около 13 дней [31].

Результаты изучения эффектов ионизирующего излучения на морфологию тестикул выявили, что все стадии сперматогенеза являются чувствительными к малым дозам радиации. Так, под

воздействием ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр наблюдалось аномально низкое число сперматогоний уже через 12 ч. после облучения. В последнее время обнаружено, что разрушение мужских половых клеток посредством воздействия низкодозового облучения связано с активацией апоптоза. Повышение апоптоза, например, отмечали среди сперматогоний типа В и сперматоцитов [67, 155]. Исследования других авторов позволили обнаружить снижение количества семенных канальцев, содержания сперматогоний типа А и В, а также промежуточного вида сперматогоний [121].

Установлено, что сперматогонии А и В относятся к категории высоко чувствительных к радиации клеток, в то время как сперматоциты, сперматиды, и сперматозоиды обладают достаточно выраженной радиорезистентностью [121]. Недифференцированные сперматогонии, также именуемые стволовыми клетками, являются самыми радиочувствительными среди прочих сперматогоний [70, 82, 124]. Доказано, что после воздействия γ -излучения в низких дозах порядка 0,9-3,0 Гр дифференциация сперматогоний прекращается. Истошение сперматогоний в последующем отражается в снижении продукции сперматозоидов [70, 82]. Количественный анализ состояния сперматогенеза крыс через 6,5 мес. после внешнего их облучения в дозе 1 Гр свидетельствовал о снижении индекса сперматогенеза и числа половых клеток. Авторы оценивали состояние сперматогенеза семенников на гистопрепаратах по ряду количественных морфологических критериев – по числу извитых семенных канальцев, не содержащих половых клеток [16].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы говорит о том, что к настоящему моменту нежелательные эффекты внешнего радиационного воздействия на организм в целом и семенники в частности изучены в достаточной мере. Тем не менее, каких-либо убедительных данных о негативных последствиях влияния малых доз радиоактивного излучения на семенники и особенностях течения процессов митохондриального окисления в сперматоцитах после такого воздействия в литературе не обнаруживается. Митохондриальный компартмент клетки, как следует из представленных сведений, обладает чрезвычайно высокой чувствительностью к проникающей радиации. С учётом того, что в семенниках процессы митохондриального окисления идут особенно интенсивно, имеются все основания предполагать возможность повреждения гонад даже в случае воздействия на организм малых доз радиоактивного излучения.

Литература

1. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия. – 2005. – Т.70, №2. – С. 200-214.
2. Верещако Г.Г. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы крыс-самцов после хронического низкоинтенсивного облучения в дозе 1,0 Гр // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №2. – С. 136-140.
3. Гейровский Я. Основы полярографии. – М.: Мир, 1965. – 559 с.
4. Дынник В.В. Иерархия регуляторных механизмов во внутриклеточном обмене // Тез. докл. Всесоюз. симп. «Метаболическая регуляция физиологического состояния», Пущино, 23-25 апр. 1984 г., АН СССР, Науч. центр. биол. исслед., Ин-т биол. физики. – Пущино, 1984. – С. 15-18.
5. Евсеев А.В. Изменение энергетического обмена у животных на фоне введения комплексных соединений цинка (II) и N-ацетилцистеина // Вестн. Смолен. мед. акад. – 2005. – №1. – С. 24-27.
6. Евсеев А.В. Измерение энергетического обмена у мышей на фоне антигипоксанта π Q901 // Сб. тр. XI Междунар. конф. «Новые медицинские технологии и квантовая медицина», Москва, 24-27 янв. 2005 г. – М., 2005. – С. 199-200.
7. Евсеев А.В. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 224 с.
8. Иванова Л.А. Возрастная зависимость адаптивных реакций репродуктивных органов мышевидных грызунов в условиях воздействия ионизирующего излучения различной интенсивности // «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии» 2-я науч. Междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рожд. проф. М.Г. Колпакова, Новосибирск, Академгородок, 15-17 окт. 2002 г.: тез. докл. – Новосибирск, 2002. – С. 147.
9. Коваль А.Н. Состояние энергетического обмена мышечной ткани в условиях инкорпорации радионуклида ^{137}Cs : автореф. дис. ... канд. биол. наук: Нац. акад. наук Беларуси. Ин-т биохимии. – Гродно, 2004. – 24 с.

10. Кондрашова М.Н. Принципиальные преимущества полярографического изучения дыхания перед манометрическим // Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М., 1973. – С. 86-93.
11. Конопля Е.Ф. Состояние репродуктивной системы и печени крыс-самцов и их потомства после фракционированного облучения в малой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т.43, №2. – С. 221-222.
12. Королев Ю.Н. Никулина Л.А., Гениатулина М.С. Лазерное излучение в профилактике пострadiационных нарушений сперматогенеза крыс // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. – Уфа, 2007. – С. 141.
13. Котовский Е.Ф., Шатманов С.Т. К вопросу о влиянии витамина А на семенники // Бюл. эксперим. биол. медицины. – 1985. – Т.99, №5. – С. 626-628.
14. Курило Л.Ф. Анализ влияния общего облучения на сперматогенез и систему кроветворения крыс. Подходы к первичной профилактике радиационного облучения, приводящей к коррекции индуцированных нарушений // Андролог. генитал. хирургия. – 2004. – №1, 2. – С. 64-66.
15. Мамина В.П. Гистологический анализ семенников *Apodemus sylvaticus* и *Clethrionomys rutilus*, живущих в радиоактивных зонах // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т.38, вып.6. – С. 813-818.
16. Мамина В.П. О механизмах действия малых доз ионизирующей радиации на сперматогенный эпителий // Пробл. репродукции. – 2003. – №2. – С. 22-24.
17. Мамина В.П. Оценка цитофизиологического состояния семенников мелких млекопитающих, обитающих в условиях повышенного радиационного фона // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т.45, №1. – С. 91-95.
18. Нефедов И.Ю. Наследственные последствия облучения обоих родителей. Эксперим. исслед. на крысах линии Вистар: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Обнинск, 1998. – 52 с.
19. Николс Д.Д. Биоэнергетика: введ. в хемиосмотич. теорию /Пер. с англ. Б.В. Черняка. – М.: Мир, 1985. – 190 с.
20. Попов Е.Г., Куц Ф.И., Белоусов О.Л. Влияние радиоэкологической обстановки и экспериментального гипертиреоидного состояния на показатели рецепции андрогенов в семенниках и предстательной железе крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №1. – С. 86-91.
21. Рутковская Ж.А. Антиоксидантная система организма и ее коррекция новым комплексом β-каротина и витаминов А, Е, С при действии ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1996. – 21 с.
22. Семёнов Н.В. Патоморфологическая картина семенников мышей при введении некоторых противоопухолевых антибиотиков и её сравнительная оценка // Антибиотики. – 1984. – Т.29, №9. – С. 666-671.
23. Троян Э.И. Воздействие инкорпорированных радионуклидов на становление морфофункциональных свойств семенников потомства белых крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 2000. – 20 с. 57
24. Adam-Vizi V., Sipos I., Tretter L. The production of reactive oxygen species in intact isolated nerve terminals is independent of the mitochondrial membrane potential // Neurochem. Res. – 2003. – V.28, N10. – P. 1575-1581.
25. Agarwal A., Prabakaran S., Allamaneni S.S. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a metaanalysis // Reprod. Biomed. Online. – 2006. – V.12, N5. – P. 630-633.
26. Akama T.O. Germ cell survival through carbohydrate-mediated interaction with Sertoli cells // Science. – 2002. – V.295, N5552. – P. 124-127.
27. Allen J.A. Energized, polarized, and actively respiring mitochondria are required for acute Leydig cell steroidogenesis // Endocrinol. – 2006. – V.147, N8. – P. 3924-3935.
28. Alvarez J.G. Nurture vs Nature: how can andrology lab corner optimize sperm quality // J. of Andrology. – 2003. – V.24, N5. – P. 640-648.
29. Andrew S. Effect of myxothiazol on Leydig cell steroidogenesis: inhibition of luteinizing hormone-mediated testosterone synthesis but stimulation of basal steroidogenesis // Endocrinol. – 2007. – V.148, N6. – P. 2583-2590.
30. Armstrong J.S. A comparison of the NADPH oxidase in human sperm and white blood cells // Intern. J. Andrology. – 2002. – V.25, N4. – P. 223-229.
31. Aydemir B. The Influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men // J. of Andrology. – 2008. – V.29, N1. – P. 41-46.
32. Bakker B. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies // Europ. J. Pediatrics. – 2000. – V.159, N1,2. – P. 31-37.
33. Balaban RS. Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium // J. Molecular and Cell. Cardiol. – 2002. – V.34, N10. – P. 1259-1271.

34. Banfi B. A Ca^{2+} activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V.276, N40. – P. 37594-37601.
35. Bánfi B. Mechanism of Ca^{2+} activation of the NADPH oxidase 5 (NOX5) // *Biol. Chem.* – 2004. – V.279, N18. – P. 18583-18591.
36. Bennetts L.E., Aitken R.J. A comparative study of oxidative DNA damage in mammalian spermatozoa // *Molecular Reprod. Development.* – 2005. – V.71, N1. – P. 77-87.
37. Boussouar F., Benahmed M. Lactate and energy metabolism in male germ cells // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* – 2004. – V.15, N7. – P. 345-350.
38. Brand M.D., Chien L.F., Ainscow E.K. et al. The causes and functions of mitochondrial proton leak // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1994. – V.1187, N2. – P. 132-139.
39. Brookes P., Darley-Usmar V.M. Hypothesis: the mitochondrial NO(*) signaling pathway and the transduction of nitrosative to oxidative cell signals: an alternative function for cytochrome C oxidase // *Free Radical Biol. Med.* – 2002. – V.32, N4. – P. 370-374.
40. Brookes P.S. Calcium, ATP and ROS: a mitochondrial love-hate triangle // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – V.287, N4. – P. 817-833.
41. Brookes P.S. Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species // *Free Radical Biol. Med.* – 2002. – V.33, N6. – P. 755-764.
42. Brown M.T., Johnson P.J., Dyall S.D. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles // *Science.* – 2004. – V.304, N5668. – P. 253-257.
43. Carlos M. Enhanced mitochondrial testicular antioxidant capacity in Goto-Kakizaki diabetic rats: role of coenzyme Q // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – V.281, N3. – P. 1023-1028.
44. Chang S.I. Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* – 2007. – V.218, N2. – P. 196-203.
45. Cheburakov B., Cheburakov S., Belozero N. Morphological changes in testicular tissue in clean-up personnel after the Chernobyl nuclear reactor accident // *Arkh. Patologii.* – 2004. – V.66, N2. – P. 19-21.
46. Chen Y.M., Nagpal L., Lin T. Expression and regulation of glucose transporter 8 in rat Leydig cells // *J. Endocrinol.* – 2003. – V.179, N1. – P. 63-72.
47. Cheng G. Homologs of Gp91phox: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5 // *Gene.* – 2001. – V.269, N10. – P. 131-140.
48. Chitra K.C., Mathur P.P. Vitamin E prevents nonylphenol-induced oxidative stress in testis of rats // *Indian J. of Experimental Biol.* – 2004. – V.42, N2. – P. 220-223.
49. Chomyn A., Attardi G. MtDNA mutations in aging and apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* – 2003. – V.304, N3. – P. 519-529.
50. Cione E., Genchi G. Characterization of rat testes mitochondrial retinoylating system and its partial purification // *J. Bioenerg. Biomembranes.* – 2004. – V.36, N2. – P. 211-217.
51. Delavoie F. In vivo and in vitro peripheral-type benzodiazepine receptor polymerization: functional significance in drug ligand and cholesterol binding // *Biochem.* – 2003. – V.42, N15. – P. 4506-4519.
52. Dickson V.K. On the structure of the stator of the mitochondrial ATP synthase // *EMBO J.* – 2006. – V.25, N12. – P. 2911-2918.
53. Dirk G. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey // *Biol. of Reprod.* – 2002. – V.66, N2. – P. 486-494.
54. Dobrzyńska M.M., Słowikowska M.G., Mikulska U. The change in reproductive ability of male mice exposed to vinblastine and X-rays // *Rocz. Panst. Zakl. Higieny.* – 2004. – V.55, N2. – P. 147-157.
55. Doyle P. Primary infertility in nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study // *Occupational and Environmental Med.* – 2001. – V.58, N8. – P. 535-539.
56. Duan C., Goldberg E. Inhibition of lactate dehydrogenase C4 (LDH-C4) blocks capacitation of mouse sperm in vitro // *Cytogenetic and Genome Research.* – 2003. – V.103, N3,4. – P. 352-359.
57. Dufau M.L. The luteinizing hormone receptor // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – V.60, N1. – P. 461-496.
58. Elawady Mostafa K., Elhoussieny L. Steroid 5 α reductase mRNA type I is differentially regulated by androgens and glucocorticoids in the rat liver // *Endocrine J.* – 2004. – V.51, N1. – P. 37-46.
59. Esfahani A.F. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with ^{131}I // *Hellenic J. of Nuclear Med.* – 2004. – V.7, N1. – P. 52-55.
60. Eskenazi B. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men // *Human Reprod.* – 2005. – V.20, N4. – P. 1006-1012.
61. Finbow M.E., Harrison M.A. The vacuolar H^+ -ATPase: a universal proton pump of eukaryotes // *Biochem. J.* – 1997. – V.324, N3. – P. 697-712.
62. Ford W.C. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? // *Human Reprod. Update.* – 2006. – V.12, N3. – P. 269-274.
63. Francavilla S. Fas and Fas ligand expression in fetal and adult human testis with normal or deranged spermatogenesis // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2000. – V.85, N8. – P. 2692-2700.

64. Gavazza M.B., Catalá A. The effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation of microsomes and mitochondria from rat testis // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2006. – V.74, N4. – P. 247-254.
65. Gawlik V. Targeted disruption of Slc2a8 (GLUT8) reduces motility and mitochondrial potential of spermatozoa // *Molecular Membrane Biol.* – 2008. – V.25, N3. – P. 224-235.
66. Gehlot P., Soyol D., Goyal P.K. Alterations in oxidative stress in testes of swiss albino Mice by aloe vera leaf extract after gamma irradiation // *Pharmacologyonline*. – 2007. – N1. – P. 359-370.
67. Gehlot P., Soyol D., Goyal P.K. Alterations in oxidative stress in testes of swiss albino Mice by aloe vera leaf extract after gamma irradiation // *Pharmacologyonline*. – 2007. – N1. – P. 359-370.
68. Gibbons C. The structure of the central stalk in bovine F (1)-ATPase at 2.4 Å resolution // *Nature Structural Biol.* – 2000. – V.7, N11. – P. 1055-1061.
69. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function // *The Biochem. J.* – 2001. – V.358, N1. – P. 147-155.
70. Grafstro M.G. Rat testis as a radiobiological in vivo model for radionuclides. Radiation protection // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2006. – V.118, N1. – P. 32-42.
71. Gunter T.E. Mitochondrial calcium transport: mechanisms and functions // *Cell Calcium*. – 2000. – V.28, N5,6. – P. 285-296.
72. Habert R., Lejeune H., Saez J.M. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells // *Molec. Cell. Endocrinol.* – 2001. – V.179, N1,2. – P. 47-74.
73. Haider S.G. Cell biology of Leydig cells in the testis // *Intern. Rev. Cytology*. – 2004. – V.233, N4. – P. 181-241.
74. Harper M.E., Brand M.D. The quantitative contributions of mitochondrial proton leak and ATP turnover reactions to the changed respiration rates of hepatocytes from rats of different thyroid status // *J Biol. Chem.* – 1993. – V.268, N20. – P. 14850-14860.
75. Harris R.A. Carbohydrate metabolism I: major metabolic pathways and their control // *Biochemistry With Clinical Correlations* / Ed. T.M. Devlin. – New York, 2002. – P. 597-664. 1
76. Hauet T. Peripheral-type benzodiazepine receptor-mediated action of steroidogenic acute regulatory protein on cholesterol entry into Leydig cell mitochondria // *Molecular Endocrinol.* – 2005. – V.19, N2. – P. 540-554.
77. Holliger C., Wohlfarth G., Diekert G. (1998). Reductive dechlorination in the energy metabolism of anaerobic bacteria // *FEMS. Microbiology Reviews*. – 1998. – V.22, N5. – P. 383
78. Hong R. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on male reproduction in mice // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. – 2003. – V.21, N5. – P. 342-345.
79. Hüttemann M., Jaradat S., Grossman L.I. Cytochrome c oxidase of mammals contains a testes-specific isoform of subunit VIb – the counterpart to testes-specific cytochrome c // *Molecular Reprod. and Development*. – 2003. – V.66, N1. – P. 8-16.
80. Hyer S. Testicular dose and fertility in men following ¹³¹I therapy for thyroid cancer // *Clinic. Endocrinol.* – 2002. – V.56, N6. – P. 755-758.
81. Ishikawa T. Increased testicular 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele // *BJU Intern.* – 2007. – V.100, N4. – P. 863-866.
82. Jahnukainen K. Irradiation causes acute and long-term spermatogonial depletion in cultured and xenotransplanted testicular tissue from juvenile nonhuman primates genes // *Endocrinol.* – 2007. – V.148, N11. – P. 5541-5548.
83. Kamischke A. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*) // *J. of Endocrinology*. – 2003. – V.179, N2. – P. 183-194.
84. Kanatsu-Shinohara M. Functional assessment of self-renewal activity of male germ line stem cells following cytotoxic damage and serial transplantation // *Biol. of Reprod.* – 2003. – V.68, N5. – P. 1801-1807.
85. Kim S.T., Moley K.H. The expression of GLUT8, GLUT9a and GLUT9b in the mouse testis and sperm // *Reprod. Sci.* – 2007. – V.14, N5. – P. 445-455.
86. Koca Y. Antioxidant activity of seminal plasma in fertile and infertile men // *Arch. of Andrology*. – 2003. – V.49, N5. – P. 355-359.
87. Korotchkina L.G., Sidhu S., Patel M.S. Characterization of testis-specific isoenzyme of human pyruvate dehydrogenase // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V.281, N14. – P. 9688-9696.
88. Krawczuk-Rybak M., Solarz E. Male gonadal function before and after chemotherapy in prepubertal boys // *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku: suplement*. – Białystok, 2004. – V.49, suppl.1. – P. 126-128.
89. Kroemer G., Reed J.C. Mitochondrial control of cell death // *Nature Med.* – 2000. – V.6, N5. – P. 513-519. 189
90. Lambrot R. High radiosensitivity of germ cells in human male fetus // *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. – 2007. – V.92, N7. – P. 2632-2639.
91. Lambrot R. Use of organ culture to study the human fetal testis d: effect of retinoic acid // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism*. – 2006. – V.91, N7. – P. 2696-2703.

92. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology // *IUBMB Life*. – 2001. – V.52, N3,5. – P. 159-164.
93. Leonard J.V., Schapira A.H. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects // *Lancet*. – 2000. – V.355, N9200. – P. 389-394.
94. Li-Hua Z. The gene expression of superoxide dismutase and the changes of the ultrastructure of rat testis after exposed to electromagnetics // *Proceedings: Asia-Pacific Conf. on Environmental Electromagnetics: CEEM'2003, Nov. 4-7, 2003, Hangzhou, China / Ed. G. Yougang, Y. Qianli*. – Beijing, 2003. – P. 153-163.
95. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q₁₀: recent developments // *Molecular Biotechnol.* – 2007. – V.37, N1. – P. 31-37.
96. Liu G. Apoptotic cell death induced by low-dose radiation in male germ cells: hormesis and adaptation // *Critical Rev. in Toxicology*. – 2007. – V.37, N7. – P. 587-605.
97. Liu Z. Remarkably high activities of testicular cytochrome c in destroying reactive oxygen species and in triggering apoptosis // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA*. – 2006. – V.103, N24. – P. 8965-8970.
98. Liu X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c // *Cell*. – 1996. – V.86, N1. – P. 147-157.
99. Loeffler M., Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita // *Experimental Cell Res.* – 2000. – V.256, N1. – P. 19-26.
100. Lui G. Effect of low-level radiation on the death of male germ cells // *Radiation Res. Soc.* – 2006. – V.165, N4. – P. 379-389.
101. Lysenko A.I., Kirpatovskii I.D., Pisarenko S.S. Morphological changes in male sexual glands in Kaluga regions contaminated with radionuclides // *Arkh. Patologii.* – 2000. – V.62, N4. – P. 27-31.
102. Makinta M.J., Brinders J.M., Smith K.A. Radiation exposure exerts its adverse effects on sperm maturation through estrogen-induced hypothalamohypophyseal axis inhibition in rats // *African Zoology*. – 2005. – V.40, N2. – P. 243-251.
103. Marin S. Metabolic strategy of boar spermatozoa revealed by a metabolomic characterization // *FEBS Letters*. – 2003. – V.554, N3. – P. 342-346.
104. Martianov I. Late arrest of spermiogenesis and germ cell apoptosis in mice lacking the TBP-like TLF/TRF2 gene // *Molecular Cell*. – 2001. – V.7, N3. – P. 509-515.
105. Matsumoto J. Anaerobic NADH-fumarate reductase system is predominant in the respiratory chain of *echinococcus multilocularis*, providing a novel target for the chemotherapy of alveolar echinococcosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – V.52, N1. – P. 164-170.
106. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse // *Current Biol.* – 2006. – V.16, N14. – P. 551-560.
107. Meistrich M.L. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation // *J. of Andrology*. – 2000. – V.21, N3. – P. 464-469.
108. Miki K. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenases, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA*. – 2004. – V.101, N47. – P. 16501-16506.
109. Montero M. A novel regulatory mechanism of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter revealed by the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB202190 // *FASEB J.* – 2002. – V.16, N14. – P. 1955-1957.
110. Montiel Sosa F. Differences of sperm motility in mitochondrial DNA haplogroup U sublineages // *Gene*. – 2006. – V.368, N1. – P. 21-27.
111. Moreno S.G., Dutrillaux B., Coffigny H. High sensitivity of rat foetal germ cells to low dose-rate irradiation // *Intern. J. of Radiation Biol.* – 2001. – V.77, N4. – P. 529-538.
112. Moreno S.G., Dutrillaux B., Coffigny H. Study of the gonocyte cell cycle in irradiated TP53 knockout mouse foetuses and newborns // *Intern. J. of Radiation Biol.* – 2002. – V.78, N8. – P. 703-709.
113. Morteza K. The morphological changes of adult mouse testes after 60Co γ -radiation // *Iranian Biomed. J.* – 2008. – V.12, N1. – P. 35-42.
114. Mostafa R.M. Sex hormone status in male rats after exposure to 50 hz, 5 mtesla magnetic field // *Arh. of Andrology*. – 2006. – V.52, N5. – P. 363-369.
115. Moundipa P.F. Effects of *Basella alba* and *hibiscus macranthus* extracts on testosterone production of adult rat and bull Leydig cells // *Asian J. of Andrology*. – 2005. – V.7, N4. – P. 411-417.
116. Mukai C., Okuno M. Glycolysis plays a major role for adenosine triphosphate supplementation in mouse sperm flagellar movement // *Biol. of Reprod.* – 2004. – V.71, N12. – P. 540-547.
117. Murugesan P. Effects of vitamins C and E on steroidogenic enzymes mRNA expression in polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposed adult rat Leydig cells // *Toxicol.* – 2007. – V.232, N3. – P. 170-182.
118. Nallella K.P. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele // *Urology*. – 2004. – V.64, N5. – P. 1010-1013.
119. Nelson D.N., Lehninger M.V.C. Principles of Biochemistry. Forth Ed. – W.H. Freeman, 2004. – 1100 p.

120. Nettleton J.S. Uptake, localization, and dosimetry of ^{111}In and ^{201}Tl in human testes // *J. Nuclear Med.* – 2004. – V.45, N1. – P. 138-146.
121. Odet F. Expression of the gene for mouse lactate dehydrogenase C (*Ldhc*) is required for male fertility // *Biol. of Reprod.* – 2008. – V.79, N1. – P. 26-34.
122. O'Reilly C.M. Quantitative analysis of spontaneous mitochondrial depolarizations // *Biophys. J.* – 2003. – V.85, N5. – P. 3350-3357.
123. Pagliarini D.J., Dixon J.E. Mitochondrial modulation: reversible phosphorylation takes center stage // *Trends Biochem. Sci.* – 2006. – V.31, N1. – P. 26-34.
124. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocrine Rev.* – 2004. – V.25, N6. – P. 947-970.
125. Pei-Wen. Differential regulation of testosterone vs. 5α -dihydrotestosterone by selective androgen response elements // *Molecular and Cell. Biochem.* – 2000. – V.206, N1, 2. – P. 169-175.
126. Perl A. Transaldolase is essential for maintenance of the mitochondrial transmembrane potential and fertility of spermatozoa // *Proc. Nat. Acad. Sciences USA.* – 2007. – V.103, N40. – P. 14813-14818.
127. Piroth M.D. Male gonadal dose in adjuvant 3-d-pelvic irradiation after anterior resection of rectal cancer. Influence to fertility // *Strahlenther Onkology.* – 2003. – V.179, N11. – P. 754-759.
128. Porter R.K., Brand M.D. Body mass dependence of H^+ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate // *Nature.* – 1993. – V.362, N6421. – P. 628-630.
129. Porter R., Brand M.D. Mitochondrial proton conductance and H^+/O_2 ratio are independent of electron transport rate in isolated hepatocytes // *Biochem. J.* – 1995. – V.310, N2. – P. 379-382.
130. Rich P.R. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. – *Biochem. Society Transactions.* – 2003. – V.31, N6. – P. 1095-1105.
131. Robertson J.D. Outer mitochondrial membrane permeabilization: an open-and-shut case // *Cell death and differentiation.* – 2003. – V.10, N5. – P. 485-487.
132. Rubinstein J.L., Walker J.E., Henderson R. Structure of the mitochondrial ATP synthase by electron cryomicroscopy // *EMBO J.* – 2003. – V.22, N23. – P. 6182-6192.
133. Ruiz-Pesini E. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility // *Amer. J. of Human Genetics.* – 2000. – V.67, N3. – P. 682-696.
134. Sabeur K., Ball B.A. Characterization of NADPH oxidase 5 in equine testis and spermatozoa // *Reproduction.* – 2007. – V.134, N2. – P. 263-270. 266
135. Sallèse M. The G-protein coupled receptor kinase GRK4 regulates metabotropic glutamate receptor signaling in cerebellar purkinje cells // *FASEB J.* – 2000. – V.14, N15. – P. 2569-2580.
136. Sazanov L.A., Hinchliffe P. Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *thermus thermophilus* // *Science.* – 2006. – V.311, N5766. – P. 1430-1436.
137. Schon E.A. Mitochondrial genetics and disease // *Trends in Biochem. Sci.* – 2000. – V.25, N11. – P. 555-560.
138. Schultz N.A., Hamra F.K., Garbers D.L. Multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers a myriad of contraceptive targets // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA.* – 2003. – V.100, N21. – P. 12201-12206.
139. Selak M.A. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase // *Cancer Cell.* – 2005. – V.7, N1. – P. 77-85.
140. Shetty G. Inhibition of recovery of spermatogenesis in irradiated rats by different androgens // *Endocrinol.* – 2002. – V.143, N9. – P. 3385-3396.
141. Shima J.E. The murine testicular transcriptome: characterizing gene expression in the testis during the progression of spermatogenesis // *Biol. of Reprod.* – 2004. – V.71, N1. – P. 319-330.
142. Shrilatha B., Muralidhara N. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences // *Reprod. Toxicol.* – 2007. – V.23, N4. – P. 578-587.
143. Souidi M.E. Chronic contamination with $^{137}\text{Cesium}$ in rat: effect on liver cholesterol metabolism // *Intern. J. Toxicol.* – 2005. – V.25, N6. – P. 493-497.
144. Stocco D.M. Starting to understand cholesterol transfer // *Nature Structural Biol.* – 2000. – V.7, N6. – P. 445-457.
145. Storto M. Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis // *The J. of Endocrinology.* – 2001. – V.170, N1. – P. 71-78.
146. Stuart R. Insertion of proteins into the inner membrane of mitochondria: the role of the oxal complex // *Biochim. Biophys. Act.* – 2002. – V.1592, N1. – P.79-87.
147. Sugden M.C., Holness M.J. Therapeutic potential of the mammalian pyruvate dehydrogenase kinases in the prevention of hyperglycaemia // *Current Drug Targets. Immune, Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2002. – V.2, N2. – P. 151-165.
148. Sultana T. Molecular identity, expression and functional analysis of interleukin-1-alpha and its isoforms in rat testis // *Asian J. of Andrology.* – 2004. – V.6, N2. – P. 149-153.

149. Sun Z.M. Ultrastructure and function of mitochondria in idiopathic asthenospermia: study of 151 cases // *Zonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2007. – V.87, N18. – P. 1263-1265.
150. Syed G.H. Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria // *Endocrinol.* – 2007. – V.148, N6. – P. 2581-2582.
151. Terry T. Oxidative Stress: a common factor in testicular dysfunction // *J. of Andrology.* – 2008. – V.29, N5. – P. 488-498.
152. Thomas E. Analyses of stage-specific multiple forms of lactate dehydrogenase and of cytochrome c during spermatogenesis in the mouse // *Differentiation.* – 2006. – V 9, N1, 3. – P. 37-41.
153. Tielens A.G.M., Rotte C., van Hellemond J.J., Martin W. Mitochondria as we don't know them // *Trends in Biochem. Sci.* – 2002. – V.27, N11. – P. 564-572.
154. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective human reproduction // *Human Reprod. Update.* – 2008. – V.14, N3. – P. 243-258.
155. Ueda S. Redox control of cell death // *Antioxidants and Redox Signaling.* – 2002. – V.4, N3. – P. 405-414. 256
156. Van Gorp M. Mitochondrial intermembrane proteins in cell death // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* – 2003. – V.304, N3. – P. 487-497.
157. Vazquez-Memije M. Respiratory chain complexes and membrane fatty acids composition in rat testis mitochondria throughout development and ageing // *Experimental Gerontol.* – 2005. – V.40, N6. – P. 482-490.
158. Venkatesh S. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility // *The Indian J. of Med. Res.* – 2009. – V.129, N2. – P. 127-137.
159. Wang H.Y., Jackson S.N., Woods A.S. Direct MALDI-MS analysis of cardiolipin from rat organs sections // *J. of the Amer. Soc. For Mass Spectrometry.* – 2007. – V.18, N3 – P. 567-577.
160. Wanga B. Effects of prenatal irradiation with accelerated heavy-ion beams on postnatal development in rats: III. Testicular development and breeding activity // *Advances in Space Research.* – 2007. – V.40, N4. – P. 550-562.
161. West L.A. Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane // *Endocrinol.* – 2001. – V.142, N1. – P. 502-505.
162. Wiwanitkit V. Oxidation flux change on spermatozoa membrane in important pathologic conditions leading to male infertility // *Andrologia.* – 2008. – V.40, N3. – P. 192-194.
163. Xing Xian Y. Characterization of novel Ucp5/Bmcp1 isoforms and differential regulation of Ucp4 and Ucp5 expression through dietary or temperature manipulation // *FASEB J.* – 2000. – V.14, N11. – P. 1611-1618. 100
164. Zhang H. Alleviation of pre-exposure of mouse brain with low-dose $^{12}\text{C}6+$ ion or ^{60}Co gamma-ray on male reproductive endocrine damages induced by subsequent high-dose irradiation // *Intern. J. Andrology.* – 2006. – V.29, N6. – P. 592-596.
165. Zhang H. Induction of cytogenetic adaptive response in spermatogonia and spermatocytes by pre-exposure of mouse testis to low-dose $^{12}\text{C}6+$ ions // *Mutation Res.* – 2008. – V.653, N1, 2. – P. 109-112.

Информация об авторах

Аль Меселмани Моханад Али – соискатель кафедры биохимии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Республика Беларусь. E-mail: drmohanad@hotmail.com

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Абазид Хусаам Ахмад – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и микробиологии фармацевтического факультета университета Аль-Баас (Сирийская арабская республика). E-mail: pharmacy04@hotmail.com

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 616.12:615.825.11.3

ПРОБЛЕМА ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Филичкин Д.Е., Никитин Г.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Резюме: В обзоре представлена информация, посвященная оценке эффективности физической реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: реабилитация, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность

THE PROBLEM OF PHYSICAL REHABILITATION PATIENTS WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN RUSSIAN FEDERATION

Filichkin D.E., Nikitin G.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The review provides information on evaluation performance of drug-free rehabilitation of patients with diseases of the cardiovascular system.

Key words: rehabilitation, ischemic heart disease, chronic heart failure

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из лидирующих причин смертности во всем мире. В настоящее время в странах Евросоюза сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной каждого второго летального исхода среди взрослого населения (более 1,9 млн. смертей в год). По данным экспертов ВОЗ, ССЗ в 2010 г. занимали первое место в структуре смертности в большинстве экономически развитых стран мира – от этой патологии умерли около 18,5 млн. человек, по их же прогнозам в 2015 г. эта цифра достигнет 20 млн. [20]. В странах Северной Америки на 1 млн. населения приходится 30-40 тыс. больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Среди населения Европейского Союза смертность от ИБС составляет 744 тыс. случаев в год, в структуре общей смертности ИБС является причиной летального исхода у 17% мужчин и у 16% женщин. ИБС – один из основных факторов риска внезапной сердечной смерти, и на ее долю приходится 2/3 случаев внезапной смерти при ССЗ. ИБС чаще болеют мужчины в возрасте 40-65 лет [13, 14, 22, 25, 26].

Данная тенденция имеет место и в Российской Федерации – почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, каждый день в стране 130 человек умирают по причине ССЗ [11, 19]. Доказано, что в наши дни именно ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее является самой частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН), составляя до 60% всех случаев декомпенсации [12].

В 60-80-е гг. прошлого века ученые США первыми установили причины эпидемического роста заболеваемости ИБС и обосновали методы ее снижения. Последние сводились к внедрению в стране программ первичной и вторичной профилактики, интенсивному внедрению высокотехнологичных методов хирургического лечения ИБС, целенаправленной разработке новых высокоэффективных лекарств антиатеросклеротической направленности (статины). В результате этой работы смертность от ИБС за период с 1965-1969 по 1995-1998 гг. сократилась с 330,5 до 121,2 на 100 тыс. мужчин (разница – 63,3%) и с 166,0 до 67,1 на 100 тыс. женщин (разница – 59,6%) [29]. Также в США организована система проведения реабилитационных мероприятий. Например, в штатах Северная Каролина и Западная Вирджиния в радиусе 30 миль (~50 км) расположены 75 кардиологических центров реабилитации [37].

В России также бурно развивалось реабилитационное направление медицины, в 70-е и 80-е гг. был выпущен ряд основополагающих работ, посвященных этому направлению, но в 90-е гг. прошлого столетия все это приостановилось. Однако в последние годы вновь стали появляться работы, посвященные немедикаментозной реабилитации кардиологических больных, в первую очередь страдающих ХСН и лиц, перенесших инфаркт миокарда.

Д.М. Аронов указал, что реабилитационные мероприятия на поддерживающем (поликлиническом) этапе состоят из [2]:

- обучения больных в «Школах для больных ИБС и их родственников»;
- программы контролируемых физических тренировок, а в дальнейшем самостоятельных домашних тренировок;
- программы психологической помощи и коррекции психологических расстройств;
- модификации факторов риска;
- трудовой экспертизы и рационального трудоустройства;
- социальной консультации и при необходимости социальной помощи.

Также Д.М. Аронов рекомендовал начинать тренировки на велотренажере с уровня нагрузки, который примерно на 12-15 Вт меньше половины достигнутой мощности при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ-проба). В конце начального периода пульс должен быть равен сумме пульса перед началом тренировки и половине прироста пульса во время ВЭМ-пробы. В основной фазе интенсивность возрастает до 60%, частота сердечных сокращений поддерживается на уровне +50-60% прироста при ВЭМ-пробе [3].

При занятиях тренировочной ходьбой темп ходьбы рассчитывается по формуле [3]:

$$X = 0,042M \pm 0,15ЧСС + 65,5$$

где М – пороговая мощность нагрузки при ВЭМ-пробе, ЧСС – частота сердечных сокращений на высоте нагрузки при ВЭМ-пробе.

Одним из ведущих факторов для лиц старшего возраста является сила мышц нижних конечностей, поэтому целесообразно проведение воздействий, направленных на повышение функционального состояния этих мышц [36]. Одним из таких методов в последнее время стала электрическая стимуляция скелетных мышц, которую используют в европейских странах преимущественно у пациентов с ХСН [17, 39].

Было показано, что слабость, быстрая утомляемость, свойственные больным с ХСН, быстро нарастающие при физических нагрузках, прямо коррелируют со степенью функциональной недостаточности мускулатуры. N. Buller и соавт. (1991) продемонстрировали, что максимальное усилие поперечно-полосатой мышцы у больного ХСН III-IV функционального класса в 2,8 раза меньше, чем у здорового человека. В основе физической слабости пациентов с ХСН лежат гистохимические, метаболические и сосудистые нарушения в скелетной мускулатуре [24, 30, 32, 33, 40]. Причем, как продемонстрировали работы, выполненные J. Wilson и соавт. (1985), причиной низкой толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ХСН являются тотальные изменения в скелетной мускулатуре. Доказано, что у пациентов с СН в дыхательной мускулатуре во время физических нагрузок происходит деоксигенация, которая может являться причиной одышки [31, 34]. Эти данные позволили высказать предположение о необходимости специальной тренировки дыхательной мускулатуры у больных с ХСН. Поэтому в реабилитацию больных ХСН III-IV функционального класса включаются упражнения, тренирующие мышцы вдоха и выдоха: надувание воздушного шарика, резиновой трубки, возможно использование специальных спирометров. Регулярные упражнения с затрудненным выдохом вызывают благоприятные системные изменения в организме. В результате замедляется прогрессирование ХСН, улучшается качество жизни.

В 90-е годы прошлого века на Западе проводился ряд исследований, посвященных проблеме использования физических тренировок у больных с ХСН. Анализ закончившихся к 1998 г. рандомизированных контролируемых исследований, включивших 134 пациента с ХСН II и III функциональный класс и фракция выброса левого желудочка менее 45% (средняя фракция выброса – 25%), подтвердил положительное влияние физической реабилитации больных с ХСН и ее безопасность [26]. Данные об отсутствии каких-либо осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне 9-месячных тренировок и о благоприятном воздействии длительных физических тренировок на прогноз больных с ХСН были подтверждены результатами специального мета-анализа ExTraMATCH и EXERT [34, 37], в ходе которых было показано, что физические тренировки способствуют выживаемости пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, удлиняют время стабильного течения ХСН.

В 2011 г. были опубликованы результаты работы по изучению влияния физических тренировок на больных с III-IV функциональный класс ХСН [4]. Исследуемые пациенты были поделены на 2 группы. Пациенты первой группы получали стандартное лечение и выполняли дыхательные упражнения для тренировки дыхательных мышц. Пациенты второй группы получали только медикаментозное лечение. Включение тренировок дыхательной мускулатуры в программу

реабилитации больных ХСН позволило стабилизировать среднее давление в легочной артерии. Улучшились показатели 6-мин. теста. За время наблюдения в 1-й группе зарегистрировано 19 (63%) госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, во 2-й группе – 24 (82,7%). Летальных исходов было 4 (13%) и 6 (20,7%), соответственно. Не было ни одного случая осложнений во время проведения дыхательных упражнений.

Также оценивалось влияние физической реабилитации на качество жизни и прогноз больных с ХСН и мерцательной аритмией [6]. Исследуемые больные были поделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=46) на фоне медикаментозного лечения регулярно выполняли физические тренировки. Пациенты контрольной группы (n=32) получали медикаментозную терапию и не выполняли физических упражнений сверх бытовой активности. В результате тренировок в группе больных, выполнявших физические тренировки на фоне медикаментозной терапии, отмечалось улучшение качества жизни и прирост дистанции теста шестиминутной ходьбы.

Большая работа по изучению влияния физических тренировок на состояние миокарда у больных с ХСН была выполнена И.В. Осиповой и соавт. (2005). Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы. Стандартную терапию принимали 70 пациентов контрольной группы, в основной группе 70 больным дополнительно назначалась физическая реабилитация. Основу тренировочной программы составили специально подобранные физические упражнения по методике Д.М. Аронова (число упражнений, темп их выполнения и интервалы отдыха регулировались самими больными). Также применялись велотренировки, основанные на произвольном выборе больным всех параметров нагрузки – мощности, скорости, продолжительности и интервалов отдыха. У больных с ХСН II-IV функционального класса в процессе длительных физических тренировок (до года) по методике свободного выбора нагрузки наступает улучшение структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка к 6-му месяцу и продолжается до года наблюдения. У пациентов с ХСН IV функционального класса физические тренировки замедляют процесс ремоделирования левого желудочка.

Изучено влияние велотренировок на состояние артерий больных пожилого возраста с артериальной гипертонией [8]. У всех отмечалась ХСН. Обследовано 112 больных АГ II и III стадии в возрасте от 60 до 89 лет. Больные рандомизированы на две группы: основную – 72 больных, получавших велотренировки в режиме свободного выбора нагрузки в сочетании с медикаментозной терапией и группу сравнения – 40 больных. На фоне лечения больных с использованием велотренировок уменьшилась толщина интимы медиа во всех артериях. Включение велотренировок в комплексную терапию больных артериальной гипертонией пожилого возраста улучшало скоростные показатели кровотока: наибольшее увеличение скорости кровотока наблюдалось в общих сонных и плечевых артериях. Аналогичные данные продемонстрировали Е.Н. Воробьева и соавт. (2005). Они показали, что применение велотренировок по методу свободного выбора нагрузок в сочетании с диетой (ограничение соли до 6 г в сутки и общая калорийность пищи до 2000 ккал) в комплексном лечении больных ИБС приводит к эффективному снижению атерогенных фракций липопротеинов, индекса атерогенности и повышению антиатерогенных фракций липопротеинов. Положительную динамику липидного спектра на фоне физических тренировок показали Д.М. Аронов и соавт. (2010). Отмечалась положительная динамика липидного профиля: снизился уровень общего холестерина крови на 3,6% ($p<0,05$) и повысился уровень липопротеидов высокой плотности – на 12,3% ($p<0,001$), уменьшился индекс атерогенности на 8,5% ($p<0,01$). Кроме того, показано увеличение показателей физической работоспособности по результатам велоэргометрии: продолжительность нагрузки возросла на 31,7%, объем совершенной работы – на 74,3%. Улучшились структурно-функциональные показатели сердца: ударный объем левого желудочка увеличился на 4,5%, фракция выброса – на 7,2%, уменьшились диастолический (-2,3%) и систолический объемы левого желудочка (-8,1%). При сравнении основной группы, в которой проводились физические тренировки, и контрольной группы выявлено, что общее число кардиоваскулярных событий составило 26 случаев (14,8%) в основной группе против 47 (27%) в контрольной группе ($p<0,01$); число сердечно-сосудистых катастроф – 5 (3%) против 15 (8,7%) ($p<0,05$); число дней нетрудоспособности в связи с обострением ИБС в пересчете на одного человека в год – 2,4 против 4,2 [1].

Играет роль и выбор характера физических тренировок. Н.И. Тарасов и соавт. (2008) выполнили работу по сравнению эффективности интервальных и постоянных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда, в которой проанализированы влияние и безопасность длительных (12 мес.), интервальных и постоянных контролируемых велотренировок с использованием $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на регресс сердечной недостаточности и внутрисердечной гемодинамики у больных инфарктом миокарда. Интервальные физические тренировки продолжались по 16 мин. и были разделены на рабочие

фазы по 30 с и активные восстановительные фазы по 60 с. Интенсивность рабочих фаз при интервальных физических тренировках составила 50% от пиковой силовой нагрузки, достигнутой в течение быстрого нагрузочного теста. В зависимости от проведения физических тренировок, все пациенты были разделены на две группы. Первую группу (n=47) составили пациенты, которым были проведены интервальные физические тренировки на велоэргометре. Во вторую группу (n=59) вошли пациенты с постоянными физическими тренировками. Интервальные физические тренировки уменьшили частоту стенокардии на 83,8%, потребность в нитроглицерине на 75%. Систолическое АД снизилось с $140 \pm 4,0$ мм рт. ст. до $110 \pm 3,5$ мм рт. ст., диастолическое – с $89,0 \pm 1,7$ мм рт. ст. до $71,0 \pm 2,0$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений уменьшилась на 15,3%. Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики под влиянием 12-мес. реабилитации проявилась увеличением фракции выброса на 24,4% и снижением конечного систолического объема левого желудочка на 15,4%, в то время как конечный диастолический объем снизился только на 9,8%; конечный диастолический размер снизился на 24,2%; индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился на 13,2%. Функциональный класс ХСН регрессировал на 34,8%. У больных группы с постоянными физическими тренировками частота и тяжесть стенокардии в неделю уменьшились на 75,3%, потребность в нитроглицерине снизилась на 62%. Систолическое АД снизилось на 17,9%, а диастолическое АД также снизилось на 17,5%. Частота сердечных сокращений снизилась на 10,1%. Фракция выброса левого желудочка возросла на 21,1%; конечный систолический объем левого желудочка снизился на 14,7%, в то время как конечный диастолический объем снизился – на 7,7%; конечный диастолический размер снизился на 20,6%, а индекс массы миокарда левого желудочка имел тенденцию к снижению на 10,2%. Этому соответствовал достоверный регресс тяжести функционального класса ХСН на 26,1% [18].

Физическая толерантность, по данным теста 6-мин. ходьбы, у больных 1-й группы имела тенденцию к возрастанию на 15,2%. По данным пороговой велоэргометрии, общая продолжительность физической нагрузки, пороговая ее мощность и общая работа под влиянием интервальных физических тренировок в целом по группе достоверно возросли в пределах 67,0, 52,2 и 62,0%, соответственно. У больных 2-й группы физическая толерантность выросла на 14,8%. По данным пороговой велоэргометрии общая продолжительность физической нагрузки, пороговая ее мощность и общая работа под влиянием постоянных физических тренировок в целом по группе достоверно возросли в пределах 63,8, 48,8 и 61,5%, соответственно.

Описанные результаты исследования доказывают стабильность фракции выброса левого желудочка и безопасность интервальных физических тренировок в отношении нагрузки на сердце. При интервальных физических тренировках фракция выброса левого желудочка у больных с ХСН оставалась такой же стабильной, как и при постоянных нагрузках, что подтверждается отсутствием осложнений за время наблюдаемого периода.

Оценивалась вариабельность сердечного ритма у больных ИБС в процессе реабилитации физическими тренировками [10]. В исследование было включено 120 больных, перенесших острые коронарные события. Оценка вегетативного статуса осуществлялась по анализу вариабельности ритма сердца. У больных основной группы, перенесших острые коронарные события, которые кроме стандартной медикаментозной терапии использовали программу физических тренировок, наблюдалось постепенное увеличение длительности RR-интервалов и к 12 месяцу исследования он равнялся в среднем $951,64 \pm 24,7$ мс ($p < 0,05$) по сравнению с началом исследования $739,45 \pm 33,41$ мс. В контрольной же группе, наоборот, через 12 мес. лечения средняя длительность RR уменьшилась и составила $683,9 \pm 24,8$ мс против $815,11 \pm 32,06$ мс в начале исследования. На фоне физических тренировок в основной группе отмечалось снижение вегетативного показателя ритма, что также указывает на снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и смещение вегетативного баланса в сторону парасимпатического, а в контрольной группе, наоборот, к 6 месяцам отмечалось увеличение вегетативного показателя ритма. Аналогичная закономерность изменений выявлена и для других временных показателей вариабельности сердечного ритма. Таким образом, использование программы домашних физических тренировок у больных ИБС приводит к снижению активности симпатического отдела ВНС и централизации управления сердечным ритмом.

Е.В. Шиховой (2011) проведено исследование с целью клинико-экономического анализа использования длительных физических тренировок. В исследование включено 115 больных, из них мужчин 77,4%, средний возраст составил $58,1 \pm 3,8$ года, перенесших инфаркт миокарда – 67%, аорто-коронарное шунтирование – 33% пациентов. Срок наблюдения – 2 года. Больные рандомизированы на группу наблюдения (n=59) и группу сравнения (n=56). Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию. В группе наблюдения дополнительно проводились физические тренировки умеренной интенсивности в амбулаторных условиях.

В группе больных, занимавшихся физическими тренировками, за 2 года возросли мощность выполняемой нагрузки по ВЭМ-пробе с $82,8 \pm 19,9$ до $145,5 \pm 5,0$ Вт и величина двойного произведения с $174,3 \pm 37,6$ до $200,5 \pm 55,2$. В группе сравнения динамики по толерантности к физической нагрузке не отмечено. На фоне применения физических тренировок отмечено улучшение качества жизни. Выживаемость у них была достоверно выше – 97,5%, в группе сравнения – 85,2% ($p < 0,01$). В группе наблюдения прямые затраты на амбулаторное лечение были ниже на 15,6%, снижение расходов на дополнительные осмотры участковым терапевтом на 13,7%, вызовы бригад скорой медицинской помощи на 24,8%, снижение количества дополнительных исследований и консультаций – на 2,8%, госпитализации – на 6,1%. Экономические затраты на одного пациента за 2 года в группе наблюдения были ниже, чем в группе сравнения, на 24,9%. При оценке показателя «затраты-эффективность» отмечено, что в группе наблюдения он был ниже, чем в группе сравнения, на 49%. Показатель «затраты-полезность» оказался ниже в группе наблюдения на 55,1%. Таким образом, на фоне использования длительных физических тренировок происходит снижение затрат учреждений здравоохранения, государства и пациента на лечение и реабилитацию при высокой клинической эффективности данной методики.

Эффективность физических тренировок зависит от их методики. Так, физические тренировки с использованием ходьбы с утяжелением были сопоставимы по затратам с тренировочной ходьбой и дали наименьший показатель коэффициента «затраты-интенсивность» [9].

В настоящее время широко применяются компьютеризированные системы тренажеров, соединенных в единую сеть и позволяющих автономно следить за ЭКГ, частотой сердечных сокращений и другими показателями во время тренировки. При этом надежность и оперативные возможности наблюдения за каждым больным неизмеримо возрастают. Такие реабилитационные программы очень широко используются центрами реабилитации во всех странах Западной Европы, в Израиле, Японии, Австралии [2]. Но, по данным литературы, можно сделать вывод о том, что у лиц пожилого возраста более подходят дозированная ходьба, интервальные аэробные тренировки [16], чем нагрузки на тренажерах с постоянной интенсивностью [28]. Кроме того, в настоящее время имеет место тенденция самостоятельного выбора больным темпа физических нагрузок [5, 8, 15].

Заключение

Таким образом, приведенные результаты исследований говорят об эффективности проведения физической реабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе и о ее безопасности [18, 35, 38]. Лучше это достигается путем повсеместного создания реабилитационных центров и отделений. Совместная тактика ведения пациента кардиологом, реабилитологом и поликлиническими врачами обеспечивает преемственность на различных этапах реабилитации, своевременную коррекцию медикаментозного лечения и отбора пациентов для осуществления инвазивных исследований и лечения ИБС. Например, в Северо-Восточном округе Москвы имеется опыт создания подобных отделений, где работа с пациентами ведется по индивидуальной программе, а курс реабилитационных мероприятий составляет 2 мес. [34]. Кроме того, создание отделений медико-социальной реабилитации в амбулаторно-поликлинических условиях позволит более рационально использовать государственные средства, направляемые на социальную защиту инвалидов.

Литература

1. Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Эффективность физических тренировок средней интенсивности у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов (по материалам российского кооперативного исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов») // Реабилитация. помощь. – 2010. – №2. – С. 4-10.
2. Аронов Д. М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца // Кардиосоматика. – 2010. – Т.1, №1. – С. 11-17.
3. Аронов Д. М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на диспансерно-поликлиническом этапе // Кардиология. – 2006. – №2. – С. 86-99.
4. Арутюнов Г.П., Рылова Н.В., Колесникова Е.А., Рылова А.К. Тренировки дыхательной мускулатуры в программе реабилитации больных с ХСН III-IV ФК и легочной гипертензией // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Мат. IX рос. конф. с международным участием. – Москва, 2011. – С. 8.

5. Воробьева Е.Н., Осипова И.В., Ермакова Т.И. и др. Влияние велотренировок на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2005. – №4 (прилож. 4). – С. 70-71.
6. Галкина Ю.Е., Осипова И.В., Тимофеев А.В., Видергольд Я.В. Влияние физической реабилитации на качество жизни пациентов с мерцательной аритмией и ХСН // Серд. недостаточность. – 2008. – Т.9, №6. – С. 285-288.
7. Корженков Н.П., Кузичкина С.Ф., Щербакова Н.А. и др. Оптимизация реабилитации при ишемической болезни сердца на поликлиническом этапе // Тер. архив. – 2012. – №1. – С. 18-22.
8. Ломакина Н.А., Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б. Влияние велотренировок со свободным выбором нагрузки на морфофункциональное состояние магистральных артерий больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Мат. IX рос. конф. с междунар. участием. – Москва, 2011. – С. 76.
9. Лямина Н.П., Разборова И.Б. Клинико-экономическая эффективность методов физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств // Кардиосоматика. – 2012. – Т.3, №2. – С. 11-14.
10. Магомедов М.А., Спицин А.П. Вариабельность сердечного ритма, клинические и психофизиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца в процессе реабилитации физическими тренировками // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Мат. IX рос. конф. с междунар. участием. – Москва, 2011. – С. 76-77.
11. Маколкин В.И. Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 92-96.
12. Маколкин В. И., Зябрев Ф. Н. Применение бета-блокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол // Лечащ. врач. Кардиология. – 2012. – №2. – С. 12-14.
13. Маколкин В. И., Зябрев Ф. Н. Значение частоты сердечных сокращений в практике врача // Рус. мед. журнал. – 2008. – №4. – С. 1-28.
14. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскул. терап. профилактика. – 2004. – Т.3, №3(1). – С. 10-14.
15. Осипова И. В., Сазанова И. Ю., Березенко Е. А., Ефремушкина С. А. Влияние физических тренировок на структурно-геометрические и функциональные показатели ЛЖ пожилых больных с ХСН II–IV ФК (годовое исследование) // Сердечн. недостаточность. – 2005. – Т.6, №5. – С. 191-195.
16. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Свет А.В. и др. Интервальные тренировки у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2008. – Т.48, №7. – С. 65-71.
17. Сумин А.Н. Физические тренировки с использованием электростимуляции скелетных мышц в кардиологии // Кардиология. – 2010. – №3. – С. 83-90.
18. Тарасов Н.И., Гзогян М.Н., Макаров С.А., Хорошая Л.Н. Поликлинический этап реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, с использованием интервальных и постоянных физических тренировок // Медицина в Кузбассе. – 2008. – №1. – С. 7-10.
19. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденция смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскул. терап. профилактика. – 2011. – Т.10, №6. – С. 5-11.
20. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Князева С.А. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения: место препаратов калия и магния (Панангин) // Рус. мед. журнал. – 2011. – №3. – С. 102-107.
21. Шихова Е. В., Гуляева С. Ф. Клинико-экономический анализ использования длительных физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Мат. IX рос. конф. с междунар. участием. – Москва, 2011. – С. 135.
22. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial // Dialogues in Cardiovasc. Med. – 2001. – N6. – P. 19-24.
23. Buller N.P., Jones D.A., Poole-Wilson P.A. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patient with chronic heart failure // Br. Heart J. – 1991. – N65. – P. 20–24.
24. Drexler H., Kästner S., Strobel A. et al. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – N32. – P. 955-963.
25. Dyer A., Perski J., Stamler J. et al. Heart rate as prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. – 1980. – N12. – P. 736-749.
26. European Heart Training Group: Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure: protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance // Eur. Heart J. – 1998. – V.3, N19. – P. 466-475.
27. Gillum R.F., Makuc D. M., Feldman J.J. et al. Pulse rate, coronary heart disease and death: NHANES I epidemiologic follow-up study // Am. Heart J. – 1991. – N121. – P. 172-177.
28. Konopka A. R., Douglass M.D., Kaminsky L.A. et al. Molecular Adaptations to Aerobic Exercise Training in Skeletal Muscle of Older Women // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2010. – V.11, N65. – P. 1201-1207.

29. Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world // Heart. – 2002. – N88. – P. 119-124.
30. Lipkin D., Jones D., Round J., Poole-Wilson P. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure // Int. J. Cardiol. – 1988. – N18. – P. 187-195.
31. Madariaga V.B., Iturri J.B., Manterola A.G. et al. Comparison of 2 methods for inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arch. Bronconeumol. – 2007. – V.8, N43. – P. 431-438.
32. Mancini D., Davis L., Wexler J. et al. Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1987. – N10. – P. 845-850.
33. Mancini D.M., Coyle E., Coggan A. et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure // Circulation. – 1989. – N80. – P. 1338-1346.
34. Mancini D., Nazzaro D., Ferraro N. et al. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991 – N18. – P. 492-498.
35. McKelvie R.S., Teo K.K., Roberts R. et al. Effect of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT) // Am. Heart J. – 2002. – V.1, N144. – P. 23-30.
36. Mistic M.M., Valentine R.J., Rosengren K.S. et al. Impact of training modality on strength and physical function in older adults // Gerontology. – 2009. – V.55, N4. – P. 411-416.
37. Pasquali S.K., Alexander K.P., Peterson E.D. Cardiac rehabilitation in the elderly // Am. Heart Jour. – 2001. – V.142, N5. – P. 748-755.
38. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) // BMJ. – 2004. – N328. – P. 189-192.
39. Sbruzzi G., Ribeiro R. A. , Schaan B.D. et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2010. – V.3, N17. – P. 254-260.
40. Wilson J.R., Fink L., Maris J. et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance // Circulation. – 1985. – N71. – P. 57-62.

Информация об авторах

Филичкин Дмитрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmi2014@yandex.ru

Никитин Геннадий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmi2014@yandex.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.3-006:312/313

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ЖИТЕЛЕЙ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ СМОЛЕНСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА© Зензин А.В.¹, Михалик Д.С.², Павлов А.А.¹¹Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 21400, Смоленск, ул. Жукова, 19²Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье представлен анализ выявляемости злокачественных новообразований и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта у жителей Смоленской области за 2003-2012 гг. Исследование выполнено по результатам работы эндоскопического отделения Смоленского областного онкологического клинического диспансера.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, предраковые состояния, желудочно-кишечный тракт

FREQUENCY OF GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES AND PRE-CANCEROUS DISEASES ENDOSCOPICALLY DIAGNOSED IN SMOLENSK REGION ONCOLOGIC OUTPATIENTSZenzin A.V.¹, Mikhalik D.S.², Pavlov A.A.¹¹Smolensk regional oncologic dispensary, Russia, 21400, Smolensk, Zhukova St., 19²Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaja St., 28

Summary: Analysis of oncologic outpatient morbidity during 2003-2013 years was performed in Smolensk region gastroenterology patients with malignancies and high risk patients according to alimentary tract anatomy and using large-scale endoscopic department data.

Key words: malignancies, high risk pre-cancerous patients, alimentary canal

Введение

За последние 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как у жителей Смоленской области, так и у жителей Российской Федерации (РФ) прочно удерживает первые места по их распространенности [3].

Официальные статистические данные не в полной мере отражают истинную картину заболеваемости раком пищевода, желудка и толстого кишечника. В настоящее время в большинстве официальных документах присутствуют, в основном, сведения о заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний различных локализаций у пациентов различного пола и различных возрастных групп. Следует отметить, что показатели заболеваемости определяются из расчета на сто тысяч населения. При этом не учитывается миграция населения из некоторых регионов (например, Северный Кавказ и Средняя Азия) в центральную часть России (прирост населения по Москве и Московской области за счет мигрантов только за 2011 г. составил 5,9%, а по Санкт-Петербургу и Ленинградской области – 7,1%) [3].

Показатели выявляемости раком прямой кишки могут колебаться от 3,8% по Ростовской области до 33,3% по Чукотскому автономному округу, а выявляемость рака ободочной кишки по тем же регионам колеблется от 0,3% до 20,0% [3].

С одной стороны, сравнение центральных регионов РФ (с их «централизацией», «урбанизацией», «химизацией», «атомизацией» и т.д.) и отдаленных окраин России (чистая экология, минимальное количество жителей на км² и т.д.) может показаться не корректным, но факт остается фактом – разница выявляемости ЗНО ЖКТ колеблется от 10% до 20%.

По мнению специалистов здравоохранения и сельского хозяйства в Смоленской области, где преимущественно аграрная экономика, наибольшую опасность в развитии ЗНО ЖКТ

представляют азотные удобрения вследствие большой подвижности нитратного азота входящего в состав гербицидов и пестицидов [1].

Для развития опухолей с различной локализаций в ЖКТ необходимо наличие нескольких мутаций в геноме клеток. Причиной этих мутаций может стать потенцирующие действие хлорорганических соединений (трихлоацетата натрия, смесь гербицидов и пестицидов которые в присутствии нитратов и нитритов способствуют эндогенному нитрозообразованию в результате постоянного многолетнего поступления в организм различных пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве) [4, 6]. Установлено, что в присутствии хлорорганических пестицидов активизируется процесс эндогенного синтеза из нитратов и вторичных аминов прямых канцерогенов – нитрозаминов, которые и приводят к повышению метгемоглобинообразования, мутагенность которого к слизистой оболочке желудка проявляется через 10-20 лет [5, 7]. Кроме того в различных регионах Смоленской области отмечается повышение ряда высокотоксичных веществ – азотоаммонийного, меди, цинка, нефтепродуктов, бензола, хрома, мышьяка, никеля, кадмия, диоксинов, асбеста и т.д. [2, 8].

Цель исследования – проанализировать выявляемость злокачественных новообразований и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта у жителей Смоленской области за 2003-2012 гг., сравнить частоту обнаружения данной патологии у жителей Смоленской области и по России, обозначить группы риска, наметить возможные пути профилактики.

Методика

Анализ выявляемости ЗНО и предраковыми состояниями ЖКТ у жителей Смоленской области проводили за период с 2003 по 2012 г. по 3-м анатомическим локализациям:

- 1) пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК) – выявляемость при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС);
- 2) Колоректальная область – выявляемость при ректороманоскопии (РРС);
- 3) Ободочная кишка – выявляемость при фиброколоноскопии (ФКС).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета стандартных программ StatGraphics (2007).

Результаты наблюдений и их обсуждение

За анализируемый период было произведено 22556 ФЭГДС. Данные о количестве ФЭГДС по годам представлены на табл. 1.

Таблица 1. Общее количество фиброэзофагогастродуоденоскопий за период 2003-2012 гг.

ПО ГОДАМ										ВСЕГО
2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	
2423 10,7%	2524 11,1%	2926 12,9%	2691 11,9%	2519 11,2%	2185 9,6%	1804 7,0%	1908 8,4%	1792 7,9%	1784 7,9%	22556

Рак верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, 12-перстная кишка, большой дуоденальный сосочек (БДС)) был обнаружен в 1897 случаях. Частота выявляемости раков верхних отделов ЖКТ по годам в абсолютных цифрах и процентах представлена на рис. 1.

Предраковые состояния верхних отделов ЖКТ (полипы, язвы, эрозивные и гиперпластические гастриты и др.) были выявлены в 3737 случаях. Частота выявляемости предраковых состояний верхних отделов ЖКТ (полипы, гипертрофические гастриты) по годам в абсолютных цифрах и процентах представлена на рис. 2.

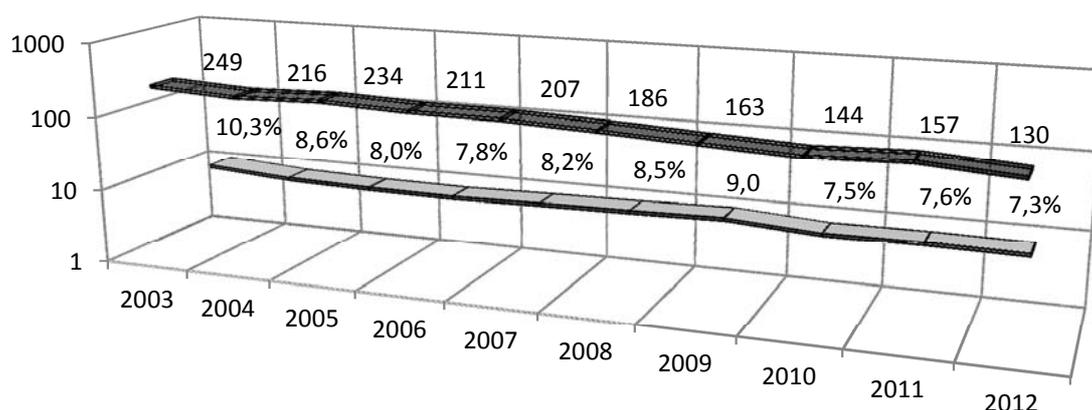


Рис. 1. Частота выявляемости раков верхних отделов ЖКТ в абсолютных и относительных цифрах за период 2003-2012 гг.

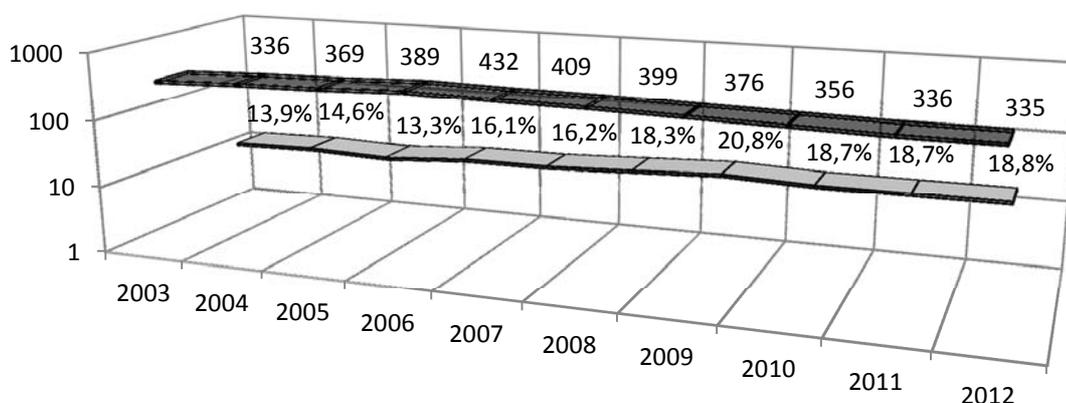


Рис. 2. Частота выявляемости предраковых состояний верхних отделов ЖКТ в абсолютных (по оси ординат) и относительных цифрах (проценты) за период 2003-2012 гг.

Таким образом, выявляемость раков верхних отделов ЖКТ за последние 10 лет составила $8,41 \pm 0,28\%$, что, в среднем, несколько превышает показатели по центральному федеральному округу (ЦФО) (7,93%) и по России в целом (6,82%).

Следует отметить, что по статистическим данным ежегодного сборника под ред. В.И. Чисова с соавт. «Состояние онкологической помощи населению России», уровень выявляемости рака верхних отделов ЖКТ при профилактических осмотрах за 10 лет вырос с 3,58% в 2003 году до 7,3% в 2013 г. Вероятнее всего, это может быть связано с усовершенствованием диагностического оборудования и обеспечением им всех регионов РФ в необходимом количестве согласно плану модернизации здравоохранения РФ. В тоже время в Смоленской области не отмечено роста выявляемости рака данной локализации, а выявлена тенденция к его снижению.

По нашим данным в Смоленской области выявляемость предраковых состояний верхних отделов ЖКТ за последние 10 лет несколько возросла и в среднем составила $16,57 \pm 0,79\%$, что может косвенно свидетельствовать, с одной стороны, об усовершенствовании диагностических возможностей эндоскопии, а, с другой стороны, о необходимости онкологической настороженности в отношении данной группы пациентов, нуждающихся в динамическом наблюдении из-за высокого риска перехода их в категорию раковых больных.

В настоящее время в РФ статистических данных о выявлении предраковых изменений слизистой оболочки ЖКТ крайне мало, поэтому провести сравнительный анализ по указанной патологии с другими регионами не представляется возможным.

В Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере с 2003 по 2012 гг. произведено 8826 РРС. Данные о количестве РРС по годам за указанный период представлены на табл. 2.

Таблица 2. Общее количество ректороманоскопий за период 2003-2012 гг.

ПО ГОДАМ										ВСЕГО
2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %	Абс. %
932 10,6%	903 10,2%	1050 11,9%	1238 14,0%	1027 11,6%	870 9,9%	755 8,6%	739 8,4%	733 8,3%	579 6,5%	8826

Рак колоректальной зоны выявлен в 929 случаях. Частота выявляемости ЗНО колоректальной зоны по годам в абсолютных цифрах и процентах за изученный период представлена на рис. 3.

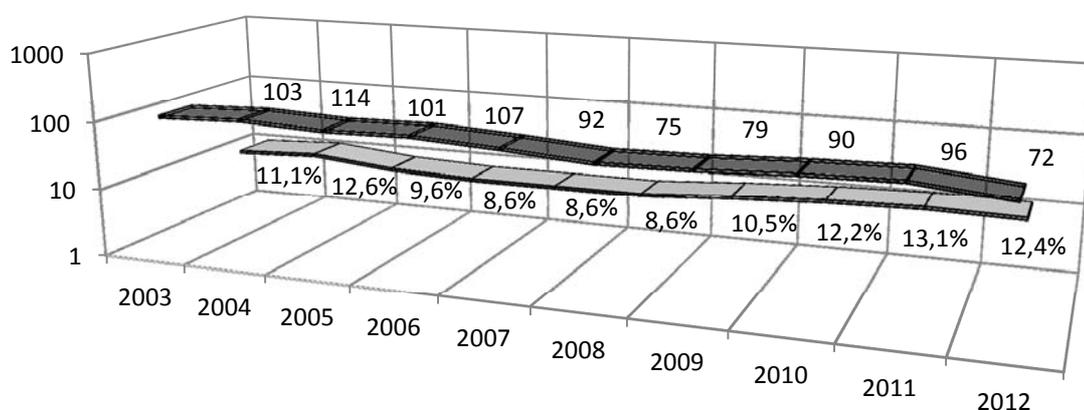


Рис. 3. Частота выявляемости раков колоректальной зоны в абсолютных и относительных цифрах за период 2003-2012 гг.

Предраковых изменений (полипы, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) за последние 10 лет выявлено 814. Частота выявляемости предраковых изменений колоректальной зоны по годам за изученный период представлены на рис. 4.

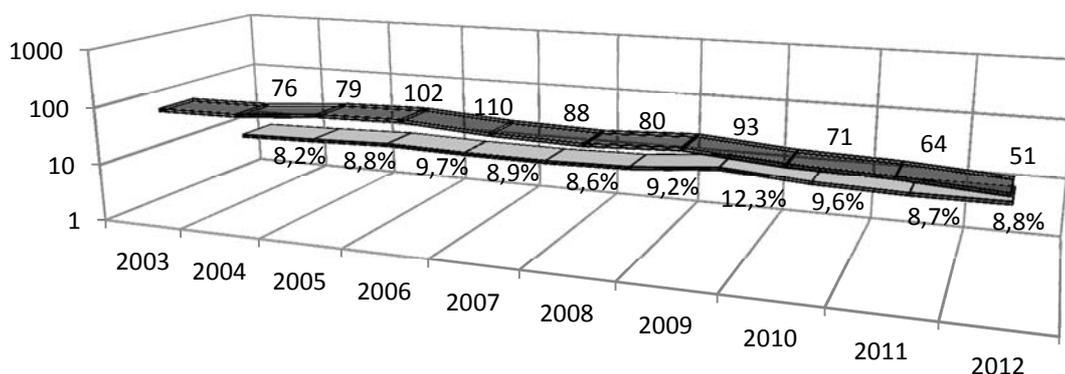


Рис. 4. Частота выявляемости предраковых изменений колоректальной зоны в абсолютных и относительных цифрах за период 2003-2012 гг.

Полученные данные свидетельствуют, что за анализируемый период выявляемость колоректального рака составила $10,73 \pm 0,57\%$, а выявляемость предраковых состояний данной локализации – $9,22 \pm 0,36\%$. По данным В.И. Чиссова в 2012 г. выявляемость рака прямой кишки по ЦФО составила 9,9%, а по России – 8,0%. Таким образом, заболеваемость раком прямой кишки по

Смоленской области несколько выше, как в сравнении с ЦФО, так и с РФ. Данные о количестве ФКС по годам за изучаемый период представлены в табл. 3.

Таблица 3. Общее количество фиброколоноскопий за период 2003-2012 гг.

ПО ГОДАМ										ВСЕГО	
2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
Абс. %	Абс. %	Абс. %									
275 9,0%	205 6,7%	260 8,5%	223 7,3%	236 7,7%	253 8,3%	248 8,1%	304 9,9%	414 13,6%	635 20,8%	3053	

Выявляемость рака ободочной кишки в 2012 году по ЦФО составила 10,3%, по РФ – 9,5%. При этом отмечен рост заболеваемости – в 2003 г. по ЦФО выявляемость рака ободочной кишки составила 1,5%, а по РФ – 2,1%. Частота выявляемости ЗНО ободочной кишки в абсолютных цифрах и процентах за изученный период представлена на рис. 5.

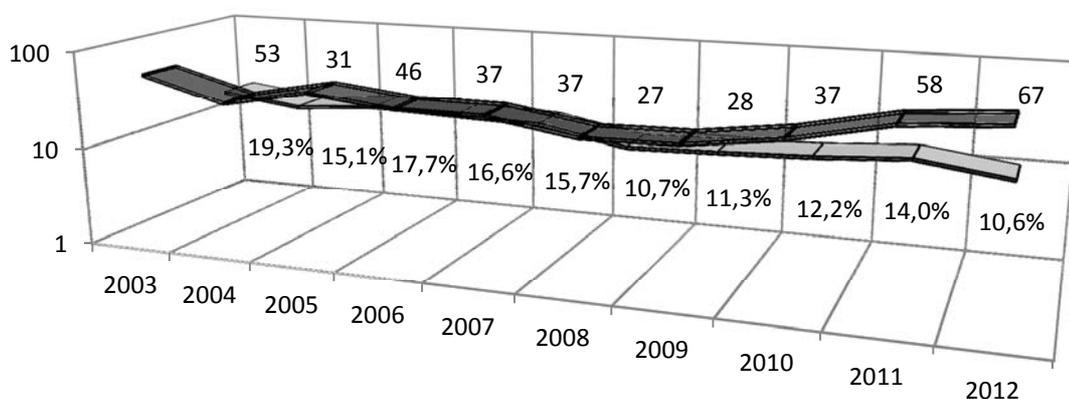


Рис. 5. Частота выявляемости ЗНО ободочной кишки в абсолютных и относительных цифрах за период 2003-2012 гг.

По нашим данным из 3053 ФКС, проведенных пациентам в СООКД за 10 лет, раки ободочной кишки были выявлены в 431 случае, что в среднем составляет $14,12 \pm 0,97\%$. Частота выявляемости предраковых изменений ободочной кишки по годам за изученный период представлены на рис. 6.

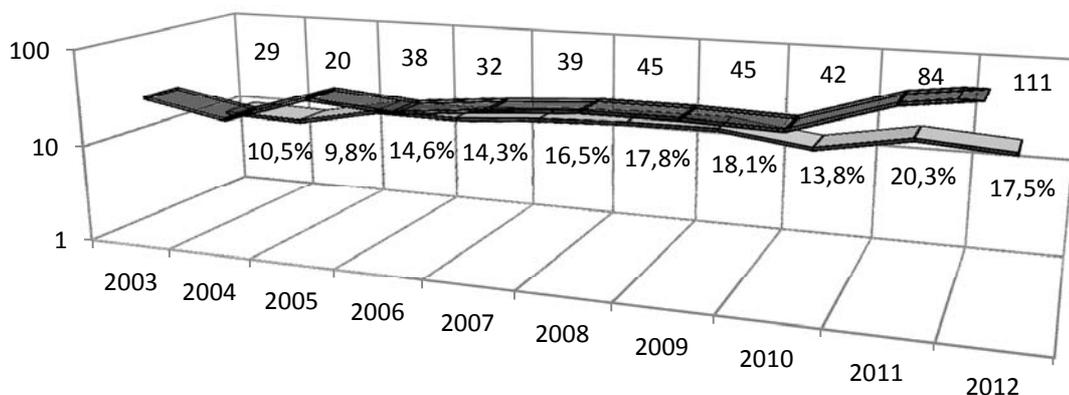


Рис. 6. Частота выявляемости предраковых состояний ободочной кишки в абсолютных и относительных цифрах за период 2003-2012 гг.

Уровень выявляемости предраков ободочной кишки, по сравнению с количеством выполненных ФКС, оказался достаточно высоким и составил $15,89 \pm 1,01\%$.

Заключение

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о сопоставимости количества выявляемых злокачественных новообразований всех отделов желудочно-кишечного тракта у жителей Смоленской области по сравнению с жителями ЦФО и РФ в целом.

Можно отметить, что при сравнении частоты выявляемости ЗНО и предраковых состояний за изученный период в верхних отделах ЖКТ перевес идет в сторону предраковых состояний, тогда как при исследовании колоректальной зоны превалируют ЗНО. На наш взгляд, это может быть связано с «интимностью» колоректальной зоны и с психологическим нежеланием пациентов без крайней необходимости ее обследовать. Тогда как на ФЭГДС пациенты соглашаются практически всегда, даже с минимальными показаниями для ее выполнения, что позволяет диагностировать болезнь на уровне предрака. Частоты выявляемости ЗНО и предраковых состояний в зоне ободочной кишки статистически достоверно не различаются.

Выявляемость предраковых состояний верхних отделов ЖКТ в последние 10 лет, по нашим данным, составляет $16,57\%$. Это свидетельствует о совершенствовании диагностических возможностей современной эндоскопии и о необходимости формирования у врачей высокой онкологической настороженности в отношении данной группы пациентов.

Литература

1. Маковский Р.Д., Соловьев В.И., Живилова М.Ю. Некоторые итоги исследования корреляционных связей заболеваемости населения злокачественными опухолями и применение агрохимикатов в регионе. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии». – Смоленск. – 2003. – С. 20-26.
2. Соловьев В.И., Шеко С.С., Шихтин М.Р. Влияние изменений экологической ситуации в регионе на онкоэпидемиологические процессы. Антология научных публикаций сотрудников диспансера «Актуальные проблемы онкологии». – Смоленск. – 2005. – С. 39-40.
3. Состояние онкологической помощи населению России / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Изд.: ООО «АНТИФ». – 2004-2013 гг.
4. Стерлягова Л.И., Жук Е.Г. Онкологические заболевания и санитарно-эпидемиологический мониторинг в Смоленской области. Материалы научно-практической конференции «Ресурсосбережение и экологическая безопасность». – Смоленск, 1999. – С. 188-190.
5. Стерлягова Л.И., Кривицкая Е.И., Жук Е.Г. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье детей // Тез. докл. Междунар. науч.-практич. конф. «Экология и здоровье детей». – Смоленск, 2000. – С. 88-89.
6. Стерлягова Л.И., Кривицкая Е.И. Влияние хлорорганических соединений на уровень заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта // Мат. межрег. науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы лекарственного лечения злокачественных опухолей». – Смоленск, 2004. – С. 49-50.
7. Стерлягова Л.И., Кривицкая Е.И. Влияние факторов окружающей среды на заболеваемость органов пищеварения у детей // Мат. межрег. науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы лекарственного лечения злокачественных опухолей». – Смоленск, 2004. – С. 51-52.
8. Стерлягова Л.И. Темпы роста экономики и онкозаболеваемость // Межрег. сб. науч. тр. «Новые возможности диагностики и лечения злокачественных новообразований». – Смоленск, 2007. – С. 17-18.

Информация об авторах

Зензин Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, врач ОГУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Павлов Андрей Андреевич – врач-ординатор ОГУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 378.1

КОММУНИКАТИВНАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ПАРТНЕРСКИХ ОТНОШЕНИЙ В СОВРЕМЕННОМ ВУЗЕ

© Гужва И.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Резюме: Выявлены основные особенности, раскрывающие психологическую сущность отношений межличностной значимости между преподавателем и студентами современного вуза (медицинская академия, педагогический университет); раскрыта личность преподавателя как субъекта педагогического общения.

Ключевые слова: система высшего образования, педагогическое взаимодействие, педагогическое общение преподаватель-студент, партнерские отношения, коммуникативная компетентность

THE COMMUNICATIVE COMPETENCE OF THE TEACHER IS THE FOUNDATION OF THE FORMATION OF THE PARTNERSHIPS IN THE MODERN INSTITUTE OF THE HIGHER EDUCATION Guzhva I.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The main features were identified, revealing the psychological essence of the relations of the interpersonal significance between the teacher and the student in the modern institute of the higher education (medical academy, teacher's training university); the personality of the teacher was disclosed as the subject of the pedagogical communication.

Key words: system of the higher education; pedagogical interaction; pedagogical communication teacher-student; partnerships; communicative competence

Введение

В настоящее время наблюдается качественное изменение характера, формата и условий взаимоотношений между студентом и преподавателем в вузе. Это связано с тем, что в рамках современного образования можно отчетливо наблюдать кардинальную смену парадигмальных подходов к обучению и воспитанию и постепенное вытеснение традиционной модели образования личностно-ориентированной, в которой главным субъектом становится обучающийся студент, а смыслом обучения – активное развитие личности профессионала [1-5, 8-10, 12-16].

Рассматриваемые тенденции находят прямое отражение в изменении формата взаимоотношений в диаде «преподаватель-студент». В современных концепциях личностно-ориентированного образования особая роль отводится диалогу как педагогическому средству, на основе которого создается технология диалогического взаимодействия преподавателя и обучаемых, направленного на формирование активности личности студента как самоорганизующегося и саморазвивающегося субъекта, способного самостоятельно осуществлять свою учебную деятельность и осознанно управлять ею, брать на себя ответственность за результаты своих действий и поступков. Основа такого обучения заключается в максимальной передаче инициативы обучения самому обучающемуся, что способствует созданию условий для развития партнерских отношений между преподавателем и студентами. При такой форме взаимоотношений студент и преподаватель являются равноправными участниками, партнерами образовательных отношений. Такой характер отношений в системе студент-преподаватель является антиподом традиционных взаимоотношений, в которых преподаватель, в рамках однополюсно ориентированной модели передачи знаний, доминирует над студентом [1, 6, 7, 11]. В рамках же партнерских взаимоотношений предполагается рассматривать студента как субъектно-целостную личность, стремящуюся к самореализации своих возможностей. Правильно построенная система данного рода отношений позволяет студентам быстро адаптироваться к условиям вуза и, что не менее важно, помогает студенту формулировать, а затем публично декларировать в открытом диалоге

свои взгляды и убеждения. При этом формируются умения слушать других, взаимодействовать с ними, решать задачи и проблемы как профессионального, так и личностного характера.

В связи с новой парадигмой обучения, в условиях изменения задач современного образования, возникает необходимость и по-новому рассмотреть саму специфику педагогической деятельности преподавателя. Теперь педагог выступает не только в качестве преподавателя, а становится для студента старшим другом, наставником, который ориентирует студента на понимание личностной значимости получаемых знаний, на осознание им своей роли в обучении, профессиональной перспективы. Таким образом, у преподавателя появляется значительно больше возможностей дифференцировать процесс обучения, использовать возможности межличностной коммуникации студентов в процессе их совместной деятельности для совершенствования речевых умений. Преподаватель – это личность, которая совместно со студентами определяет цели и содержание обучения, выбирает эффективные и пригодные для данных целей и содержания методы, приемы и средства обучения, тем самым с самого начала обучения вызывает интерес к предмету, к себе как партнеру. Он – информативная для студента содержательная личность, интересный собеседник и квалифицированный, знающий профессионал. В свою очередь, студент – это личность, общение с которой рассматривается преподавателем как сотрудничество, партнерство в решении учебно-познавательных и коммуникативных задач.

Учебно-воспитательный процесс в вузах характеризуется активным использованием разнообразных технических, информационно-вычислительных и др. средств, без которых в настоящее время немыслима профессиональная подготовка кадров высшей квалификации. Однако материальная база учебно-воспитательного процесса, даже самая совершенная, выполняет всё же вспомогательную функцию. Главным, решающим звеном целенаправленного педагогического процесса выступают преподаватели, поскольку живой контакт, живое общение педагогов и студентов нельзя заменить никакими техническими средствами, которые могут выступать как активные, содержательные, дополнительные факторы. Исходя из этого, приоритетное место в профессиограмме современного преподавателя должно отводиться коммуникативной компетентности, позволяющей эффективно решать педагогические задачи в меняющихся социокультурных условиях. Нужно помнить, что для преподавателя именно общение (а не сама передача знаний, подготовка профессионалов в определенной области и т.д.) выступает как цель, содержание и способ деятельности, следовательно, необходимость развития коммуникативной компетентности особенно высока.

Цель работы – обобщить некоторые результаты исследования личности преподавателя вуза как субъекта педагогического общения в сложной системе взаимоотношений современного образовательного пространства.

Методика

Для реализации поставленной цели нами использовался комплекс методов: общенаучные методы (теоретический анализ философской, педагогической и психологической литературы по данной проблеме); диагностические методы (анализ сочинения студентов «Мой преподаватель», специально разработанная нами анкета «Преподаватель глазами студентов» для выявления профессионально значимых личностных качеств современного преподавателя, опросник «Социально-психологические характеристики субъекта общения» В.А. Лабунской, методика «Невербальные характеристики общения» В.А. Лабунской); методы математической обработки и интерпретации данных (контент-анализ, факторный анализ (Varimax), корреляционный анализ по Спирмену (Statistica 6.0)).

Результаты исследования и их обсуждение

Теоретический анализ литературы показал, что традиционно научное изучение педагогического общения ведется в области вопроса о возможностях осуществления посредством его эффективного педагогического воздействия, направленного на усвоение обучаемыми знаний, умений и навыков и воспитание подрастающей личности. В этом контексте педагогическое общение является основной формой, средством осуществления педагогической деятельности.

В основу данного исследования было положено представление о педагогическом общении как общении, направленном на удовлетворение участниками данного процесса прежде всего потребности в общении, а не только на решение педагогических для одних и учебных для других задач.

Данное исследование проводилось в двух смоленских вузах (Смоленская государственная медицинская академия и Смоленский государственный университет). В нем приняли участие 250 студентов в возрасте от 17 до 20 лет.

Для исследования преподавателя с точки зрения субъекта общения нами был использован опросник «Социально-психологические характеристики субъекта общения» (В.А. Лабунская). В данной методике достаточно полно представлен весь спектр особенностей поведения, характеризующих субъекта общения, которые, по нашему мнению, целесообразно применить и к преподавателю.

Ответы испытуемых на опросник были подвергнуты процедуре факторного анализа (Varimax), в результате чего мы получили два профиля преподавателя: преподаватель как субъект затрудненного общения и преподаватель как субъект незатрудненного общения.

Фактор 1 (17,4% дисперсии). Особенности поведения преподавателя, способствующие общению со студентами:

- умение преподавателя объяснять, аргументировать свои предложения, замечания	.81;
- умение видеть в студенте его индивидуальные особенности	.76;
- заинтересованное отношение к студентам	.75;
- умение преподавателя вовремя выйти из общения, прекратить его, учитывая ситуацию и состояние слушателя	.66;
- умение преподавателя принять точку зрения студента	.66;
- умение демонстрировать свое понимание особенностей студента	.65;
- умение преподавателя точно оценивать чувства и настроения студента	.64;
- соответствие лица преподавателя его словам	.62;
- приятная внешность преподавателя	.60;
- доверительное отношение к студентам	.55;
- умение преподавателя разнообразить речевые формы обращения к студенту	.55.

Фактор 2 (11,6% дисперсии). Особенности поведения преподавателя, препятствующие общению со студентами:

- неумение преподавателя поставить себя на место студента	.58;
- отсутствие проницательности, неумение предвидеть ситуацию	.57;
- стремление делать заключение о личности на основе внешности	.56;
- концентрация внимания преподавателя на собственных мыслях и чувствах	.56;
- неумение преподавателя выразить отношение с помощью жестов, мимики	.56;
- стремление занимать в общении ведущую позицию	.55;
- желание преподавателя навязать свою точку зрения	.55;
- высокомерное отношение к студентам	.54.

Данная методика позволила нам выявить определяющие, ведущие критерии оценки преподавателя с точки зрения студентов. Таковыми являются свойства личности, характеризующие его умение организовать общение и продуктивное взаимодействие со студентами (Фактор 1, 17,4% дисперсии), и свойства личности преподавателя, характеризующие его неспособность к продуктивному общению со студентами (Фактор 2, 11,6% дисперсии). Входящие в фактор с наибольшей нагрузкой первичные критерии говорят о наличии у студентов выраженной потребности в принятии, признании их личности, интересе со стороны преподавателя к их внутреннему миру (социально-перцептивный компонент). Это означает то, что содержание общения преподавателя и студента должно быть значительно шире, чем содержание учебно-воспитательного процесса в вузе.

Следующим этапом нашего исследования стало выявление профессионально значимых личностных качеств современного преподавателя по оценкам студентов. Для этого нами была специально разработана анкета «Преподаватель глазами студентов». Список представленных в данной анкете характеристик был составлен на основе обобщения концепций, описывающих профессионально значимые качества преподавателя. Ранжирование студентами профессионально значимых качеств преподавателя вуза также выявило факт особого выделения студентами таких качеств, как коммуникабельность, доброта, справедливость (характеристики субъекта межличностного общения). Эти качества занимают по значимости вторую позицию после высокого интеллекта, образованности и способности к передаче знаний, характеризующих преподавателя как субъекта педагогической деятельности и профессионала (табл. 1).

Таблица 1. Профессионально значимые личностные качества преподавателя вуза

№ п/п	КАЧЕСТВА	РАНГ
1	Высокий интеллект, образованность	5,8
2	Профессионализм в работе	7,8
3	Способность к передаче знаний в интересной форме	7,9
4	Справедливость	8,0
5	Доброта	8,1
6	Коммуникабельность	8,4
7	Доброжелательность	8,5
8	Логичность мышления	9,2
9	Компетентность	9,9
10	Организаторские способности	10,9
11	Наличие чувства юмора	11,1
12	Общая культура	11,3
13	Педагогический такт	11,5
14	Требовательность	12,1
15	Нравственная выраженность	12,3
16	Внешняя привлекательность	12,3
17	Социальная зрелость	12,6
18	Эмоциональность	12,7
19	Постоянное стремление к личностному росту	13,7
20	Принципиальность	15,0

Этот же вывод подтверждает исследование особенностей восприятия преподавателя студентами при первой встрече. То, что произвело впечатление на студентов (социальный импринтинг), также касается профессионализма преподавателя или его умения общаться. Нами были проанализированы сочинения студентов «Мой преподаватель». Студенты при описании первой встречи с преподавателем использовали широкий диапазон слов и сочетаний, отражающих индивидуальное «видение» преподавателя (рис. 1).

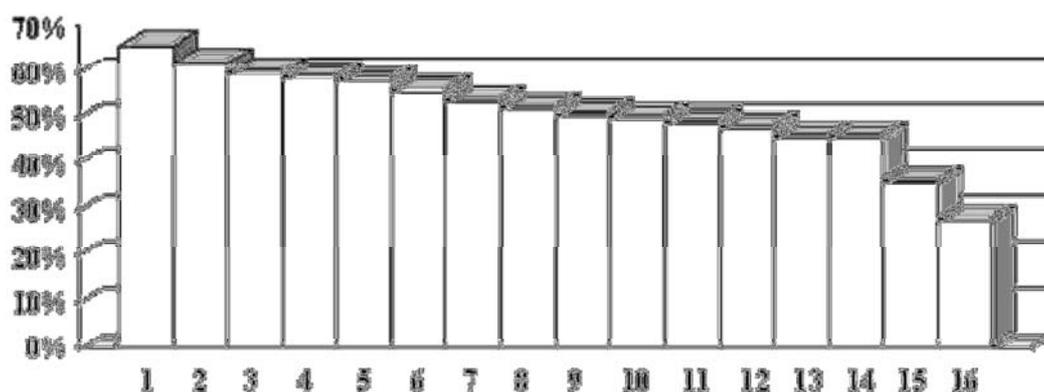


Рис. 1. Восприятие преподавателя студентами на начальном этапе взаимодействия.

По вертикали – процент встречаемости характеристик преподавателя в выборке студентов.

По горизонтали – качества преподавателя, значимые для студентов на начальном этапе взаимодействия: 1 – способность к передаче знаний в интересной форме; 2 – доброжелательность; 3 – эрудиция, интеллект, профессионализм; 4 – способность излагать материал в доступной форме; 5 – умение вызвать интерес к предмету; 6 – умение общаться; 7 – справедливость; 8 – манера изложения; 9 – речь; 10 – внимательность; 11 – отзывчивость; 12 – чувство юмора; 13 – требовательность; 14 – уверенность; 15 – внешность; 16 – возраст

На основании контент-анализа сочинений студентов мы выявили, что на начальном этапе взаимодействия с преподавателем студенты ценят такие профессиональные качества преподавателя, как: 1 – способность к передаче знаний в интересной форме (встречается в 66,0% работ); 3 – эрудиция, интеллект, профессионализм (60,0%); 4 – способность излагать материал в доступной форме (59%); 5 – умение вызвать интерес к предмету (58,0%).

Большое значение при первом контакте с преподавателем студенты также придают моральным качествам преподавателя: 2 – доброжелательность (62,0%); 10 – внимательность (50,0%); 11 – отзывчивость (49,0%) и умение общаться 6 – (56,0%). На наш взгляд, это объясняется тем, что студенты, находясь в стенах вуза, переживают сложный период адаптации к системе обучения и поэтому в лице преподавателя хотят видеть доброжелательного, справедливого, внимательного партнера по общению, способного в нужный момент оказать необходимую психологическую помощь. Не последнее место, по мнению студентов, при первом контакте с преподавателем отводится речи преподавателя (9-51,0%). Также, по мнению студентов, немаловажную роль при первом контакте с преподавателем играет наличие у него чувства юмора (12-48,0%). Можно предположить, что, обращая внимание на наличие или отсутствие у преподавателя чувства юмора, студенты определяют характеристику эмоциональной стороны процесса обучения в перспективе. Наличие такого качества у преподавателя имеет большое значение при установлении доверительных и близких отношений между преподавателем и студентом, а это зачастую является не последним фактором в совместной деятельности обучающегося и педагога. Как показало наше исследование, на внешность (15-36,0%) и возраст (16-28,0%) преподавателя, по сравнению с другими качествами, обращает внимание меньшая часть студентов. Этот факт можно объяснить особенностью деятельности субъектов перцепции: с первых минут знакомства, как правило с первой лекции, происходит целенаправленное взаимодействие субъектов восприятия, что обуславливает быстрое формирование мнения о профессионально-деятельностных особенностях личности.

Также в нашем исследовании изучались представления студентов о допустимых и нежелательных невербальных средствах в общении преподавателя и студента (табл. 2). С этой целью нами была использована методика «Невербальные характеристики общения» (В.А. Лабунская).

Таблица 2. Характеристики невербального общения преподавателя со студентами

ЯВЛЯЮТСЯ НОРМОЙ	%	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	%
Смотреть в глаза	84,0%	Втянуть голову в плечи	1,3%
Выражать радость	79,0%	Обнимать	1,3%
Использовать жесты, чтобы подчеркнуть, усилить сказанное	71,0%	Брать под руки	5,0%
Выражать удивление	71,0%	Потирать различные части лица, тела	5,0%
Расслабленная поза	67,0%	Напряженная поза	6,0%
Использовать жесты для описания предметов	67,0%	Сидеть прямо, положив руки на колени, ноги вместе	7,0%
Сидеть, положив руки перед собой	65,0%	Брать за руки	7,5%
Смеяться	65,0%	Выражать презрение	8,0%
Выражать восхищение	64,0%	Прикасаться к различным частям лица	8,0%
Смотреть в лицо	61,0%	Опустить голову вниз	8,0%
Громко разговаривать	57,0%	Сидеть, скрестив руки на груди, забросив одну ногу за другую	8,0%
Сидеть слегка наклонившись вперед	49,0%	Смотреть на тело	9,0%
		Отводить глаза в сторону при встрече со студентом	10,0%

Полученные данные позволяют утверждать, что в сознании современной студенческой молодежи произошла замена строгого, неэмоционального, «официального» образа преподавателя на образ открытого, общительного, эмоционального человека. Выбранные студентами средства невербального общения в качестве приемлемых и неприемлемых свидетельствуют о том, что коммуникация в системе «преподаватель – студент» носит открытый личностный характер, но исключает панибратство.

Таким образом, подробное изучение образа преподавателя как субъекта общения в сознании студентов выявило:

- во-первых, высокую значимость соответствующих характеристик для оценки преподавателя и построения всей системы взаимоотношений с ним в образовательном процессе;
- во-вторых, студенты испытывают потребность во внимании со стороны преподавателей к их личностному и профессиональному развитию, поэтому высоко ценят профессионализм преподавателя и возможность установить с ним глубоко личностные, основанные на взаимном уважении и доверии отношения. В процессе такого общения происходит личностно-профессиональное развитие студента, становление его профессиональной и гражданской позиции;
- в-третьих, современные студенты хотят видеть в преподавателе друга и наставника в постижении профессии и социальной действительности, поэтому идеальный образ преподавателя в сознании студентов наделен открытостью, внимательностью, доброжелательностью, эмоциональностью.

Характеризуя преподавателя как субъекта педагогического взаимодействия, студенты указывают прежде всего его характеристики как субъекта межличностного общения (заинтересованное отношение к личности студента, владение средствами невербальной коммуникации, умение аргументировать свои замечания и предложения (а не объяснять материал), управление общением и т.д.). Эти особенности и определяют эффективность общения преподавателя и студента, тем самым и эффективность педагогического взаимодействия.

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что результаты педагогической деятельности становятся напрямую зависимы от того, насколько преподаватель способен установить, организовать глубокие межличностные отношения со студентами, основанные на партнерстве, интересе к личности другого, его внутреннему миру. Следовательно, отношение к предмету определяется именно характером взаимоотношений с преподавателем.

Традиционно считалось, что общность интересов (интерес к учебной дисциплине) определяет общение преподавателя и студента, но, по полученным нами данным, наоборот, характер отношений между преподавателем и студентом определяют то, будет ли студент с интересом посещать занятия преподавателя или при наличии необходимости освоит дисциплину с помощью современных информационных технологий. Это наводит на мысль, что роль преподавателя как носителя конкретной системы знаний снижается, но возрастает роль преподавателя как личности, профессионала, которая помогает студенту через общение самому сформироваться как личности, выработать определенную систему ценностей, обсудить и переосмыслить материал, то есть пройти путь личностно-профессионального развития.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Калужской области.
Грант РГНФ № 12-13-40011а(р).

Литература

1. Акопов Г.В. Социальная психология образования. – М.: Флинта, 2001. – 296 с.
2. Белухин Д.А. Личностно-ориентированная педагогика. – М.: МПСИ, 2005 – 74 с.
3. Бондаревская Е.В. Гуманистическая парадигма личностно-ориентированного образования // Педагогика. – 1997. – №4. – С. 11-17.
4. Давыдов В.В. Теория развивающего обучения. – М: ИНТОР, 1996. – 219 с.
5. Железковская Г.И. Понятийное диалектическое мышление у студентов: Педагогическая технология и диалектический анализ. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1993. – 136 с.
6. Кузьмина Н.В. Профессионализм личности преподавателя и мастера производственного обучения. – М.: Высшая школа, 1990. – 117 с.
7. Митина Л.М. Психология профессионального развития учителя. – М.: Флинта, 1998. – 200 с.

8. Сериков В.В. Образование и личность. Теория и практика проектирования педагогических систем. – М.: Издательская корпорация «Логос», 1999. – 272 с.
9. Слостенин В.А. О современных подходах к подготовке учителя // Педагог. – 1996. – № 1. – С. 17-29.
10. Слободчиков В.И. Образовательная среда: реализация целей образования в пространстве культуры // Новые ценности образования: Культурные модели школ. М., 1997. – С. 177-185.
11. Сонин В.А. Психолого-педагогический анализ профессионального менталитета учителя. – Смоленск, 1999. – 251 с.
12. Сонин В.А. Учитель как социальный тип личности. – СПб.: Речь, 2007. – 400 с.
13. Талызина Н.Ф. Управление процессом усвоения знаний. – М.: МГУ, 1975. – 343 с.
14. Шадриков В.Д. Профессиональные способности. – М.: Логос, 2010. – 320 с.
15. Эльконин Д.Б. Избранные психологические труды: Проблемы возрастной и педагогической психологии. – М: Междунар. пед. академия, 1995. – 221 с.
16. Якиманская И.С. Основы личностно-ориентированного образования. – М.: Бином, 2011. – 224 с.

Информация об авторе

Гужва Ирина Вячеславовна – кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры философии с курсом психологии и педагогики ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: irinka_xxx@mail.ru

УДК 616.31:614.252.1

ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ФОРМА ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ НА ЦИКЛАХ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

© Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Загороднова В.П., Мишутина О.Л., Богданова Л.Е.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье рассматривается возможность повышения профессиональных компетенций врачей-стоматологов путем тестирования на разных этапах обучения; изучена проблема последиplomного образования с учетом индивидуального подхода в зависимости от профессиональной подготовки, места работы, стажа, квалификационной категории врачей.

Ключевые слова: тест, обучение, компетенция

TESTING AS A FORM OF EVALUATION OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF STOMATOLOGISTS ON CYCLES OF IMPROVEMENT OF PROFESSIONAL SKILLS

Shashmurina V.R., Volchenkova G.V., Zagorodnova V.P., Mishutina O.L., Bogdanova L.E.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article discusses the possibility of improving of the professional competence of stomatologists by testing at various stages of training; the problem of postgraduate education with the individual approach based on professional training, place of work, experience, qualification category of doctors.

Key words: test, training, competence

Введение

В настоящее время в системе медицинского образования особое внимание уделяется последиplomному обучению врачей всех специальностей, в том числе и стоматологических. Послевузовское образование, как известно, включает интернатуру, клиническую ординатуру, аспирантуру, тематические и сертификационные циклы, курсы стажировки и переподготовки специалистов [6].

Совершенствование последиplomного образования – процесс динамичный, ориентированный на постоянно меняющиеся требования практического здравоохранения в получении профессионально подготовленных специалистов. В связи с этим главным на сегодняшний день в обучении врачей считается создание новых программ по обновлению знаний, освоению новых методов лечения, приобретению современных технологических навыков и тем самым повышение их компетенций [1, 2].

Основным условием подготовки высококвалифицированных специалистов является интенсификация учебного процесса на основе совершенствования традиционных учебно-методических приемов и внедрения инновационных образовательных технологий. Наиболее обоснованными, с этой точки зрения, являются активные методы обучения с использованием тестирования, технических средств обучения и др. [4]. В этом направлении также недостаточно изучена, но очень важна проблема образования с учетом индивидуального подхода в зависимости от профессиональной подготовки, места работы, стажа, квалификационной категории обучающегося [5].

На кафедре стоматологии ФПК и ППС Смоленской государственной академии, расположенной на базах ОГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1 и №3», «Детская стоматологическая поликлиника», для оптимизации процесса обучения, создан банк тестов по всем темам, отдельно по терапевтической, хирургической, ортопедической, детской стоматологии и стоматологии общей практики. Тестовые задания составлены в соответствии с квалификационными требованиями к специалисту стоматологического профиля и Унифицированной программой последиplomного обучения, утвержденными Минздравом РФ. Основное требование при составлении тестов - простота формулировок и однозначность правильных ответов. Тесты сгруппированы в варианты по 30, 50 и 100 вопросов.

Целью исследования явилось повышение эффективности последипломной подготовки врачей-стоматологов путем совершенствования индивидуального подхода к обучению.

Методика

Проводили анализ результатов вступительного, промежуточного и итогового тестирования врачей-стоматологов различного профиля на сертификационных циклах усовершенствования врачей (144 ч.). С сентября 2012 г. по февраль 2013 г. были изучены результаты всех видов тестирования у 143 слушателей восьми циклов, а именно: «Стоматология общей практики» (2 цикла), «Стоматология ортопедическая» (2 цикла), «Стоматология терапевтическая» (2 цикла), «Стоматология детская» (1 цикл), выездной цикл для стоматологов Брянской области всех специализаций.

Вступительные испытания на сегодняшний день являются обязательными (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09.12.2008 г. №705н). Образовательное учреждение самостоятельно определяет содержание, процедуру и форму вступительного испытания.

В исследовании использовали тесты, где на поставленный вопрос необходимо выбрать один или несколько правильных ответов. Время выполнения тестовых заданий ограничивалось до 45 мин. В ходе вступительного испытания врачу предлагалось ответить на 30 вопросов, промежуточного тестового контроля – на 50, итогового – на 100. На каждом этапе слушателю предлагались разные варианты тестов.

Тестовый контроль знаний считался успешным при ответе не менее чем на 70% тестовых заданий. Результат от 70% до 79% засчитывался с оценкой «удовлетворительно», от 80% до 89% – «хорошо», 90% и более – «отлично». Уровень знаний считался высоким при правильном выполнении более 80% заданий, средним – от 70% до 80%, низким – менее 70%. Полученный результат тестового экзамена объявлялся специалисту и заносился в протокол тестирования.

Вступительный и промежуточный тестовый контроль проводился на базе кафедры в письменном варианте. Итоговое тестирование выполнялось в электронном виде в компьютерном классе деканата факультета ФПК и ППС. Тестирование обучающихся позволило исключить влияние негативных факторов на оценку результатов, таких как, предвзятость или настроение преподавателя.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение врачей в зависимости от стоматологической специализации представлено на рисунке.

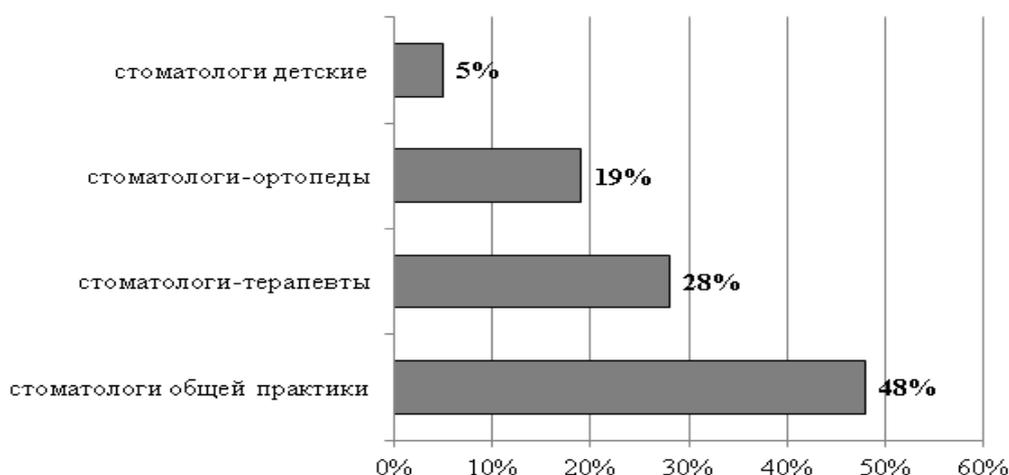


Рис. Процентное соотношение врачей разных стоматологических специализаций

Как видно из диаграммы, самую многочисленную группу (69 человек – 48%) составили врачи-стоматологи общей практики. Из общего числа тестируемых у 16 врачей (11%) профессиональный стаж составил 5-10 лет, у 37 (26%) – 10-15 лет, у 48 (33%) – от 15 до 20 лет и 42 слушателя (30%) имели стаж свыше 25 лет. Высшую квалификационную категорию имели 26 врачей (18%), первую

категорию имели 44 (31%), вторую – 38 (27%). 24% составили слушатели (35 врачей), не имеющие категорию. Из прошедших испытание 143 врачей 106 (74%) работали в государственных учреждениях, 37 (26%) работали в частных структурах. Результаты тестового контроля отражены в таблице.

Таблица. Результаты вступительного, промежуточного и итогового тестового контроля

ВИД ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ	ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ	ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ	ИТоговый
Отлично	13 (9%)	40 (28%)	109 (76%)
Хорошо	51 (36%)	63 (44%)	31 (22%)
Удовлетворительно	56 (39%)	33 (23%)	3 (2%)
Неудовлетворительно	23 (16%)	7 (5%)	-
СРЕДНИЙ БАЛЛ			
	3,37	3,95	4,74

Из таблицы видно, что результаты предварительного тестирования показали вариабельность уровня подготовки врачей. Высокий уровень был зарегистрирован меньше чем у половины участников исследования (44%). Средний уровень показали 39% респондентов. Достаточно многочисленным оказался показатель (16%) низкого уровня знаний.

Анализ полученных данных показал, что хуже всего слушатели знали ответы на вопросы по организации стоматологической помощи, неотложным состояниям в стоматологии, заболеваниям слизистой рта, имплантологии. Поэтому в ход учебного процесса были своевременно внесены изменения: расширены или сокращены отдельные разделы дисциплин, изменены некоторые темы лекций и семинаров. Также результаты вступительного испытания использовались нами при комплектовании групп обучающихся и имели большое значение для индивидуализации обучения.

Детализация исследования позволила выявить зависимость уровня знаний от профессиональной подготовки специалистов и стажа работы. Врачи, постоянно повышающие свой профессиональный уровень, а также слушатели, имеющие стаж 20 лет и выше, показали самые высокие результаты. Место работы и квалификационная категория стоматологов существенного влияния на результаты тестирования не имели.

Последующие тестовые контроли характеризовались повышением уровня знаний у обучающихся всех специальностей от 74% и 79% (в среднем) на начальном и промежуточном уровне до 87% на итоговом. По нашему мнению это связано с тем, что врачи прослушали лекционный материал, получили знания на семинарских и практических занятиях. Кроме того, выполняя тестовые задания, слушатели видели свои недоработки. Для многих это явилось мощной мотивацией к самостоятельному изучению отдельных вопросов, обращению к специальной литературе.

В то же время мы понимаем, что с помощью тестов нельзя выявить такие качества врачей как умение логически мыслить, аргументировать выбор того или иного метода лечения. Поэтому, наряду с тестированием, мы используем и другие эффективные методы компетентностного обучения: ситуационные задачи, тематические семинары по наиболее актуальным вопросам в стоматологии, видеофильмы. Слушатели циклов выполняют и защищают курсовую работу. В учебном процессе используется мультимедийная техника, а также активно внедряются демонстрационные формы обучения с использованием симуляторов.

Все виды занятий в достаточной степени оснащены учебно-методическими пособиями, в том числе разработанными сотрудниками кафедры. Среди последних: «Применение стекловолоконных штифтов в терапевтической стоматологии», «Особенности лечения пульпита и периодонтита у детей», «Фотодинамическая терапия в стоматологии» и др.

Следует отметить, что применение дистанционных образовательных технологий в обучении медицинским специальностям, особенно стоматологическим, имеет огромную специфику и ограничения [3]. В настоящее время СГМА пока ещё не может предложить врачам для обучения заочно-очных циклов такой вид обучения. Но уже сейчас кафедра активно использует в своей работе различные информационно-компьютерные технологии и формирует банк учебно-методических материалов.

Заключение

Тестирование и анализ полученных данных путем сравнения исходного и итогового уровня знаний позволили повысить профессиональные компетенции врачей-стоматологов, оценить качество образовательного процесса, как в целом, так и отдельных его этапов, разработать план корректирующих и предупреждающих действий, контролировать большой объем учебной информации у большой группы слушателей при относительно небольших затратах времени.

Литература

1. Абакаров С.И., Вагнер В.Д., Сорокин Д.В. Балльно-накопительная система сертификации как фактор совершенствования непрерывного профессионального образования врачей-стоматологов // Институт стоматологии. – 2011. – № 4. – С. 14-15.
2. Абакаров С.И. Актуальные вопросы и пути совершенствования последипломного образования специалистов стоматологического профиля в Российской Федерации // Стоматология. – 2006. – №1. – С. 4-7.
3. Ершова И.Г. Дистанционное обучение в системе повышения квалификации медицинских кадров // Стоматология. – 2008. – № 4. – С. 49-56.
4. Макаров С.И., Сорокин Д.В., Астанина С.Ю. Организация и внедрение технологии модульного обучения в последипломную подготовку врачей-стоматологов // Вест. последипломн. мед. образования. – 2012. – № 1. – С. 6-8.
5. Сорокин Д.В. Самооценка врачами-стоматологами профессиональной квалификации // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 2011. – № 2. – С. 42-44.
6. Цыглин А.А., Муталова Э.Г., Файзуллина Р.М., Гагина М.М. Формирование профессиональной компетенции в рамках Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования: материалы межвузовской учебно-методической конференции. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ. – 2012. – 361 с.

Информация об авторах

Шашмурина Виктория Рудольфовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Shashmurina@yandex.ru

Волченкова Галина Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gvalentiv@gmail.com

Загороднова Вера Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: fpk-stomat@mail.ru

Мишутина Ольга Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: mishuti@yandex.ru

Богданова Людмила Егоровна – ассистент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: stom2468@mail.ru

УДК 616.31:614.252.1

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ

© Стефанцов Н.М., Молоканов Н.Я., Шашмурина В.Р., Федосеев А.В., Купреева И.В., Девликанова Л.И.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Оценка запросов потребителей является весомым механизмом повышения качества обучения врачей-стоматологов. По их мнению, совершенствование занятий на циклах повышения квалификации может быть основано на увеличении количества практических занятий, мастер-классов, знакомства с методическими разработками, отражающими вопросы диагностики и лечения стоматологических заболеваний.

Ключевые слова: анкетирование, общее усовершенствование, врач-стоматолог

THE WAYS OF IMPROVEMENT DENTIST'S EDUCATION

Stefantsow N.M., Molokanov N.Y., Shashmurina V.R., Fedoseyev A.V., Kupreyeva I.V., Devlikanova L.I.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Evaluation of queries is very important in improvement in quality dentist's education. For their opinion improvement of studies at the cycles of improvement of qualification can be based on increasing in number of practical studies, master-classes, acquaintance with methodological development, that show the questions of diagnostics and treatment of dental diseases.

Key words: questionnaire, general improvement, dentist

Введение

Изменения, происходящие в обществе и здравоохранении России, обострили многие проблемы стоматологического образования. Медицинские вузы, с одной стороны, должны подчиняться государственной политике в области образования, с другой стороны, их деятельность направлена на выполнение запросов системы здравоохранения. В этом их специфика и основное отличие от других высших учебных заведений.

Врачи, проходящие последипломное стоматологическое обучение, предъявляют новые требования к содержанию и качеству образовательных услуг, удовлетворению потребностей освоения новых технологий диагностики и лечения стоматологических заболеваний. Привычные стереотипы учебного процесса уже не соответствуют современному уровню развития стоматологии. В публикациях последних лет констатируется, что система последипломного образования врачей не обеспечивает уровень подготовки специалистов в соответствии с современными требованиями и нуждается в коренном реформировании [1, 3]. Предполагается, что это реформирование должно проводиться в соответствии с положениями Болонской декларации [2]. К сожалению, использование этих положений в отечественном последипломном образовании врачей-стоматологов по ряду объективных и субъективных причин задерживается. Можно сказать, что пока речь идет о твердых намерениях их применения. До сего времени не разработаны стандарты последипломной подготовки врачей. Последипломное обучение врачей стоматологов проводится по ранее утвержденным программам и учебным планам (циклы 72 и 144 ч.).

Поэтому, мы посчитали целесообразным изучить мнение слушателей о содержании обучения на нашей кафедре в рамках существующих планов проведения сертификационных циклов, на которых врачи должны проходить повышение квалификации каждые 5 лет.

Целью нашего исследования явилось определение соответствия качества учебного процесса на циклах общего усовершенствования (ОУ) запросам врачей-стоматологов, выявление наиболее значимых для них форм и методов обучения с последующим внесением изменений в методику лекций и практических занятий.

Методика

Для сбора информации нами была разработана и утверждена на совещании сотрудников кафедры анкета. Слушателям предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответа на вопросы анкеты, либо вписать свое мнение. Поэтому количество ответов на некоторые вопросы оказалось больше числа опрошенных. Было проведено анонимное анкетирование 37 слушателей циклов ОУ. К сожалению, в нескольких анкетах отдельные вопросы остались без ответов.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа слушателей 11% работали в частных клиниках, а 89% – в государственных стоматологических учреждениях. Стаж работы слушателей колебался от 5 до 45 лет. Таким образом, в рамках настоящего исследования будет отражено мнение врачей, работающих в государственных клиниках.

В ответах на вопрос о цели обучения на цикле ОУ 33 слушателя (89%) указали необходимость продления действия сертификата специалиста, 7 (18,9%) – желание повысить теоретическую подготовку и 7 (18,9%) – освоение новых методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний.

Таким образом, по данным анкетирования только 37,8% наших респондентов испытывали потребность в повышении своей квалификации. Большинство курсантов преследовали формальную цель обучения – продлить действие сертификата.

Наиболее полезными формами учебного процесса 28 респондентов (75,6%) посчитали практические занятия, 25 (67,5%) – лекции, 14 (37,8%) – решение ситуационных задач, 9 (24,3%) – семинарские занятия, 4 (10,8%) – обсуждение итоговых работ (рефератов). При этом слушатели высказали пожелания больше проводить практических занятий с демонстрацией современных лечебных технологий на рабочем месте (демонстрационный прием больных), включать в содержание циклов ОУ проведение мастер-классов.

В содержании учебного материала лекций и практических занятий предлагалось сократить изложение вопросов этиологии, патогенеза, классификации заболеваний; больше проводить занятий по узко-профильным темам специальности, более подробно рассматривать современные методы диагностики с демонстрацией их на практике. На семинарских занятиях обсуждать ошибки и осложнения в работе, методы их устранения и профилактики. Особый интерес слушателей вызвало преподавание на кафедре вопросов организации стоматологической помощи (3 сотрудника кафедры имеют соответствующие сертификаты) и цифровых технологий в стоматологии.

Реализация некоторых из этих пожеланий требует совершенствования материальной базы кафедры, увеличения материальных затрат, что в современных условиях вряд ли возможно. Однако совершенствование таких видов занятий, как решение ситуационных задач, разбор клинических случаев, будет в дальнейшем отражено в методической работе кафедры. Значение лекционных форм обучения оказалось на втором месте.

Положительное значение методических пособий, подготовленных сотрудниками кафедры для обучения на цикле и практической работы, отметили 22 слушателя (59,4%). На отсутствие положительного значения указали 9 слушателей (24,3%), что свидетельствует о необходимости более критического подхода к методическим пособиям создаваемых кафедральным коллективом.

Большинство респондентов отрицательно отнеслись к такой форме итоговой работы, как написание и обсуждение рефератов – 89,2%.

Самообразованием в промежутках между плановыми циклами усовершенствования занимаются 28 респондентов (75,6%). 26 слушателей (70,2%) регулярно читают журналы и книги по специальности. 20 врачей (54%) пользуются ресурсами интернета. Однако работа с сайтом академии у многих вызвала трудности. Кроме того, большинство респондентов выразило отсутствие готовности к дистанционному обучению.

В настоящее время для повышения квалификации врачам стоматологических специальностей доступно обучение на базах достаточно большого количества вузов, факультетов, что приводит к возникновению конкуренции на рынке образовательных услуг. Потому в анкету были введены вопросы, ответы на которые позволяли в некоторой степени уточнить критерии выбора

слушателями места обучения. У 22-х слушателей (59,4%) учебная база (ГБОУ ВПО СГМА России) была определена решением администрации лечебного учреждения, 5 (13,5%) указали экономические причины выбора, 13 (35,1%) отметили хороший уровень обучения, как критерий выбора базы повышения квалификации. Приведенные данные показывают, что основным фактором, определяющим выбор базы повышения квалификации, являются финансово-экономические интересы врачей и администрации лечебных учреждений. Согласие продолжить обучение на кафедре в будущем выразил 21 слушатель (56,75%).

Оценку качества организации обучения на кафедре предлагалось оценить по 5-балльной шкале. Результаты оценки приведены в таблице.

Таблица. Мнение врачей-стоматологов о качестве образовательных услуг на циклах общего усовершенствования в ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ОБУЧЕНИЯ	СРЕДНИЙ БАЛЛ
Достаточность и качество демонстрационного материала	4,7
Доступность изложения учебного материала	4,7
Содержание в лекциях современных данных	4,5
Соответствие тематики занятий специальности	4,3
Доступность работы с литературой в библиотеке и на кафедре	4,8
Условия обучения	3,2
Условия проживания в общежитии	3,5

Наиболее высокими баллами оценена доступность учебной литературы, доступность и качество изложения учебного материала и его демонстрации. Следует отметить, что все фантомы (симуляторы) выполнены самостоятельно сотрудниками кафедры. Однако остальные параметры обучения нуждаются в улучшении. Низкую оценку получили условия проживания в общежитии и состояние лекционного зала кафедры (3,2 балла).

Заключение

Данные анкетирования, как форма обратной связи со слушателями, позволяют оценить соответствие содержания традиционных форм последипломного образования на циклах ОУ запросам и желаниям курсантов, выявить недостатки в организации обучения и наметить пути их решения.

Полученные нами результаты показывают, что для удовлетворения запросов врачей к уровню обучения на циклах ОУ, кафедре необходимо расширить и улучшить материально-техническое состояние учебной базы, обеспечить обучающихся рабочими местами. Коллективу кафедры следует обратить внимание на содержание учебного материала лекций и практических занятий, издание методических пособий по актуальным вопросам стоматологии, продолжить работу по совершенствованию странички кафедры на сайте академии.

Литература

1. Абакаров С.И., Сорокин Д.В. Результаты анкетирования врачей-стоматологов по вопросам последипломного образования // XXI и XXII Всерос. науч.-практич. конференции: Сб. материалов. – М., 2009. – С. 294-296.
2. Абакаров С.И., Сорокин Д.В., Аджиев К.С., Свиринов В.В., Тумасян Г.С. Использование положений Болонской декларации в отечественном последипломном образовании врачей-стоматологов // Стоматология. – 2011. – №4. – С. 4-8.
3. Шагиева М.А. Преимущества и недостатки создания и внедрения СМК в вузах на базе стандартов ИСО серии 9000 // Управление качеством в образовательных учреждениях. Ч. 2: Сб. статей. – СПб.: Легаси, 2010. – С. 63-67.

Информация об авторах

Стефанцов Николай Матвеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: stefan1947@mail.ru

Молоканов Николай Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: fpk-stomat@mail.ru

Шашмурина Виктория Рудольфовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Shashmurina@yandex.ru

Федосеев Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: fedoseevav67gmail.com@yandex.ru

Купреева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: fpk-stomat@mail.ru

Девликанова Лилия Ильдаровна – ассистент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: devlikanova.l@mail.ru

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.853-009.24

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

© Маслова Н.Н., Фетисова Е.С.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Описаны 3-х клинических случаев из собственной практики, в которых течение эпилепсии у детей, страдающих синдромом Дауна, совпадает с примерами, приведёнными в мировой литературе.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Дауна, инфантильные спазмы

FEATYRES OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

Maslova N.N., Fetisova E.S.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: 3 clinical cases from own practice, where course of epilepsy in children with Down syndrome is comparable with those mentioned in the world literature are represented.

Key words: epilepsy, Down syndrome, infantile spasms

Введение

Пациенты с синдромом Дауна (СД) более подвержены развитию эпилепсии, в сравнении с общей популяцией. Причина этого до сих пор остается не выясненной. Предполагается, что индивиды с болезнью Дауна более подвержены развитию судорог в связи со структурно-функциональными или же метаболическими нарушениями ЦНС [1, 4, 8, 9].

Частота эпилепсии при СД с возрастом увеличивается. Обнаружено, что до года 8,1% этих пациентов страдают эпилепсией, в возрасте старше 50 лет – 46%. Кроме того, были выявлены отдельные случаи начала эпилепсии после 50 лет [8, 9].

Имеются значительные различия по степени встречаемости эпилепсии у пациентов с синдромом Дауна среди европейцев и жителей Азии. В исследованиях, проведенных в Японии и Китае, частота распространения эпилепсии у детей до 15 лет с СД не превышала 1,6%, что сопоставимо с общей популяцией. С другой стороны, эти же исследования показали более значительное снижение интеллекта у азиатских пациентов с СД [6, 8].

Возникновение первых приступов характерно для 2-х возрастных этапов: 1) ранний детский возраст и 2) после 30 лет. У пациентов младенческого возраста чаще развиваются инфантильные спазмы и клонико-тонические приступы с миоклонусом. На 3-м десятилетии жизни в дополнение к тонико-клоническим судорогам более вероятно развитие как простых, так и сложных парциальных приступов [4, 7, 9]. Наиболее прогностически неблагоприятными являются инфантильные спазмы.

В исследовании Н. Goldberg-Stern et al. (2001) у детей с инфантильными спазмами и СД было выявлено отсутствие взаимосвязи исходного паттерна ЭЭГ с ответом на противосудорожную терапию или долгосрочным прогнозом заболевания, также как между видом фармакотерапии и клинической ремиссией, нормализацией ЭЭГ и долгосрочным контролем приступов. Исход психоневрологического развития был неблагоприятным даже при достижении контроля над приступами.

Только 9-28% детей с инфантильными спазмами достигают нормального уровня интеллектуального развития. Дети с симптоматическими инфантильными спазмами, в целом, имеют неблагоприятный прогноз, психоречевое развитие становится удовлетворительным лишь в 20% случаев. Все же, при СД возможен относительно благоприятный исход с формированием негрубых интеллектуальных дефектов [2, 7].

Результаты наблюдений

На базе Брянской городской детской больницы №2 нами осуществлялось наблюдение за тремя пациентами с диагностированным СД, страдавшими эпилепсией.

Пример 1. Пациент К., девочка 3,5 лет родилась от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, преэклампсией на позднем сроке. У матери констатировали ожирение 3-й степени, варикозную болезнь, артериальную гипертензию. Роды 2-е, срочные, самостоятельные. С рождения определялись стигмы, характерные для болезни Дауна. Диагноз был подтвержден методом кариотипирования – кариотип 47,XX+21. Также у ребенка выявили врожденный дефект межпредсердной перегородки и субклинический гипотиреоз.

С рождения у девочки отмечалась диффузная мышечная гипотония. Моторно ребенок развивался с отставанием, голову начала держать после 5 мес., сидеть – к 1 г., ходить – после 3 лет. В психическом развитии была констатирована умственная отсталость тяжелой степени.

Впервые эпилептические приступы у пациентки были замечены в возрасте 11 мес. при обследовании в кардиологическом отделении по поводу врожденного порока сердца. Приступы проявлялись в виде кивков по типу салам-припадков до 50 в день. Со слов матери, подобные явления возникли у ребенка примерно с 9 мес., но не расценивались как судорожные.

При записи ЭЭГ в 11 мес. отмечена гипсаритмия с генерализованными судорожными разрядами. Терапия проводилась препаратом вальпроевой кислоты (конвулекс 40 мг/кг). На фоне лечения частота приступов сократилась до 2-3 в день. В возрасте 1 г. 4 мес. к салам-припадкам присоединились приступы в виде замираний с заведением глазных яблок вверх, периоральным акроцианозом, происходившие 2-3 раза в неделю. Через месяц после увеличения дозы конвулекса до 50 мг/кг приступы прекратились, девочка начала самостоятельно вставать, передвигаться вдоль опоры. После перенесенной ОРВИ в возрасте 1,5 лет вновь появились «кивки». К ним присоединились приступы с заведением глаз, перекосом рта вправо, манифестировавшие до 15 раз в день. Конвулекс был заменен на депакин-хроно в той же дозе. Несмотря на проводимую монотерапию частота приступов не сокращалась, присоединились меклонусы век и генерализованные тонические приступы.

В дальнейшем девочка получала различные варианты политерапии: 1) депакин-хроно 50 мг/кг + кеппра 50 мг/кг; 2) депакин-хроно 50 мг/кг + кеппра 50 мг/кг + суксилеп 25 мг/кг; 3) депакин-хроно 50 мг/кг + суксилеп 25 мг/кг + топирамат в начальной дозе 1 мг/кг/сут.; 4) депакин-хроно 50 мг/кг + суксилеп 25 мг/кг + фенobarбитал 10 мг/сут.; 5) депакин-хроно 50 мг/кг+суксилеп 25 мг/кг + диазепам 10 мг/сут. Ремиссия была достигнута при использовании 2-й схемы и после проведения внутримышечного курса дексаметазона от 8 мг/сут по убывающей. В этот период девочка начала самостоятельно ходить, интересоваться игрушками (в основном – шумовыми). Ремиссия составила 5 мес. Срыв произошел после кишечной инфекции. Дальнейшие схемы лечения практически не давали положительного эффекта. При увеличении дозы топирамата наблюдали усиление приступов.

В настоящий момент ребенок получает терапию: депакин-хроно 58 мг/кг + суксилеп 32,5 мг/кг + диазепам 10 мг/сут. Объективно девочка имеет избыточную массу тела, правильное телосложение, ходит самостоятельно, но с признаками атаксии. Экспрессивная речь отсутствует, продуктивного контакта с ребёнком нет – поведение аутистичное. Черепные нервы симметричны, сухожильные, периостальные рефлексы симметричны, обычной живости, патологических стопных знаков нет, мышечный тонус диффузно снижен. Генерализованные тонические приступы с версией головы и глаз вправо, вокализацией появляются 1-3 раза в неделю. На ЭЭГ наблюдаются монжественные очаги эпиактивности в лобных, центральных и височных отделах билатерально, с генерализацией при фотостимуляции. Показатели крови в норме, по данным УЗИ определяется увеличение и уплотнение печени. На МРТ головного мозга выполненной в возрасте 1 г. 3 мес. патологии не выявлено. В 2,5 г. – отмечена умеренная наружная заместительная гидроцефалия.

Пример 2. Пациент С., мальчик 2,5 лет, рождённый от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 24 и 32 нед., токсикозом на позднем сроке, ОРВИ в 29 нед. . На момент родов, которые произошли в срок, самостоятельно, матери было 17 лет. С момента рождения определялись стигмы, характерные для болезни Дауна. Диагноз подтвержден методом кариотипирования – кариотип 47,XY+21.

С 3-х мес. у ребёнка начались приступы флексорных спазмов, протекавшие сериями по 20-30 спазмов длительностью до 10-15 минут до 5-6 серий в день. Впервые мальчик неврологом был

осмотрен в возрасте 8 мес. По результатам осмотра выявлена диффузная мышечная гипотония, выраженное отставание в психомоторном развитии. Ребенок не держал голову, не мог самостоятельно сидеть, не интересовался игрушками и не реагировал на обращенную к нему речь. На ЭЭГ регистрировалась гипсаритмия. На основании полученных сведений было проведено лечение конвулексом в дозе 50 мг/кг, но без значительного эффекта. После замены конвулекса на депакин в той же дозе, частота приступов сократилась вдвое. В 11 мес. приступы проявлялись единичными флексорными спазмами до 10 в день. Серийные припадки появлялись 1-2 раза в неделю. В связи с этим в терапию был добавлен клоназепам в дозе 5 мг/сут. На фоне клоназепама отдельные спазмы сократились до 3-4 в день, но по-прежнему 1-2 раза в неделю наблюдали серийные приступы. К 1 г. 2 мес. ребенок начал ходить с поддержкой, интересоваться игрушками, реагировать на мать. По ЭЭГ сохранялась гипсаритмия с генерализованными судорожными разрядами. Также на фоне клоназепама у мальчика наблюдалась выраженная сонливость, в связи с чем мать самостоятельно его отменила. После отмены препарата частота возникновения серийных приступов увеличилась вдвое. В 1,5 г. ребенок перенес бронхит и в качестве лечения получал антибактериальную терапию (амикацин). После болезни перестал ходить, реагировать на окружающих. Впоследствии была выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость. К флексорным спазмам присоединились «кивки». Отдельные приступы появлялись до 20-30 в день, серийные возникали 1 раз в месяц. В возрасте 2 г. после очередной ОРВИ серийные приступы стали ежедневными. Депакин в сиропе был заменен на депакин-хроно, к терапии также был добавлен диазепам в дозе 5 мг/сут. после чего серийные приступы полностью прекратились.

В 1,5 г. на МРТ выявлялась умеренная наружная гидроцефалия, гипоплазия левой гемисферы мозжечка. К 2,5 г. у ребенка отмечалось значительное отставание в психомоторном развитии – мальчик мог стоять самостоятельно, но ходить не мог. Продуктивный контакт отсутствовал, поведение было аутистичным, отсутствовала реакция на звуки. Серийных приступов в этот период не наблюдали, однако ежедневно 5-10 раз в день возникали единичные флексорные миоклонические спазмы. На ЭЭГ регистрировали гипсаритмию с очагами в задневисочных отделах билатерально и генерализованными эпилептическими разрядами. По данным УЗИ констатировали увеличение печени с повышенной её эхогенностью. Показатели крови оставались нормальными.

Пример 3. Ребенок 3., мальчик 2-х лет, родился от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на позднем сроке. Роды 2-е срочные, самостоятельные. С рождения у ребёнка определялись характерные для болезни Дауна стигмы. Диагноз был подтвержден методом кариотипирования – кариотип: 47,XY +21. В дальнейшем мальчик умеренно отставал в психомоторном развитии, голову начал держать с 4 мес., сидеть – с 8 мес. В этом возрасте при прохождении очередного курса реабилитации выявились приступы с закатыванием глаз вверх, тонико-клоническими судорогами верхних конечностей. Эпизоды появлялись до 3 раз в день. Данные ЭЭГ позволили выявить на фоне умеренного замедления фоновой активности комплексы «острая-медленная волна» в лобно-центрально-височных отведениях билатерально с акцентом по амплитуде слева. В связи с этим массаж и физиопроцедуры были отменены. Больному назначен депакин в дозе 30 мг/кг после чего приступы исчезли. В 1 г. 9 мес. на ЭЭГ сохранялась эпиактивность со смещением её локализации в теменно-затылочную область.

К 2 г. ремиссия составила 1 г. и 4 мес. Ребенок начал ходить самостоятельно, однако отмечалась шаткость походки на фоне диффузной мышечной гипотонии. Мальчик стал понимать обращенную к нему речь, выполнять простые команды, например, такие как «иди», «дай». В экспрессивной речи появились несколько простых слоговых слов. Мелкая моторика в кистях оставалась слаборазвитой. Игры ребенка не носили конструктивного характера. Показатели крови и результаты УЗИ печени были в норме. Нейровизуализация данному пациенту не проводилась.

У всех представленных пациентов начало эпилепсии было зафиксировано в возрастной период до 1 г. По характеру эпилептические приступы проявлялись в виде инфантильных спазмов, тонических, тонико-клонических и миоклонических судорог.

В 1-м и 2-м случаях в структуре приступов присутствовали инфантильные спазмы и миоклонические компоненты. На ЭЭГ у этих детей регистрировали грубые изменения по типу гипсаритмии. У обоих пациентов отмечали грубую задержку моторного и психоречевого развития. В связи с этим возможна констатация у них резистентной эпилепсии, а именно, эпилептической энцефалопатии. Не исключено, что развитие резистентности у данных больных связано также с поздним началом лечения – через 3 и 5 мес. от момента возникновения первых приступов.

В 3-м случае эпилепсия характеризуется относительно доброкачественным течением. Приступы изначально носили тонико-клонический характер, сформировались не спонтанно, а на фоне каких-либо физических воздействий (массаж, электропроцедуры). Лечение ребёнку было назначено сразу же после диагностирования первых приступов. Отставание в развитии у мальчика было менее выраженным, чем в ранее описанных примерах. Также менее грубыми были изменения ЭЭГ.

Заключение

Таким образом, наши наблюдения в целом совпадают с данными литературы, в которых сообщается, что наибольший риск развития судорог у детей с синдромом Дауна приходится на младенческий возраст [4, 5, 6, 8, 9]. Отмечено, что эпилепсия особенно тяжело протекает при наличии в структуре приступов миоклонического компонента, инфантильных спазмов и в случае регистрации гипсаритмии на ЭЭГ. Такие варианты течения заболевания чрезвычайно плохо поддаются лечению и имеют, как правило, неблагоприятный прогноз для физического и умственного развития ребенка. В свою очередь, прогноз при возникновении тонико-клонических приступов можно считать относительно благоприятным.

Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая медицина. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 475 с.
2. Гапонова О.В., Белоусова Е.Д. Прогностические критерии инфантильных спазмов // Эпилепсия. – 2011. – №3. – С. 38-43.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы. – М., 2007. – 448 с.
4. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. – М., 2011. – 680 с.
5. Goldberg-Stern H., Strawburg R.H., Patterson B., et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome // Brain & Development. – 2001. – N23. – P. 375-378.
6. Kwong K.L., Wong V. Neurodevelopmental profile of Down syndrome in Chinese people // J. Paediatr. Child. Health. – 1996. – V.32, N2. – P. 153-157.
7. Stafstrom C.E., Konkol R.J. Infantile spasms in children with Down syndrome // Dev. Med. Child. Neural. – 1994. – N36. – P. 76-85.
8. Thiel R.J., Fowkes S.W. Down syndrome and epilepsy: A nutritional connection? // Medical Hypotheses. – 2004. – V.62, N1. – P. 35-44.
9. Reza Sh. Down Syndrome and Epilepsy // About. Com. Guide. 23.11.2008. URL: <http://www/epilepsy.about.com>

Информация об авторах

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Фетисова Евгения Сергеевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dr_jane@list.ru

УДК 612.014.461.3(001.8)+613.31+542.93

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ МИНЕРАЛИЗАЦИИ И СТРУКТУРИРОВАННОСТЬЮ ВОДЫ **© Фаращук Н.Ф., Цюман Ю.П.**

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Увеличение концентрации солей в питьевой воде приводит к повышению содержания в ней структурированной фракции. Оценивая качество воды, следует учитывать соотношение обоих этих показателей. Более ценной для организма будет такая вода, структура которой обеспечивается адекватными методами очистки и обработки, а не высоким содержанием солей.

Ключевые слова: вода, структура, минерализация

CORRELATION BETWEEN THE DEGREE OF MINERALIZATION AND STRUCTURING OF WATER **Farashchuk N.F., Tsyuman Yu.P.**

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The increase in concentration of salts in potable water leads to increase in amount of the structured fraction in it. Estimating the quality of water, it is necessary to consider a ratio both of these parameters. Water, which structure is provided with adequate methods of clearing and processing, instead of the high amount of salts, will be more valuable to an organism.

Key words: water, structure, mineralization

Введение

Согласно современным представлениям, вода является гетерогенной системой, которая представлена в виде свободной (жидкой) фракции и ассоциированной фазы (кластеров), представляющих собой структуры полиморфных льдов [5, 9, 10]. Особенностями структурированной воды является то, что она свободно диффундирует через клеточную мембрану, способствуя быстрому проникновению внутрь клетки растворенных в ней веществ [13]. Структурированная вода выполняет роль триггерного механизма передачи энергии между внешней средой и метаболическими процессами. Изменения в структуре связанной воды отражаются в организмах в виде искажения структуры белковых молекул, что приводит к возникновению различных заболеваний [2]. Содержание структурированной фракции в воде различно и зависит от многих физических и химических факторов, а также от бытовых условий [8, 10, 11]. В природе вода никогда не встречается в виде химически чистого соединения. Являясь универсальным растворителем, она несет в себе большое количество различных элементов и соединений, состав и содержание которых зависят от условий получения питьевой воды. Бутилированная вода также имеет определенную степень минерализации, причем у воды различных производителей содержание солей может значительно различаться. Технология очистки и различные способы обработки воды будут влиять как на степень минерализации, так и на содержание в ней структурированной фракции. Активность воды, используемой для поддержания жизнедеятельности организма, должна соответствовать определенному диапазону структурированности [6, 7, 12]. Ранее нами (2006), при использовании дилатометрического метода определения структуры воды, в экспериментах на крысах и лягушках показано, что наибольшую биологическую активность в отношении общей и сердечной работоспособности проявили образцы воды с содержанием жидкокристаллических ассоциатов (ЖКА) от 4,9 до 6,9%, а для биотестовых организмов различных трофических уровней (растения, гидробионты) выявлен более широкий (6-9%) биологически значимый диапазон содержания ЖКА. Такой диапазон структурного оптимума можно объяснить, наряду с другими причинами, тем, что в данном исследовании не учитывалась степень минерализации образцов воды. В то же время известно, что ионы в водном растворе подвергаются гидратации. Особенно сильно этот процесс идет в окружении ионов с положительной гидратацией. Это ионы, имеющие высокую плотность заряда, такие как Na⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Fe³⁺, Cl⁻, HCO₃⁻; они прочно связывают молекулы воды в гидратной оболочке. Ионы с положительной гидратацией способствуют увеличению в растворе содержания структурированной воды. Этот факт имеет особенно существенно важное значение для водопроводной воды, которая во многих регионах России, в том числе в Смоленской области, содержит повышенное количество ионов железа [3].

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между степенью минерализации различных образцов питьевой воды и содержанием в них структурированной фракции.

Методика

Для исследования была использована вода из централизованной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Смоленска, родниковая, бутилированная вода марок «Источник жизни», «Аквामинерале», «Лекор», «Бонаква», «Серебряная капель», «ViTA», «Ключ здоровья». Образцы водопроводной воды отбирались следующим образом: вода из водопроводного крана в течение 5 минут выпускалась в раковину, затем набиралась в чистые сухие химические стаканы на 200 мл, отстаивалась в течение 10 минут для удаления пузырьков воздуха. Для определения содержания структурированной фракции в образцах воды нами использовался капиллярный дилатометрический метод [10]. Этот метод не предусматривает какого-либо воздействия на воду и основан на свойстве воды увеличиваться в объеме при переходе в кристаллическое состояние. В каждом образце воды проводилось по 27 определений.

Для определения содержания минеральных солей в представленных образцах воды мы использовали гравиметрический метод [4] и рассчитывали содержание сухого остатка в процентах к исходной массе воды.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программы Microsoft Office Excel (2003).

Результаты исследования и их обсуждение

Основные результаты представлены в таблице.

Таблица. Содержание структурированной фракции и сухого остатка в питьевых водах

ОБРАЗЦЫ ВОДЫ	СОДЕРЖАНИЕ структурированной фракции, % (M±m)	СОДЕРЖАНИЕ сухого остатка, % (M±m)
Вода «ViTA»	1,76±0,44	0,0082±0,001
Вода «Лекор»	4,25±0,37	0,0102±0,002
Вода «Аквामинерале»	5,01±0,42	0,0184±0,002
Вода «Источник жизни»	6,67±0,27	0,0232±0,002
Вода «Бонаква»	6,27±0,40	0,0414±0,004
Родниковая вода	7,30±0,48	0,0372±0,0006
Вода «Серебряная капель»	7,31±0,47	0,0454±0,002
Водопроводная вода	6,14±0,55	0,0540±0,001
Вода «Ключ здоровья»	7,11±0,32	0,0394±0,005

Как оказалось, небольшое количество структурированной фракции содержится в воде «ViTA» – 1,76%, среднее значение в воде «Аквामинерале» – 5,01%, высокие значения в родниковой воде – 7,30%, а также в воде «Серебряная капель» – 7,31% и «Ключ здоровья» – 7,11%.

Однако не следует считать, что вода с более высоким содержанием структурированной фракции является более качественной и биологически более ценной. Например, водопроводная вода, в которой 6,14% структурированной фракции, что соответствует биологическому оптимуму, содержит наибольшее количество солей – 540 мг/л, что, по-видимому, и обеспечивает высокую степень структурированности. Водопроводную воду из централизованной системы хозяйственно-

питьевого водоснабжения г. Смоленска гигиенисты не относят к воде, соответствующей высоким требованиям качества.

С другой стороны, вода «Лекор», которая относится к питьевым водам высшей категории качества, содержит 4,25% структурированной фракции, по исследованиям Т.Г. Авдеевой и соавт. (2007), проведенным в детских дошкольных учреждениях г. Смоленска, показала себя физиологически полноценной бутилированной водой. На фоне употребления этой воды было отмечено статистически достоверное уменьшение частоты заболеваний у детей. У них достоверно реже регистрировались обострения аллергических заболеваний, острые кишечные заболевания и обострения патологии желудочно-кишечного тракта.

Не проводя специальных исследований, нельзя сделать заключение о биологической ценности вод «Серебряная капель», «Ключ здоровья», «Бонаква», в которых содержание структурированной фракции высокое и колеблется от 6,27 до 7,31%, однако и содержание солей варьирует в довольно высоких пределах – от 394 мг/л в воде «Ключ здоровья» до 454 мг/л в воде «Серебряная капель». Пока остается неясным и вопрос об оптимальном соотношении двух показателей: содержания структурной фракции и степени минерализации в питьевой воде. Это предмет дальнейших исследований, в которых необходимо учитывать не только количество сухого остатка, но и качественный состав содержащихся ионов.

Сопоставляя результаты наших исследований и данные о зависимости биологической ценности воды от степени ее структурированности, полученные другими авторами, можно сказать, что из двух образцов, при равном содержании в них структурированной фракции, физиологически адекватной будет та вода, в которой ее структура обеспечивается методами обработки, а не высоким содержанием солей.

Заключение

Проведенные исследования показывают, что по мере увеличения количества сухого остатка в воде увеличивалось содержание структурированной фракции. Таким образом, количество минеральных солей в воде является важным фактором, влияющим на содержание в ней структурированной фракции, что необходимо учитывать при оценке качества питьевой воды.

Литература

1. Авдеева Т.Г., Авчинников А.В., Морозова Е.В. Влияние качества питьевой воды на состояние здоровья детей в детских дошкольных учреждениях // *Вопр. детск. гастроэнтерологии.* – 2007. – Т.5, №1. – С. 47-48.
2. Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х. и др. Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состояние здоровья населения // *Вода: химия и экология.* – 2012. – №3. – С. 48-53.
3. Крутилина Г.Н. Гигиенические особенности содержания железа в водопроводной воде // *Гигиенические и эпидемиологические проблемы охраны окружающей среды и укрепления здоровья населения Смоленской области: Тез. докл. научн.-практ. конф.* – Смоленск. – 1987. – С. 39.
4. Новиков Ю.В., Ласточкина К.О., Болдина З.Н. Методы исследования качества воды водоемов / Под ред. А.П. Шицковой. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
5. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Киченко С.М. и др. Современные представления о структуре, свойствах, транспорте воды в организме человека и их значение для стоматологии // *Рос. стоматолог. журнал.* – 2007. – №6. – С. 45-48.
6. Рахманин Ю.А., Стехин А.А., Яковлева Г.В. Структурно-энергетические изменения воды и ее биологическая активность // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №5. – С. 34-36.
7. Савостикова О.Н., Стехин А.А., Яковлева Е.В. и др. Криофизический метод оценки содержания структурированной фазы воды // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №6. – С. 46-50.
8. Савостикова О.Н., Стехин А.А., Яковлева Г.В. и др. Температурная зависимость структурированного состояния воды // *Гигиена и санитария.* – 2009. – №5. – С. 18-20.
9. Фаращук Н.Ф., Никитин Г.А., Маслова Н.Н. и др. Структура воды в крови: клинические аспекты / Под ред. проф. Н.Ф. Фаращука. – Смоленск: СГМА, 2007. – 300 с.
10. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва-Смоленск, 2004. – 180 с.
11. Фаращук Н.Ф., Теленкова О.Г. Результаты биотестирования воды с различным содержанием структурированных ассоциатов // *Сб. докл. 7-го Междунар. конгресса «Вода: экология и технология» Экватек-2006.* – М., 2006. – С. 1054-1055.

12. Федосеева В.Н., Михайлова Р.И., Савостикова О.Н. и др. Влияние структурированности воды на формирование ее биологической активности по отношению к фагоцитарной активности лейкоцитов и клеточного звена иммунитета // Гигиена и санитария. – 2009. – №5. – С. 82-84.
13. Lombardo T. G., Giovambattista N., Debenedetti P. G. Structural and mechanical properties of glassy water in nanoscale confinement // J. Faraday Discuss. – 2009. – N141. – P. 359-376.

Информация об авторах

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info

Цюман Юлия Петровна – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» (Вестник СГМА) принимаются научные, обзорные статьи, краткие сообщения медицинской и медико-биологической направленности, статьи по проблематике клинической психологии, организации здравоохранения, учебного процесса в медицинском вузе, истории медицины. По согласованию с редколлегией возможна публикация текстов отдельных комплексных лекций для врачей и студентов.

Рабочие рубрики журнала – оригинальные статьи, обзоры, организация здравоохранения, краткие сообщения, в помощь молодым специалистам, учебный процесс, вопросы истории, юбилейные даты.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы – 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

1. УДК

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии – не допускаются.

3. Инициалы и фамилии авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (до 500 знаков), ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к теме статьи. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С.

В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка.

Не рекомендуется включать в список литературы неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Структура обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – Times New Roman (Microsoft office Word 2003), № 12 через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами редактора Word) должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах – не допускается. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на

литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

(Реферат)

В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 часов...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

(Введение)

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы

Список литературы

Оформление списка литературы

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – №3. – С. 290-291.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspxnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail (*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., копия на электронном носителе). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru