
EUROPEAN of Journal Medicine

Has been issued since 2013.
ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. Vol.(5). № 3. Issued 4 times a year
Journals Impact Factor 2013 - 1,05

EDITORIAL STAFF

Dr. Bykov Anatolii – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
(Editor-in-Chief)
Dr. Goncharova Nadezhda – Research Institute of Medical Primatology, Sochi,
Russian Federation
Dr. Khodasevich Leonid – Sochi State University, Sochi, Russian Federation
Dr. Gordon Kirill – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
PhD Ovechkin Denis – Sumy State University, Sumy, Ukraine

EDITORIAL BOARD

Dr. Gurovich Isaak – Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russian
Federation
Dr. Pogorielov Maksym – Sumy State University, Sumy, Ukraine
Dr. Fazal ur Rehman – Aligarh Muslim University, India
Dr. Ryzantseva Natal'ya – Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The journal is registered by Federal Service for Supervision of Mass Media,
Communications and Protection of Cultural Heritage (Russian Federation). Registration
Certificate **PI № FS 77 – 54156** 17.05.2013.

Journal is indexed by: **CiteFactor** (Canada), **CrossRef** (UK), **EBSCOhost Electronic
Journals Service** (USA), **Electronic scientific library** (Russia), **Global Impact Factor**
(Australia), **International Society of Universal Research in Sciences** (UAE), **Journal Index**
(USA), **Journals Impact Factor** (JIF), **Open Academic Journals Index** (Russia),
ResearchBib (Japan), **Sherpa Romeo** (Spain), **The University of Melbourne Library
Catalogue** (Australia), **Universal Impact Factor** (Australia), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of
the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its
opinion.

Postal Address: 26/2 Konstitutcii, Office 6
354000 Sochi, Russian Federation

Website: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Founder and Editor: Academic Publishing
House *Researcher*

Passed for printing 16.09.14.

Format 21 × 29,7/4.

Enamel-paper. Print screen.

Headset Georgia.

Ych. Izd. l. 4,5. Ysl. pech. l. 4,2.

Circulation 500 copies. Order № 5.

European Journal of Medicine

2014

№

3



Издается с 2013 г. ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. № 3 (5). Выходит 4 раза в год.
Journals Impact Factor 2013 - 1,05

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Быков Анатолий – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация (Гл. редактор)
Гончарова Надежда – Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, Сочи, Российская Федерация
Гордон Кирилл – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
Овечкин Денис – Сумский государственный университет, Сумы, Украина
Ходасевич Леонид – Сочинский государственный университет, Сочи, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гурович Исаак – Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Российская Федерация
Погорелов Максим – Сумский государственный университет, Сумы, Украина
Рязанцева Наталья – Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
Фазаль ур Рехман - Алигархе мусульманский университет, Индия

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (Российская Федерация). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 54156 17.05.2013.

Журнал индексируется в: CiteFactor (Канада), CrossRef (Великобритания), EBSCOhost Electronic Journals Service (США), Global Impact Factor (Австралия), International Society of Universal Research in Sciences (ОАЭ), Journal Index (США), Journals Impact Factor (JIF), ResearchBib (Япония), Научная электронная библиотека (Россия), Open Academic Journals Index (Россия), Sherpa Romeo (Испания), The University of Melbourne Library Catalogue (Австралия), Universal Impact Factor (Австралия), ULRICH's WEB (США).

Статьи, поступившие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

Адрес редакции: 354000, Россия, г. Сочи,
ул. Конституции, д. 26/2, оф. 6
Сайт журнала: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Подписано в печать 16.09.14.
Формат 21 × 29,7/4.
Бумага офсетная.
Печать трафаретная.
Гарнитура Georgia.
Уч.-изд. л. 4,5. Усл. печ. л. 4,2.
Тираж 500 экз. Заказ № 5.

Учредитель и издатель: ООО «Научный издательский дом "Исследователь"» - Academic Publishing House *Researcher*

C O N T E N T S

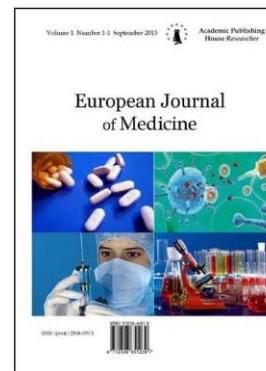
Sharbanu Battakova, Uken Amanbekov, Gulraikhan Miyanova, Mangaz-Dana Fazylova Management Activities on the Reduction of Ecological-related Diseases of the Nervous System of Population in Ust-Kamenogorsk	112
Sharbanu Battakova, Uken Amanbekov, Gulraikhan Miyanova, Kanat I. Sadykov Changes in the State of Neuromuscular System in Vertebrogenic Pathology of the Lumbar Spine of People Engaged in Mining Industry depending on the Length of Employment Service	118
Abdelkrim Berroukche, Malika Bendahmane-Salmi, Abdelkrim Badreddine Kandouci Utility of Combination of Diagnostic Tests in Early Detection of Prostate Tumors in West Algerian Hospital	124
Elena G. Grigola The Efficiency of Basic Therapy of Exercise-Induced Bronchial Asthma in School-Age Children	132
Oleksii P. Kmyta Genetic Factors of Fibrinolysis Violation and the Role of Inhibitor Plasminogen Activator Genes Polymorphism in the Development of Secondary Thrombus Bleeding Complications in Patients With Brain Injury	138
Vladyslava V. Kmyta, Viktor F. Orlovskiy, Lyudmyla N. Prystupa The Control Level of Bronchial Asthma in Dependence of Genotype by BCL1 Polymorphism of Glucocorticoids Receptor Gene and Body Mass Index	144
Olena C. Koloskova, Tetiana M. Bilous, Lyudmyla V. Mikaluk Indices of Exhaled Breath Condensate in Children With Bronchial Asthma Under the Deletion Polymorphism of Genes GSTT1 and GSTM1	149
Denis V. Lozhkarev, Aleksandr V. Korobeinikov Clustering the Parameters of Rhythmographic Analysis of the Events of the Corporate Network Traffic of the <i>Cisco MARS</i> System	155
Vladimir N. Titov Inverting Notions of the Biological Role of the Renin → Angiotensin-II → Aldosterone System and the Function of Arterial Pressure as a Metabolism Regulator	166
Yuliya A. Tkachenko Chitosan Membrane as a New Wound Healing Agent on Chemical Wound Model	183

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 112-117, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.112
www.ejournal5.com



UDC 616.89:614.7(574)

Management Activities on the Reduction of Ecological-related Diseases of the Nervous System of Population in Ust-Kamenogorsk

¹ Sharbanu Battakova
² Uken Amanbekov
³ Gulraikhan Miyanova
⁴ Mangaz-Dana Fazylova

¹⁻⁴ National Centre for Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Healthcare of Kazakhstan, Kazakhstan
15, Mustafina str., Karaganda, 100012

¹ MD, Professor

E-mail: sharbanu_battakova@mail.ru.

² MD, Professor, chief researcher

³ PhD, senior medical officer

E-mail: gulrayhan@bk.ru

⁴ PhD, senior medical officer

Abstract

The article features the research results of psychological status and the nervous system. The study was conducted on the basis of multivariate analysis of morbidity rates of the nervous system with the aim of developing of administrative actions towards the population of Ust-Kamenogorsk. The correlation analysis has shown that the coefficients of correlation coincide with the analysis data of morbidity rates of the nervous system showing that that morbidity rates are mostly influenced by high concentration of harmful pollutants. Besides, the correlation analysis has allowed identifying the levels of pollution in the atmosphere of the city above which the interrelation between fluctuations of morbidity rates is shown and below which correlation has been not observed.

From the provided data we can see that the main sources of harmful substances entering our bodies are polluted atmospheric air and soils. The study revealed that with the growth of anthropogenesis loading by toxic metals, the morbidity rates of encephalopathies of unspecified genesis and the cerebrovascular diseases increase. Changes in psycho-emotional sphere have been revealed. The novelty of research is the development of administrative procedures aimed at reduction of the disease prevalence for people living in Ust-Kamenogorsk.

Keywords: ekofaktor; clinical neurological; psychophysiological status; correlation; multivariate analysis; management activities.

Введение

Восточный Казахстан является одним из высокоразвитых промышленных регионов республики с чрезмерной концентрации крупных предприятий цветной и черной металлургии, энергетического комплекса, горнодобывающей и машиностроительной промышленности [1]. Ввиду значительного загрязнения окружающей среды вредными выбросами, в области образовалась своеобразная антропогенная биогеохимическая провинция с повышенным содержанием тяжелых металлов в окружающей среде, такими как цинк, свинец и другими вредными веществами [3]. Вредные выбросы промышленных предприятий: АО «Казцинк», АО «Титаномагниевый комбинат», Усть-Каменогорская ТЭЦ в десятки раз превышают допустимые нормы. Так по нормам, одобренным для г. Усть-Каменогорска Государственной экологической экспертизой, АО «Казцинк» имеет право выбросить за год в атмосферу города 5382 т. сернистого ангидрида, фактические выбросы составляют 65720 т. в год, т.е. в 12 раз больше; выбросы неорганического свинца (в твердых частицах) по нормам не должны превышать 7,7 т., фактические выбросы составили 48 т. Вследствие такого положения напряженная экологическая обстановка сопровождается значительным ухудшением состояния здоровья населения [4].

В современных условиях интенсивного развития крупных предприятий цветной и черной металлургии в г.Усть-Каменогорск встает проблема охраны окружающей среды и здоровья населения. В этой связи необходимы исследования по выявлению взаимосвязей между факторами окружающей среды и распространенности заболеваемости нервной системы населения, построением факторных моделей [2].

Значительный интерес представляют факторные модели, описывающие влияние на прогнозируемую величину не одного, а ряда факторов, зависимость которых может быть выражена уравнением множественной корреляции или уравнением множественной линейной регрессии. Поэтому система уравнений – одна из наиболее эффективных прогнозных моделей [5].

Целью наших исследований явилось разработать управленческие мероприятия по снижению уровня экозависимых заболеваний нервной системы населения г. Усть-Каменогорск.

Материалы и методы

Проведен многомерный статистический анализ для установления зависимости между факторами окружающей среды и состоянием неврологического статуса, электрофизиологических исследований, психологического статуса населения г. Усть-Каменогорск (прямая корреляция по Пирсона для количественных показателей и ранговая корреляция по Спирмену для качественных показателей) при уровнях значимости $p \leq 0,05$ [2].

Проведен линейный регрессионный анализ с построением математических моделей для выявления причинно-следственных связей нарушения состояния нервной системы. Для прогнозирования возникновения ЦВЗ и ЭПНГ по факторам риска у обследованных жителей г. Усть-Каменогорск по данным факторов окружающей среды использовался логистический регрессионный анализ. В результате логистического регрессионного анализа определены связи заболеваемости с каждым из исследованных показателей внешней среды при усредненном влиянии прочих средовых показателей. Построены и отобрано для управленческих решений математические модели для прогнозирования вероятности наступления заболеваемости по факторам риска, определено количество положительных эффектов (здоровые) и отрицательных эффектов (больные), общее число совпадений, уровень значимости модели по критерию χ^2 и рассчитана объяснимая дисперсия для определения доли влияния факторов окружающей среды на распространенность цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и энцефалопатий неуточненного генеза (ЭПНГ).

Проведенный анализ полученного материала методом нелинейной квадратичной регрессии позволил выявить коэффициент детерминации и уровень значимости коэффициента регрессии при ЦВЗ и ЭПНГ в зависимости от факторов загрязнения атмосферного воздуха в г. Усть-Каменогорск. При этом факторы загрязнения атмосферного воздуха рассматривались по уровню двумерных связей и при каждом факторе (нозологическая форма + фактор загрязнения).

Результаты исследования

В результате многомерного анализа выявлена прямая корреляционная зависимость между частотой развития ЦВЗ и факторами окружающей среды в г. Усть-Каменогорск.

По гигиеническим данным выявлено, что в г. Усть-Каменогорск превышает кратность годового содержания свинца в пыли в 11,45 раз ($r_s=0,768$, $p<0,009$), кратность меди в теплый период в почве в 6,7 раз ($r_s=0,581$, $p<0,047$), содержание цинка в теплый период в почве в 57,1 раз ($r_s=0,620$, $p<0,032$), содержание никеля в теплый период в почве превышает в 1,6 раз ($r_s=0,649$, $p<0,022$), кратность содержания свинца в теплый период в почве в 21,3 раз ($r_s=0,636$, $p<0,026$ с которыми выявлены высокие уровни корреляционной зависимости с распространенностью ЦВЗ, следовательно мы можем ожидать рост ЦВЗ в данном городе.

Проведенный корреляционный анализ между распространенностью ЭПНГ и факторами окружающей среды г. Усть-Каменогорск показал, что на распространенности ЭПНГ населения г. Усть-Каменогорск существенное влияние оказывают концентрации взвешенных веществ в воздухе в теплый ($r_s=0,660$, $p<0,019$) и холодный период ($r_s=0,802$, $p<0,002$), где их кратность превышает в 1 и 8,8 раз, содержание NO_2 в воздухе в теплый период превышает в 6,5 раз ($r_s=0,692$, $p<0,013$), содержание SO_2 в воздухе в холодный период в 2,06 раз ($r_s=0,641$, $p<0,025$), содержание меди в теплый период в почве превышает в 6,7 раз ($r_s=0,593$, $p<0,042$), цинка в теплый период в почве в 57,1 раз ($r_s=0,651$, $p<0,022$), содержание никеля теплый период в почве в 1,6 раз ($r_s=0,649$, $p<0,022$), содержание свинца в теплый период в почве в 21,3 раз ($r_s=0,636$, $p<0,026$), содержание марганца в пыли в холодный период в 3,7 раз ($r_s=0,646$, $p<0,044$), содержание никеля в пыли, в 1,05 ($r_s=0,652$, $p<0,022$), что устанавливает возможность роста ЭПНГ в данном регионе.

По результатам клинико-неврологических исследований в г. Усть-Каменогорск выявлено преобладание распространенности ЭПНГ среди обследованного населения, которая составила 47,9 %, а ЦВЗ выявлена в 30,3 % случаях. При этом ЭПНГ преимущественно проявлялись астено-невротическим (52,3 %) и астено-ипохондрическим синдромами (19,4 %), ЦВЗ преимущественно астено-вегетивным (57,1 %) и астено-невротическим синдромами (36,4 %).

По результатам множественного регрессионного анализа получены модели, которые отражали количественные связи между показателями психологического статуса жителей г. Усть-Каменогорск и факторами окружающей среды:

- на уровень депрессии жителей влияло содержание меди ($R^2=84,6$ %), свинца ($R^2=86,05$ %) в пыли, цинка в пыли ($R^2=24,5$ %), селена в воде ($R^2=32,56$ %);

- на уровень реактивной тревожности влияло содержание меди ($R^2=87,88$ %) в пыли, свинца в пыли ($R^2=85,52$ %), содержание железа в пыли ($R^2=80,26$ %), цинка в пыли ($R^2=27,9$ %).

Со стороны вегетативной нервной системы показатели variability сердечного ритма, а именно Амо находятся в корреляционной зависимости от содержания азота в воздухе в теплый период (кратность превышает на 26 раз), кобальта в воздухе в холодный период (кратность превышает на 0,2 раз), IVR от годового содержания марганца в пыли (кратность превышает на 19,5 раз). Среди показателей вызванных кожно-симпатических потенциалов по показателю латентного периода установлена его зависимость от содержания свинца в почве (кратность превышает на 21,3 раз).

Таким образом, в г. Усть-Каменогорск мы можем ожидать рост ЦВЗ из-за превышенной кратности годового содержания свинца в пыли, меди, цинка, никеля в теплый период в почве. Повышенное содержание концентрации взвешенных веществ, NO_2 в воздухе, SO_2 в воздухе в холодный период, меди, цинка, никеля, свинца в почве, марганца в пыли устанавливает возможность роста ЭПНГ в данном регионе. Уровень депрессии достоверно зависит от содержания меди, свинца, цинка в пыли, РТ от содержания меди, свинца, железа в пыли, а вегетативные показатели Амо от содержания азота в воздухе, кобальта в воздухе в холодный период, IVR от годового содержания марганца в пыли, ВКСП латентный период от свинца в почве в теплый период.

Итак, подставляя определенные значения концентраций исследуемых веществ в уравнение регрессии можно вычислить прогнозируемые показатели общей заболеваемости населения в изучаемых населенных пунктах.

Согласно разработанным моделям для управленческих мероприятий с целью снижения распространенности ЭПНГ среди жителей г. Усть-Каменногогорск необходимо снижение повышенного содержания меди (Си) в пыли на $0,0003 \text{ мг/м}^3$, снижение повышенного содержания SO_2 в воздухе на $0,08 \text{ мг/м}^3$. Чтобы уменьшить уровень депрессии у мужчин в данном регионе, необходимо снизить содержание меди в пыли на $5,0 \%$, содержание свинца в пыли на $4,6 \%$. Чтобы уменьшить уровень реактивной тревожности в данном регионе, необходимо снизить содержание меди в пыли на $1,73 \%$, меди в почве в холодный период на $8,53 \%$, снизить годовое содержание свинца (Рв) в почве на $-9,58 \%$, снизить годовое содержание нитратов в почве на $-10,4 \%$.

С целью нормализации показателей вегетативной нервной системы в г. Усть-Каменногогорске по показателям Амо необходимо уменьшить содержание азот тепл день макс. раз на 40% и уменьшить содержание кобальта холл.крат. в пыли на 18% , для нормализации IVR необходимо уменьшить содержание марганца год.крат. на $12,28 \%$, для нормализации показателя длительности латентного периода вызванных кожно-симпатических потенциалов необходимо уменьшить содержание свинца в почве в данном регионе на $25,0 \%$.

Таким образом, рост заболеваний нервной системы (ЦВЗ и ЭПНГ) в г. Усть-Каменногогорск достоверно зависил от 8 факторов окружающей среды: в воздухе (SO_2 в теплый и холодный период, кобальта), в почве (меди, годовое содержание свинца, нитратов, фенола), в пыли (марганца, меди в холодный период) с учетом сезонных колебаний, R^2 от $70,9 \%$ до $99,01 \%$, $p < 0,009$ до $0,047$. Вегетативная нервная система и психологический статус реагировал на повышенные концентрации вредных веществ окружающей среды изменением критериальных показателей: повышение уровня депрессии, реактивной тревожности, изменение вегетативных показателей Амо, LF, ИН, VLF, латентный период ВКСП. Критериальные показатели зависили от следующих факторов: уровень депрессии зависил от содержания меди, свинца, марганца в пыли, РТ от содержания меди, железа в пыли, а вегетативные показатели Амо от содержания азота, кобальта в воздухе, ИН от содержания азота в пыли, LF от годового содержания цинка в пыли, VLF от содержания фенола в почве в теплый период, ВКСП латентный период от содержания меди, свинца в почве в теплый период.

Выводы

По разработанным логистическим и линейным моделям корреляционной зависимости распространенности заболеваний нервной системы (ЦВЗ и ЭПНГ) и факторов окружающей среды г. Усть-Каменногогорск установлено, что: в г. Усть-Каменногогорск выявлено достоверное превышение 8 химических элементов с которыми выявлена корреляционная зависимость: в воздухе (SO_2 в теплый и холодный период, кобальта), в почве (меди, годовое содержание свинца, нитратов, фенола), в пыли (марганца, меди в холодный период). Для снижения распространенности ЭПНГ необходимо снизить содержание в воздухе - SO_2 на $0,08 \text{ мг/м}^3$ кобальта в холодный период на $22,2 \%$, в почве – меди в холодный период на $8,53 \%$, годовое содержание нитратов на $-10,4 \%$, фенола на $21,8 \%$, свинца на $4,6 \%$, азота в теплый день на 40% , кобальта холл.крат. на 18% , свинца на $25,0 \%$, в пыли – меди на $0,0003 \text{ мг/м}^3$, годовых значений марганца на $12,28 \%$.

Примечания:

1. Адылканова А.М., Пивина Л.М., Ким А.Л., Билялова Т.Н., и др. Динамика уровня и структуры заболеваемости подростков Восточно-Казахстанской области, проживающих в условиях радиоэкологического неблагополучия // Медициналык журналы. 2009. № 6 (58). С. 68-69.

2. Мусина А.А. Чувствительность определенных возрастных групп к факторам окружающей среды // Гиг. труда и мед. экология. Караганда, 2011. № 1 (30). С. 9-14.

3. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора России, 2004. 204 с.

4. Токмолдинов Ф.С. Современное состояние проблемы загрязнения окружающей среды в регионах экологического неблагополучия Республики Казахстан (обзор литературы) // Гигиена, эпидемиология и иммунология. 2011. № 2. С. 15-18.

5. Фокин С.Г., Бобкова Т.Е. Экономическая оценка и обоснование решений в области управления риском для здоровья населения // Гигиена и санитария. 2011. № 3 С. 25-33.

6. Хаиров Б.Г. Современные экологические проблемы в нефтяной отрасли Республики Казахстан // Нефть и газ. 2011. № 3. С. 93-98.

7. Schmahmann J. D., Sherman J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome // Brain. 2008. Vol. 121. P. 561-579.

8. Ciobotaru Valentina Gabriela Balance of vegetative nervous system using A.D. bio-phyto-modulators // The rapeutic effects. Bul. Univ. agr. Sci. and Vet Med., Cluj-Napoca. Hort. 2010. 67. № 2. 520 p.

References:

1. Adylkanova A.M., Pivina L.M., Kim A.L., Bilyalova T.N., i dr. Dinamika urovnya i struktury zaboлеваemosti podrostkov Vostnochno-Kazakhstanskoi oblasti, prozhivayushchikh v usloviyakh radioekologicheskogo neblagopoluchiya // Meditsinaly zhurnaly. 2009. № 6 (58). S. 68-69.

2. Musina A.A. Chuvstvitel'nost' opredelennykh vozrastnykh grupp k faktoram okruzhayushchei sredy // Gig. truda i med. ekologiya. Karaganda, 2011. № 1 (30). S. 9-14.

3. Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredyu. M.: Federal'nyi tsentr Gossanepidnadzora Rossii, 2004. 204 s.

4. Tokmoldinov F. S. Sovremennoe sostoyanie problemy zagryazneniya okruzhayushchei sredy v regionakh ekologicheskogo neblagopoluchiya Respubliki Kazakhstan (obzor literatury) // Gigiena, epidemiologiya i immunologiya. 2011. № 2. S. 15-18.

5. Fokin S.G., Bobkova T.E. Ekonomicheskaya otsenka i obosnovanie reshenii v oblasti upravleniya riskom dlya zdorov'ya naseleniya // Gigiena i sanitariya. 2011. № 3. S. 25-33.

6. Khairov B.G. Sovremennye ekologicheskie problemy v neftyanoi otrasli Respubliki Kazakhstan // Neft' i gaz. 2011. № 3. S. 93-98.

7. Schmahmann J. D., Sherman J. S. The cerebellar cognitive affective syndrome // Brain. 2008. Vol. 121. P. 561-579.

8. Ciobotaru Valentina Gabriela Balance of vegetative nervous system using A.D. bio-phyto-modulators // The rapeutic effects. Bul. Univ. agr. Sci. and Vet Med., Cluj-Napoca. Hort. 2010. 67. № 2. 520 r.

УДК 616.89:614.7(574)

Управленческие мероприятия по снижению уровня экозависимых заболеваний нервной системы населения г. Усть-Каменогорск

¹ Шарбану Баттакова

² Укен Аманбеков

³ Гульрайхан Миянова

⁴ Мангаз-Дана Фазылова

¹⁻⁴ Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Казахстан 100017, г. Караганда, ул. Мустафина, 15

¹ Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: sharbanu_battakova@mail.ru

² Доктор медицинских наук, профессор

³ Кандидат медицинских наук

E-mail: gulrayhan@bk.ru

⁴ Кандидат медицинских наук

Аннотация. В статье представлены результаты исследования состояния психологического статуса, нервной системы на основе многомерного анализа заболеваемости нервной системы для разработки управленческих мероприятий населения г. Усть-Каменогорск. Корреляционный анализ показал что, величины коэффициентов корреляции совпадают с данными анализа заболеваемости нервной системы, из которых следует, что в основном на уровень заболеваемости влияют высокие концентрации вредных примесей. Кроме того, корреляционный анализ позволил определить уровни загрязнения атмосферы города, выше которых проявляется взаимосвязь между колебаниями показателей заболеваемости и ниже которых корреляция не наблюдается.

Из представленных данных следует, что основными источниками поступления вредных веществ в организм обследованных являются загрязненный атмосферный воздух и почвы. В ходе исследования было установлено, что по мере роста антропогенной нагрузки металлами-токсикантами достоверно повышается заболеваемость энцефалопатий неуточненного генеза и цереброваскулярных заболеваний, выявлены изменения со стороны психо-эмоциональной сферы, а именно повышение депрессии и реактивной тревожности у обследованных, соответственно, такие люди нуждаются в первую очередь в укреплении здоровья и мероприятиях по первичной профилактике. Новизна предлагаемых исследований является разработка управленческих мероприятий по снижению уровня распространенности заболевания нервной системы у населения г. Усть-Каменогорск.

Ключевые слова: экофактор; клинико-неврологический; психофизиологический статус; корреляционная зависимость; многомерный анализ; управленческие мероприятия.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 118-123, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.118
www.ejournal5.com



UDC 616.839:613.62

Changes in the State of Neuromuscular System in Vertebrogenic Pathology of the Lumbar Spine of People Engaged in Mining Industry depending on the Length of Employment Service

- ¹ Sharbanu Battakova
- ² Uken Amanbekov
- ³ Gulraikhan Miyanova
- ⁴ Kanat I. Sadykov

¹ National Centre for Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Healthcare of Kazakhstan, Kazakhstan
100012, 15 Mustafina str., Karaganda
MD, Professor

E-mail: sharbanu_battakova@mail.ru

² MD, Professor, chief researcher

National Centre for Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan

100012, 15 Mustafina str., Karaganda

³ PhD, senior medical officer

National Centre for Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Healthcare of Kazakhstan, Kazakhstan

100012, 15 Mustafina str., Karaganda

E-mail: gulrayhan@bk.ru

⁴ E.A. Buketov Karaganda State University, Kazakhstan

100025, 28 Universitetskaya str., Karaganda

MD, Professor, professor

Abstract

Under the impact of production factors on miners, the decrease in amplitude of biopotentials of front/back group of muscles-agonist and hip muscles-antagonists is a sign of decrease of afferentation and the development of braking process on the level of segmentary apparatus and the most expressed in seniority groups of 5–10 and 11–15 years. This tendency has been existing since a new morbidity act is made. Patients with early manifestations of chronic lumbosacral radiculopathy showed an increase in muscle biopotentials synergists and antagonists to decrease, reflecting the increase of intracentral links in segmental apparatus.

Keywords: miners; neuro-muscular system; vertebral pathology; motor stereotype; muscle action potentials.

Введение

Проблема оздоровления физического труда не теряет своей актуальности на современном механизированном промышленном производстве поскольку, распространенность и рост производственных заболеваний обусловленных чрезмерной нагрузкой на периферическое звено двигательного анализатора занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональной заболеваемости.

Производственная среда шахтеров-угольщиков остается крайне неблагоприятной по комплексу гигиенических факторов, среди которых ведущее место занимают физическая нагрузка статико-динамического характера, вынужденное положение тела, вибрация, неблагоприятный микроклимат. При этом они составляют около 70 % рабочего времени [3, 2, 7].

Значительная распространенность профессиональных заболеваний периферического отдела нервной системы среди шахтеров горнорудной и угольной промышленности, инвалидизация заболевших приводит к потере квалифицированных рабочих кадров, высокому экономическому ущербу, обусловленных неблагоприятным действием производственных факторов на рабочих [5, 8].

Цель: Изучить состояние двигательного стереотипа при вертеброгенной патологии поясничного отдела позвоночника у горнорабочих.

Материалы и методы исследования

Обследованные лица распределены на группы:

- здоровые шахтеры угольщики с учетом стажа работы: 5–10, 11–15, 16–20, 21–25 и более 25 лет – 87 человек;
- шахтеры с начальными проявлениями радикулопатии – 75 человек.

Всем обследованным проводились электромиографические, электронейромиографические исследования.

Для характеристики динамики процессов возбуждения и торможения в спинальных центрах, особенностей внутри- и надсегментарных связей центров спинного мозга и закономерностей течения патологического процесса при различных формах компрессионно-ишемической радикулопатии в условиях воздействия комплекса производственных факторов проводились электромиографические, электронейромиографические исследования. Исследование проводилось на аппарате фирмы «Нейрософт».

Регистрация Н-рефлекса и М-ответа, и анализ показателей Н-порога, латентного периода, амплитуды Н-рефлекса и М-ответа позволяют получить объективную информацию о функциональном состоянии и о степени тяжести поражения как эфферентных волокон, так и афферентных волокон Ia типа, а также соответствующего мотонейронного пула.

Результаты и обсуждение

С целью изучения развития тормозного процесса в системе спинномозговой центр – периферия нами изучена электроактивность мышц при воздействии комплекса производственных факторов на спинной мозг у практически здоровых шахтеров и у больных с начальными проявлениями радикулопатии.

У здоровых шахтеров независимо от стажа в покое спонтанная активность не изменяется, и возникают редкие, ритмичные биопотенциалы до 50–60 мкВ, что отражает усиление притока эфферентных импульсов и повышенную возбудимость мотонейронов сегментарного аппарата.

При произвольном сокращении передней и задней групп бедра регистрируются насыщенные интерференционные ЭМГ с редкими явлениями гиперсинхронизации во всех стажевых группах как мышц-агонистов, так и мышц-антагонистов.

В условиях сочетанного воздействия производственных факторов достоверное снижение амплитуды биопотенциалов мышц-агонистов передней группы мышц бедра (ПГмБ) у здоровых шахтеров при стаже 5–10 понижение на 41 %, 11–15 на 44 %, 16–20 лет на 47 %, 21–25 лет на 39 %, более 25 лет на 40 % сопровождалось снижением, амплитуды биопотенциалов мышц-агонистов задней группы мышц бедра (ЗГмБ) у здоровых шахтеров при стаже 5–10 на 37 %, 11–15 на 39 %, 16–20 на 50 %, 21–25 лет на 52 %, более 25 лет на 51 %. что является результатом активации альфа-гамма мотонейронов

антагонистов и 1а тормозных интернейронов, обеспечивающих постоянную глубину реципрокного торможения. Причем афференты разряды от веретен повышаются как при удлинении, так при ее укорочении и усиливают внутрицентральные связи.

Изменение функционального состояния агонистов, проявляющееся снижением амплитуды, расценивается как начальные проявления процесса торможения в системе спинно-мозговой центр-периферия.

Интересные результаты, полученные при влиянии производственных факторов на мотонейроны на передние и задние группы мышц нижних конечностей характеризуется неодинаковой реакцией мышц-сгибателей и разгибателей.

Усиление внутрицентральных и внутрисегментарных взаимосвязей сопровождалось развитием тормозного процесса наиболее выраженного в стажевых группах 5–10 и 16–20 лет. Амплитуда биопотенциалов мышц-антагонистов (ПГмБ) понижается и составила: при стаже 5–10 на 73 %, 11–15 на 64 %, 16–20 лет на 69 %, 21–25 лет на 67 %, более 25 лет на 65 %. Со стороны амплитуд биопотенциалов мышц-антагонистов задней группы мышц бедра (ЗГмБ) у здоровых шахтеров при стаже 5–10 отмечается менее выраженное понижение на 49 %, 11–15 на 44 %, 16–20 лет на 30 %, 21–25 лет на 35 %, более 25 лет на 39 %. Отмечаемое снижение биопотенциалов мышц у здоровых лиц, по-видимому, обусловлено снижением активности мотонейронов сгибателей и происходит взаимное торможение синергистов, что является результатом снижения облегчающей импульсации от веретен сократившихся сгибателей и усиления возбуждения сухожильных рецепторов.

Причем в синергистах – передней группе мышц бедра увеличивается амплитуда ($P < 0,001$), у здоровых шахтеров при стаже 5–10 лет повышается в 2,3 раза, 11–15 лет – в 1,9 раза, 16–20 лет – в 1,9 раза, а при стаже 21–25 лет – в 1,7 раза, более 25 лет – в 2,5 раза, тогда как в задней группе мышц бедра амплитуда-синергиста имела разнонаправленный характер: при стаже 5–10 лет понижается на 6 %, 11–15 лет – не изменяется, 16–20 лет – снижается на 10 %, 21–25 лет – имеет тенденцию к повышению и более 20 лет – повышается на 18 %, что стимуляция двигательных нервов может привести как угнетению, так и к увеличению возбудимости мотонейронов, причем облегчение происходит на фоне основного торможения.

Выявленная разнонаправленность изменений амплитуды биопотенциалов передней и задней группы мышц нижних конечностей обусловлена функциональным различием между этими мышцами: мотонейронный пул передней группы мышц состоит из больших альфа-мотонейронов, которые имеют меньше моносинаптических контактов с афферентами 1а типа. Угнетение их при сочетанном воздействии комплекса производственных факторов активизируют мотонейроны задней группы мышц, состоящих из малых альфа-мотонейронов, имеющих больше таких контактов, что увеличивается емкость сопротивления

У здоровых шахтеров во всех стажевых группах амплитуда биопотенциалов мышц-синергистов повышается (передней группе мышц бедра) и расценивается как эффект растормаживания или торможения. Поскольку, возвратное торможение мотонейронов и интернейронов имеют сходные пути, то оно должно вызываться одними и теми же видами клеток Реншоу. Многие авторы указывают, что сгибательный и разгибательный рефлекс тормозятся при раздражении переднего корешка тех сегментов спинного мозга, где они замыкаются и растормаживают соседние интернейроны [1, 4, 6, 9].

У горнорабочих с начальными проявлениями радикулопатии при произвольном мышечном сокращении снижение амплитуды мышц-агонистов передней группы бедра составило 52 %.

Амплитуда биопотенциалов мышц-антагонистов ПГмБ у лиц с проявлениями радикулопатии понижается на 44%, со стороны амплитуды биопотенциалов мышц-антагонистов ЗГмБ отмечалось снижение в стажевых группах на 45 % соответственно (рис. 1)

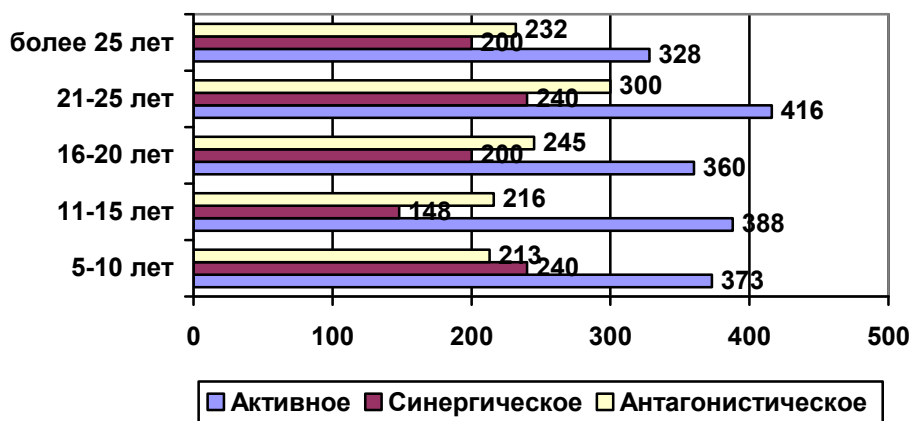


Рис. 1. Электромиографические показатели передней мышц бедра (ПГМБ) у горнорабочих с начальными проявлениями радикулопатии в зависимости от стажа

У рабочих с начальными проявлениями амплитуда биопотенциалов мышц-синергистов передней группы повышается в 1,5 раза. Отличием синергии в задней группе мышц бедра (ЗГМБ) по сравнению с синергией в передней группе мышц бедра является разнонаправленность амплитуды биопотенциалов мышц-синергистов, и имеет тенденцию к снижению на 17 % при 5–10, 11–15 повышается на 40 %, 16–20 лет снижается на 17 %, 21–25 повышается на 23 %, более 25 лет понижается на 7 % (рис. 2).

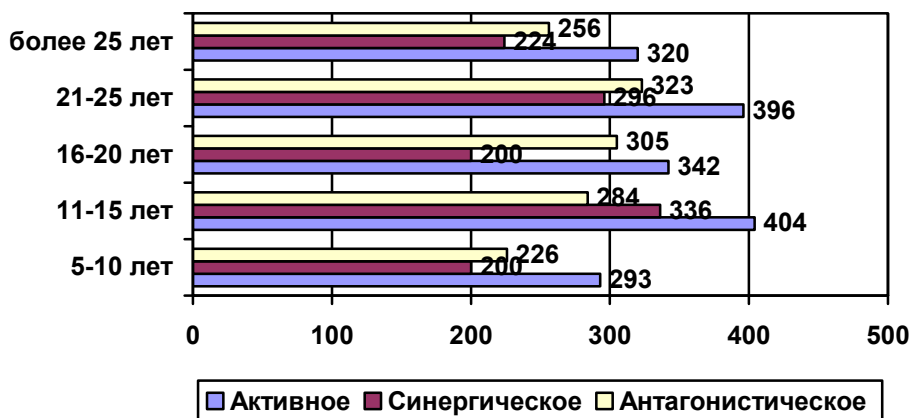


Рис. 2. Электромиографические показатели задней группы мышц бедра (ЗГМБ) у горнорабочих с начальными проявлениями радикулопатии в зависимости от стажа

Увеличение синергии расценивается как усиление внутрисегментарных и надсегментарных связей, это имеет компенсаторный характер.

Выводы:

1. При воздействии комплекса производственных факторов у горнорабочих снижение амплитуды биопотенциалов в передней и задней группе мышц-агонистов и мышц-антагонистов бедра говорит о снижении афферентации, следовательно, и о развитии тормозного процесса на уровне сегментарного аппарата и наиболее выраженные в стажевых группах 5–10 и 11–15 лет. Эта закономерность проявляется уже формированием нового двигательного акта и носит функционально-компенсаторный характер.

2. У больных с начальными проявлениями хронической пояснично-крестцовой радикулопатии отмечалось увеличение биопотенциалов мышц в синергистах и снижение в антагонистах, что свидетельствует об усилении внутрицентральных связей в сегментарном аппарате.

Примечания:

1. Андриянова Е.Ю., Городничев Р.М. Электронейромиографический анализ снижения физической работоспособности у больных пояснично-крестцовым остеохондрозом // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 1. С. 93-98.
2. Беленький А.Г., Носоев Е.Л. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника // РМЖ. 2008. Т. 11. № 7. С. 379-381.
3. Булавина М.В., Пустовая Н.Г., Косоротова Н.С., Решетенко И.Н. Профессиональная заболеваемость пояснично-крестцовой радикулопатией шахтеров Ростовской области // Медицина труда и пром. экология. 2003. № 1. С. 12-16.
4. Родин С.И., Матвеева О.В. Компрессионные невропатии верхних конечностей у шахтеров // Мед. тр. и пром. экология. 2006. № 6. С. 31-34.
5. Халимова Х.М., Адылова Р.О. Влияние мидокалма на электронейромиографические показатели у больных с поясничным болевым синдромом // Вестник Нац. мед. универ.: Актуальн. Проблемы неврологии. Межд. науч.-практ. конф., посв. 70-летию проф. С. Кайшибаева. Алматы. 2004. №4. С. 124-125.
6. Черниговская Т.В., Гаврилова Т.А., Воинов А.В. и др. Сенсомоторный и когнитивный латеральный профиль // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 2. С. 24-33.
7. Fanello Serje, Frampas-Choterd veronigue, Roguelaure Yves, Iousset Nathalie, Deebos Valerie, Jarny Joille, Pennear-Fontbonne Dominique. Evaluation d'une action de prevention des lombalgies en milieu hospitalier // Rev. rhum. Ed. fr. 2003. 66. №12. С. 820-826.
8. Mahaudens Ph. Pendeville E. Боли в пояснице (БП) у молодых людей и физическое недомогание // Reson.eur. rachis. Франция. 2004. № 37. С. 1432-1438.
9. Salmochi Jean-Francois, Vallese Pierre / Сагиттальное равновесие позвоночника: клиничко-анатомические данные и их значение для лечения поясничных болей // Reson. eur. rachis. Франция. 2004. № 37. С. 1423-1431.

References:

1. Andriyanova E.Yu., Gorodnichev R.M. Elektroneiromiograficheskiy analiz snizheniya fizicheskoi rabotosposobnosti u bol'nykh poynasnichno-kresttsovyim osteokhondrozom // Fiziologiya cheloveka. 2006. T. 32. № 1. S. 93-98.
2. Belen'kii A.G., Nosoev E.L. Dorsalgii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh pozvonochnika // RMZh. 2008. T.11. № 7. S. 379-381.
3. Bulavina M.V., Pustovaya N.G., Kosorotova N.S., Reshetenko I.N. Professional'naya zabolevaemost' poynasnichno-kresttsovoi radikulopatii shakhterov Rostovskoi oblasti // Meditsina truda i prom.ekologiya. 2003. № 1. S. 12-16.
4. Rodin S.I., Matveeva O.V. Kompresionnye nevropatii verkhnikh konechnostei u shakhterov // Med.tr. i prom. ekologiya. 2006. № 6. S. 31-34.
5. Khalimova Kh.M., Adylova R.O. Vliyanie midokalma na elektroneiro-miograficheskie pokazateli u bol'nykh s poynasichnym bolevym sindromom // Vestnik Nats.med univer.:Aktual'n. Problemy nevrologii. Mezhd.nauch.-prakt.konf., posv. 70-letiyu prof. S. Kaishibaeva. Almaty. 2004. №4. S. 124-125.
6. Chernigovskaya T.V., GavriloVA T.A., Voinov A.V. i dr. Sensomotorni i kognitivnyi lateral'nyi profil' // Fiziologiya cheloveka. 2005. T. 31. № 2. S. 24-33.
7. Fanello Serje, Frampas-Choterd veronigue, Roguelaure Yves, Iousset Nathalie, Deebos Valerie, Jarny Joille, Pennear-Fontbonne Dominique. Evaluation d'une action de prevention des lombalgies en milieu hospitalier // Rev. rhum. Ed. fr. 2003. 66. №12. S. 820-826.
8. Mahaudens Ph. Pendeville E. Boli v poynasnitse (BP) u molodykh lyudei i fizicheskoe nedomoganie // Reson.eur. rachis. Frantsiya. 2004. № 37. S. 1432-1438.
9. Salmochi Jean-Francois, Vallese Pierre / Sagittal'noe ravnovesie pozvonochnika: kliniko-anatomicheskie dannye i ikh znachenie dlya lecheniya poynasichnykh bolei // Reson. eur. rachis. Frantsiya. 2004. № 37. S. 1423-1431.

УДК 616.839:613.62

**Изменение состояния нервно-мышечного аппарата
при вертеброгенной патологии поясничного отдела позвоночника
у горнорабочих в зависимости от стажа**

¹ Шарбану Баттакова

² Укен Аманбеков

³ Гульрайхан Миянова

⁴ Канат Ибраимович Садыков

¹ Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Казахстан
100012, г. Караганда, ул. Мустафина 15
Доктор медицинских наук, профессор
E-mail: sharbanu_battakova@mail.ru

² Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Казахстан
100012, г. Караганда, ул. Мустафина 15
Доктор медицинских наук, профессор

³ Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Казахстан
100012, г. Караганда, ул. Мустафина 15
Кандидат медицинских наук
E-mail: gulrayhan@bk.ru

⁴ Карагандинский государственный университет имени академика Е.А. Букетова, Казахстан
100025, г. Караганда, ул. Университетская, 28
Доктор медицинских наук, профессор

Аннотация. При воздействии комплекса производственных факторов у горнорабочих снижение амплитуды биопотенциалов в передней и задней группе мышц-агонистов и мышц-антагонистов бедра говорит о снижении афферентации, следовательно, и о развитии тормозного процесса на уровне сегментарного аппарата и наиболее выраженные в стажевых группах 5–10 и 11–15 лет. Эта закономерность проявляется уже формированием нового двигательного акта и носит функционально-компенсаторный характер. У больных с начальными проявлениями хронической пояснично-крестцовой радикулопатии отмечалось увеличение биопотенциалов мышц в синергистах и снижение в антагонистах, что свидетельствует об усилении внутрицентральных связей в сегментарном аппарате.

Ключевые слова: горнорабочие; нервно-мышечный аппарат; вертеброгенная патология; двигательный стереотип; биопотенциалы мышц.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 124-131, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.124
www.ejournal5.com



UDC 616

Utility of Combination of Diagnostic Tests in Early Detection of Prostate Tumors in West Algerian Hospital

^{1, 2} Abdelkrim Berroukche*
^{1, 3} Malika Bendahmane-Salmi
¹ Abdelkrim Badreddine Kandouci

¹ Research Laboratory of Environment and Health (RLEH), Faculty of Medicine, University Hospital-Complex (UHC), Sidi-Bel-Abbes, Algeria

* E-mail: kerroum1967@yahoo.fr

² Department of Biology, Faculty of Sciences, Moulay Tahar University, Saida, Algeria

³ Department of Biology, Faculty of Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria

Abstract

In West of Algeria, incidence of prostate cancer (PCa) is growing and epidemiological data on benign prostatic hyperplasia (BPH) are contradictory. The prostate specific antigen (PSA) joins other tests, as digital rectal examination (DRE) and ultrasound, for better management of patient. This study aimed to assess the association of previously tests with PSA-assay in diagnosis of PCa and BPH, in West Algeria. A retrospective study was performed on two groups of 234 BPH and 56 PCa diagnosed between 2010–2012 at the urology department of the hospital in Saida. Patients underwent various diagnostic tests; DRE, ultrasound, PSA and pathological examination. BPH is more common than PCa and the most dominant age group was from 70 to 79 years. DRE was positive in 67 % of BPH and 63.3 % Pca. Ultrasound examination revealed that the prostatic structure was heterogeneous in 25.5 % of BPH and 92 % PCa. Total PSA (TPSA) was higher than the cut-off value of 4 ng / ml in 37% of BPH and 75 % PCa. Histological forms of Prostatic adenomyofibroma and prostatic adenocarcinoma were the most represented. This study shows that the combination of different tests is more efficient than using a test alone for a definitive diagnosis of PCa or BPH.

Keywords: Prostate cancer; benign prostatic hyperplasia; prostate specific antigen; urology; digital rectal examination; pathological examination.

Introduction

Prostatic diseases are common in elderly men. Prostate cancer (PCa), the most feared of these diseases, has a high incidence in the USA and Europe where it is the second cause of cancer death after lung cancer [1]. For the benign prostate hyperplasia (BPH), it is a universal natural disease occurring from the fifties. It is mainly due to the increase in the volume and weight of the prostate gland, process which is normally natural. Currently, the incidence of PCa in Algeria is not very high, but its evolution draws attention because it is the most increasing form of malignant male tumor [1]. PCa is steadily increasing from 10 new cases in year of 1999 to 746 new cases in 2008 ². According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), the PCa incidence, adjusted to the age, is estimated at 7.1 cases per 100,000 men and the mortality rate by PCa is 5.3 /

100000². The statistics of IARC indicate that more than 1,000 new cases of PCa will be identified for the coming years in Algeria (figure 1). BPH and PCa are diagnosed late in Algeria; they were revealed most often by a complication of acute urinary retention in BPH, whereas PCa was detected in advanced tumor stage [2]. In Algeria, means of diagnosis of these diseases once reduced to digital rectal examination (DRE), determination of acid phosphatase and histology, are now complemented by the prostatic ultrasound and serum prostate-specific antigen (PSA) assay. Aims of the present study consist to assess the performance of the combination of previously tests (DRE and histology) with the later tests (ultrasound and PSA assay) at patients recruited in West Algerian hospitals.

Materials and methods

Patients. This was a descriptive retrospective study. Between January 2010 and December 2012, a total of 385 patients were hospitalized in urology department of Saida hospital, came consulting for urological disorders. Among them, 290 patients older more than 50 years, were included in our study for suspicion of BPH and PCa. All selected patients have a histological diagnosis confirmed. They are divided in two groups; 234 patients with BPH and 56 patients with PCa. Inclusion criteria were: patients older than 50 years, patients with complete medical records, they have undergone the same PSA assay technique (VIDAS-TPSA test), and they reside in the region of Saida located in the West of Algeria.

Clinical data. That's made from the survey forms that contain different parts; number of patients, socio demographic data (age, profession, familial forms, and residence) and DRE. About this clinical test, Only 160 patients (130 BPH and 30 PCa) were enrolled and underwent a DRE but 130 patients (104 BPH and 26 PCa) declined to participate. DRE was performed by physicians service. Assessment takes into account: the volume of the gland, the sharp or soft characters of its outlines, regularity or otherwise of its surface that can be smooth, granular or nodular, elastic consistency, firm, hard or woody, the presence or absence of pain and the state of bulb rectal.

Para clinical data. Three additional tests, frequently performed, were abdomino-pelvic ultrasound, serum-PSA assay and pathological study of prostate biopsy samples.

Abdomino-pelvic ultrasound. In addition to the routine history and physical examination, only 157 patients (132 BPH and 25 PCa) were underwent an abdomino-pelvic ultrasound while 133 patients (102 BPH and 31 PCa) declined to participate in the interview. This examination is requested to assess the weight of the prostate gland and study its structure and contours.

PSA serum-assay. All patients were evaluated by determination of the serum PSA level. Blood samples were collected at the urology department of the Saida hospital and taken directly to the laboratory of biological analysis in the same hospital. Approximately 10 ml of blood were collected intravenously in a dry tube. The blood was centrifuged and serum was frozen at -20 ° C until to be used in the assay. The sera were frozen for a period not exceeding three months and then thawed for achieving total PSA (TPSA) and free PSA (FPSA) assays knowing that for short periods of freezing, TPSA and FPSA assays are little changed. TPSA and FPSA assays are undergone in mini VIDAS analyzer (Bio-Merieux, France). The used method was the technique of enzyme-linked fluorescent assay (ELFA): it is an enzyme immunoassay ELISA "sandwich" in heterogeneous phase where the molecules of PSA are caught between two monoclonal antibodies of murine nature. Reading results of the PSA assay is done in two stages to a final detection by fluorimetry. A quality control was performed for each used kit VIDAS-TPSA to validate the results. The cut-off of PSA is 4 ng / ml, prescribed by the kit supplier. The detection limit of this method is 0.07 ng / ml and the range of the VIDAS-TPSA kit extends to 100 ng / ml. Samples, with concentrations of TPSA over 100 ng / ml, were retested after dilution in sample diluent TPSA (calf serum + sodium azide 0.9 g/l). The PSA density (PSAD) was calculated by dividing the serum PSA level by the prostatic volume.

Histology. Among the 290 patients recruited in our study, only 127 (90 BPH and 37 PCa) agreed to participate fully in the development of the results of histological examination. The samples consisted of prostate biopsies and surgical specimens of prostatectomy and fixed in 10 % formalin, and came from the urology department of the Saida hospital that were sent to the pathology department of the University Hospital of Sidi-Bel-Abbes (area located in

Western Algeria) where taking place the macroscopic and microscopic histological examinations. These samples were processed according to the conventional histological techniques. Surgical specimens, fixed in formalin, were cut into thin slices about 3 mm. The paraffin embedding technique was the method of treatment of these fragments, the slides are stained with hematoxylin and eosin and observed under optical microscope from a low to high magnification.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using the SPSS (*version 11.5*) software. Groups of BPH and PCa patients were described by their numbers, average of means and standard deviation (SD). Comparison of all results was based on using Student's *t*-test for parametric data and Mann-Whitney test for non-parametric data. A two-tailed *p*-value < 0.05 was accepted as statistically significant. Ethical approval was provided by the health research ethics committee of the University of Sidi-Bel-Abbes, in West of Algeria.

Results

The distribution of benign and malignant prostate tumors, at the hospital in Saida, shows BPH and PCa were found in high significant different proportions ($p < 0.001$). The number of patients with BPH (80.6 %) is 4.2 times greater than that of patients with PCa (23.9 %) during the period from 2010 to 2012 (**Table 1**). The average age of diagnosis in patients BPH and PCa is not significantly different (respectively 68.5 versus 71.3) ($p > 0.05$), the most important numbers are recorded in the age group of 70-79 years, with frequencies of 38.8 and 9 % respectively for BPH and PCa (**Table 1**). No hereditary or genetic predisposition was found in the group of BPH. Although the hereditary form is poorly represented in the group of PCa (2.1 %), patients had a family history of PCa including related history of 1st and 2nd degrees (father, uncle and brother in family with PCa) (**Table 1**). Other demographic characteristics are presented in **table 1**. BPH and PCa are more frequent among pensioners with high percentages, respectively of the order of 26.3 and 10.4 %, the majority of patients BPH and PCa living in urban areas in the area of Saida (respectively 62.5 % versus 66.2 %).

Table 1: Socio demographic data of BPH and PCa patients

Characteristics	BPH (n=234)	PCa (n=56)	<i>p</i> -value
Age (years)			
Mean age (\pm SD)	68.5 (\pm 1)	71.3 (\pm 2.5)	0.38
Dominant age range n, (%)			
60-69	80 (27.7)	12 (4.1)	$P^{**} < 0.01$
70-79	112 (38.8)	26 (9)	$P^{**} < 0.01$
Familial forms n, (%)			
Hereditary	-	6 (2.1)	
Non-hereditary	-	50 (16.6)	
Dominant profession n, (%)			
Pensioners	76 (26.3)	30 (10.4)	$P^{**} < 0.01$
Farmers	44 (15.2)	8 (2.7)	$P^{**} < 0.01$
Civil servant	20 (6.9)	4 (1.3)	$P = 0.02$
Residence n, (%)			
Urban	160 (62.5)	37 (66.2)	$P^{***} < 0.001$
Rural	65 (28)	15 (26.7)	$P^{**} < 0.01$
Unspecified	9 (9.5)	4 (7.1)	$P = 0.03$

BPH: benign prostate hyperplasia

PCa: prostate cancer

The results of DRE and abdomino-pelvic ultrasound in patients with BPH and PCa are showed in **table 2**. Results show extremely significant differences ($p^{***} < 0.001$). In 106 of 160 patients BPH and PCa, DRE was positive, index of suspicion for the presence of prostate pathology, associated mainly with urinary clinical symptoms. DRE showed abnormal findings, characterized

by the presence of prostate abnormalities suggesting BPH in 67 % of all patients and suspicious lesions of PCa in 63.3 % of patients. DRE was not suspicious for prostate tumors in 23 % of BPH and 36.7 % of PCa, even in the presence of serum TPSA higher than the cutoff value of 4 ng/ml (**Table 2**). The results of abdomino-pelvic ultrasound in all patients showed that prostate gland had a homogeneous structure in 55.1 % of BPH and 8.1 % of PCa and heterogeneous structure in 25.5 % of BPH and 91.9 % of PCa (**Table 2**). Unlike the prostatic structure, gland contours seem to be a decisive parameter for distinguishing between BPH and PCa. This study showed that the contours of the prostate were regular in 41.8 % of BPH and only 4 % of PCa (**Table 2**). The regular aspect of the prostate is common sometimes even in the presence of abnormal DRE and elevated PSA.

Table 2: Results of DRE and ultrasound in BPH and PCa patients

Profil and aspect of prostate	BPH (n=234)	PCa (n=56)	p-value
DRE n, (%)	130 (55.5)	30 (53.5)	
Positive DRE	87 (67)	19 (63.3)	$P^{***} < 0.001$
Negative DRE	43 (23)	11 (36.7)	$P^{**} < 0.01$
Ultrasound n, (%)	132 (56.4)	25 (44.6)	
Prostate structure			
Homogeneous	78 (55.1)	2 (8.1)	$P < 0.001$
Heterogeneous	54 (25.5)	23 (91.9)	$P < 0.1$
Contours of prostate			
Regular	55 (41.8)	1 (4)	$P < 0.001$
Irregular	19 (13.9)	16 (64)	$P = 0.048$
Unspecified	52 (44.3)	8 (32)	$P < 0.1$

DRE: digital rectal examination

Table 3 summarizes the respective value of TPSA, FPSA, free ratio (FPSA / TPSA) and DPSA. Mean serum TPSA concentrations in the BPH and Pca patients were statistically different in both groups (6.14 and 59.3 ng/ml for the means TPSA for BPH and Pca). There was an overlap in the serum TPSA concentrations between these two groups, the range being 1.61-20.1 and 0.9-1071.4 ng/ml for BPH and PCa respectively (**Table 3**). About 55.5 % of 290 patients (147 BPH and 14 PCa) had a normal serum TPSA (≤ 4 ng/ml) while 44.5 % (87 BPH and 42 PCa) with abnormal TPSA (> 4 ng/ml). A moderate number of BPH patients (37.1 % or 87 / 234) had a serum TPSA concentration above the cut-off of 4 ng/ml, whose 27 % being in the diagnostic gray zone range (4-10 ng/ml) (**Table 3**). In contrast, only 13 % of PCa patients had serum TPSA concentrations in this range. But there has been a high incidence of PCa (37 %) for serum TPSA concentration higher than 20 ng / ml, whereas this frequency was lower in BPH (2.5 %) for the same range of TPSA (**Table 3**). Mean serum FPSA concentration in BPH (1.31 ng/ml) and PCa (0.78 ng/ml) widely different and the difference is significant. The free to total PSA ratio (or FPSA / TPSA) differed significantly between two groups, and this difference remained statistically significant even for TPSA below 4 ng/ml; median values were 40 % in BPH and 11.4 % in PCa, respectively (**Table 3**). PSAD was measured for the high values of TPSA concentrations (TPSA > 10 ng/ml). The serum TPSA concentration to volume of prostate gland is of great importance which is more indicative of the nature of disease. Mean PSAD of BPH was 0.11 (± 0.03 ng/ml/ml), ie below the defined critical threshold value (0.15 ng/ml/ml), while it was greater in PCa (0.17 ng/ml/ml) (**Table 3**).

Table 3: Biological data in BPH and PCa patients

Serum PSA-assay	BPH (n=234)	PCa (n=56)	p-value
TPSA (ng/ml)			
Mean (±SD)	6.14 (± 0.56)	59.3 (±10.2)	<i>P</i> *** < 0.001
Min-Max	1.61-20.1	0.9 -1071.4	
n, (%)			
≤ 4	147 (63)	14 (25)	<i>P</i> <0.001
4 < TPSA ≤ 10	63 (27)	7 (13)	<i>P</i> <0.001
10 < TPSA ≤ 20	17 (7.5)	14 (25)	<i>P</i> <0.05
> 20	7 (2.5)	21 (37)	<i>P</i> **<0.01
FPSA (ng/ml)			
n, (%)	30 (11.7)	12 (21.4)	<i>P</i> = 0.032
Mean (±SD)	1.31 (0.6)	0.78 (0.3)	
Free ratio (FPSA / TPSA)			
n, (%)	30 (11.7)	12 (21.4)	<i>P</i> < 0.001
Mean (±SD) (%)	40 (13.2)	11.4 (5.1)	
PSA density (PSAD)			
n, (%)	24 (10.2)	21 (37.5)	<i>P</i> = 0.04
Mean (±SD)	0.11 (±0.03)	0.17 (± 0.07)	

TPSA: total prostate specific antigen

FPSA: free prostate specific antigen

Results are highly significant with regard to the histological study (*p**** < 0.001).

Pathological examination of biopsies and surgical specimens have revealed that the benign prostatic hypertrophy were mainly Prostatic adenomyofibroma (56.2 %) followed by small frequencies of other types of BPH represented especially by 3.3 % of adenoma and 2.2 % of nodular hyperplasia (**Table 4**). Prostate cancers were mainly dominated by adenocarcinoma observed in 86.4 % of cases, followed by in situ carcinoma (4 cases; 10.8 %) and a case of PIN (prostatic intra epithelial neoplasia) (**Table 4**). Distribution of adenocarcinoma, as Gleason score, is presented in **Table 4**.

Table 4: Anatomico-pathological data in BPH and PCa patients

Histological types	Patients (n=290)	Frequencies (%)	p-value
BPH (n = 234)			
n, (%)	90	38.4 (90/234)	<i>P</i> *** < 0.001
PAMF	51	56.2 (51/90)	
Adenoma	3	3.3 (3/90)	
Nodular hyperplasia	2	2.2 (2/90)	
PCa (n = 56)			
n, (%)	37	66 (37/56)	
Prostate adenocarcinoma	32	86.4 (32/37)	<i>P</i> *** < 0.001
Carcinoma in situ	4	10.8 (4/37)	
PIN	1	2.7 (1/37)	
Gleason score			
4	3	8.1 (3/37)	
5	5	13.5 (5/37)	<i>P</i> ** < 0.01
6	12	32.4 (12/37)	
7	10	27 (10/37)	
8	4	10.8 (4/37)	
9	2	5.4 (2/37)	
10	1	2.7 (1/37)	

PAMF: Prostatic adeno-myo-fibroma

The combination of different tests was very effective in early detection of BPH and PCa and the results were highly significant ($p^{**} < 0.01$). More combined tests is used, more the probability of detection is great. The use of several tests, in combination, was very effective because the detection rate of PCa was 22.2 and 18.8 %, in our study, respectively for the association of the tests (Anatomopathology, ultrasound, PSA) and (anatomopathology, DRE, ultrasound) (**Table 5**). Similarly, the detection rate of BPH was high when we combined three tests together, for example the association (Anatomopathology, ultrasound, PSA) has allowed a detection rate of 21.4 % in the group of BPH patients (**Table 5**).

Table 5: Combination of diagnostic tests in early detection of BPH and PCa

Combination of tests	BPH (234) n, (%)	PCa (56) n, (%)	<i>p-value</i>
Ultrasound	6 (2.5)	3 (5.3)	$P < 0.05$
DRE	-	1 (1.7)	
Ultrasound + DRE	14 (5.9)	3 (5.3)	$P^{**} < 0.01$
PSA + DRE	10 (4.2)	4 (7.1)	
PSA + Ultrasound	12 (5.1)	4 (7.1)	
PSA + DRE + Ultrasound	16 (6.8)	2 (3.5)	
Anatomopathology	20 (8.5)	4 (7.1)	
Anatomopathology + DRE	26 (11.1)	6 (10.7)	
PSA + DRE + Anatomopathology	34 (14.5)	7 (12.5)	
DRE + Ultrasound + Anatomopathology	44 (18.8)	10 (17.8)	
PSA + Ultrasound + Anatomopathology	52 (22.2)	12 (21.4)	

Discussion

This study shows that benign tumors, especially BPH, is the most common prostate tumors in a western Algeria. PCa is a disease less diagnosed in Western Algeria. The frequency of PCa has shown lower in our study. Tunisian study carried out by Khouaja *et al*, in 1998, showed that 7.3 % of PCa were detected at 642 patients [3]. Age represents the main factor in BPH and PCa etiology. We find the results more or less close of those found in studies underwent by Dongazok *et al* [4]. A risk of PCa may be multiplied by five in family antecedents [5]. In addition, lack of physical activity has an influence on the PCa evolution mainly at pensioners. Patients BPH and PCa, in urban areas, are the most affected and it seems to be related to lifestyle and environmental factors such as occidental dietary behavior common in the western Algerian cities. DRE is a valuable opportunity and allowed diagnosis of BPH and PCa. DRE can be considered as a performance test if one applies. Abdomino-pelvic ultrasound plays a significant role in the diagnosis of PCa otherwise highlight the heterogeneous character of the internal structure of prostate disease or highlighting the homogeneity of BPH. But it is not so, because we obtained in our study, 25.5 % of BPH with heterogeneous structure against 55.1 % with homogeneous structure. For Utzmann *et al*, there's only 16 % of BPH with heterogeneous structure against 84 % BPH with homogeneous structure [6]. Many studies have recommended the serum-TPSA assay in the detection of prostate diseases. High serum-TPSA concentration was related to the age difference and the increase in the volume and weight of the prostate gland. Mean serum TPSA concentration, in PCa of our series, was 59.3 ng/ml. This value is much closer to that reported by Aboukoua-Kouassi *et al* [7] who found 64.9 ng / ml, but it is further away from the value advanced by Konan *et al* [8] that's 115.8 ng / ml. Studies have shown that levels of TPSA greater than 15 ng/ml increase the metastatic risk of PCa [9]. Stamey *et al*, in their studies, showed that majority of PCa patients with serum TPSA higher than 15 ng/ml had microscopic capsular penetration, and at TPSA more than 40 ng/ml, most had pelvic node metastases [9]. Several groups have developed algorithmic methods for clinical decision (PSA velocity, free ratio of PSA and PSA density...). This present study showed that the use of the free ratio (FPSA / TPSA) is an aid in the differential diagnosis. Christenson *et al* showed that the free ratio was of 16 % for PCa and of 28 % for BPH [10]. A recent study by Catalonia established a median free ratio of 9.2 % for PCa, compared to 18.8% for BPH [10]. Our study showed that,

in 37.5 % of PCa patients, PSAD was of 0.17 (higher than 0.15) while PSAD in BPH patients was of 0.11 (lower than 0.15). It should be noted that the possibility to identify patients with PCa is minimal when PSAD is less than 0.15. Several authors have stated that PSAD could be useful marker helping to distinguish patients with BPH from patients with PCa more accurately than PSA alone [11]. Pathological examinations of surgical specimens, in our study, revealed a large percentage of prostatic adenomyfibroma which are benign prostatic tumors. The high frequency of adenocarcinoma in our PCa group, is in agreement with literature data [3]. Carcinoma in situ are, however, less prevalent in the prostate. We found, in our work, a case of PIN that had suspicious lesions in pathological examination. It was unexpected to get a case of PIN in our population because this histo-pathological type is very rare in Western Algeria. On the other hand, it is argued that high-grade PIN occur rather a decade in the black population of the USA and Brazil compared to Caucasian populations [12]. In our study, nearly half PCa patients had a low-grade carcinoma as in the study of Prost et al., in France [13]. To make this study more credible and very successful, we used several strategies combining different tests (DRE, ultrasound, PSA assay and pathological examinations). The combination of three tests yielded a high rate of detection of prostate tumors better than the use of a single diagnostic test that can evoke a low detection rate. In Japan, Shimizu et al. conducted mass screening for PCa using PSA and DRE as indices without age limit and reported that the detection rate for PCa was 1 % when these parameters were combined [14]. However, they indicated that the detection rate was 0.56 % when PSA alone was examined. Further more, Imai et al [15], conducted mass screening using PSA, DRE and ultrasound in males older more than 50 years and reported that the detection rate was 1.56 %.

Conclusion

Benign and malignant prostatic tumors are in a marked increase in Algeria. We must work to combine the previously diagnostic tests to the later tests in order to make a definitive diagnosis especially for PCa that will allows us to control the incidence and mortality of this disease in our country.

Acknowledgement

The authors thank all members of pathology laboratory of Sidi-Bel-Abbes UHC and doctors, of Urology Department in Saida Hospital, for their great contribution during interviews with patients, as the medical staff who helped in identifying and contacting patients and finally all men who agreed to participate in this study.

Conflict of interest statement. The authors declare that they do not have any conflict of interest.

References:

1. Registre du cancer de Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie / M. Hamdi Cherif, Z. Zaidi , D. Abdellouche, et al. // *J Afr Cancer*. 2010. P. 3-6.
2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC GLOBOCAN 2008 v1.2 (<http://globocan.iarc.fr>) / J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, D. M. Parkin // *Cancer Base No. 10*. 2010.
3. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans le centre de la Tunisie / K. Khouaja, N. Ben sorba, A. Bouzlama, A. Youssef , T.A. Mosbah // *Prog. Urol*. 2005. Vol.15. P. 255-259.
4. Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge du cancer de la prostate : analyse de 360 cas en milieu camourenais / F. Dongazok, M. Mbogj, Y.M. Assiga Ahanda, F. Angwafor // *Med. Nucl. Imag. Fonct. Metab*. 2009. Vol.33. P. 615-618.
5. Caractéristiques des cancers prostatiques chez les français d'origine afro-antillaise / V. Ravery, I. Javerliat, M. Toublanc, L. Boccon-Gibod, V. Delmas, L. Boccon-Gibod // *Prog. Urol*. 2000. Vol. 10. P. 231-36.
6. Apport de l'échographie par voies sus-pubienne dans les hypertrophies prostatiques / O. Utzmann, C.C. Abbou, J. Auvert // *Ann. Urol*. 1995. Vol. 19. P. 28-36.
7. Efficacité diagnostique du dosage radio-isotopique et de la densité de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le bilan prostatique des sujets ivoiriens / N. Aboukoua-

Kouassi, A. Kouamé-Koutouan, E. Zunon-Kipré, O. B. Achy, N. K. Ndrin, Y.M. Gnagne // Med. Nucl. Imag. Fonct. Metab. 2009. Vol. 33. P. 609-14.

8. Apport de l'antigène spécifique de la prostate dans le diagnostic du cancer de la prostate / P. G. Konan, K. Mazan, A. Dekou, B. Kouamé, M. Djédjé // Benin Med. 2003. Vol. 25. P. 66-9.

9. Serum prostate specific antigen level in men with benign prostatic hyperplasia and cancer prostate / A. Amayo, W. Obara. // East African Medical Journal. 2004. P. 22-26.

10. Le PSA libre / V. Ravery // Progrès en Urologie. 1997. Vol. 7. P. 88-91.

11. The value of prostatic specific antigen density in the early diagnosis of prostate cancer / C.H. Deliveliotis, G. Louras, P. Kyriazis, A. Gyftopoulos, L. Louka, E. Alargof // International Urology and Nephrology. 1998. Vol. 30. P. 305-10.

12. High grade intraepithelial neoplasia and prostate cancer in Dibombari, Cameroon / F.F. Angwafo, A. Zaher, R. Befidi-Mengue, et al. // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2003. Vol. 6. P. 34-8.

13. Corrélation entre le score de Gleason des biopsies prostatiques et celui de la pièce de prostatectomy radicale / J. Prost, N. Gros, C. Bastide, F. Bladou, Serment, D. Rossi // Prog. Urol. 2001. Vol. 11. P. 45-8.

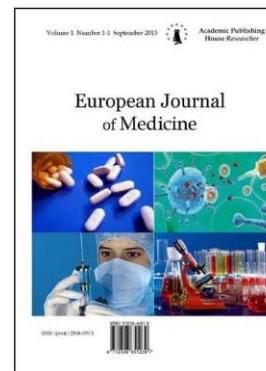
14. Prostate-specific antigen in mass screening for carcinoma of the prostate / T.S. Shimizu, T. Uchida, J. Satoh, K. Imai, H. Yamanaka // Int. J. Urol. 1995. Vol. 2. P. 257-60.

15. Clinical characteristics of prostate cancer detected by mass screening / K. Imai, S. Zinbo, K. Shimuzu, H. Yamanaka, F. Kumasaka, J. Salo // Prostate. 1988. Vol. 12. P. 199-20.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 132-137, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.132
www.ejournal5.com



UDC 616

The Efficiency of Basic Therapy of Exercise-Induced Bronchial Asthma in School-Age Children

Elena G. Grigola

Bukovinian State Medical University, Ukraine
Department of Pediatrics and children infectious diseases
E-mail: pediatry_inf@bsmu.edu.ua

Abstract

It has been performed complex examination of 60 school-aged children with bronchial asthma (30 – with symptoms of exercise-induced bronchial asthma (BAFN), 30 - with no evidence of bronchospasm with exercise), analyzed clinical, inflammatometeral and instrumental performance indicators of the basic treatment. It has been demonstrated that BAFN control, which can only be achieved in 25.9% of cases, poor clinical response to anti-inflammatory therapy, a slight tendency to normalization of nitric oxide in the airways, but statistically significant decrease in symptoms bronchi hyperresponsiveness to histamine, but not their lability.

Keywords: children; exercise-induced bronchial asthma; treatment.

Введение

Бронхиальная астма у детей является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, колеблется в пределах 5–10 %, а в отдельных странах мира достигает 30 % детского населения. Несмотря на значительные достижения в лечении и достижении контроля над заболеванием, следует признать, что так называемое протокольное лечение не в полной мере оправдало надежды, которые на него возлагались. В многочисленных исследованиях последних лет диагностическая ценность рекомендованных исследований и подходов в оценке тяжести, контроля заболевания, а также эффективность стандартизированных лечебно-профилактических подходов являются достаточно посредственными. Кроме того, недовольство клиницистов результатами лечения пациентов, больных бронхиальной астмой, привело к пониманию, что это, наверное, гетерогенное заболевание, или комплексный синдром, состоящий из различных клинических фенотипов, одним из которых можно считать бронхиальную астму физической нагрузки (БАФН), что требует особого подхода в менеджменте таких больных [1-3].

Вместе с тем, неопределенность терминологии, которая существует на сегодняшний день, служит одной из причин противоречивости результатов эпидемиологических исследований, согласно которым в детской популяции БАФН диагностируется в широком диапазоне данных [4-6]. В то же время, прогресс в изучении вопросов взаимодействия физических усилий и бронхоспазма физического напряжения (БСФН) поспособствовал созданию системы диагностических тестов и их стандартизации [7-8].

Представление об астме физической нагрузки как об отдельном фенотипе заболевания основывается на установлении основных механизмов развития бронхоспазма физического напряжения [9-11] и результатах его коррекции фармакологическими и немедикаментозными средствами [12-13]. Однако следует признать, что вопрос влияния контролирующей терапии на течение БАФН у детей школьного возраста изучены недостаточно, а влияние компонентов базисного лечения на процессы воспаления и гипервосприимчивости бронхов у данных пациентов мало освещено в современной научной литературе.

Цель работы: обосновать необходимость разработки индивидуализированных рекомендаций по базисному лечению бронхиальной астмы физического напряжения у школьников.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели методом простой случайной выборки на базе пульмоаллергологического отделения Областной детской клинической больницы г. Черновцы (Украина) обследовано 60 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. В зависимости от наличия или отсутствия у них признаков БСФН (снижение ФОВ₁ в пробе с субмаксимальным бегом $\geq 15\%$ от исходного уровня и указания в анамнезе на возникновение бронхоспазма после физической нагрузки), детей распределяли на 2 клинические группы сравнения. В состав первой группы (БАФН) вошли 30 больных, которые соответствовали приведенным выше признакам, а II (БАНФН) группу сформировали 30 сверстников без признаков бронхоконстрикции в ответ на воздействие физической нагрузки. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставляемых. Так, возраст больных БАФН составлял в среднем $12,0 \pm 3,3$ года, а представителей группы сравнения – $11,1 \pm 3,4$ года ($P > 0,05$). В обеих группах доля мальчиков была одинаковой и составляла $63,3 \pm 7,24\%$. Большинство представителей клинических групп сравнения жило в сельских районах: $63,3 \pm 8,0\%$ в I и $66,7 \pm 8,9\%$ во II группе сравнения ($P > 0,05$). Вместе с тем показано, что астме физического напряжения присуще тяжелое течение, в частности, детей с тяжелым течением заболевания зарегистрировано в I группе $63,3 \pm 8,8\%$, а во II группе – только $30,0 \pm 8,4\%$ ($P < 0,05$), случаи среднетяжелого заболевания случались у $33,4 \pm 8,6\%$ и $60,0 \pm 8,9\%$ ($P < 0,05$) больных соответственно, а легкий характер болезни имел место у $3,3\%$ больных БАФН и $10,0\%$ представителей II группы ($P > 0,05$). Сроки, когда состоялся дебют бронхиальной астмы, совпадали в группах сравнения. Так, фенотип так называемой «астмы позднего дебюта» регистрировался в $56,7\%$ случаев в I группе и в $60,0\%$ наблюдений в группе сравнения ($P > 0,05$). Средняя продолжительность заболевания в обеих группах составила 5,5 года.

Базисная терапия пациентам групп сравнения предназначалась соответственно степени тяжести заболевания, а для динамической оценки контроля астмы использовали опросник Asthma Control Test (ACT-тест), ответы на вопросы которого оценивали в пределах от 1 до 5 баллов таким образом, что сумма ≥ 20 баллов свидетельствовала о полном контроле, 16–19 баллов – о частичном, а ≤ 15 баллов – о потере контроля над заболеванием.

Активность местного воспалительного процесса дыхательных путей оценивали путем использования неинвазивного метода определения в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) метаболитов азота монооксида (НМО) по Н.Л. Емченко и соавт. (1981) в модификации А.И. Гоженко (2004).

Неспецифическую гипервосприимчивость бронхов (гиперчувствительность и гиперреактивность) исследовали с помощью ингаляционного спирометрического теста (на спирографе Microlab, Великобритания) с серийными разведениями гистамина дигидрохлорида (SynEx Pharma Technologies, Китай), который распыляли через небулайзер с производительностью 0,22 мл/мин в течение 1 минуты. Тест прекращали при снижении ФОВ₁ более чем на 20%, или достижении концентрации гистамина 8 мг/мл. Далее вычисляли провокационную концентрацию гистамина (ПК_{20Г}) и провокационную дозу гистамина (ПД_{20Г}), вызывавших снижение ФОВ₁ на 20%, а гиперреактивность дыхательных путей определяли по данным дозозависимой кривой (ДЗК), которая отражает угол наклона кривой «поток-объем» при проведении пробы. Лабильность бронхов изучали по пробе с физической нагрузкой и последующей ингаляцией быстродействующего

β 2-агониста. При этом лабильность дыхательных путей по данным форсированного выдоха на 1 секунде (ФОВ1) оценивали с помощью «показателя лабильности бронхов» (ПЛБ), что является суммой значений индекса бронхоспазма (ИБС) в ответ на физическую нагрузку и индекса бронходилатации (ИБД) – показателя бронхомоторной пробы с быстродействующим β 2-агонистом.

Исследование проведено в соответствии с биоэтическими требованиями в параллельных клинических группах, сформированных методом простой выборки по принципу «случай-контроль». Проведенный математический и клинко-эпидемиологический анализ позволил считать, что клинические группы сравнения оказались репрезентативными, а использование простого рандомизированного метода объективизировало полученные результаты. Анализировали результаты исследования с помощью параметрических и непараметрических методов вычисления (для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента и углового преобразования Фишера), а для оценки эффективности проводимого лечения опирались на приемы клинко-эпидемиологического анализа, в частности, вычисляли показатели снижения абсолютного (САР) и относительного риска (СОР) и минимальное количество больных, которых нужно пролечить для получения одного положительного результата (МКБ).

Результаты и их обсуждение

В работе показано, что БАФН характеризовалась худшими показателями контроля заболевания, в частности, дневные симптомы заболевания с частотой ≥ 1 раза в неделю случались в 32,0 % детей I группы и только у 11,1 % представителей группы сравнения ($P < 0,05$), а персистенция ночных симптомов астмы с частотой ≥ 1 раз / 2 недели в 36,0 % и 11,1 % соответственно ($P < 0,05$). Частота обострений астмы до обследования в стационаре практически совпала в группах сравнения, в частности, 3–4 обострения ежегодно отмечали 44,4 % детей с БАФН и 27,8 % больных II клинической группы ($P > 0,05$). В отличие от больных БАФН, ограничение физической активности чувствовали лишь 5,6 % больных с БАФН, однако тяжесть приступного периода, оцененная ретроспективно, в группах сравнения достоверно не отличалась.

Эффективность менеджмента бронхиальной астмы у детей клинических групп сравнения оценена по результатам 3-месячного курса противовоспалительной терапии, которая назначалась пациентам обеих клинических групп согласно существующих рекомендаций исходя из тяжести заболевания. Результаты курсового противовоспалительного лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка контроля бронхиальной астмы физической нагрузки по данным АСТ-теста в процессе базисной терапии ($M \pm m$)

Критерии контроля бронхиальной астмы	Оценка контроля, в баллах		P
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
Ограничение активности	3,2 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	>0,05
Дневные симптомы	3,1 \pm 0,2	3,3 \pm 0,2	>0,05
Ночные симптомы	3,8 \pm 0,2	3,5 \pm 0,3	>0,05
Необходимость в β 2-агонистах быстрого действия	3,1 \pm 0,2	3,1 \pm 0,3	>0,05
Самооценка контроля	3,1 \pm 0,2	3,1 \pm 0,3	>0,05
Суммарная оценка теста	16,3 \pm 0,7	16,5 \pm 0,9	>0,05

Примечание: P – критерий Стьюдента

Как видно из приведенных данных, особенно выразительной положительной клинической динамики в достижении контроля над течением бронхиальной астмы физического напряжения с помощью стандартных лечебных подходов достигнуто не было. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий в показателях АСТ-теста в начале и по завершению курса базисной терапии, все же отмечена незначительная

тенденция к улучшению физической активности больных, уменьшению дневных и ночных симптомов заболевания.

Следует подчеркнуть, что если в начале назначения курсовой противовоспалительной терапии только у четверти (25,9 %) больных БАФН заболевание определялось как контролируемое, а в 18,5 % детей – частично контролируемым, то по завершению лечения доля контролируемых случаев не изменилась, а частично контролируемой астмы возросла до 41,7 % наблюдений ($P=0,05$). Во второй клинической группе в начале лечения часть полностью контролируемых и частично контролируемых случаев заболевания совпадала и составляла 23,5 % наблюдений, а по завершению курса базисной терапии полный контроль достигнут у половины (50,0 %) больных, а случаи частично контролируемой астмы сократились вдвое (12,0 %).

Итак, стандартная базисная противовоспалительная терапия оказалась эффективной в группе БАНФН: снижение абсолютного риска недостижения полного контроля по сравнению с группой БАФН (САР) составило 25 %, снижение относительного риска (СОР) – 50 % (95 % ДИ: 39,8–60,2) при МКБ – 2 (95 % ДИ: 0,2–7,0). Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости индивидуализированного подхода к формированию мероприятий базисной противовоспалительной терапии в группе больных БАФН из-за их недостаточной чувствительности к стандартному лечению, которое ориентировано на тяжесть течения заболевания.

Вместе с тем, следует отметить, что противовоспалительный эффект проведенного лечения имел место в обеих клинических группах, учитывая отдельные суррогатные его показатели, в частности содержание метаболитов азота монооксида в КВВ (табл. 2).

Таблица 2

Динамическая оценка содержания метаболитов НМО в КВВ у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ($M \pm m$)

Группы сравнения	Содержание метаболитов НМО, мкмоль/мл		P
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
БАФН	47,2±4,4	40,0±3,2	>0,05
БАНФН	45,3±3,7	40,6±4,2	>0,05
P	>0,05	>0,05	

Примечание: P – критерий Стьюдента

Таким образом, отсутствие противовоспалительного эффекта проведенного курса базисной терапии продемонстрировало то, что, наверное, клинические проявления БАФН и рычаги ее контроля в меньшей степени зависят от воспалительных изменений в бронхах, а медируются другими механизмами. Это частично подтвердилось и тем, что показатели лабильности бронхов под влиянием стандартной базисной противовоспалительной терапии имели тенденцию к увеличению у больных БАФН и противоположную направленность в группе сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Показатели лабильности бронхов (ПЛБ, ИБД*) у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ($M \pm m$)

Группы пациентов	ПЛБ (%)		ИБД (%)	
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии
БАФН	31,6±2,1	36,7±3,0	12,1±1,6	15,0±1,5
БАНФН	13,1±0,9	12,1±1,2	8,7±0,9	8,0±1,2
P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: *ИБС как группоформирующий признак не анализировали; P – критерий Стьюдента

В целом увеличение ПЛБ после проведенного курса стандартного базисного лечения произошло у 57,1 % детей, больных БАФН, и в 45,3 % представителей группы сравнения. Отмечено вместе с тем, что выразительная лабильность бронхов на уровне ПЛБ $\geq 32,0$ % случалась в 39,7 % случаев у больных I группы до начала терапии и в 64,3 % детей по его завершении ($P > 0,05$). В группе больных БАНФН указанные значения ПЛБ регистрировались в динамике лечения в 7,2 % и 3,2 % наблюдений соответственно ($P > 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о насущной необходимости разработки индивидуализированного в пределах клинических руководств лечебно-профилактического подхода к группе детей, больных БАФН. Это предположение получило подтверждение в результатах анализа показателей неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямому бронхоспазмогенному стимулу – гистамина, – в процессе базисного лечения (табл. 4).

Таблица 4

Показатели гипервосприимчивости бронхов у детей групп сравнения в процессе базисной терапии ($M \pm m$)

Группы пациентов в	ПК ₂₀ Г (мг/мл)		ПД ₂₀ Г (мг)		ДЗК (у.о.)		Р в динамике
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
БАФН	1,2±0,3	2,1±0,5	0,2±0,08	0,5±0,1*	1,6±0,1	1,4±0,09	>0,05
БАНФН	1,9±0,4	3,0±0,6	0,6±0,02	0,7±0,1	1,1±0,08	0,9±0,08	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание: * - достоверные отличия в процессе лечения; Р – критерий Стьюдента

Как видно из таблицы, под влиянием проведенного курса базисного противовоспалительного лечения признаки гипервосприимчивости бронхов уменьшились почти вдвое в обеих клинических группах, а маркеры гиперреактивности дыхательных путей имели лишь тенденцию к снижению.

Особенно выразительные изменения отмечены по показателям провокационной дозы гистамина, вызывающего падение ФОВ₁ на 20 %, у представителей I клинической группы. Так, если в начале курсовой базисной терапии астмы признаки выразительной гиперчувствительности бронхов (ПК₂₀Г < 0,25 мг/мл) случались у каждого второго больного БАФН, то по его завершении – только в 27,5 % наблюдений ($P < 0,05$). В группе сравнения данное распределение имело следующий характер: 28,9 % и 12,5 % соответственно ($P > 0,05$). Показатели снижения риска наличия приведенных выше признаков гипервосприимчивости бронхов к гистамину под влиянием проведенного лечения среди больных БАФН школьников составляли: САР = 22,5 %, СОР = 45,0 % (95 % ДИ: 35,0–55,3), МКБ = 2 (95 % ДИ: 0,3–7,5).

Выводы

Таким образом, у пациентов с признаками БАФН маркеры гипервосприимчивости бронхов более выразительные, как и лабильность дыхательных путей. Под влиянием базисного противовоспалительного лечения у больных БАФН происходит уменьшение выраженности гипервосприимчивости и гиперреактивности бронхов, но не лабильности дыхательных путей, возможно, из-за уменьшения выраженности локального воспалительного процесса. Вместе с тем, отсутствие достижения оптимального клинического контроля над заболеванием (по данным АСТ-теста), а также сохранение признаков лабильности бронхов и их чувствительности к физической нагрузке, требуют разработки индивидуализированного подхода к лечению таких детей.

Примечания:

1. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand, M.W. Moody, M.L. Aitren [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116, N. 3. P. 586-593.
2. Busse W.W. Asthma / W.W. Busse, R.F. Lemanske // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 344. P. 350-368.
3. Exercise-induced hypersensitivity syndroms in recreational and competitive athletes: PRACTALL consensus report / L.B. Schwartz, L. Delgado, T. Craig [et al.] // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 953-961.
4. Seear M. How accurate in the diagnosis of exercise induced asthma among Yancouver schoolchildren? / M. Seear, D. Wensley, N. West // Arch. Dis. Child. 2005. Vol. 90. P. 898-902.
5. Mannix E.T. Airway hyperresponsiveness in high school athletes / E.T. Mannix, M.A. Roberts, H.J. Dures // Asthma. 2004. Vol. 41. P. 567-574.
6. Anderson S.D. How does exercise cause asthma attacks / S.D. Anderson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 6. P. 37-42.
7. Angell M.R. Exercise-induced bronchoconstriction diagnostics impact of repeated exercise challenge test. – Trondheim, May 2011. – 35 p.
8. Reproducibility of the airway response to on exercise protocol standardized for intensity, duration and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma / S.D. Anderson, D.S. Pearlman, K.W. Rundell [et al.] // Respir. Res. 2010. Vol. 11. P. 120-132.
9. Anderson S.D. The mechanisms of exercise-induced asthma / S.D. Anderson, E. Daviskas // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106, N. 3. P. 453-459.
10. Storms W.W. Review of exercise-induced asthma / W.W. Storms // Medicine & Science in sport & Exercise. 2003. P. 1464-1470.
11. Anderson S.D. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes / S.D. Anderson, P. Kippelen // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122, N. 2. P. 225-235.
12. Silva A. Influence of environmental temperature and humidity on the acute ventilator response to exercise in asthmatic adolescents / A. Silva, H.J. Appell, J.A. Duarte // Arch. Exerc. Health Dis. 2011. Vol. 2, N. 1. P. 69-75.
13. Ansley L. Practical approach to exercise-induced bronchoconstriction in athletes / L. Ansley, Y. Rae, J.H. Hull // Prim. Care Respir. J. 2013. Vol. 22x. P. 4.

УДК 616.248-053.2

Эффективность базисного противовоспалительного лечения бронхиальной астмы физической нагрузки у детей школьного возраста

Елена Григорьевна Григола

Буковинский государственный медицинский университет, Украина
 Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
 E-mail: pediatry_inf@bsmu.edu.ua

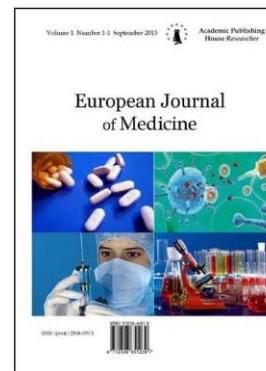
Аннотация. В работе на основании комплексного обследования 60 больных бронхиальной астмой школьников (30 – с признаками бронхиальной астмы физического напряжения (БАФН), 30 – без признаков бронхоспазма физической нагрузки) проанализированы клинические, инфламометрические и инструментальные показатели эффективности базисного контролирующего лечения. Показано, что БАФН характеризовалась худшими показателями контроля, который достигается только в 25,9% случаев, низким клиническим ответом на противовоспалительную терапию, незначительной тенденцией к нормализации содержания метаболитов оксида азота в дыхательных путях, однако статистически достоверным уменьшением признаков гипервосприимчивости бронхов к гистамину, но не их лабильности.

Ключевые слова: дети бронхиальная астма физического напряжения; лечение.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 138-143, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.138
www.ejournal5.com



UDC [617.51-001-06:616.831-005.4-002.4]-074:612.115:575.22

Genetic Factors of Fibrinolysis Violation and the Role of Inhibitor Plasminogen Activator Genes Polymorphism in the Development of Secondary Thrombus Bleeding Complications in Patients With Brain Injury

Oleksii P. Kmyta

Sumy State University, Ukraine
40022 Sumy, Troicka str., 48
E-mail: alex_kmyta@ukr.net

Abstract

In the article «Genetic factors of fibrinolysis violation and the role of inhibitor plasminogen activator genes polymorphism in the development of secondary thrombus bleeding complications in patients with brain injury», briefly summarized the impact of molecular-genetic mechanisms peculiarities on the system of hemostasis, the results of investigations were provide in case of thrombohemorrhagic complications appearance while PAI-1 plasma levels and computed tomographic manifestations changes in 200 patients with TBI, -675 gene polymorphism and PAI-1.

Keywords: fibrinolysis; SNP PAI-1; CT; TBI.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из наиболее актуальных проблем медицины на современном этапе развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире ЧМТ получают около 10 млн человек, из которых 1,5 млн погибают (9,0 % всех причин летальности), а еще 2,4 млн становятся инвалидами. Таким образом, частота ЧМТ в среднем составляет 3–4 случая на 1000 населения [1, 2, 3].

В Украине частота ЧМТ ежегодно составляет (в зависимости от региона) от 2,3 до 6 случаев (в среднем 4–4,2) на 1000 населения. Ежегодно в Украине от ЧМТ умирает 10–11 тыс. граждан, соответственно смертность составляет 2,4 случая на 10 тыс. населения (США – 1,8–2,2 на 10000 населения в год) [4, 5].

На сегодняшний день открыто несколько генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняют склонность больных к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза [6, 7].

Замечено, что в современных публикациях недостаточно внимания уделено взаимосвязи нарушений фибринолитической системы с вторичными ишемическими повреждениями головного мозга (ГМ) у больных с ЧМТ в остром периоде.

Согласно современным представлениям, для точной диагностики и назначения соответствующего лечения необходимыми лабораторными исследованиями системы гемостаза являются: фибриноген, фибринолитическая активность, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время свертывания крови, время кровотечения, протромбиновые тесты (ПТИ) с вычислением международного

нормализованного отношения (МНО), Д-димер, агрегация тромбоцитов. Также надо отметить, что эти показатели являются прогностически значимыми в динамике течения ЧМТ соответственно клиническим проявлениям [8, 9].

Достаточно распространены и информативны в клинической практике методы оценки состояния фибринолитической (плазминовой) системы, основанные на исследовании времени и степени лизиса (растворения) сгустков крови или эуглобулиновой фракции плазмы (общеоценочные пробы), определении концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов (тканевой активатор плазминогена (t-PA), PAI-1, комплекс t-PA/PAI-1 и α 2-антиплазмин) [10, 11].

Проведенный анализ литературных источников побуждает к проведению следующих более глубоких клинических исследований течения ЧМТ у больных в остром периоде в зависимости от генетических факторов.

Доказано, что PAI-1 – один из основных компонентов антиагрегационной системы крови. PAI-1 выступает как основной ингибитор t-PA, также известный как эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена или Серпин Е1. [12, 13, 14]. PAI-1 продуцируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами и клетками гладких мышц, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками и депонируется в тромбоцитах в неактивной форме [15].

PAI-1 является белком острой фазы. Уровень PAI-1 в крови регулируется очень точно и возрастает при многих патологических состояниях, сопровождающихся реакцией воспаления [16, 17, 18].

Существует мнение, обоснованное экспериментальными исследованиями, что формирование комплекса tPA/PAI-1 в паренхиме мозга способствует посттравматическому цереброваскулярному повреждению. Есть клинически значимые результаты, которые указывают на то, что концентрации tPA и PAI-1 значительно повышаются в спинномозговой жидкости пациентов с ЧМТ и коррелируют с неврологическим исходом [19, 20, 21, 22, 23].

Регулировка уровней PAI-1 достигается, прежде всего, изменениями выраженности экспрессии генов его кодирующих [24].

Отдельно хотелось остановиться на том, что повышение уровней плазмы и активности PAI-1 может быть обусловлено полиморфизмом гена PAI-1. Полиморфизм гена PAI-1 проявляется в изменении количества повторов гуанина в промоторной (регуляторной) области гена. Существует два варианта гена с разным количеством повторов гуанина (G) в позиции -675: 5G и 4G. Международный код полиморфизма: rs (reference SNP) 1799768.

Существует три варианта генотипа гена PAI-1: 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G. Частота встречаемости 4G аллеля в европеоидной популяции составляет 53–61 % (в среднем 5G/5G – 35%, 5G/4G – 40 %, 4G/4G – 25 %) [25].

Наиболее изученным является 4G/5G вставка/удаление (insertion/deletion) однонуклеотидный (SNP) полиморфизм расположен в -675 позиции промотора (промоторной области), регуляторной области ДНК (последовательность нуклеотидов ДНК, распознается РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала специфической, или осмысленной, транскрипции) [26].

SNP PAI-1 -675 4G/5G характеризуется в первую очередь снижением фибринолитической активности крови, при этом риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза, как у гомозигот, так и у гетерозигот, а риск развития церебральных тромбозов у лиц с семейной историей сердечно-сосудистых заболеваний при наличии 4G аллеля увеличивается в 6 раз [26, 27].

В заключение, следует отметить, что доказательная база причастности генетических вариаций SNP PAI-1 к течению заболеваний человека, а в частности к развитию вторичных осложнений, выглядит довольно противоречивой и дискуссионной. Возможно, эти расхождения обусловлены различными факторами модификации и/или различными исследовательскими проектами и подходами к их реализации. Не нужно забывать о большом количестве пациентов, нуждающихся в специальной терапии, в случаях клинического обоснования развития осложнений обусловленных SNP PAI-1. Также, по нашему мнению, недостаточно исследовано течение ЧМТ у больных с -675 4G/5G SNP PAI-1.

Цель данной работы – установить взаимосвязь между изменениями показателей фибринолитической системы, вторичными ишемическими повреждениями ГМ и -675 4G/5G SNP PAI-1 у больных с ЧМТ.

Материалы и методы

Исследование основано на изучении 200 наблюдений больных с ЧМТ, которые находились на лечении в нейрохирургическом отделении коммунального заведения областной государственной администрации «Сумская областная клиническая больница» в 2010–2014 годах. Среди больных мужчин было 159 (79,5 %), женщин – 41 (20,5 %). Большинство больных (157 наблюдений – 78,5 %) была в молодом и зрелом возрасте (21–44 года), 43 пациента (21,5 %) – в среднем возрасте (45–59 лет). У всех больных была изолированная черепно-мозговая травма. Всего умерло 17 больных (8,5 %) – все с тяжелой ЧМТ.

Для решения поставленных задач исследования все больные были разделены на две группы в соответствии с оценкой сознания и тяжести травмы по Шкале ком Глазго. Первую группу (81 больной – 40,5 %) составили пострадавшие с легкой черепно-мозговой травмой (ЛЧМТ) – сотрясением ГМ и ушибом ГМ легкой степени. Во вторую группу (ТЧМТ) были отобраны 119 больных (59,5 %) с ушибом ГМ тяжелой степени с или без сдавления ГМ.

В контрольную группу (95 человек) вошли практически здоровые люди, обследованные соответственно запланированным критериям исследования. Женщин было – 50, мужчин соответственно – 45.

Для оценки динамики и характера течения травмы, а также особенностей гемостаза, применяли: общеклинические (анамнестические данные, неврологическое и соматическое обследование), лабораторные (показатели коагулограммы, количество PAI-1 плазмы), нейровизуализирующие (компьютерно-томографическое (КТ) исследования ГМ) и антропометрические методы исследования. Определение частоты полиморфизма гена PAI-1 проводили путём полимеразной цепной реакцией с последующим анализом фрагментов ДНК, полученных с помощью соответствующих рестриктаз в научной лаборатории молекулярно-генетических исследований СумГУ.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-21.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка результатов лечения проводилась на основании изменений показателей коагулограммы (фибринолитической системы), неврологического статуса больных и анализа заключений КТ исследования в динамике лечения. Обследование больных проводилось в остром периоде ЧМТ в течение первых 14 дней после госпитализации.

При обработке результатов проведенного исследования было установлено, что генотипы по -675 4G/5G SNP PAI-1 были распределены следующим образом: 4G/4G был обнаружен у 22 (28,2 %) больных с ЛЧМТ, 29 (37,2 %) с ТЧМТ и 27 (34,6 %) из группы контроля, 4G/5G – 33 (24,1 %), 55 (40,1 %) и 49 (35,8 %) соответственно, генотип 5G/5G – 26 (32,5 %), 35 (43,8 %), 19 (23,8 %) ($\chi^2 = 4,205$, $P = 0,379$).

Нами было исследовано возникновение вторичных ишемических повреждений тканей ГМ с применением КТ диагностики. Результаты показали, что данные осложнения достоверно чаще развивались у больных с генотипом 4G/5G – 24 больных (80 %), у 10 % больных с генотипом 4G/4G и у 10 % – с 5G/5G ($\chi^2 = 18,584$, $P < 0,05$).

Кроме того было установлено, что повышение уровней PAI-1 плазмы крови у больных с ТЧМТ и генотипом 4G/5G достоверно коррелировали с ишемическими изменениями тканей ГМ по данным КТ ($\chi^2 = 12,807$, $P = 0,02$).

Таким образом, установление клинических и компьютерно-томографических особенностей ЧМТ имеет важное значение для избрания оптимальной лечебной тактики и определения критериев течения и возможной коррекции лечения с определением возможного прогноза [Сирко А.Г., 2011; Maas A.I., 2005; Marshall L.F., 1991; Труфанов Г.Е. 2007].

Заключение

Полученные предварительные результаты исследования позволяют говорить о наличии возможной связи тромбогеморрагических осложнений ЧМТ, в первую очередь тяжелой, с -675 4G/5G SNP PAI-1. Необходимо отметить, что распределение генотипов -675 4G/5G SNP PAI-1 оказывает влияние на изменения фибринолитической системы. Так же было установлено, что наличие 4G/5G генотипа, исследуемого полиморфизма, у больного

достовірно коррелювало з підвищеними рівнями PAI-1 плазми крові і з ішемічними змінами тканин ГМ по даним КТ.

Примечания:

1. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury / R. Hartl, L. M. Gerber, L. Iacono // *Journal of Trauma*. 2006. Vol. 60, № 6. P. 1250–1256.
2. Kauvar D.S. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives / D.S. Kauvar, C.E. Wade // *Crit. Care*. 2005. Vol. 9. P. 1–9.
3. Peden M. World report on road traffic injury prevention: summary / M. Peden // Geneva: World Health Organization. 2004. 120 p.
4. Bruns J. The epidemiology of traumatic brain injury: a review / J. Bruns, W. Hauser // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44, № 1. P. 2–10.
5. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи неотложної допомоги: учеб.-метод. посіб. / Е.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. 2-е изд., перераб. и доп. К. : ЗАО «Віпол», 2009. 9 с.
6. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects / R. Segui, A. Estelles, Y. Mira // *Br. J. Haematol*. 2000. Vol. 111, № 1. P. 122–128.
7. PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism (rs1799768) contributes to tumor susceptibility: Evidence from meta-analysis / Xin Xu, Yanqi Xie, Yiwei Lin // *Exp. Ther. Med*. 2012. Vol. 4, № 6. P. 1127–1133.
8. Sebat J. Major changes in our DNA lead to major changes in our thinking / J. Sebat // *Nat. Genet*. 2007. Vol. 39, № 7. P. 3–5.
9. Shifting paradigm of association studies: value of rare single-nucleotide polymorphisms / I.P. Gorlov, O.Y. Gorlova, S.R. Sunyaev // *Am. J. Hum. Genet*. 2008. Vol. 82. P. 100–112.
10. Special aspects of severe head injury: recent developments / A. Baethmann, J. Eriskat, M. Stoffel // *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 1998. Vol. 11. P. 193–200.
11. Stiko A. Plasminogen activator inhibitors. In *Hemostasis and Thrombosis*. / Edited by R.W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder / A. Stiko, L. Hervio, D. J. Loskutoff // Philadelphia : Lippincott. 2001. P. 355–365.
12. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk / A.E. Tsantes, G.K. Nikolopoulos, P.G. Bagos // *Thromb. Res*. 2008. Vol. 122, № 6. P. 736–742.
13. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets / A.J. Simpson, R.S. Gray, N.R. Moore // *Br. J. Haematol*. 1997. Vol. 97, № 1. P. 208–213.
14. The European brain injury consortium survey of head injuries / G.D. Murray, G.M. Teasdale, R. Braakman // *Acta Neurochir*. 1999. Vol. 141. P. 223–236.
15. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels / F.W. Asselbergs, S.M. Williams, P.R. Hebert // *Thromb. Haemost*. 2006. Vol. 96. P. 471–477.
16. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury / G.F. Genét, P.I. Johansson, M.A. Meyer // *J. Neurotrauma*. 2013 Vol. 30, № 4. P. 301–306.
17. Tumor necrosis factor activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor B site / B. Hou, M. Eren, C. A. Painter // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol. 279. P. 18127–18136.
18. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer / N. Harbeck, R.E. Kates, K. Gauger // *Thromb. Haemost*. 2004. Vol. 91, № 3. P. 450–456.
19. Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні / А.П. Гук // *Матеріали V з'їзду нейрохірургів України, 25-28 червня 2013 р. Ужгород : УАН, 2013. С. 38.*
20. Доказательная нейротравматология / А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, В.Л. Зельман и др. ; под ред. А.А. Потапова, Л.Б. Лихтермана. М. : НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, 2003. 517 с.

21. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. М.-Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. 227 с.
22. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 10. С. 42-46.
23. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1: 5g>4g) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П.А. Кирющенков, З.С. Ходжаева, Н.К. Тетрашвили и др. // Акушерство и гинекологию 2012. № 5. С. 34-37.
24. Коновалов А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. / А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов. М. : «Антидор», 2001. Т. 2. 674 с.
25. Пузырев В. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. / В. Пузырев // Вестник РАМН. 2011. № 9. С. 17-26.
26. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ // Brain Trauma Foundation. 2007. P. 1-106.
27. Фурсова Л.А. Тромбозы церебральных вен и синусов / Л.А. Фурсова // ARS MEDICA. № 3 (13). 2009. С. 106-118.

References:

1. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury / R. Hartl, L. M. Gerber, L. Iacono // Journal of Trauma. 2006. Vol. 60, № 6. P. 1250-1256.
2. Kauvar D.S. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives / D.S. Kauvar, C.E. Wade // Crit. Care. 2005. Vol. 9. P. 1-9.
3. Peden M. World report on road traffic injury prevention: summary / M. Peden // Geneva: World Health Organization. 2004. 120 p.
4. Bruns J. The epidemiology of traumatic brain injury: a review / J. Bruns, W. Hauser // Epilepsia. 2003. Vol. 44, № 1. P. 2-10.
5. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: учеб.-метод. пособ. / Е.Г. Pedachenko, I.P. Shlapak, A.P. Guk, M.N. Pilipenko. 2-e izd., pererab. i dop. K. : ZAO «Vipol», 2009. 9 s.
6. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects / R. Segui, A. Estelles, Y. Mira // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 111, № 1. P. 122-128.
7. PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism (rs1799768) contributes to tumor susceptibility: Evidence from meta-analysis / Xin Xu, Yanqi Xie, Yiwei Lin // Exp. Ther. Med. 2012. Vol. 4, № 6. P. 1127-1133.
8. Sebat J. Major changes in our DNA lead to major changes in our thinking / J. Sebat // Nat. Genet. 2007. Vol. 39, № 7. P. 3-5.
9. Shifting paradigm of association studies: value of rare single-nucleotide polymorphisms / I.P. Gorlov, O.Y. Gorlova, S.R. Sunyaev // Am. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 82. P. 100-112.
10. Special aspects of severe head injury: recent developments / A. Baethmann, J. Eriskat, M. Stoffel // Curr. Opin. Anaesthesiol. 1998. Vol. 11. P. 193-200.
11. Stiko A. Plasminogen activator inhibitors. In Hemostasis and Thrombosis. / Edited by R.W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder / A. Stiko, L. Hervio, D. J. Loskutoff // Philadelphia : Lippincott. 2001. P. 355-365.
12. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk / A.E. Tsantes, G.K. Nikolopoulos, P.G. Bagos // Thromb. Res. 2008. Vol. 122, № 6. P. 736-742.
13. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets / A.J. Simpson, R.S. Gray, N.R. Moore // Br. J. Haematol. 1997. Vol. 97, № 1. P. 208-213.
14. The European brain injury consortium survey of head injuries / G.D. Murray, G.M. Teasdale, R. Braakman // Acta Neurochir. 1999. Vol. 141. P. 223-236.
15. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels / F.W. Asselbergs, S.M. Williams, P.R. Hebert // Thromb. Haemost. 2006. Vol. 96. P. 471-477.

16. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury / G.F. Genét, P.I. Johansson, M.A. Meyer // *J. Neurotrauma*. 2013 Vol. 30, № 4. P. 301–306.
17. Tumor necrosis factor activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor B site / B. Hou, M. Eren, C. A. Painter // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 18127–18136.
18. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer / N. Harbeck, R.E. Kates, K. Gauger // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91, № 3. P. 450–456.
19. Guk A.P. Epidemiologiya cherepno-mozkovoï travmi v Ukraïni / A.P. Guk // *Materiali V z'ïzdu neirokhirurgiv Ukraïni, 25-28 chervnya 2013 r. Uzhgorod : UAN, 2013. C. 38.*
20. Dokazatel'naya neirotravmatologiya / A.A. Potapov, L.B. Likhterman, V.L. Zel'man i dr. ; pod red. A.A. Potapova, L.B. Likhtermana. M. : NII neirokhirurgii im. N.N. Burdenko RAMN, 2003. 517 s.
21. Dolgov V.V. Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza / V.V. Dolgov, P.V. Svirin. M.-Tver' : OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2005. 227 s.
22. Zhivolupov S.A. Patogeneticheskie mekhanizmy travmaticheskoi bolezni golovno go meza i osnovne napravleniya ikh korrektsii / S.A. Zhivolupov, I.N. Samartsev, S.V. Kolomentsev // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2009. № 10. S. 42 46.
23. Znachenie polimorfizma gena ingibitora aktivatora plazminogena 1 tipa (SERPINE1: 5g>4g) pri otsloikakh khoriona i platsenty na rannikh srokakh beremennosti / P.A. Kiryushchenkov, Z.S. Khodzhaeva, N.K. Tetrushvili i dr. // *Akusherstvo i ginekologiyayu* 2012. № 5. S. 34–37.
24. Kononov A.N. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoï travme. / A.N. Kononov, L.B. Likhterman, A.A. Potapov. M. : «Antidor», 2001. T. 2. 674 s.
25. Puzyrev V. Fenomno-genomnye otnosheniya i patogenetika mnogofaktornykh zabolevaniy. / V. Puzyrev // *Vestnik RAMN.* 2011. № 9. C. 17–26.
26. Rekomendatsii po vedeniyu patsientov s tyazheloi ChMT // *Brain Trauma Foundation.* 2007. P. 1–106.
27. Fursova L.A. Trombozy tserebral'nykh ven i sinusov / L.A. Fursova // *ARS MEDICA.* № 3 (13). 2009. S. 106–118.

УДК [617.51-001-06:616.831-005.4-002.4]-074:612.115:575.22

Генетические факторы нарушения фибринолиза и роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена в развитии вторичных тромбогеморрагических осложнений у больных с черепно-мозговой травмой

Алексей Петрович Кмыта

Сумский государственный университет, Украина
E-mail: alex_kmyta@ukr.net

Аннотация. Черепно-мозговая травма и её осложнения остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. С целью установления взаимосвязи возникновения ишемических осложнений черепно-мозговой травмы с -675 4G/5G полиморфизмом гена PAI-1 был проведен обзор литературы по теме и обработаны результаты компьютерно-томографических исследований головного мозга 200 больных в динамике лечения. Установлена возможная связь ишемических осложнений тяжелой черепно-мозговой травмы с -675 4G/5G полиморфизмом гена PAI-1.

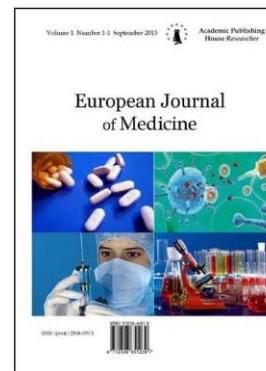
Ключевые слова: фибринолиз; -675 4G/5G полиморфизм гена PAI-1; компьютерная томография; черепно-мозговая травма.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 144-148, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.144
www.ejournal5.com



UDC 616.151.5 – 056. 7-07:618.3: 575.2

The Control Level of Bronchial Asthma in Dependence of Genotype by BCL1 Polymorphism of Glucocorticoids Receptor Gene and Body Mass Index

¹ Vladyslava V. Kmyta

² Viktor F. Orlovskiy

³ Lyudmyla N. Prystupa

¹ Sumy State University, Ukraine

Department of internal medicine with postgraduate education

40022 Sumy, Troicka str., 48

Postgraduate student

E-mail: vlady_dytko@ukr.net

² Sumy State University, Ukraine

Family medicine department with course of propedeutics of internal medicine and endocrinology

40022 Sumy, Pryvokzalna str., 3a

MD, PhD, Professor

E-mail: Simmed50@gmail.com

³ Sumy State University, Ukraine

Department of internal medicine with postgraduate education

40022 Sumy, Troicka str., 48

MD, PhD, Professor

E-mail: Lyudmyla_prystupa@ukr.net

Abstract

The frequency of allelic genotypes by BclI polymorphism glucocorticoids receptor gene (GR) had been studied in dependence of the control level of bronchial asthma (BA) and body mass index (BMI), and also- connection between those indicators.

188 patient with BA and 95 almost healthy humans were investigated. Determination of single nucleotide BclI polymorphism GR gene performed by the method of polymerase chain reaction with following analyze of the length of restriction fragments.

Our studies demonstrated connection between BA control, BclI polymorphism GR gene and BMI. Proved, that distribution C/C, C/G and G/G genotypes by BclI polymorphism in patients with BA showed reliable difference between patients with different BMI and connection G/G genotype with obesity. The reliable difference in distributing of genotype in dependence of BA control level has been proved: with controlled BA reliably often met C/C genotype, without control – G/G genotype. Therefore, proved, that frequency G/G genotype by BclI polymorphism GR gene in patients with BA with obesity and absence of control for the flowing of disease is reliably higher, that confirmed the role of this genotype, likewise, in obesity occurrence, so in absence of the control of disease.

Keywords: bronchial asthma; BclI polymorphism; body mass index; control.

Введение

Известно, что ожирение негативно влияет на клиническое течение бронхиальной астмы (БА), причем масса тела связана дозозависимым образом с симптомами БА [2, 5]. В исследованиях доказана связь между степенью тяжести БА и индексом массы тела (ИМТ) [1, 6], а также увеличение тяжести БА на 0,183 по шкале оценки с ростом ИМТ на каждый 1 кг/м² [13]. Установлено, что клинические симптомы БА имели статистически вероятную связь с ожирением [6]. Средний показатель уровня сложности контроля БА был почти вдвое выше у больных с ожирением по сравнению с пациентами, которые имели нормальную массу тела (НМТ). Исследования подтвердили наличие у тучных пациентов с БА более низкого ответа на ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) [9], а также – на комбинированные препараты, содержащие в своем составе иГКС и пролонгированные β_2 -агонисты [3]. Это подтверждено более высокой применяемой дозой иГКС, более частыми приступами в ночное время и приемами β_2 -агонистов, а также – высокой частотой и тяжестью обострений [3]. В связи с этим особое клиническое значение приобретает резистентность пациентов с ожирением к базисной терапии БА. Таким образом, ожирение способствует не только возникновению БА, а и утяжеляет ее течение – приводит к отдельному фенотипу заболевания, снижению эффективности лечения, хотя ассоциированные патогенетические механизмы при БА и ожирении нуждаются в углубленных дальнейших исследованиях. Решение данной проблемы может быть реализовано путем изучения метаболической патологии при ожирении, дальнейшей разработки концепции БА и ожирения как хронических заболеваний, сопровождающихся персистирующим воспалением, а также – поиска их общих генетических детерминант. Учитывая то, что исследовано плеiotропные гены, ассоциированные с БА и ожирением, и данные отдельных исследований, доказывающих роль VclI полиморфизма гена глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в возникновении висцерального ожирения [12], БА [8] и отсутствие данных о плеiotропных эффектах у больных БА данного полиморфизма, **целью** исследования было изучение частоты аллельных генотипов по vcl1 полиморфизму гена ГР в зависимости от уровня контроля БА и массы тела, а также - вероятной взаимосвязи между данными показателями.

Материал и методы исследования

Обследовано 188 пациентов с БА. Контрольную группу составили 95 практически здоровых лиц взрослого возраста, не имевших в анамнезе БА и симптомов других аллергических заболеваний у себя и близких родственников. Уровень контроля БА оценивали согласно рекомендациям GINA (2011), а ИМТ – согласно рекомендациям ВОЗ.

Определение аллельного Vcl1 (rs41423247) полиморфизма 2-го экзона гена ГР проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов по Fleury I. et al. с модификациями (2003). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS-17.

Результаты исследования

Установлено достоверное отличие в распределении генотипов по vcl1 полиморфизму гена ГР в зависимости от ИМТ по χ^2 критерию Пирсона ($\chi^2=45,6$, $p=0,001$). Так, при наличии нормальной массы тела (НМТ) распределение генотипов по исследуемому полиморфизму было таким: С/С – 28,4 %, С/Г – 57,9 %, а G/G – 13,7 %. При избыточной массе тела установлено такую частоту генотипов: С/С, С/Г и G/G – 31 %, 31 % и 37,9 %, а ожирении – 10,9 %, 25 % и 64,1 %.

Анализ распределения генотипов по VclI полиморфизму гена ГР в зависимости от степени контроля БА представлен в табл. 1. Установлено достоверное различие по χ^2 критерию Пирсона ($p=0,001$) по распределению генотипов в зависимости от уровня контроля БА. Выявлено, что при наличии контролируемой БА достоверно чаще встречался генотип С/С, при наличии частичного контроля – генотип С/Г, неконтролируемое течение ассоциировано с генотипом G/G по исследуемому полиморфизму. Детальный анализ распределения генотипов по VclI полиморфизму гена ГР у больных БА в зависимости от ИМТ и уровня контроля заболевания приведены в табл. 2, 3, 4.

Таблица 1

**Частота генотипов по Vcl1 полиморфизму гена ГР
в зависимости от уровня контроля**

Степень контроля	Генотипы					
	C/C		C/G		G/G	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Контролируемая	12	75	0	0	4	25
Частично контролируемая	24	18,6	68	52,7	37	28,7
Неконтролируемая	7	16,3	12	27,9	24	55,8
$\chi^2=40,3; p=0,001$						

Таблица 2

**Распределение генотипов по Vcl1 полиморфизму гена ГР у пациентов
с контролируемой БА в зависимости от ИМТ**

Генотипы	ИМТ					
	$\leq 24,9$		25–29,9		$30 \leq$	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
C/C	10	83,3	1	8,3	1	8,3
G/G	0	0	3	75	1	25
$\chi^2=9,33; p=0,009$						

Таблица 3

**Распределение генотипов по Vcl1 полиморфизму гена ГР у пациентов с частично
контролируемой БА в зависимости от ИМТ**

Генотипы	ИМТ					
	$\leq 24,9$		25–29,9		$30 \leq$	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
C/C	15	62,5	4	16,7	5	20,8
C/G	48	70,6	9	13,2	11	16,2
G/G	12	32,4	6	16,2	19	51,4
$\chi^2=17,7; p=0,001$						

Таблица 4

**Распределение генотипов по Vcl1 полиморфизму гена ГР у пациентов
с неконтролируемой БА в зависимости от ИМТ**

Генотипы	ИМТ					
	$\leq 24,9$		25–29,9		$30 \leq$	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
C/C	2	28,6	4	57,1	1	14,3
C/G	7	58,3	0	0	5	41,7
G/G	1	4,2	2	8,3	21	87,5
$\chi^2=27,6; p=0,001$						

Больные БА с контролируемым течением, у которых была НМТ, все имели генотип С/С, а среди больных с избыточной массой тела 25 % имели генотип С/С и 75 % - G/G. При наличии ожирения генотипы С/С и G/G выявлялись с одинаковой частотой (50 %).

У пациентов с частично контролируемой БА при наличии НМТ генотип С/С был у 20 %, С/G – у 64 %, а G/G – у 16 %. При наличии избыточной массы тела генотип С/С был у 21,1 %, С/G – у 47,4 %, а G/G – у 31,6 %, а ожирения – у 14,3 %, 31,4 % и 54,3 % соответственно. Таким образом, высокая частота генотипа G/G обнаружена у больных с избыточной массой тела и ожирением, что косвенно свидетельствует о связи аллеля G с ожирением.

Отсутствие контроля БА выявлено у 43 больных. Частота аллельных вариантов гена в зависимости от ИМТ у данных больных представлена в табл. 4. При отсутствии контроля и наличии НМТ частота аллельных вариантов гена составила: С/С – 20 %, С/G – 70 %, а G/G – 10 %, при наличии избыточной массы тела: С/С – 66,7 %, G/G – 33,3 %, а при ожирении – 3,7 %, 18,5 % и 77,8 % соответственно. Таким образом, установлено высокую частоту G/G генотипов у больных БА с ожирением при отсутствии контроля течения заболевания.

Обсуждение результатов исследования. Наличие ожирения приводит к возникновению БА, утяжелению ее клинического течения и затруднения контроля заболевания в связи с развитием резистентности к базисной терапии [3, 4, 9]. Анализ популяционных данных свидетельствуют о низком контроле БА и большей вероятности тяжелого персистирующего течения заболевания при наличии ожирения, чем при НМТ [4, 7]. В целом, эти исследования показывают, что у пациентов с ожирением БА, как правило, хуже контролируется и тяжелее протекает.

Причины более тяжелого течения БА у лиц, страдающих ожирением, вероятно, являются многофакторными. Одним из факторов, который может способствовать плохому контролю БА, является отсутствие адекватного ответа на противоастматические препараты в силу генетических особенностей. Частично изучены однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с риском неконтролируемой БА, снижением легочной функции и неполным ответом на медикаментозное лечение БА [11].

Проведенное нами исследование дополняет эти данные и демонстрирует взаимосвязь между контролем БА, однонуклеотидным VclI полиморфизмом гена GP и ИМТ. Обнаружено, что частота G/G генотипа по VclI полиморфизму гена GP у больных БА с ожирением и отсутствием контроля заболевания достоверно выше, что подтверждает вероятную роль данного генотипа, как в возникновении ожирения, так и в неконтролируемом течении заболевания.

Выводы:

1. Распределение генотипов С/С, С/G и G/G по VclI полиморфизму гена GP у больных БА с разным ИМТ показало статистически достоверную разницу и связь G/G генотипа с ожирением.
2. Установлено достоверное отличие по распределению генотипов в зависимости от уровня контроля БА: при наличии контролируемой БА чаще встречался генотип С/С, при отсутствии контроля – генотип G/G.
3. Доказано ассоциацию между G/G генотипом у больных БА с ожирением и отсутствием контроля течения заболевания.

Примечания:

1. Akerman M.J.H., Calacanis C.M., Madsen M.K. Relationship between asthma severity and obesity. *J. Asthma* 2004; 41(5): 521–526.
2. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exper. Allergy* 2013; 43(1): 8–21.
3. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101(11): 2240–2247.
4. Dixon A. The treatment of asthma in obesity. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6(3): 331–340.
5. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunology* 2005; 115(5): 897–910.

6. Kajbaf T.Z., Asar S., Alipoor M.R. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. *Ital. J. Pediatrics* 2011; 6: 37–41.
7. Mosen D.M., Schatz M., Magid D.J. et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(3): 507–511.
8. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(6): 3953-3958.
9. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61(1): 79–84.
10. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 682–687.
11. Tantisira K., Weiss S. The pharmacogenetics of asthma treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(1): 10–17.
12. Van Rossum E.F., Koper J.W., van den Beld A.W. et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2003; 59(5): 585–592.
13. Varraso R., Siroux V., Maccario J. et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(4): 334–339.

УДК 616.151.5 – 056. 7-07:618.3: 575.2

Уровень контроля бронхиальной астмы в зависимости от генотипа по BclI полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора и массы тела

¹ Владислава Владимировна Кмита

² Виктор Феликсович Орловский

³ Людмила Никодимовна Приступа

¹⁻³ Сумский государственный университет, Украина
кафедра внутренней медицины последипломного образования

¹ E-mail: vlady_dytko@ukr.net

² Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: Simmed50@gmail.com

³ Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: lyudmyla_prystupa@ukr.net

Аннотация. Изучено частоту генотипов по BclI полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора (ГР) в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы (БА) и индекса массы тела (ИМТ), а также – взаимосвязь с этими показателями.

Обследовано 188 пациентов с БА и 95 практически здоровых лиц. Определение однонуклеотидного BclI полиморфизма гена ГР проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Проведенное нами исследование продемонстрировало взаимосвязь между контролем БА, BclI полиморфизмом гена ГР и ИМТ. Распределение генотипов С/С, С/Г и G/G по BclI полиморфизму у больных БА показало достоверную разницу между пациентами с разным ИМТ и связь G/G генотипа с ожирением. Показано достоверное отличие по распределению генотипов в зависимости от уровня контроля БА: при наличии контролируемой БА достоверно чаще встречался С/С генотип, при отсутствии контроля – G/G генотип. Таким образом, установлено, что частота G/G генотипа по BclI полиморфизму гена ГР у больных БА с ожирением и отсутствием контроля за течением заболевания достоверно выше, что подтверждает роль данного генотипа, как в возникновении ожирения, так и в отсутствии контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма; BclI полиморфизм; индекс массы тела; контроль.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 149-154, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.149
www.ejournal5.com



UDC 616

Indices of Exhaled Breath Condensate in Children With Bronchial Asthma Under the Deletion Polymorphism of Genes GSTT1 and GSTM1

¹Olena C. Koloskova
²Tetiana M. Bilous
³Lyudmyla V. Mikaluk

¹⁻³Bukovinian State Medical University, Ukraine
Department of Pediatrics and children infectious diseases

Abstract

It has been performed complex examination of 150 school-aged children with bronchial asthma, which included a study of exhaled breath condensate and a determination of deletions in the genes of glutathione-S-transferase (GSTM1 and GSTT1). A greater activity of bronchial inflammation manifested by increased activity of oxidative stress with the accumulation of products of oxidative modification of proteins in exhaled breath condensate has been noticed during asthma exacerbation in children with deletion polymorphism of genes GSTT1 and GSTM1 compared with patients without those genetic changes.

Keywords: exhaled breath condensate; children; bronchial asthma.

Введение

Несмотря на то, что сейчас ключевой особенностью бронхиальной астмы (БА) признана бронхиальная гиперреактивность, которая включает хроническое воспаление дыхательных путей, гиперсекрецию слизи, ремоделирование бронхов [1, 2], развитие клинически значимых фенотипов астмы зависит, в первую очередь, от генетических и экологических факторов. Так, считается, что астма вызвана сочетанием нескольких генетических и экологических факторов, которые следует учитывать при изучении ее патогенеза, и именно этим взаимодействием факторов можно объяснить неоднородность заболевания, которое особенно выражено проявляется у детей [3, 4]. Следует отметить, что дети более чувствительны к воздействию загрязнения окружающей среды, видимо, за счет незавершенного развития легочной системы. Лишь в отдельных исследованиях изучали влияние ксенобиотиков на дыхательную систему детей школьного возраста, и в единичных - у детей младшего возраста [5]. Частым источником окислителей для легких являются активные формы кислорода и азота, которые образуются из активированных бронхиальных эпителиальных и воспалительных клеток при вдыхании загрязняющих соединений, в частности, табачного дыма, озона, диоксида серы и т.д. [6, 7] Хотя кислород жизненно необходим для нашего организма, его излишки могут вызвать окислительный стресс, который является проявлением дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантами. Источники активных форм кислорода могут быть как экзогенные, так и

эндогенные: экзогенные образуются из выхлопных газов дизельных двигателей, табачного дыма, а эндогенные синтезируются собственными клетками при воспалительных процессах [8]. Активные формы кислорода могут повреждать эпителий дыхательных путей, вызывать их воспалительную инфильтрацию, нарушать слизистый секрет, функцию гладких мышц, что в дальнейшем приводит к обструкции бронхов и гиперреактивности [9].

В последние годы интерес к исследованиям взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды растет и одновременно возникает вопрос об оценке загрязнения окружающей среды и возможности его уменьшения, особенно при реализации целевых мероприятий здравоохранения [10, 11]. Актуальным остается оценка влияния генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, которые, наслаиваясь друг на друга, способствуют развитию, персистенции и прогрессированию БА.

Именно полиморфизм генов, кодирующих ферменты II фазы детоксикации, влияет на функциональность данных ферментов в легких и других органах, повышает генетическую предрасположенность к окислительному стрессу и БА. GSTs катализируют детоксикацию гидроперекисей, осуществляют детоксикацию электрофильных веществ, связывая их с глутатионом и уменьшая вредное воздействие активных форм кислорода на важные протеиновые компоненты клеток [12, 13]. Изучение ассоциации полиморфизма генов GST с бронхиальной астмой показало, что нулевой генотип GSTM1 и GSTT1 способствует развитию бронхиальной астмы и может выступать генетическим фактором риска данного заболевания [14, 15]. Распространенность делеции GSTM1 и GSTT1 увеличивается у пациентов с БА, что позволило сделать вывод об увеличении риска БА и снижении функции легких при наличии полиморфизма данных генов [16, 17]. Однако все же большинство исследований проведены у взрослых пациентов, а в Украине подобные исследования не проводились.

Цель исследования. Изучить показатели конденсата выдыхаемого воздуха у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от наличия делеционного полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы T1 и M1.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач методом простой случайной выборки создана когорта из 150 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, которым проведено комплексное клиничко-параклиническое обследование в условиях аллергологического отделения ОДКБ г. Черновцы (Украина). Определение делеций в генах глутатион-S-трансферазы GSTT1 и GSTM1 проведено методом мультиплексной полимеразной цепной реакции, в качестве положительного контроля успешности реакции использовали амплификацию фрагментов гена BRCA1. Для визуализации фрагментов ДНК гель окрашивали этидия бромидом и фотографировали в ультрафиолетовом свете на установке GelDoc 2000 (BioRad, США). Для определения длины полученных фрагментов их электрофоретическую подвижность сравнивали с подвижностью ДНК-маркера Gene Ruler DNA Ladder Mix (Fermentas, Литва). Ожидаемые длины фрагментов ДНК (431 нп для GSTT1 и 120 нп для GSTM1) рассчитывали с помощью пакета программ компьютерной обработки данных DNASTAR с использованием последовательностей генов GSTT1 и GSTM1, имеющих в базе данных Genbank. Гомозиготные формы с делецией обеих копий генов GSTT1 и GSTM1 идентифицировали при отсутствии соответствующего фрагмента на электрофореграмме и обозначали как T1- и M1-. Наличие этих фрагментов на электрофореграммах свидетельствовало о гомо- или гетерозиготности по нормальной копии гена и генотип таких пациентов обозначали как T1+ и M1+.

В общей когорте генотип GSTT1+M1+ отмечено у 69 больных (46,0 %), генотип GSTT1-M1+ - у 19 (12,7 %), GSTT1+M1- - у 48 детей (32,0 %) и GSTT1-M1- у 14 пациентов (9,3 %). Исходя из полученных результатов, всех обследованных больных разделили на две клинические группы. Первую (I) клиническую группу составили 69 детей, больных бронхиальной астмой, у которых не отмечено делеционного полиморфизма изученных генов, поэтому генотип определяли как GSTT1+M1+. Средний возраст составил 10,7±0,35 года, мальчиков было 48 (69,9 %). В состав второй (II) группы сравнения вошел 81 больной, у которого определился делеционный полиморфизм изученных генов ферментов детоксикации в гомо- и гетерозиготном вариантах, что выражалось генотипом

GSTT1+M1-, GSTT1-M1+ и GSTT1-M1-. Мальчиков в данной группе было 53 (65,4 %), средний возраст больных составил $10,7 \pm 0,33$ года. Не выявлено различий по месту жительства обследованных детей: в пределах города проживало 34 представителя I клинической группы (49,3 %) и 35 больных II группы (43,2 %, $P > 0,05$).

Конденсат выдыхаемого воздуха получали в послеприступном периоде с помощью спроектированного конденсора (патент №45346 UA МПК А61В 5/08). В конденсате выдыхаемого воздуха определяли: содержание общего протеина по методу Lowry, содержание альдегид- и кетопроизводных 2,4-динитрофенилгидразонов (АКДФГ) основного и нейтрального характера по методике Е.Е. Дубининой и соавт.; протеолитическую активность по лизису азоальбумина, азоказеина и азоколлагена по К.Н. Веремеенко и соавт.; активность каталазы по Королюк М.А. и соавт., содержание метаболитов оксида азота по Н.Л. Емченко (1994) в модификации А.И. Гоженко (2002).

Исследование проведено с соблюдением биоэтических требований в параллельных клинических группах сравнения, сформированных по принципу простой рандомизации, методом "случай-контроль", с соблюдением основных требований к нему. Полученные результаты исследования анализировались методом биostatистики и клинической эпидемиологии, а также с помощью пакета программ "STATISTICA 7.0" StatSoft Inc. и Excel XP для Windows на персональном компьютере с использованием параметрических и непараметрических методов вычисления. Диагностическую ценность показателей оценивали по чувствительности теста (ЧТ), специфичности (СТ), предсказуемой ценности положительного (ПЦПР) и негативного результата (ПЦНР), отношением правдоподобия (ОП), соотношением шансов, абсолютного риска и посттестовой вероятности события.

Результаты

Тяжесть течения бронхиальной астмы у детей групп сравнения в клинических группах сравнения в среднем совпадала. Так, в первой клинической группе легкое, средней тяжести и тяжелое персистирующее течение заболевания встречалось в 7,2 %, 49,3 % и 43,5 % пациентов соответственно. Во второй клинической группе сравнения интермиттирующее течение заболевания зарегистрировано у 1 ребенка (1,2 %), легкое персистирование астма имела у 2 больных (2,5 %), а среднетяжелое и тяжелое – соответственно в 46,9 % и 49,4 % наблюдений ($p > 0,05$).

Проанализировано содержание метаболитов оксида азота (МОА) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) детей с БА в зависимости от особенностей результатов молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1. Так, у обследованных детей I группы содержание метаболитов МОА в КВВ составило в среднем $40,5 \pm 4,02$ мкмоль/л, у пациентов II группы сравнения – $42,1 \pm 3,82$ мкмоль/л ($P > 0,05$). Несмотря на отсутствие существенных различий в средних показателях в группах детей, содержание метаболитов монооксида азота более 45,0 мкмоль/л в I группе случалось только в 25,0 % случаев, а в подгруппе сравнения – в 40,0 % наблюдений. Наличие делеционного полиморфизма изученных генов ассоциирует с риском выразительного местного воспалительного процесса в бронхах (с содержанием метаболитов МОА более 45,0 мкмоль/л): СШ – 2,0 (95 % ДИ: 0,5–8,5), AP-17 %. В свою очередь, использование данного биохимического показателя повышало посттестовую вероятность наличия делеционного полиморфизма изученных генов на 11,5 %.

Поскольку у детей при обострении БА вследствие избыточного образования свободно-радикальных соединений может усиливаться окислительная модификация протеинов, определено содержание таких их продуктов как альдегидо- и кетопроизводные 2,4-динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера (табл. 1).

Таблица 1

Содержание общего протеина и продуктов его окислительной модификации в конденсате выдыхаемого воздуха обследованных детей (M±m)

Клинические группы	Общий протеин, г/л	Продукты окислительной модификации протеинов	
		основного характера, Е 430 ммоль/г протеина	нейтрального характера, Е 370 ммоль/г протеина
I группа	4,39±0,43	36,68±4,13	4,50±0,47
II группа	3,65±0,59	75,98±18,86	7,93±1,81
P	>0,05	<0,05	<0,05

Выявленные изменения в КВВ, вероятно, отражали интенсивные процессы окислительной модификации протеинов у детей с делеционным полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1, видимо, вследствие нарушения процессов детоксикации и элиминации эндогенных продуктов окислительного стресса. Показано, что генотип GSTT1+M1-, GSTT1-M1+ или GSTT1-M1- повышал риск увеличения продуктов окислительной модификации протеинов в виде АКДНФГ основного характера более 4,5 Е370 ммоль/г протеина: СШ=8,0 (95 % ДИ: 0,5-127,9), AP=46,7 %.

Известно, что в ходе окислительного стресса усиленная окислительная модификация протеинов инициирует повреждения биосубстратов и коферментов, вызывающее высвобождение внутриклеточных протеаз, причем при нарушении регуляции активности протеаз при воспалительном процессе интенсивность протеолиза протеинов повышается. Исходя из этого, предполагали изменения в показателях протеолитической активности в КВВ у обследованных детей (табл. 2).

Таблица 2

Показатели протеолитической активности в конденсате выдыхаемого воздуха детей клинических групп сравнения (M±m)

Клинические группы	Протеолитическая активность, мл/час		
	по лизису азоальбумина	по лизису азоказеина	по лизису азокола
I группа	1,59±0,06	1,45±0,07	0,24±0,04
II группа	1,48±0,14	1,44±0,09	0,21±0,03
P	>0,05	>0,05	>0,05

Несмотря на отсутствие статистически достоверных отличий, отмечено, что у детей без делеционного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 есть тенденция к более активным процессам протеолиза протеиновых соединений.

Следует отметить, что тенденция к усилению окислительной модификации протеинов у детей, больных БА при отсутствии делеционного полиморфизма изученных генов системы биотрансформации ксенобиотиков, происходила на фоне снижения активности каталазы по сравнению с пациентами, имевшими генотип GSTT1+M1-, GSTT1-M1+ или GSTT1-M1-. Так, у пациентов I группы активность каталазы в КВВ составляла в среднем 42,4±9,56 мкмоль/мин×мг протеина, а у больных II группы – 53,8±14,82 мкмоль/мин×мг протеина (P>0,05). Несмотря на выявленные тенденции в средних показателях активности каталазы, качественный анализ распределения результатов показал, что уровень активности данного ключевого фермента антиоксидантной системы, не превышал 50,0 мкмоль/мин×мг протеина, причем в 2,4 раза повышал шансы наличия делеционного полиморфизма генов детоксикации: СШ – 2,4 (95 % ДИ: 0,58–9,93), AP – 22 %, ЧТ – 85,7 % (95 % ДИ: 67,33–95,97 %), СТ – 28,57 % (95 % ДИ: 11,28–52,18), ПЦПР – 61,54 % (95 % ДИ: 44,62–76,64 %), отношение правдоподобия – 1,2 и посттестовая вероятность – 54,5 %.

Выводы

У детей с делеционным полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1 по сравнению с пациентами без такого во время обострения бронхиальной астмы в конденсате выдыхаемого воздуха отмечается большая активность воспаления бронхов, проявляющееся повышением активности процессов окислительного стресса с накоплением продуктов окислительной модификации протеинов.

Примечания:

1. Grootendorst D.C. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / D.C. Grootendorst, K.F. Rabe // Proc. Am. Thorac. Soc. 2004. Vol. 1. P. 77-87.
2. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand / D. Sistek, K. Wickens, R. Armstrong [et al.] // Respir. Med. 2006. Vol. 100. P. 2107-2111.
3. Kauffmann F. Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives // F. Kauffmann, F. Demenais // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130 (6). P. 1229-1240.
4. Phenotype definition, age and gender in the genetics of asthma and atopy / R.W.B. Bottema, N.E. Reijmerink, G.H. Koppelman [et al.] // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2005. Vol. 25. P. 621-639.
5. Associations between multiple environmental exposures and glutathione S-transferase P1 on persistent wheezing in a birth cohort / K.T. Schroer, J.M. Myers, P.H. Ryan [et al.] // J. Pediatr. 2009. Vol. 154 (3). P. 401-408.
6. Glutathione S-transferase, incense burning and asthma in children / I-J. Wang, C-H. Tsai, C-H. Chen [et al.] // ERJ. 2011. Vol. 37, N. 6. P. 1371-1377.
7. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) and theta 1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil / C.S.P. Lima, I.A. Néri, G.J. Lourenço [et al.] // 2010. Vol. 33 (3). P. 438-441.
8. Henricks P.A. Reactive oxygen species as mediators in asthma / P.A. Henricks, F.P. Nijkamp // Pulm. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 14 (6). P. 409-420.
9. Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults / M. Imboden, T. Rochat, M. Brutsche [et al.] // Thorax. 2008. Vol. 63. P. 322-328.
10. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma / L. Tamer, M. Calikoğlu, N.A. Ates [et al.] // Respirology. 2004. Vol. 9 (4). P. 493-498.
11. London S.J. Gene-air pollution interactions in asthma / S.J. London // Proc. Am. Thorac. Soc. 2007. Vol. 4 (3). P. 217-220.
12. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma / R. Dut, E.A. Dizdar, E. Birben [et al.] // Allergy. 2008. Vol. 63, Iss. 12. P. 1605-1609.
13. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data / C. Minelli, R. Granell, R. Newson [et al.] // Int. J. Epidemiol. 2010. Vol. 39 (2). P. 539-562.
14. Studies on the genetic diathesis of asthma bronchial / Y.Q. Zhang, B.Y. Sun, J.J. Dai [et al.] // Yi Chuan. 2004. Vol. 26(2). P. 147-150.
15. Possible gene dosage effect of glutathione-S-transferases on atopic asthma: using real-time PCR for quantification of GSTM1 and GSTT1 gene copy numbers / C. Brasch-Andersen, L. Christiansen, Q. Tan [et al.] // Hum. Mutat. 2004. Vol. 24 (3). P. 208-214.
16. The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene / F. Kamada, Y. Mashimo, H. Inoue [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. 2007. Vol. 144 (4). P. 275-286.
17. Ivaschenko T.E. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma / T.E. Ivaschenko, O.G. Sideleva, V.S. Baranov // J. Mol. Med. 2002. Vol. 80. P. 39-43.

УДК 616.248-053.2:612.231:575.113

**Показатели конденсата выдыхаемого воздуха у детей
с бронхиальной астмой при наличии делеционного полиморфизма
генов GSTT1 и GSTM1**

¹ Елена Константиновна Колоскова

² Татьяна Михайловна Белоус

³ Людмила Викторовна Микалюк

¹⁻³ Буковинский государственный медицинский университет, Украина
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
E-mail: tanja.vorotnjak@gmail.com

Аннотация. Обследовано 150 детей школьного возраста с бронхиальной астмой, которым определяли наличие делеций в генах глутатион-S-трансферазы GSTT1 и GSTM1, показатели конденсата выдыхаемого воздуха. Отмечено, что у детей с делеционным полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1 по сравнению с пациентами без такого во время обострения бронхиальной астмы в конденсате выдыхаемого воздуха отмечается большая активность воспаления бронхов, проявляющееся повышением активности процессов окислительного стресса с накоплением продуктов окислительной модификации протеинов.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; глутатион-S-трансфераза.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 155-165, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.155
www.ejournal5.com



UDC 616

Clustering the Parameters of Rhythmographic Analysis of the Events of the Corporate Network Traffic of the Cisco MARS System

¹Denis V. Lozhkarev
²Aleksandr V. Korobeinikov

¹Izhevsk State Technical University named after MT Kalashnikov, Russian Federation

²Kamsky Institute of Humanities and Engineering Technology, Russian Federation
PhD, Associate Professor

Abstract

This article examines the clustering of the parameters of rhythmographic analysis of the events of the corporate network traffic of the *Cisco MARS* system. The author dwells upon classifying clustering methods and illustrates a conceptual clustering algorithm. The author infers that, firstly, the results of processing experimental data derived from network traffic logs substantiate the applicability of the methodology of rhythmographic analysis, which is accepted in cardiology, in the analysis of the rhythm of appearance of events in the *Cisco MARS* system; secondly, the results of clustering the fragments of the rhythm of events substantiate the effectiveness of the approach proposed; thirdly, the practical application of automatic detection of anomalies in network traffic events requires further research.

Keywords: rhythmographic analysis; parameter clustering; corporate network traffic; Cisco MARS system.

Введение

Число злоумышленников, которые наносят вред корпоративным сетям, возрастает с каждым годом. Это связано с развитием новых стандартов передачи данных в среде, которые с каждым годом повышают либо пропускную способность канала, либо надежность передачи путем избыточности. Кроме того число пользователей корпоративных сетей так же стремительно растет и с этим ростом, растет количество вредоносной активности.

Так как в данный момент, широко используемого варианта статического анализа (по шаблонам) аномалий не достаточно, в данной работе исследуется анализ ритмичности появления сетевых событий на основе методики ритмографического анализа, применяемого в кардиологии [1]. Такой подход позволит обнаруживать резкое изменение характера ритма возникновения сетевых событий, связанное с различными сетевыми аномалиями. Кластеризация параметров ритмографического анализа позволит автоматически разделять различные фрагменты журналов отдельных сетевых событий на группы похожих по характеру ритмичности событий.

В работе [2] исследуются устойчивые цепочки (секвенции) сетевых событий корпоративного сетевого трафика системы *Cisco MARS*. Данная работа является продолжением исследований по анализу событий сетевого корпоративного трафика системы *Cisco MARS*.

Материалы

Данные для анализа. Исходными данными для анализа является база данных в формате *dbf*, которая была построена на основе журналов регистрации событий системы управления информационной безопасностью (*Security Information Management*) *Cisco Security MARS (Monitoring, Analysis and Response System)*. *Cisco Security MARS* – это система безопасности включающая в себя мониторинг, анализ и реагирование на инциденты информационной безопасности [3, 4]. Источники событий – это всевозможные сетевые устройства и оборудование, такие как маршрутизаторы, коммутаторы, шлюзы безопасности, VPN серверы, сетевые и узловые (*host based*) системы обнаружения и предотвращения вторжений, системы AAA (*Authentication, Authorization, Accounting*), антивирусные системы, веб-серверы, серверы баз данных, журналы системных событий (*syslog*) на серверах под управлением операционных систем *Unix* и *Windows*, а так же журналы работы каталога *Microsoft Active Directory* [4].

Каждая запись журнала имела следующие поля: 1) *ID* – номер события в журнале; 2) *ODATE* – дата и время срабатывания события; 3) *OSECOND* – время в секундах со старта системы для сработавшего события.

Всего уникальных событий – 484. Анализируемые журналы событий совпадают с данными, которые анализировались в работе [2].

Обоснование применения методика анализа. Одной из основных методик анализа электрокардиограммы (ЭКГ) является анализ variability сердечного ритма (ВСР, другие названия: кардиоинтервалография, КИГ, ритмография) – это исследование изменчивости ритма следования кардиоциклов. Длительность последовательных кардиоциклов нормального ритма меняется с течением времени. Величину и скорость этих изменений определяют значения показателей ВСР. ВСР отражает работу сердечно-сосудистой системы и работу механизмов регуляции организма человека.

При исследовании собранных журналов работы было отмечено, что каждое событие имеет уникальную среди всех типов событий картину ритмичности появления этого события. При нанесении изменения длительности между очередными событиями одного из типов на временную шкалу, получим график ритмограммы (рис. 1). В данной работе анализ ВСР взят за основу, но применяется к исследованию ритма появления сетевых событий. Применение для анализа событий методики анализа принятой для медицинской техники, связан с высокой развитостью аппарата ритмографического анализа в кардиологии. Применительно к анализу сетевого трафика под ВСР в дальнейшем будем понимать variability ритма событий.

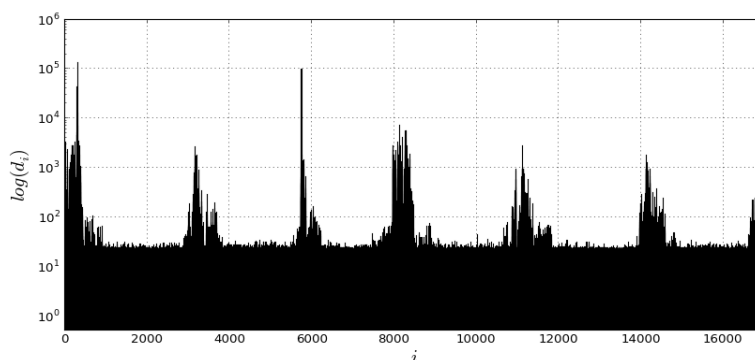


Рис. 1. Ритмограмма (событие – 19, период – все время)

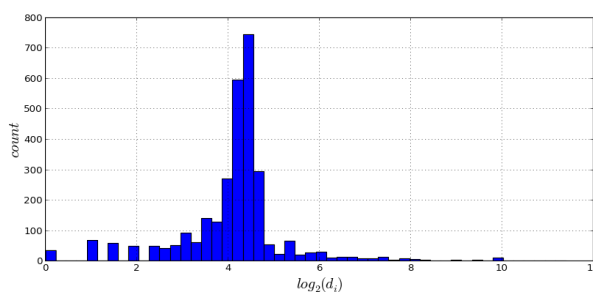


Рис. 2. Гистограмма (событие – 19, период – 1 день)

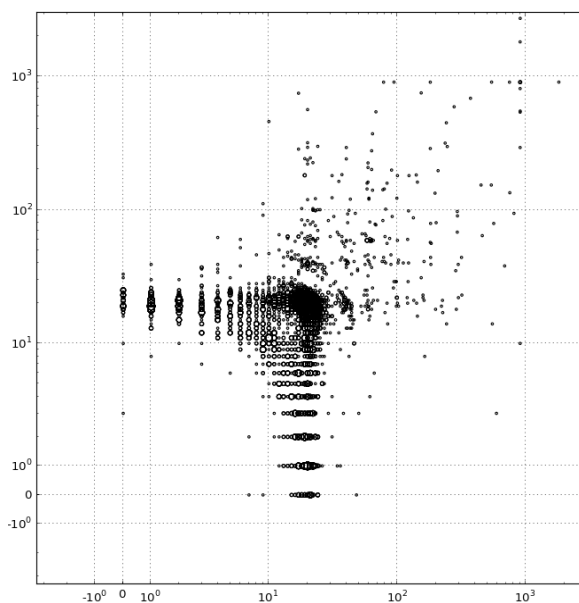


Рис. 3. Скатерограмма (событие – 19, период – 1 день)

Для анализа variability сердечного ритма человека применяют разделение всей ритмограммы на короткие (5 минут) и длинные временные периоды анализа (24 часа), которые позволяют учитывать суточные колебания биологических ритмов человека и менее подвержены влиянию случайных факторов [1].

Для исследования сетевых событий в данной работе было выбрано 5 временных периодов: 1 час, 6 часов, 12 часов, 1 сутки, 1 неделя и все время (22 дня).

Построение диаграмм. При анализе ВСР используют диаграммы: ритмограмму (рис. 1), гистограмму (рис. 2) и скатерограмму (рис. 3) [1].

Ритмограмма (рис. 1) – график вариационного ряда интервалов, у которого по оси y отложены значения интервалов d_i , а по оси x порядковые номера интервала i или время появления интервала t_i , что более предпочтительно, потому что в этом случае выдерживается временной масштаб графика. Ритмограмма является основным графиком и на её основе строятся остальные диаграммы. Значение интервала приведено в логарифмическом масштабе: $\log_{10}(d_i)$.

Гистограмма (рис. 2) – график сгруппированных значений интервалов, где по одной оси откладывается их длительность, по другой – количество или процент от общего числа. Значение длительности между событиями приведено в логарифмическом масштабе: $\log_2(d_i)$.

Скатерограмма (*Lorenz plot*) (рис. 3) – это графическое отображение соответствия (корреляции) соседних интервалов на двумерной координатной плоскости, по осям которой отложены временные значения интервалов d_{i-1} и d_i . Значения длительности приведены в логарифмическом масштабе: $\log_{10}(d_i)$ и $\log_{10}(d_{i-1})$.

Отметим что, скатерограмма приведена в модифицированном виде. Радиус окружности пропорционален количеству соседних интервалов попавших в точку диаграммы с данными координатами.

Результаты

Вычисление параметров. По построенным диаграммам вычисляется ряд числовых показателей.

Анализ гистограммы относят к геометрическим методам. В кардиологии выполняется расчет параметров по 2 методикам: по отечественному стандарту (по Баевскому) и по Европейскому стандарту.

По отечественному стандарту вычисляются следующие параметры [1]:

1) M_0 – мода, наиболее частое значение среди интервалов; 2) AM_0 – амплитуда моды, доля интервалов, соответствующая моде; 3) ΔX – вариационный размах, разность между длительностью наибольшего и наименьшего интервала; 4) ИВР – индекс вегетативного равновесия; 5) ВПП – вегетативный показатель ритма; 6) ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции; 7) ИН – индекс напряжения регуляторных систем.

$$ИВР = \frac{AM_0}{\Delta X}; \quad ВПП = \frac{1}{M_0 \Delta X}; \quad ПАПР = \frac{AM_0}{M_0}; \quad ИН = \frac{AM_0}{2M_0 \Delta X}. \quad (1)$$

Для анализа по европейскому стандарту вычисляется ряд параметров, формулы для вычисления которых приведены в работе [1]. Перечисленные параметры используются для коротких и суточных записей ритма:

1) $SDNN$ – стандартное отклонение нормальных интервалов; 2) $SDANN$ – стандартное отклонение средних значений интервалов, вычисленных по коротким периодам анализа за все время анализа; 3) $SDNN\ index$ – среднее значение стандартных отклонений нормальных интервалов, вычисленных по коротким периодам анализа за все время анализа; 4) $RMSSD$ – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними нормальными интервалами;

Для анализа суточного ритма дополнительно вычисляют [1]:

7) $SDSD$ – стандартное отклонение разницы между соседними нормальными интервалами; 8) M – среднее значение нормальных интервалов; 9) Min – минимальное значение длительности интервала; 10) Max – максимальное значение длительности интервала; 11) $M\ Dif.$ – средняя абсолютная разница соседних интервалов; 12) CVr – коэффициент вариабельности; 13) N – общее количество анализируемых интервалов; 14) D – дисперсия длительности интервалов.

Кластеризация показателей ВСР. При интерпретации показателей ВСР полученные значения параметров следует разбить на группы похожих по характеру ритма событий. В дальнейшем эксперт обозначит каждую такую группу характера ритмичности события как норму или аномалию. Это позволит в дальнейшем анализировать текущее ритмографические параметры событий и автоматически относить характер ритма к норме или аномалии.

Для обучения системы анализа ВСР в части автоматического определения характера ритма целесообразно использовать методы кластерного анализа данных. Кластеризация [5] – это задача машинного обучения, в которой требуется разбить заданную выборку объектов (ситуаций) на непересекающиеся подмножества, называемые кластерами, так, чтобы каждый кластер состоял из схожих объектов, а объекты разных кластеров существенно отличались. Входные данные алгоритма кластеризации – это обучающая выборка, состоящая из m образцов: $A = \{a_1, \dots, a_m\}$. Для группировки образцов используется некая функция расстояния между ними $\rho(a_i, a_j)$. Необходимо произвести разбиение исходной выборки на непересекающиеся подмножества (кластеры), с таким условием, чтобы каждый кластер состоял из объектов, близких по метрике ρ , а объекты разных кластеров существенно отличались. При этом каждому объекту $a_i \in A$ приписывается метка (номер) кластера b_i .

Задача кластеризации – это задача раздела искусственного интеллекта, который изучает методы построения систем, способных обучаться. Эта задача относится к классу задач: обучение без учителя. Обучение без учителя отличается от обучения с учителем (классификации) тем, что метки кластеров b_i исходных образцов a_i изначально не заданы. Задача классификации решается на этапе применения результатов кластеризации.

Для решения задачи кластеризации (*clustering problem*) необходим набор неклассифицированных объектов и средства измерения подобия объектов. Целью кластеризации является организация объектов в классы, удовлетворяющие некоторому стандарту качества, например на основе максимального сходства объектов каждого класса.

Числовая таксономия (*numeric taxonomy*) – один из первых подходов к решению задач кластеризации. Числовые методы основываются на представлении объектов с помощью набора свойств, каждое из которых может принимать некоторое числовое значение. При наличии корректной метрики подобия каждый объект (вектор из n значений признаков) можно рассматривать как точку в n -мерном пространстве. Мерой сходства двух объектов можно считать расстояние между ними в этом пространстве. На рис. 4 представлена классификация известных методов кластеризации [6].

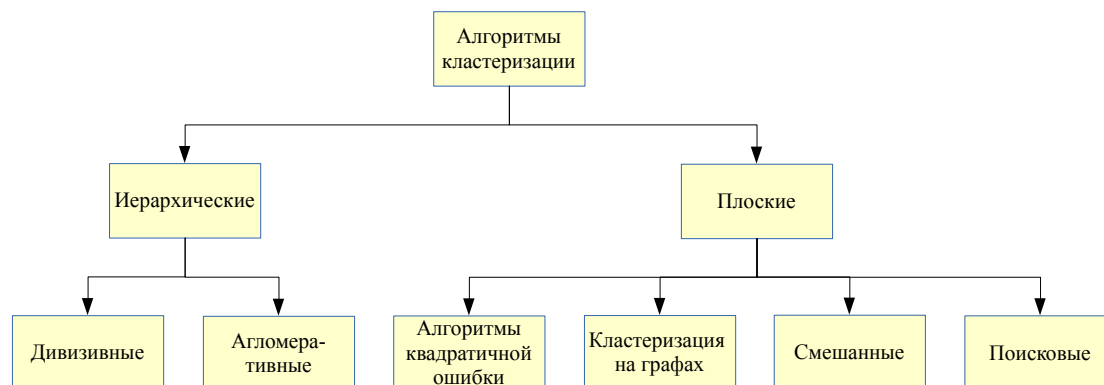


Рис. 4. Классификация методов кластеризации

Алгоритм концептуальной кластеризации. В отличие от традиционной кластеризации, которая обнаруживает группы схожих объектов на основе меры сходства между ними, концептуальная кластеризация определяет кластеры как группы объектов, относящейся к одному классу или концепту – определённому набору пар атрибут-значение.

В алгоритме *Cobweb* [7] реализован инкрементальный алгоритм обучения, не требующий получения входных обучающих примеров одновременно до начала обучения. Решена проблема определения необходимого числа кластеров для разбиения входных данных – для определения количества кластеров, глубины иерархии и принадлежности категории новых экземпляров используется глобальная метрика качества. При предъявлении нового экземпляра алгоритм *Cobweb* оценивает качество отнесения этого примера к существующей категории и модификации иерархии категорий в соответствии с новым представителем. Критерием оценки качества классификации является полезность категории (*category utility*). Критерий полезности категории был определён при исследовании человеческой категоризации. Он учитывает влияние категорий базового уровня и другие аспекты структуры человеческих категорий.

Критерий полезности категории максимизирует вероятность того, что два объекта, отнесённые к одной категории, имеют одинаковые значения свойств и значения свойств для объектов из различных категорий отличаются. Полезность категории определяется формулой:

$$CU = \sum_{k=1}^n \sum_j \sum_i P(A_j = v_{ij}) P(C_k / A_j = v_{ij}) P(A_j = v_{ij} / C_k). \quad (2)$$

Значения суммируются по всем категориям C_k , всем свойствам A_j и всем значениям свойств v_{ij} . $P(A_j = v_{ij} | C_k)$ – предсказуемость, то есть вероятность того, что объект, для которого свойство A_j – принимает значение v_{ij} , относится к категории C_k . Величина $P(C_k | A_j = v_{ij})$ – предиктивность, то есть вероятность того, что для объектов из категории C_k свойство A_j принимает значение v_{ij} . Значение $P(A_j = v_{ij})$ – это весовой коэффициент, усиливающий влияние наиболее распространенных свойств. Благодаря совместному учету этих значений высокая полезность категории означает высокую вероятность того, что объекты из одной категории обладают одинаковыми свойствами, и низкую вероятность наличия этих свойств у объектов из других категорий.

Описанный выше вариант алгоритма *Cobweb* имеет недостаток, заключающийся в возможности работы только с качественными показателями. Данный недостаток устраняется модификацией алгоритма для работы с количественными показателями [8].

Результаты экспериментов. Для оценки применимости предлагаемого в данной

работе подхода были использованы описанные выше экспериментальные данные журналов. Для проведения экспериментов было разработано программное обеспечение на языке *Python*.

Были построены диаграммы и вычислены статистические параметры для каждого фрагмента для каждого временного периода всех событий. В результате каждый временной промежуток (фрагмент) события характеризуется набором ритмографических параметров.

Кластеризация образцов ритма, представленных параметрами выполнялась на основе модифицированного алгоритма *Cobweb* для количественно заданных показателей [8]. В результате кластеризации было получено дерево кластеров для различных временных периодов фрагментации ритмограмм. Пример дерева кластеров представлен (рис. 5).

Рассмотрим дерево кластеров для события 19 с периодом 12 часов (удалены кластеры, содержащие один образец):

Кластер 0 "037a" (22 образцов)

Кластер 2 "6b0b" (8 образцов)

Кластер 2.1 "b742" (3 образца)

Кластер 2.4 "1eb0" (3 образца)

Кластер 3 "82be" (13 образцов)

Кластер 3.1 "dc45" (3 образца)

Кластер 3.2 "ede2" (3 образца)

На рис. 6 представлены некоторые гистограммы образцов (фрагментов) ритма событий, а в табл. 1 представлены ритмографические параметры образцов, входящих в различные кластеры.

Параметры образцов вычислялись только по графикам гистограммы и ритмограммы, однако, скатерограммы образцов в разных кластерах характерно отличаются и совпадают в одном кластере.

Таблица 1.

Пример параметров (событие – 19, период – 12 часов)

	14	12	1	11	17	10	8	6
Образец	1 "63a3"	2 "379c"	3 "a7b8"	4 "2b6b"	5 "76c3"	6 "723f"	7 "2704"	8 "b672"
Кластер	2.1 "b742"	2.1 "b742"	2.2 "1eb0"	2.2 "1eb0"	3.1 "dc45"	3.1 "dc45"	3.2 "ede2"	3.2 "ede2"
M_0	9.0	9.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
AM_0	92	115	208	192	6100	7275	11820	12582
ΔX	8.3	7.4	11.7	11.7	11.4	11.4	9.9	10.6
ИВР	11	16	18	16	535	638	1193	1191
ВІР	0.013	0.015	0.017	0.021	0.022	0.022	0.025	0.024
ПАІР	10	13	42	48	1525	1819	2955	3145
ІН	0.6	0.9	1.8	2.1	67	80	149	149
$SDNN$	2.3	1.8	2.4	2.7	1.3	1.2	1.1	1.1
$SDANN$	3555	3555	3555	3555	3555	3555	3555	3555
$SDNN$ <i>index</i>	1508	1508	1508	1508	1508	1508	1508	1508
$RMSSD$	2.4	1.9	2.9	2.6	1.6	1.5	1.6	1.6
$SDSD$	1.4	1.2	1.8	1.7	1.1	1.1	1.1	1.1
$M Dif.$	2.0	1.4	2.3	2.0	1.1	1.0	1.1	1.1
Max	12.4	12.8	11.7	11.7	11.4	11.4	9.9	10.6
Min	4.1	5.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
M	8.7	9.0	6.5	6.7	4.3	4.0	3.9	3.9
D	5.3	3.1	5.9	7.4	1.8	1.4	1.2	1.2
CVr	27	20	37	41	31	30	28	28
N	41	44	145	114	1233	1362	1906	2132

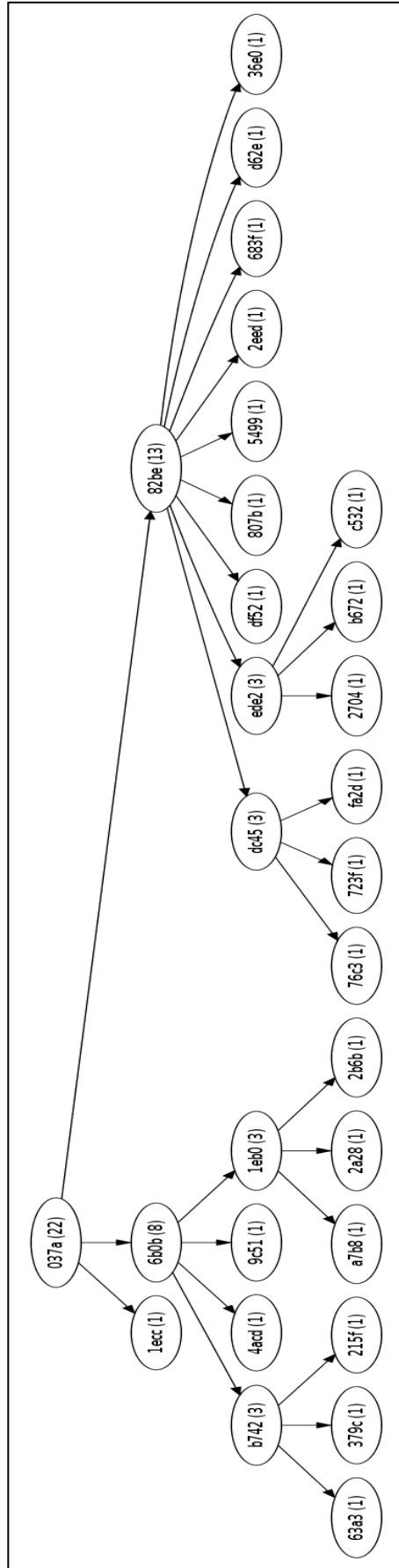
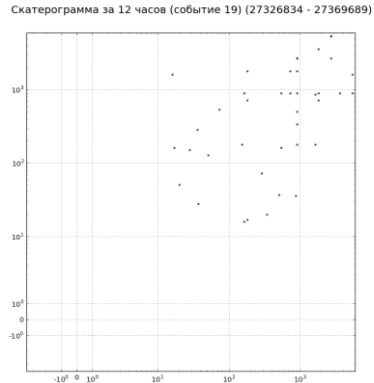
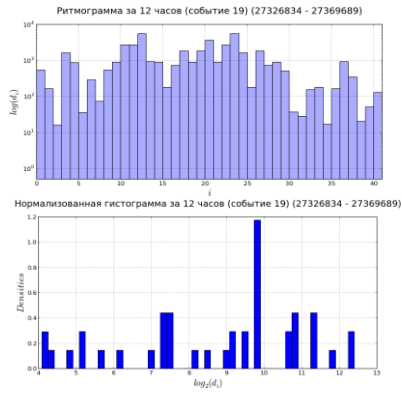
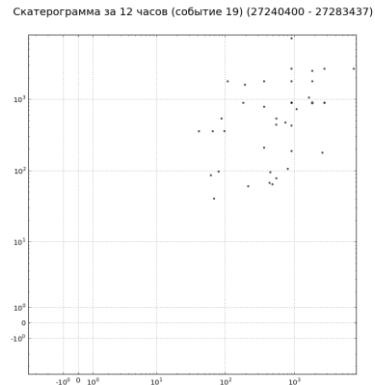
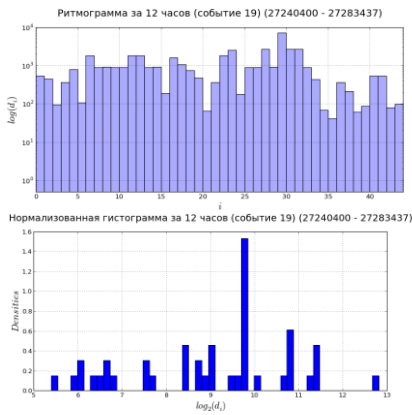


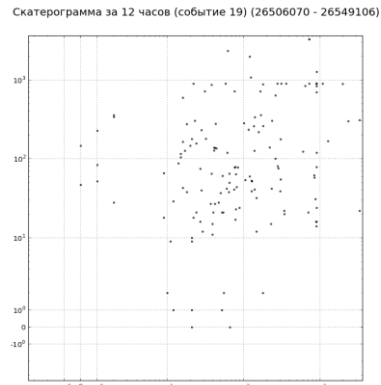
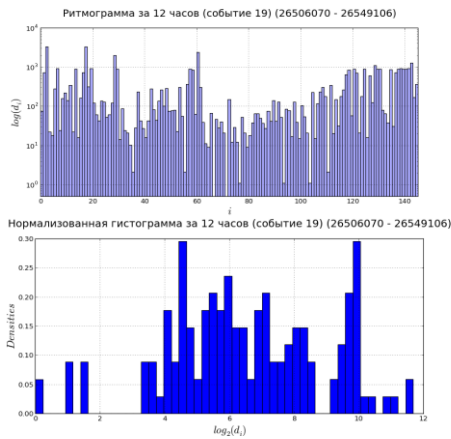
Рис. 5. Дерево кластеров (событие – 19, период – 12 часов)



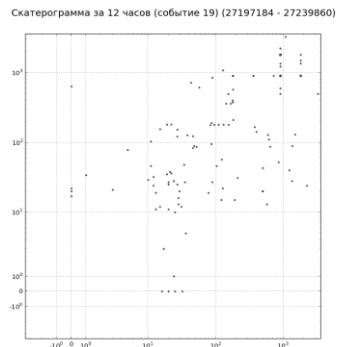
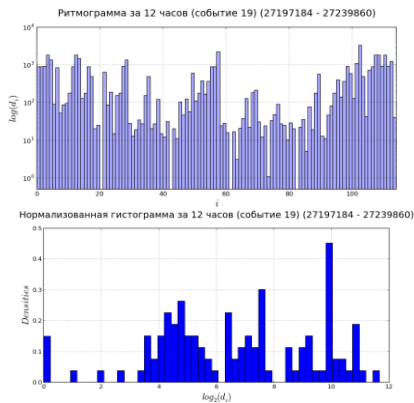
а) образец "63a3", кластер 2.1 "b742";



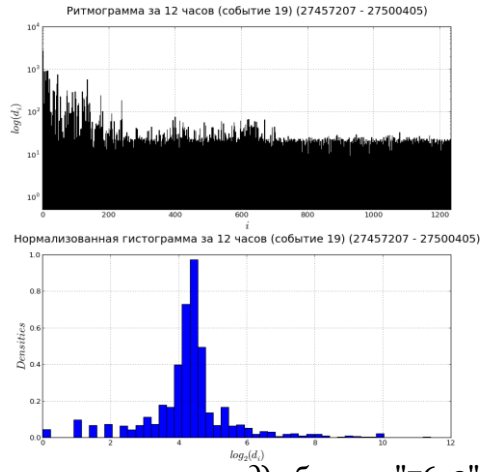
б) образец "379c", кластер 2.1 "b742";



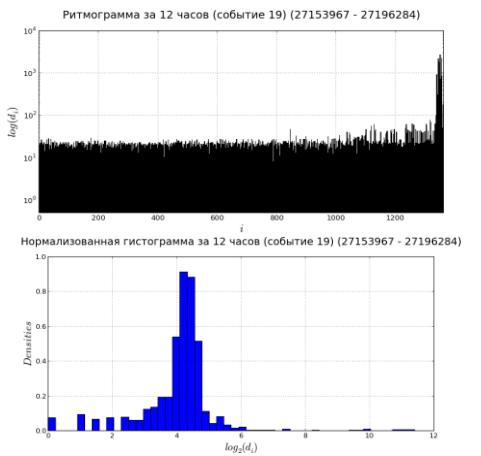
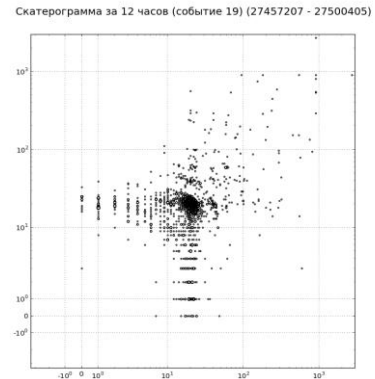
в) образец "a7b8", кластер 2.2 "1ebo";



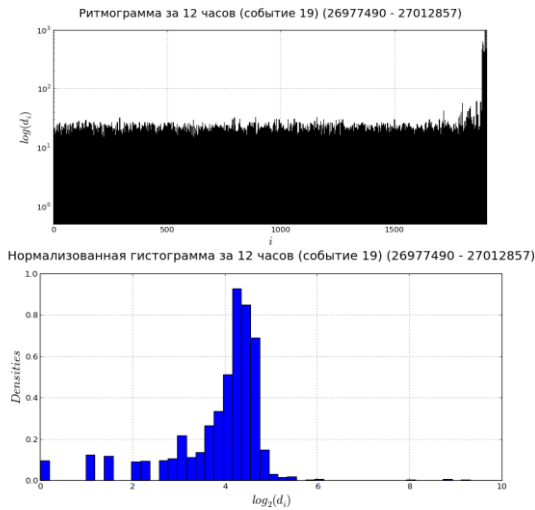
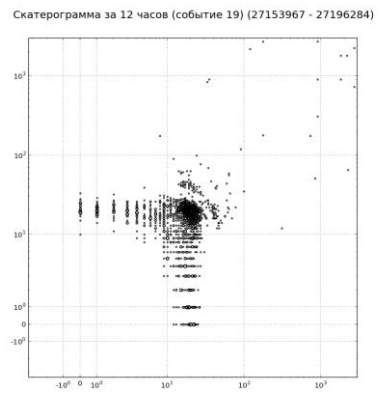
г) образец "2b6b", кластер 2.2 "1ebo";



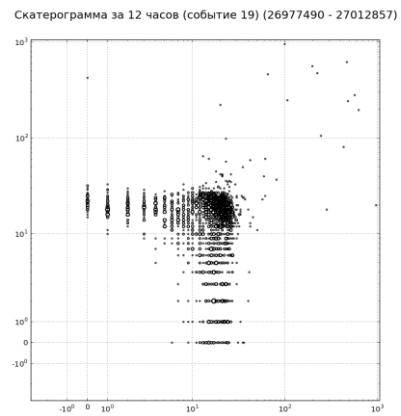
д) образец "76c3", кластер 3.1 "dc45";

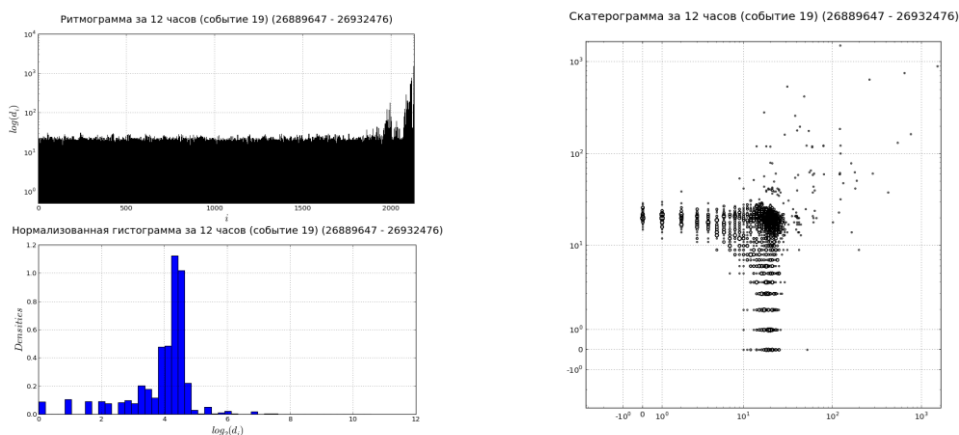


е) образец "723f", кластер 3.1 "dc45";



ё) образец "2704", кластер 3.2 "ede2";





з) образец "b672", кластер 3.2 "ede2";

Рис. 6. Результат кластеризации гистограмм (событие – 19, период – 12 часов)

Выводы:

1. Результаты обработки экспериментальных данных журналов сетевого трафика подтверждают применимость методики ритмографического анализа принятого в кардиологии для анализа ритма появления событий в системе *Cisco MARS*;
2. Результаты кластеризации фрагментов ритма событий подтверждают эффективность предложенного подхода;
3. Практическое применение автоматического обнаружения аномалий событий сетевого трафика требует дальнейших исследований.

Примечания:

1. Коробейников А.В. Алгоритмы и комплексы программ мониторно-компьютерных систем для анализа морфологии и ритма электрокардиограмм: диссертация канд. техн. наук: 05.13.18, 05.11.16. Ижевск, 2004. 170 с.
2. Коробейников А.В., Конин А.В., Менлитдинов А.С. Стохастический подход к секвенциальному анализу событий корпоративного сетевого трафика системы *Cisco MARS* // Вестник КИГИТ. 2012. № 7 (25). С. 060-070.
3. Gary Halleen, Greg Kellogg Security Monitoring with Cisco Security MARS – Cisco Press 800 East 96th Street Indianapolis, IN 46240 USA, 2007.
4. John Jarocki Configuring and Tuning Cisco CS-MARS – SANS Institute InfoSec Reading Room, 2007.
5. Кошелева В.А. Концептуальная кластеризация как метод извлечения знаний из баз данных // IV международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Компьютерный мониторинг и информационные технологии». 13-14 мая 2008 г. – URL: www.ami.nstu.ru/~vms/lecture/data_mining/kurs_klaster.htm (дата обращения 01.05.2014).
6. Филиппова Т.П., Коробейников А.В. Разработка методов кластеризации и классификации на основе алгоритма *Cobweb* // Информационные технологии в науке, промышленности и образовании: сб. тр. региональной научно-технической очно-заочной конференции. Ижевск: ИжГТУ, 2013. С. 110-115.
7. Люгер Д. Ф. Искусственный интеллект: стратегии и методы решения сложных проблем. 4-е изд. М.: Вильямс, 2003. 864 с.
8. Коробейников А.В., Исламгалиев И.И. Модификация алгоритма концептуальной кластеризации *Cobweb* для количественных данных с использованием нечеткой функции принадлежности // Приволжский научный вестник. Ижевск: Самохвалов Антон Витальевич, 2013. № 3. С. 9-14.

References:

1. Korobeinikov A. V. Algoritmy i komplekсы programm monitorno-komp'yuternykh sistem dlya analiza morfologii i ritma elektrokardiogram: dissertatsiya kand. tekhn. nauk: 05.13.18, 05.11.16. Izhevsk, 2004. 170 s.

2. Korobeinikov A.V., Konin A.V., Menlitudinov A.S. Stokhasticheskie podkhod k sekventzial'nomu analizu sobytiy korporativnogo setevogo trafika sistemy Cisco MARS // Vestnik KIGIT. 2012. № 7 (25). S. 060-070.
3. Gary Halleen, Greg Kellogg Security Monitoring with Cisco Security MARS – Cisco Press 800 East 96th Street Indianapolis, IN 46240 USA, 2007.
4. John Jarocki Configuring and Tuning Cisco CS-MARS – SANS Institute InfoSec Reading Room, 2007.
5. Kosheleva V. A. Kontseptual'naya klasterizatsiya kak metod izvlecheniya znaniy iz baz dannykh // IV mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya studentov, aspirantov i molodykh uchenykh «Komp'yuternyi monitoring i informatsionnye tekhnologii». 13-14 maya 2008 g. – URL: www.ami.nstu.ru/~vms/lecture/data_mining/kurs_klaster.htm (data obrashcheniya 01.05.2014).
6. Filippova T. P., Korobeinikov A. V. Razrabotka metodov klasterizatsii i klassifikatsii na osnove algoritma Cobweb // Informatsionnye tekhnologii v nauke, promyshlennosti i obrazovanii: sb. tr. regional'noi nauchno-tekhnicheskoi ochno-zaochnoi konferentsii. Izhevsk: IzhGTU, 2013. S. 110-115.
7. Lyuger D. F. Iskusstvennyi intellekt: strategii i metody resheniya slozhnykh problem. 4-e izd. M.: Vil'yams, 2003. 864 s.
8. Korobeinikov A. V., Islamgaliev I. I. Modifikatsiya algoritma kontseptual'noi klasterizatsii Cobweb dlya kolichestvennykh dannykh s ispol'zovaniem nechetkoi funktsii prinadlezhnosti // Privolzhskii nauchnyi vestnik. Izhevsk: Samokhvalov Anton Vital'evich, 2013. № 3. S. 9-14.

УДК 616

Кластеризация параметров ритмографического анализа событий корпоративного сетевого трафика системы CISCO MARS

¹ Денис Вячеславович Ложкарев
² Александр Васильевич Коробейников

¹ Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова, Российская Федерация

² Камский институт гуманитарных и инженерных технологий, Российская Федерация
Кандидат технических наук, доцент

Аннотация. В статье рассматривается кластеризация параметров ритмографического анализа событий корпоративного сетевого трафика системы *CISCO MARS*. Уделено внимание классификации методов кластеризации, а также показан алгоритм концептуальной кластеризации. В выводах отмечается, что, во-первых, результаты обработки экспериментальных данных журналов сетевого трафика подтверждают применимость методики ритмографического анализа принятого в кардиологии для анализа ритма появления событий в системе *Cisco MARS*; во-вторых, результаты кластеризации фрагментов ритма событий подтверждают эффективность предложенного подхода; в-третьих, практическое применение автоматического обнаружения аномалий событий сетевого трафика требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: ритмографический анализ; кластеризация параметров; корпоративный сетевой трафик; система *CISCO MARS*.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 166-182, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.166
www.ejournal5.com



UDC 616

Inverting Notions of the Biological Role of the Renin → Angiotensin-II → Aldosterone System and the Function of Arterial Pressure as a Metabolism Regulator

Vladimir N. Titov

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Russian Federation
15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552
E-mail: vn_titov@mail.ru

Abstract

The phylogenetic theory of general pathology postulates that notions of the biological role of arterial pressure (AP) in physiology and pathology have been subjected to inversion. The nephron's activation of the synthesis of the components renin → angiotensin-II (A-II) and the augmentation of aldosterone secretion are directed not at an increase in AP but at preserving the volume of the piece of the third world ocean, privatized by each species, - the pool of the intercellular milieu in which, just like millions of years before, there continue to live all cells. Phylogenetically earlier organs cannot regulate the action of a later one in AP phylogenesis – a physical factor in metabolism regulation. It is not the kidneys that increase AP but the vasomotor center, which, increasing AP in the proximal segment and further hydrodynamic pressure in the distal segment of the arterial bed, seeks to reanimate the function of nephrons, the biological function of endoecology and the biological reaction of excretion. In addition to playing a major role in the biological function of locomotion, AP is a physical factor in compensating for impairments in the biological functions of homeostasis, trophology, endoecology, and adaptation. There have formed sequentially three levels of metabolic regulation in phylogenesis. At an autocrine level, there occurs a specific regulation of biochemical reactions. Within paracrinely regulated communities of cells, in the distal segment of the arterial bed, metabolism is regulated by millions of local peristaltic pumps through compensating for the biological reaction of endothelium-dependent vasodilation, microcirculation, and the action of humoral mediators and hormonal principles. In vivo from the level of the vasomotor center metabolism is non-specifically, systemically regulated by the physical factor – AP – through sympathetic activation of the heart; in the proximal segment of the arterial bed and the distal one, AP, overcoming the resistance, virtually “collapses” arterioles with impaired microcirculation. A-II acts as a vasoconstrictor only in the distal segment of the arterial bed. In the pathogenesis of essential, metabolic AH, the paracrine communities of the nephron and the kidney are involved in the realization of pathological compensation secondarily and are often “wrongfully accused”, just like the other “target organs” – the brain, the lungs, and the heart.

Keywords: phylogenesis; intercellular milieu; angiotensin-II; aldosterone; microcirculation; arterial pressure.

Введение

Согласно филогенетической теории общей патологии, изложенной нами ранее [1], основой мира животных является реализация *in vivo* семи биологических функций: 1. биологическая функция гомеостаза; 2. биологическая функция трофологии; 3. функция эндоэкологии; 4. биологическая функция адаптации; 5. функция сохранения вида (размножения); 6. биологическая функция локомоции и 7. когнитивная функция, функция интеллекта. Реализация биологических функций осуществляют многие, функционально разные биологические реакции; существование клеток – функциональное взаимодействие биологических функций и биологических реакций при их общении с внешней средой. В филогенезе реализация биологических функций и биологических реакций происходила на трех последовательных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) в паракринно регулируемых функционально разных сообществах клеток (ПС) и в) на уровне организма [2].

Согласно методологическим приемам биологической преемственности и биологической «субординации», филогенетическое развитие *in vivo* происходит путем длительного совершенствования того, что сформировалось на более ранних ступенях филогенеза; выраженные же изменения являются результатом генетических мутаций. Гуморальные, гормональные, нервные регуляторы на более высоком уровне логично надстраиваются над существующими ранее, тесно с ними взаимодействуют, но изменить действие филогенетически ранних гуморальных медиаторов, биологически поздние, даже более совершенные регуляторы, не могут. В филогенезе на каждом из уровней регуляции достигнуто состояние относительного «биологического совершенства»; оно и является основанием для формирования следующего уровня регуляции [3].

На ступенях филогенеза, количество клеток *in vivo* не превышает оптимального числа, которое регулировано гуморальным и нейрогуморальным путем как на уровне ПС, так и в организме. Объем «кусочка» третьего океана, который приватизировала каждая особь и в котором – во внешней (межклеточной) среде, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки *in vivo*, необходимо аккуратно сохранять, со всеми физико-химическими параметрами. Столь же физиологично регулирован и объем цитозоля каждой из клеток (размеры клеток); происходит это на аутокринном уровне. В равной мере регулирован *in vivo* объем и физико-химические параметры каждого, из функционально разных ПС, структурных и функциональных единиц органов. Размеры ПС определены параметрами диффузии в гидрофильной, межклеточной среде гуморальных медиаторов, которые в ПС секретирует пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ).

Физиологично регулирован не только объем единого пула межклеточной среды, но и объем локальных пулов межклеточной среды *in vivo*. Они включают: 1. большой и малый круг кровообращения; 2. пул первичной мочи; 3. пул спинномозговой жидкости; 4. амниотической жидкости и 5) аэрогематический пул легких и, можно полагать, 6. пул сбора и утилизации «биологического мусора» в интима артерий эластического (смешанного) типа. Для реализации биологической функции гомеостаза в равной мере важна как регуляция число клеток *in vivo*, так и поддержание постоянства объема межклеточной среды – «кусочка» третьего океана, в которой, в течение всей жизни функционируют все клетки. Для реализации этого, мы полагаем, *in vivo* на трех уровнях относительного «биологического совершенства» отработаны регуляторные системы. Они призваны; а) отслеживать число клеток в организме; б) сохранять постоянным, как по объему, так и по физико-химическим параметрам пул межклеточной среды; в) выдерживать оптимальное отношение число клеток/объем межклеточной среды. К примеру, физиологичная масса почек, которые в паракринных сообществах нефрона реализуют биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию экскреции, составляет всего 0,4 % от массы тела и возможности ПС нефрона, не беспредельны.

Параллельно увеличению количества клеток и уменьшению единого для ПС пула межклеточной среды *in vivo* происходит накопление биологического «мусора» малых размеров. Он подлежит экскреции с мочой при реализации биологической функции эндоэкологии («чистоты» межклеточной среды), биологической реакции экскреции. Одновременно увеличивается содержание биологического «мусора» больших размеров, для утилизации которого происходит активация биологической функции эндоэкологии,

биологической реакции воспаления [4]. Для поддержания оптимальной перфузии ПС при функции локальных перистальтических насосов и, развиваемого ими гидродинамического давления (ГД), возможно и увеличение объема пула межклеточной среды. Пропорционально изменению объема пула межклеточной среды в ПС происходит и изменение локальных пулов *in vivo*; только вместе они обеспечивают оптимальную реализацию биологических функций и биологических реакций.

С позиций филогенетической теории общей патологии, создается впечатление, что современные представления относительно биологической роли АД *in vivo* в физиологии и патологии подвергнуты нами инверсии; анатомически и физиологично в сознании нашем они являются биологически перевернутым. Это, вероятно, и есть причина того, что мы до сих пор не прояснили патогенез эссенциальной артериальной гипертонии (АГ). Эта «болезнь цивилизации», метаболическая пандемии, частота которой в развитых странах мира приближается к 30 % [5, 6]. Не поняли мы и взаимоотношение АД с числом клеток, нарушением метаболизма, в том числе и функциональные взаимоотношения с филогенетически поздним инсулином.

Межклеточная среда – «кусочек» мирового океана; ренин→ ангиотензин-II→ и альдостерон в реализации биологической функции гомеостаза

Нередко в голову приходят мысли, почему *in vivo*, в среде окруженной внутренней мембраной митохондрий доминируют ионы Mg^{++} [7, 8], в цитоплазме клеток преобладают ионы K^+ , а в едином пуле межклеточной среды, и в локальных пулах, наиболее высоко содержание Na^+ ? И только филогенетическая теория общей патологии, рассматривая последовательно становление в филогенезе биологических функций и биологических реакций, может дать ответ на эти вопросы.

Поддержание стабильного состава ионов в митохондриях, цитоплазме клеток, перемещение электролитов против градиента концентрации (введение в цитоплазму ионов K^+ из межклеточной среды) требует затрат энергии для функции транспортеров в частности для Na^+, K^+ -АТФазы [9]; клеточная помпа вводит в клетку 3 иона K^+ в обмен на 2 иона Na^+ , **рис. 1.** С каждым ионом Na^+ в клетку входит (ее покидает) 7 молекул воды – гидратная оболочка натрия. Эта система поддержания стабильности ионного состава в митохондриях и цитоплазме реализуют сами клетки; биологические функций гомеостаза, трофологии, эндозекологии и адаптации реализует каждая клетка на аутокринном уровне. Нарушение стабильности состава электролитов и Mg^{++} в митохондриях, а также и осмотического давления в цитоплазме, «дорого» обходится клеткам; погибают они по типу некроза.

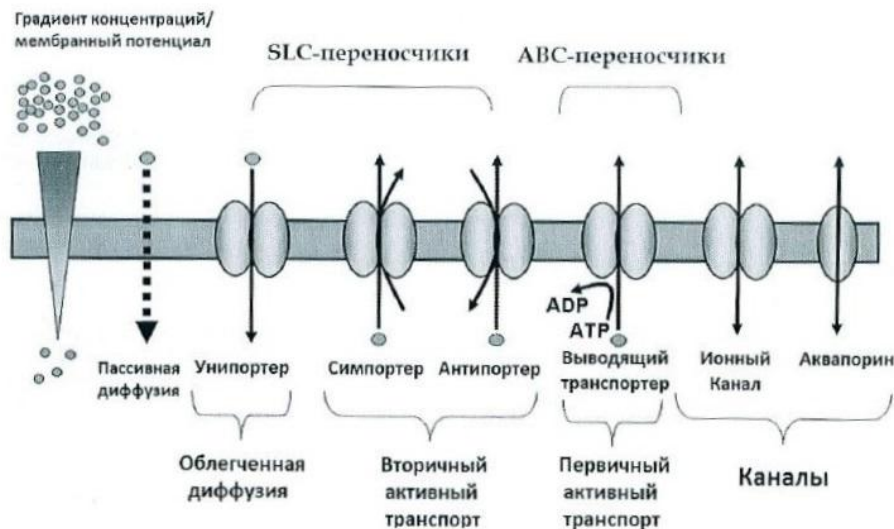


Рис. 1. Классификация ионных каналов в плазматической мембране клеток

Каждая из клеток в межклеточной среде, на аутокринном уровне поддерживает стабильный состав ионов в цитоплазме [10]. Путем обмена ионами клетки регулируют объем клеток, в частности, монослой эндотелия (мезотелия) артериального русла. При формировании ПС, структурных и функциональных единиц всех органов, какие механизмы поддерживают в них постоянство ионного состава и объем межклеточной среды? Как формируются условия, при которых в ПС локальный перистальтический насос (артериола мышечного типа), обеспечивает перфузию постоянного числа клеток постоянным объемом межклеточной среды? Какие биологические реакции в ПС реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации?

В ПС взаимодействуют три пула функционально разных клеток: а) клетки, которые определяют специфичную функцию ПС; б) локальный перистальтический насос, который осуществляет перфузию всех клеток ПС межклеточной средой и в) клетки РСТ призванные регулировать параметры ПС. Клетки РСТ секретируют гуморальные медиаторы, которые регулируют объем и стабильный состав электролитов в межклеточной среде, оптимально низкое содержание в ней мелкого и крупного «биологического мусора», как и все параметры биологической функции гомеостаза. Задолго до формирования *in vivo* анатомически очерченной системы эндокринных желез, в ПС клетки РСТ синтезируют все гуморальные медиаторы, включая антидиуретический гормон вазопрессин, лептин и адипонектин; не синтезируют клетки РСТ только филогенетически поздний инсулин [11]. Предшественником его является инсулиноподобный фактор; он проявляет анаболическое действие, но свойствами инсулина не обладал. Синтез инсулина начали клетки островков поджелудочной железы в филогенезе поздно при формировании биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, электровозбудимых миоцитов. В ПС состав электролитов и объем межклеточной среды регулирует *in situ* система гуморальных медиаторов, ренин → ангиотензин-II (АГ-II) [12].

Через миллионы лет в филогенезе произошло: а) формирование из нефронов в разных ПС *in vivo*, единого, парного органа – анатомически очерченных почек; б) образование единого пула межклеточной среды *in vivo* и отделенных от него специфичным числом клеток специализированных локальных пулов; в) экскреция биологического «мусора» малой мол. массы стала происходить только из локального пула первичной мочи; г) ПС нефрона стали наиболее совершенными в почках. Используя разные хеморецепторы, почки регулируют физико-химические параметры единого пула межклеточной среды, оптимальный состав локального пула первичной мочи в реализации биологической реакции экскреции.

«Централизацию» биологической функции эндозологии, биологической реакции экскреции, формирование в филогенезе почек из тысяч нефронов в разных ПС можно проследить в филогенезе на основании многих, разрозненных фактов. Привлекает внимание сходство физико-химических параметров первичной мочи и спинномозговой жидкости. Вероятно структуры, которые образуют их из единого пула межклеточной среды, сформированы одним филогенетически ранним предшественником нефрона. Регуляторы объема первичной мочи – β -складчатые структуры аквапорины, локализованы в конечном отделе нефрона, вблизи собирательных трубочек. Гуморальный же медиатор их активности – антидиуретический гормон (вазопрессин) секретируют ядра гипоталамической области головного мозга. В нефроне, структуры, которые реализуют биологические функции и биологические реакции, расположены по длине эпителиального капилляра нефрона в «порядке», мы полагаем, становления их функции в филогенезе [13].

Наиболее дистально в капилляре нефрона располагаются ранние в филогенезе аквапорины. Они реабсорбируют из локального пула первичной мочи воду, сохраняя, главным образом, постоянным объем пула межклеточной среды [14]. Более проксимально располагаются дистальные извитые каналы – место действия локального гуморального медиатора альдостерона. Позже на ступенях филогенеза гормон стал минералокортикоидом коры надпочечников, активируя в дистальных, извитых каналах нефрона реабсорбцию Na^+ при одновременной экскреции K^+ . Результатом гиперсекреции альдостерона при синдроме Конна является умеренная гипернатриемия и выраженная гипокалиемия [15, 16]. Среди всех параметров биологической функции гомеостаза, в ПС и на уровне организма наиболее «строго» контролированы два: а) концентрация ионов Na^+ и ионов водорода (H^+ ,

протонов) – величина рН [17]. Концентрация ионов натрия в плазме крови колеблется в пределах $\pm 7\%$.

Биологическое предназначение филогенетически раннего гуморального медиатора альдостерона – сохранение постоянного объема единого пула межклеточной среды *in vivo*. Именно альдостерон позволяет животным жить на суше, а всем клеткам *in vivo*, как и миллионы лет ранее, продолжать жить в воде, в гидрофильной, межклеточной среде – в «приватизированном» каждой особью «кусочке» третьего океана. Действие альдостерона первоначально реализовано в каждом ПС, наравне с ренином и ангиотензином-II [18]. Активируя в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию Na^+ , альдостерон предотвращает экскрецию из локального пула первичной мочи 7 молекул воды, которые формируют гидратную его оболочку; альдостерон не допускает уменьшения объема «кусочка» третьего океана. Ближе к клубочку нефрона располагается петля Генле; эта структура сохраняет постоянство осмотического давления в локальном пуле первичной мочи, регулируя концентрацию электролитов при равной концентрации катионов и анионов, а через пул первичной мочи и в едином пуле межклеточной среды *in vivo*.

Проксимальные, извитые канальцы нефрона преобразуют фильтрат плазмы крови, лишенный белков с мол. массой более 70 кДа, в пул первичной мочи; они реабсорбируют, в частности протеины с мол. массой меньше альбумина. Креатинин – «безпороговое» вещество; почки экскретируют с мочой все его количество, профильтрованное в клубочках в первичную мочу. Глюкоза – «пороговое» вещество; клетки эпителия канальцев реабсорбируют ее всю, если содержание глюкозы в плазме крови и первичной моче не более ≈ 9 ммоль/л; если оно больше – часть глюкозы остается в моче, формируя глюкозурию. Весь реабсорбированный в проксимальных канальцах альбумин в кровь не возвращается. Поглотив альбумин через апикальную мембрану, клетки эпителия проксимальных канальцев выводят его через базолатеральную мембрану в пул РСТ, в интерстициальную ткань почек. Оседлые макрофаги поглощают и гидролизуют альбумин до коротких пептидов; они то и поступают в кровь.

Несмотря на то, что мочевиная кислота (МК) является катаболитом нуклеотидов, проксимальные канальцы реабсорбируют ее на 95 % [19]. Позже клетки эпителия канальцев секретируют МК в первичную мочу и тем больше, чем выше в крови содержание аскорбиновой кислоты. Если содержание в плазме крови и межклеточной среде аскорбиновой кислоты низкое, проксимальные канальцы нефрона блокируют секрецию МК кислоты в первичную мочу, используя ее *in vivo* как акцептор («захватчик») активных форм кислорода (АФК) в гидрофильной среде. При этом в плазме крови выявляется умеренная гиперурикемия; ее можно понизить при приеме *per os* единственного для человека гидрофильного «захватчика» АФК – аскорбиновой кислоты. Эта функциональная особенность МК, дает возможность рассматривать умеренную гиперурикемию как неспецифичный тест активации биологической реакции воспаления и формирования метаболической АГ [20]. Проксимальные и дистальные канальцы являются извитыми; определено это тем, что пассивная реабсорбция по градиенту концентрации результативна только при перемешивании первичной мочи у апикальной поверхности эпителия [21].

Более проксимально, сразу за клубочком располагается фрагмент капилляра, в котором локализованы филогенетически поздние ион-транспортёры, регуляторами их являются натрийуретические пептиды (НУП) [22]. Они инициируют активную секрецию Na^+ в первичную мочу против градиента концентрации при затрате ионными помпами энергии в форме АТФ. В филогенезе первым стал функционировать мозгового (гипоталамического) НУП на этапе формирования локального пула спинномозговой жидкости. При становлении функции локомоции и замкнутого, большого круга кровообращения, начал функцию желудочковый НУП. В малом, легочном круге кровообращения реализована функция самого позднего в филогенезе – предсердного НУП.

Формально, действие раннего в филогенез сберегающего Na^+ альдостерона и филогенетически поздних натрийуретических НУП, можно расценивать как функциональный антагонизм. На самом деле, филогенетически альдостерон, вазопрессин и НУП – функциональные синергисты; действуя разнонаправленно, они реализуют биологическую функцию гомеостаза в приватизированном «кусочке» третьего океана [23]. И если альдостерон призван не допустить уменьшения объема единого пула межклеточной

среды, то НУП функционально предотвращает увеличение объема внеклеточной среды раздельно в локальных пулах межклеточной среды в спинномозговой жидкости, в большом, малом кругах кровообращения и в едином пуле межклеточной среды [13].

Различно в филогенезе физиологическое действие, с одной стороны альдостерона + НУП в капилляре нефрона, и антидиуретического гормона в аквапоринах почек. Можно полагать, что ранний в филогенезе гуморальный гипоталамический медиатор вазопрессин определяет пул воды *in vivo*, суммируя внеклеточный и внутриклеточный его объемы. Если на время «забыть» о разном содержании электролитов (катионы Na^+ и K^+ , анионы Cl^- и HCO_3^-) в клетках и в межклеточной среде, содержание воды в и вне клеток *in vivo* одинаково. Плазматические мембраны всех клеток свободно проницаемы для воды; H_2O составляет *in vivo* единый пул. Содержание воды в отдельных клетках и структурах определяет: а) величина осмотического давления электролитов и б) онкотическое давление протеинов, в межклеточной среде, главным образом, альбумина. Диффузия воды постоянно происходит между клетками и межклеточной средой, но большее или меньшее содержание воды в клетках и вне их определяют главным образом ионы Na^+ [24]. Филогенетически в регуляции объема межклеточной среды задействованы антидиуретический гормон [25], альдостерон, мозговой, желудочковый и предсердный НУП [26]. И происходит эта гуморальная регуляция на уровне ПС клеток, позже органов, за миллионы лет до замкнутой системы кровообращения и анатомически очерченной системы эндокринных желез.

Становление в филогенезе замкнутой системы кровообращения; ранний дистальный и поздний проксимальный отделы артериального русла

Замкнутая система кровообращения, проксимальный отдел артериального русла, сердце как центральный насос системы кровообращения + артерии эластического типа сформировались на поздних ступенях филогенеза. Проходило это при становлении биологической функции локомоции. Многие миллионы лет функция органов и систем органов реализовалась при незамкнутом кровообращении; поток лимфы, гемолимфы и крови обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Позже произошло формирование замкнутой системы кровообращения; у ланцетника; роль центрального насоса исполняет гипертрофированная артериола мышечного типа. Животные с такой системой кровообращения живут и сейчас, не имея полостного, клапанного сердца и артерий эластического типа; регуляция кровообращения основана на биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации [27].

Формирование замкнутой системы кровообращения произошло в процессе становления в филогенезе биологической функции локомоции; она включала: а) формирование поперечнополосатых миоцитов и симпласта кардиомиоцитов; б) формирование системы инсулина и в) инсулинозависимых клеток. Эти клетки включают: 1. скелетные миоциты; 2. кардиомиоциты; 3. адипоциты подкожной жировой ткани; 4. перипортальные гепатоциты и 5. макрофаги Купфера. Становление биологической функции локомоции привело к совершенствованию всех биологических функций и биологических реакций *in vivo* и сформировало современную, замкнутую систему кровообращения. Согласно методологическому приему биологической преемственности, на ступенях филогенеза, и сердце и артерии эластического типа встроились в систему миллионами лет функционирующих локальных перистальтических насосов в ПС. Так на ступенях филогенеза произошло формирование сосудисто-сердечной системы. Замкнутая система кровообращения стала анатомически и функционально состоять из: а) миллионов филогенетически ранних перистальтических насосов – артериол мышечного типа в каждом ПС – дистального отдела артериального русла и б) филогенетически позднего центрального насоса сердца и артерий эластического типа – проксимального отдела артериального русла.

Согласно методологическому приему биологической субординации, филогенетически поздние регуляторы (нейрогормональные и нервные, электрические) в филогенетически более поздних структурах, не могут оказать влияние на функцию филогенетически ранних гуморальных медиаторов. Вне биологической функции локомоции, сердца в проксимальном отделе сосудисто-сердечной системы не может оказать прямое влияние на функцию дистального отдела артериального русла. В то же время, изменения в дистальном отделе артериального русла в покое постоянно регулируют функцию сердца и демпферную систему артерий эластического типа. Согласно распространенному мнению [28], функция системы

кровообращения состоит в обеспечении всех органов и тканей достаточным количеством кислорода и питательных веществ. Согласно нашему мнению, функцией системы кровообращения является обеспечение жизни организма путем реализации биологических функций (гомеостаз, трофология, эндоекология, адаптация, продолжение вида, локомоция и функция интеллекта) и функционально разных биологических реакций.

В состоянии покоя, в регуляции кровотока доминирует дистальный отдел артериального русла. Основой является биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Действие NO (вазодилататор) и эндотелина (вазоконстриктора) определяет параметры перфузии ПС клеток, в дистальном отделе артериального русла [29]. Нарушение биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации проявляется в следующей форме: а) снижения синтеза вазодилататора NO; б) усиление синтеза вазоконстриктора эндотелина и, наиболее часто, в) инактивации NO при формировании афизиологичных процессов – снижение биодоступности NO для гладкомышечных клеток. Физиологичное действие NO зависимо и от одновременного синтеза в РСТ паракринных сообществ ω -3 и ω -6 простаглицлинов; они выступают в роли факторов поляризации мембраны. Химически NO инактивируют АФК при патофизиологичном усилении образования их нейтрофилами в локальной биологической реакции воспаления. Происходит это при: а) «замусоривании» межклеточной среды флогогенами (эндогенными инициаторами) биологической реакции воспаления; б) утилизации макрофагами *in situ* биологического «мусора» с мол массой более 70 кДа и при в) физиологичной гибели клеток по типу апоптоза, аутофагии и некроза. Активация продукции АФК клетками РСТ в ПС происходит при нарушении биологических функций гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоекологии и адаптации. Усиление образования АФК нейтрофилами в биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, является физиологичным при условии, что содержание биологического «мусора» в межклеточной среде соответствует тоже физиологичным параметрам.

В покое, вне физической активности, сердце, как центральный насос обеспечивает поток крови в проксимальном отделе артериального русла. В дистальном отделе, в ПС локально регулируемые артериолы мышечного типа, распределяют кровоток между органами, системами органов. ПС формируют величину периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, скоростные параметры перфузии, объем артериального русла, сброс крови по артериовенозным шунтам. И если объем проксимального отдела артериального русла меняется мало; объем дистального отдела может увеличиться значительно. При общем объеме дистального отдела артериального русла примерно 20 литров, функционально заполняют его всего 5–7 литров крови. Сердце, четырехкамерный, циклический насос, филогенетически, мы полагаем, это до неузнаваемости измененная артериола мышечного типа; и сокращается то сердце по спирали. И хотя в филогенезе сформировалась сердечнососудистая система, мы 400 лет, со времен У. Гарвея, называем ее сердечнососудистая; так и будем продолжать. Однако когда речь заходит о регуляции кровообращения, следует сразу вспоминать, что *in vivo* функционирует регуляторно иная – сосудистосердечная система.

В биологии роль сердца, центрального насоса системы, кровообращения состоит в реализации биологической функции локомоции, в движении организма за счет попеременнополосатых миоцитов. При этом первым в регуляции кровообращения становится проксимальный отдел артериального русла. Дистальный отдел адаптируется к главенствующей роли сердца при реализации биологической функции локомоции; происходит это путем: а) биологической реакции сдвига на поверхности монослоя эндотелия [28] и б) биологической реакции потокзависимой вазодилатации. При физической активности, артериолы дистального отдела артериального русла формируют как бы «бегущую волну» вазодилатации, которая, опережая ударную порцию крови, «старается» довести ее до самых малых по диаметру артериол. В реализации биологической функции локомоции проксимальный и дистальный отдел артериального русла действуют как синергисты при главенствующей роли проксимального отдела и центрального насоса – сердца. В то же время, вне биологической функции локомоции, в патофизиологичных ситуациях, при формировании биологической реакции воспаления,

взаимоотношение двух отделов артериального русла не является столь же согласованным, взаимоотношение их становится скорее проблематичным.

Уровни регуляции метаболизма in vivo: в клетках, ПС – дистальном отделе и на уровне организма – в проксимальном отделе артериального русла

Все специфичные методы регуляции метаболизма на уровне экспрессии генов, синтеза и активации (ингибирования) ферментов, индукции субстратом и регуляция рецепторного поглощения клетками ионов и субстратов, локализованы in vivo, главным образом, на аутокринном уровне. Они то и сформировали первое состояние относительного «биологического совершенства» на аутокринном уровне. Это явилось основой становления регуляции метаболизма в ПС (второй этап регуляции) и позже в филогенезе на более высоком третьем уровне, на уровне организма. Ни один из филогенетически ранних гуморальных медиаторов с уровня ПС (ни ренин, ни АГ-II, ни АГ-III [30], ни альдостерон) не могут прямо воздействовать на филогенетически более поздние клетки проксимального отдела артериального русла и миокарда. Это не соответствует методологически приемам общей биологии in vivo и описанному нами методологическому подходу биологической субординации. На ступенях филогенеза in vivo последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма.

1. На первом (аутокринном) уровне относительного «биологического совершенства», при конкретном взаимодействии и функциональных взаимоотношениях клеток, происходит специфичная регуляция индивидуальных процессов метаболизма. Иницируют биохимические превращения субстратов действие ингибиторов и активаторов ферментов, коферментов, агонисты и антагонисты рецепторов, индукция субстратом и торможение продуктами реакции, конкурентные взаимоотношения субстратов, действие полиеновых ЖК, физико-химических параметров мембран [31], физиологичных и афизиологичных эйкозаноидов [32], активация функции лизосом и пероксисом, взаимоотношение митохондрий и клеток-хозяина, реализация экспрессии генов [33].

2. На втором филогенетическом уровне относительного «биологического совершенства», при незамкнутой системе кровообращения, гуморальную, паракринную регуляцию в ПС дополнила регуляция вегетативной нервной системы – локальная парасимпатическая, симпатическая электрическая стимуляция [34]. Поскольку филогенетически ранние клетки ПС, миллионы лет регулируемые гуморальными медиаторами, не воспринимают электрические нервные импульсы, на окончании каждого вегетативного нерва сформировались синапсы. Они преобразуют филогенетически более поздний электрический сигнал в филогенетически более раннее действие гуморального медиатора, который воспринимают ранние в филогенезе клетки ПС. Медиатором парасимпатических синапсов является ацетилхолин, активный вазодилататор – активатор синтеза NO и биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Медиатором симпатических синапсов является норадреналин; он активизирует спастическое действие эндотелина, блокируя на время биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Таким образом, действие вегетативной иннервации в дистальном отделе артериального русла реализовано путем не гуморальной, как было до этого, а нервной регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации в ПС и параметров микроциркуляции.

Сочетанное действие вегетативной нервной системы в ПС, органах и системах органов, нейрогуморальной регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации при замкнутой системе кровообращения, стало регулировать микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла [35]. Это дало новые регуляторные возможности: а) перераспределять кровоток в дистальном отделе артериального русла в зависимости от интенсивности функции органов и систем; б) регулировать оптимальный, динамичный объем дистального отдела артериального русла, депонирование и секвестрирование крови и в) величину периферического сопротивления потоку крови из проксимального отдела артериального русла в дистальный.

Эффективная вегетативная нейрогормональная регуляция иннервация позволила дистальному отделу артериального русла направленно, компенсировать нарушения микроциркуляции в ПС при формировании локальных афизиологичных процессов. Ими может быть активация биологической реакция апоптоза, аутофагии, биологической

реакции воспаления, когда усиление локальной продукции нейтрофилами АФК в биологической реакции воспаления, химически инактивирует NO с образованием ионов нитрозила. Это снижает (блокирует) биодоступность NO для гладкомышечных клеток перистальтических насосов в ПС. Длительное, афизиологичное отсутствие биологической реакции вазодилатации при инактивации NO нарушает в очаге воспаления реализацию биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации; практически это прекращение микроциркуляции и формирует выраженное нарушение метаболизма, гибель клеток и формирование локального очага биологической реакции воспаления [36, 37].

Вегетативная нейро-гуморальная регуляция в дистальном отделе артериального русла компенсирует нарушения и патогенетически восстанавливает микроциркуляцию в тех ПС, в которых произошло формирование биологической реакции воспаления. На втором уровне относительного «биологического совершенства» происходит локальная, векторная, патофизиологичная компенсация нарушения четырех биологических функций в дистальном отделе артериального русла при активности вегетативной нейрогуморальной регуляции. И если биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации метаболизма на первом (аутокринном) уровне обоснованно именовать биохимической, физико-химической, то на втором уровне (в дистальном отделе артериального русла) биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма является локальной, патогенетической, гидродинамической и микроциркуляторной.

3. На третьем уровне относительного «биологического совершенства» – в организме, регуляция нарушенного метаболизма в органах и тканях происходит путем ни векторного, ни дифференцированного, а системного воздействия физического фактора – АД. Компенсация на уровне организма исходит из сосудодвигательного центра продолговатого мозга и реализуется в повышении АД в филогенетически позднем проксимальном отделе артериального русла. И если компенсировать нарушение микроциркуляции и метаболизма в дистальном отделе артериального русла удастся локально, векторно, патофизиологично, то регуляторное воздействие в проксимальном отделе артериального русла с уровня организма, из сосудодвигательного центра является системным, недифференцированным и порой афизиологичным.

Наиболее часто локальный очаг активации биологической реакции воспаления, нарушения метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации удается устранить на биохимическом, аутокринном, первом уровне регуляции *in vivo*. В большинстве случаев биологическую реакцию «замусоривания» межклеточной среды ПС эндогенными флогогенами большой мол. массы, последующую биологическую реакцию воспаления, локальные нарушения метаболизма удается компенсировать на уровне дистального отдела артериального русла, на втором уровне регуляции. Если же не удастся восстановить микроциркуляцию, перфузию ПС, нормализовать биологические реакции воспаления и эндотелийзависимой вазодилатации на втором уровне регуляции, биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма и биологических функций формируется *in vivo* на уровне организма, на третьем уровне регуляции метаболизма, **рис. 2.**

Компенсация нарушенного метаболизма в ПС с уровня организма начинается с активации афферентной вегетативной сигнализации с баро- и хеморецепторов, с интероцептивной сигнализации о нарушениях ГД и метаболизма, которые не удалось устранить на уровне дистального отдела артериального русла. Афферентная сигнализация поступает в сосудодвигательный центр. С третьего уровня регуляции, биологическая реакция компенсации нарушенного метаболизма в ПС, органах и системах органов является унифицированной. Происходит она по пути: активация эфферентной симпатической сигнализации на сердце → увеличение ударного и минутного объема крови → повышение АД в проксимальном отделе артериального русла → повышение ГД системно, во всем дистальном отделе артериального русла → «продавливание» артериол с афизиологичной биологической реакцией вазодилатации и нарушением микроциркуляции → компенсация нарушенного метаболизма. При такой компенсации АД в проксимальном отделе является повышенным, как и ГД в дистальном отделе артериального русла.

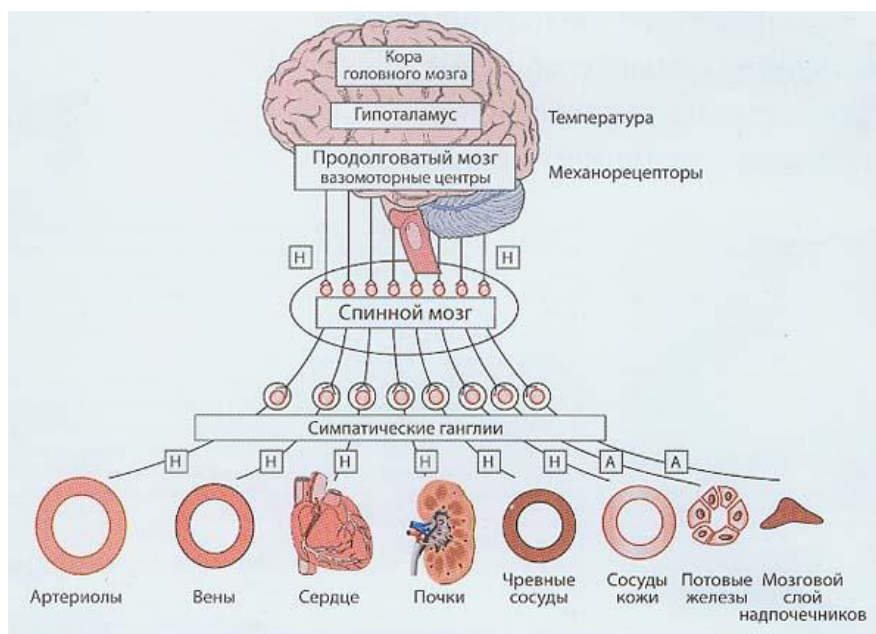


Рис. 2. Системная, неспецифичная симпатическая компенсация нарушений метаболизма одновременно в разных органах с уровня организма, сосудодвигательного центра и проксимального отдела артериального русла

Когда на втором уровне компенсации метаболизма в ПС происходит патогенетически обоснованное, локальное восстановление эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции и метаболизма, ГД в дистальном отделе артериального русла остается на физиологичном уровне. При компенсации метаболизма с уровня организма, повышение АД в проксимальном и далее ГД в дистальном отделе артериального русла является повышенным, системным, длительным, часто постоянным. Пусть увеличение ГД в дистальном отделе и не является значительным, происходит оно не патогенетически, не локально в месте нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и микроциркуляции, а системно во всем дистальном отделе артериального русла.

На ступенях филогенеза последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма. На аутокринном (клеточном) уровне происходит специфичная регуляция сотен разнообразных биохимических реакций. В паракринно регулируемых сообществах клеток, в дистальном отделе артериального русла, процессы метаболизма регулируют миллионы локальных перистальтических насосов путем компенсации нарушения биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции, действия гуморальных медиаторов и гормональных начал. *In vivo* с уровня сосудодвигательного центра метаболизм неспецифично, системно регулирует физический фактор – АД путем симпатической активации сердца; АД в проксимальном отделе артериального русла и в дистальном, преодолевая сопротивление, физически «продавливает» артериолы с нарушенной микроциркуляцией.

Филогенетические основы единого патогенеза специфичного поражения органов-мишеней при АГ

Биологическая роль АД (вне реализации ее основной функции в биологической функции локомоции) заключается и в компенсации *in vivo* нарушения биологических функций: биологическая функция гомеостаза, трофологии, биологическая функция эндоэкологии и адаптации. Происходит это путем повышения АД в проксимальном и ГД в дистальном отделе артериального русла, системно и неспецифично. ГД повышается не только в тех ПС, где это необходимо, но и в ПС, в которых необходимости нет. Согласно филогенетической теории обще патологии, на ступенях филогенезе, при последовательном формировании состояний относительного «биологического совершенства», не были преодолены некоторые «несоответствия» регуляции метаболизма и физиологичных процессов, в частности, в ПС и на уровне организма. Эти регуляторные «несоответствия»,

при неблагоприятном воздействии факторов внешней среды и формируют филогенетическую основу единого алгоритма патогенеза всех метаболических пандемий, в том числе и эссенциальной, метаболической АГ. Это состояние именуют дисрегуляцией [38].

Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла, вызывает афизиологичные изменения в ПС почек, головного мозга [39], легких и сердце [40], в органах-мишенях при АГ. Эти ПС на ступенях филогенеза сформировали и регулируют локальные пулы межклеточной среды: а) пул первичной мочи; б) пул спинномозговой жидкости и в) пул малого круга кровообращения. Повышение ГД над мембраной гломерул может столь активно увеличить активную фильтрацию первичной мочи, что она превысит возможности пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Это может привести к потерей пула межклеточной среды, приватизированного «кусочка» третьего океана. Это жизненно недопустимо; поэтому клетки нефрона, используя биологические механизмы тубуло-гломерулярной обратной связи, активируют синтез вазоконстриктора АГ-II и спазмируя афферентную артерию, приводят активную фильтрацию в соответствие с возможностями пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах. Соответствие достигнуто, однако ГД в дистальном отделе снизилось и афферентная сигнализация из ПС о нарушении метаболизм возобновилась. В ответ сосудодвигательный центр вновь повышает АД; нефрон вновь синтезирует АГ-II и спазмирует афферентную артериолу. При опасности потери единого пула межклеточной среды, при повышении экскреции ионов Na^+ *in vivo*, происходит активация секреции альдостерона. Противостояние сосудодвигательный центр:почки по типу патологической компенсации, действие «порочного круга», продолжится длительно, до тех пор, пока в почках не сформируется гломерулосклероз, почечная недостаточность, а в миокарде – гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность. Активация нефроном синтеза всех компонентов протеолитического каскада ренин→ АГ-II и усиление секреции альдостерона является афизиологично усиленной, но физиологичной реакцией. Направлена она на сохранение объема приватизированного «кусочка» третьего океана, в котором, как и миллионы лет ранее продолжают жить все клетки.

Не устраненные в филогенезе «регуляторные несоответствия» на уровне ПС и организма являются основой патогенеза метаболической АГ, формирования синдрома патологической компенсации. Формируемый при метаболической АГ порочный круг взаимовлияния ГД и АД является основой поражения органов мишеней – почек, головного мозга и легких. Системное повышение ГД в дистальном отделе артериального русла в ПС головного мозга приведет к повышению давления спинномозговой жидкости. Поэтому ПС нейронов, как и ПС нефронов, будут спазмировать артериолы, активируя синтез АНГ-II. То же будет происходить и в ПС пневмоцитов; увеличение ГД в дистальном пуле артериального русла приведет к возрастанию скорости кровотока и снижению диффузии O_2 и CO_2 через бислой эндотелий:пневмоциты [41], развитию гипоксии и гиперкапнии [42]. В этой ситуации клетки ПС пневмоцитов также начнут активировать синтез АНГ-II. При метаболической АГ поражение почек происходит вторично; лекарственную блокаду любого из компонентов протеолитического каскада ренин → АНГ-II рассматривают как приближение к патогенетически обоснованно терапии [43]; пока что это симптоматическое лечение. Вынесенное из практики выражение «почки регулируют АД», требует дополнительного разъяснения [44]; ни почки, ни иной из филогенетически ранних органов *in vivo* не может прямо оказать влияние на филогенетически более поздний физический регулятор – АД. ПС почек – нефроны, секретирова гуморальные медиаторы, регулируют только ГД в дистальном отделе артериального русла, функцию миллионов локальных перистальтических насосов.

Синтез в ПС нефрона ацетилхолина, NO, простаглицлинов, резольвинов, ренина, АГ-II, эндотелина – это регуляция локальной микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, регуляция ГД. Гуморальные медиаторы, секретированные юкстагломерулярными клетками РСТ, регулируют в нефроне параметры реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции экскреции [45]. Гуморальные медиаторы нефрона в ПС могут биологическую реакцию экскреции как усилить, так и ослабить. При первичной патологии почек все гуморальные медиаторы регулируют параметры перфузии, ГД, фильтрацию в гломерулах ПС нефрона, в почках как

органе и не более. Представление о том, что АГ-II может проявлять действие вазоконстриктора за пределами ПС и дистального отдела артериального русла, не соответствует становлению биологических функций на ступенях филогенеза. АД, кроме основополагающей роли в реализации биологической функции локомоции, *in vivo* на уровне организма является физическим фактором регуляции (компенсации) нарушений биологических функций и биологических реакций. Метаболическая АГ формируется в ситуациях, когда с самого высокого *in vivo*, уровня, с сосудодвигательного центра, приходится системно, не дифференцированно, компенсировать в ПС, в дистальном отделе артериального русла, нарушение четырех биологических функций: функцию гомеостаза, биологическую функцию трофологии (питания), биологическую функцию эндоекологии («чистоты» межклеточной среды) и функцию адаптации.

Нарушение четырех биологических функций и есть причина столь частого развития метаболической АГ. Выраженная гуморальная активность нефрона, активация синтеза всех компонентов каскада протеолиза ренин → АГ-II направлена, в первую очередь, на сохранение «кусочка» приватизированного мирового океана, в котором, как и миллионы лет ранее продолжают жить все клетки. Ни один из филогенетически ранних органов не может регулировать действие столь позднего в филогенезе физического фактора регуляции, как АД. И не почки регулируют АД, а сосудодвигательный центр делает все возможное и компенсаторно невозможное, афизиологичное. Он постоянно стимулирует функцию почек путем повышения АД в надежде хотя бы в малой мере восстановить активность нефронов, реализацию биологической функции эндоекологии, биологической реакции экскреции. Эфферентная, симпатическая, запредельная стимуляция стремится, хоть как-то понизить «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», уменьшить выраженную почечную недостаточность, понизить высокую концентрацию в межклеточной среде «уремических токсинов». И в стремлении возродить функцию ПС нефрона, сосудодвигательный центр «идет до конца», до патологической компенсации в форме злокачественной гипертонии. И иного варианта понимания происходящего, биология для медицины пока не дает. Важно, однако, что изначально в патогенезе эссенциальной, метаболической АГ паракринные сообщества нефрона, почки вовлечены в реализацию патологической компенсации вторично и часто являются «без вины виноватыми». Достижения клинической биохимии в дифференциальной диагностике нарушения биологических функций, эффективная профилактика и специализированное лечение позволит сохранить физиологичное состояние всех органов – мишеней в течение длительного времени и уменьшить частоту эссенциальной, метаболической АГ.

Примечания:

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Артериальная гипертония. М. ИНФРА-М. 2014. 212 с.
2. Титов В.Н. Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и целлюлярной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. Нефрология. 2012; 16(4): 11–27.
3. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. Pathogenesis. 2013. 11(1): 18–26.
4. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью. Тер. архив. 2007. 12; 18–25.
5. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation. 2012; 126: 2105–2114.
6. Hanninen M., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula F.V. Metabolic risk factors and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. J. Human Hypertens. 2014; 28: 421–426.
7. Громова О.А. Магнезиальная терапия в поликлинической практике. Consilium Medicum. 2006; 4(1): 26–35.
8. Кондаков А.В., Кобылянский А.Г., Тищенко В.Г., Титов В.Н. Функциональный тест клинической диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. Клин. лаб. диагностика. 2012; 6: 16–20.

9. Abramochkin D.V., Vornanen M. Inhibition of the cardiac ATP-dependent potassium current by KB-R7943. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2014; 175: 38–45.
10. Grgic I., Kaistha B.P., Hoyer J., Kohler R. Endothelial Ca⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses—relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157: 509–526.
11. Lindner G., Exadaktylos A.K. Disorders of serum sodium in emergency patients : salt in the soup of emergency medicine. *Anaesthetist.* 2013; 62(4): 296–303.
12. Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 166–175.
13. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М. - Тверь: ООО «Издательство Триада». 2009. 440 с.
14. Bassi E., Park M., Azevedo L. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013; 2013: 654708.
15. Шхвацбая И.К., Чихладзе Н. Первичный альдостеронизм. М., 1984. 136 с.
16. Song A.L., Zeng Z.P., Tong A.L. et al. Differences of blood plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone levels in essential or secondary hypertension. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* 2012; 51(4): 294–298.
17. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. М. Лабора. 2013. 1280 с.
18. Moon J.Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2013; 11: 41–45.
19. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста. *Клин. лаб. диагностика.* 2009; 1: 23–34.
20. Smink P.A., Bakker S.J., Laverman G.D. et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J. Hypertens.* 2012; 30(5): 1022–1028.
21. Nakamura M., Sasai N., Hisatome I., Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 79–86.
22. Savoia C., Volpe M., Alonzo A. et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci.* 2009; 118(4): 231–240.
23. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014; 4(3): 1201–1228.
24. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2013; 42(2): 349–370.
25. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 205–225.
26. Hauck C., Frishman W.H. Systemic hypertension: the roles of salt, vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. *Cardiol. Rev.* 2012; 20(3): 130–138.
27. Иорданский Н.Н. Развитие жизни на земле. М., 1981. 191 с.
28. Мелькумянц А.М., Капелько В.И. Руководство по кардиологии под ред. И.Е. Чазовой. Изд. дом «Практика». 2014.
29. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек. *Успехи физиол. наук.* 2012; 43(4): 73–93.
30. Yugandhar V.G., Clark M.A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides.* 2013; 46: 26–32.
31. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys.* 2011; 59(3): 133–146.
32. Reinders I., Virtanen J.K., Brouwer I.A., Tuomainen T.P. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 736–741.

33. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации. Патол. физиол. и эксп. терапия. 2011; 4: 7–16.
34. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Развитие современных представлений нейрогенной природе кардиологических заболеваний. Тихоокеанский мед. журнал. 2014; 1: 10–14.
35. Kohler R., Ruth P. Endothelial dysfunction and blood pressure alterations in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch.* 2010; 459(6): 969–976.
36. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М., 2009. 375 с.
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 410–415.
38. Чазов Е.И. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. *Кардиол. вестник.* 2006; 1(3): 5–9.
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin. Sci.* 2014; 127(5): 295–306.
40. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 5: S37–S44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc. Health. Risk. Management.* 2007; 3(1): 11–22.
42. Гришин О.В. Адаптивный гипометаболизм у человека. *Вестник РАМН.* 2011; 8: 33–41.
43. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь. 4. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. М.: Медиа медика. 2011. 54–98.
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. *Curr. Opin Nephrol.* 2014; 23(4): 391–398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueler E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J. Human. Hypertens.* 2014; 28: 427–431.

References:

1. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis health pandemics. Hypertension. M. INFRA-M. 2014. 212 p. (In Russian)
2. Titov V.N. A half century after the humoral theory of cellular K. Rokitansky and Rudolf Virchow theory – the theory of phylogenetic pathology. *Nefrologiya.* 2012; 16(4): 11–27. (In Russian)
3. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013. 11(1): 18–26.
4. Oschepkova E.V., Dmitriev V.A., Titov V.N. i drugie. Indicators of nonspecific inflammation in hypertensive patients. *Terapevticheskiy aphisv.* 2007. 12; 18–25. (In Russian)
5. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation.* 2012; 126: 2105–2114.
6. Hanninen M., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula F.V. Metabolic risk factors and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J. Human Hypertens.* 2014; 28: 421–426.
7. Gromova O.A. Magnesite therapy in outpatient practice. *Consilium Medicum.* 2006; 4(1): 26–35. (In Russian)
8. Kondakov A.V., Kobilyanskiy A.G., Tischenkov V.G., Titov V.N. Functional test clinical diagnostic laboratory: determination of magnesium deficiency in the load test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 6: 16–20. (In Russian)
9. Abramochkin D.V., Vornanen M. Inhibition of the cardiac ATP-dependent potassium current by KB-R7943. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2014; 175: 38–45.
10. Grgic I., Kaistha B.P., Hoyer J., Kohler R. Endothelial Ca⁺⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses-relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157: 509–526.
11. Lindner G., Exadaktylos A.K. Disorders of serum sodium in emergency patients: salt in the soup of emergency medicine. *Anaesthetist.* 2013; 62(4): 296–303.

12. Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 166–175.
13. Titov V.N. Biological functions (exotrophy, inflammation, transcytosis) and the pathogenesis of hypertension. M. - Tver: OOO «Izdatelstvo Triada». 2009. 440 p. (In Russian)
14. Bassi E., Park M., Azevedo L. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013; 2013: 654708.
15. Schvazebaya I.K., Chihladze N. Primary aldosteronism. M., 1984. 136 p. (In Russian)
16. Song A.L., Zeng Z.P., Tong A.L. et al. Differences of blood plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone levels in essential or secondary hypertension. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* 2012; 51(4): 294–298.
17. Alan G.B. Vu. Tietz clinical guide to laboratory tests. M. Labora. 2013. 1280 p. (In Russian)
18. Moon J.Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2013; 11: 41–45.
19. Titov V.N., Dmitriev V.A., Oschepkova E.V. Uric acid. Biology, biochemistry and diagnostic value as an integral test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2009; 1: 23–34. (In Russian)
20. Smink P.A., Bakker S.J., Laverman G.D. et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J. Hypertens.* 2012; 30(5): 1022–1028.
21. Nakamura M., Sasai N., Hisatome I., Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 79–86.
22. Savoia C., Volpe M., Alonzo A. et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci.* 2009; 118(4): 231–240.
23. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014; 4(3): 1201–1228.
24. Cowen L.E., Hodak S.P., Verbalis J.G. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2013; 42(2): 349–370.
25. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Tharm. Des.* 2005; 11: 205–225.
26. Hauck C., Frishman W.H. Systemic hypertension: the roles of salt, vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. *Cardiol. Rev.* 2012; 20(3): 130–138.
27. Iordanskiy N.N. The development of life on earth. M., 1981. 191 p. (In Russian)
28. Melkumyanz A.M., Kapelko V.I. Manual Cardiology edited by IE PEA. Izdatelskiy dom “Praktika”. 2014. (In Russian)
29. Reutov V.P., Sorokina E.G., Schvaley V.N. The possible role of nitrogen dioxide formed at the bifurcation of vessels in the process of their damage during hemorrhagic stroke and the formation of atherosclerotic plaques. *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43(4): 73–93. (In Russian)
30. Yugandhar V.G., Clark M.A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides.* 2013; 46: 26–32.
31. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys.* 2011; 59(3): 133–146.
32. Reinders I., Virtanen J.K., Brouwer I.A., Tuomainen T.P. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 736–741.
33. Пшеничкова М.Г. The role of genetic factors in the resistance to the damaging effects and protective effects of adaptation. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2011; 4: 7–16. (In Russian)
34. Schvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. i drugie. The development of modern concepts of neurogenic nature of cardiac diseases. *Tihookeanskiy medizinskiy gurnal.* 2014; 1: 10–14. (In Russian)
35. Kohler R., Ruth P. Endothelial dysfunction and blood pressure alterations in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch.* 2010; 459(6): 969–976.

36. Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A. C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension. M., 2009. 375 p. (In Russian)
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. J. Hum. Hypertens. 2014; 28: 410–415.
38. Chazov E.I. Dysregulation and hyperactivity of the body as factors of disease. Kardiologicheskiy vestnik. 2006; 1(3): 5–9. (In Russian)
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. Clin. Sci. 2014; 127(5): 295–306.
40. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. J. Hum. Hypertens. 1995; 5: S37–S44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. Vasc. Health. Risk. Management. 2007; 3(1): 11–22.
42. Grischin O.V. Adaptive hypometabolism in humans. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk. 2011; 8: 33–41. (In Russian)
43. Chazova I.E., Ratova L.G. Hypertensive heart disease. 4. Hypertension and secondary hypertension. M.: Media medika. 2011. 54–98. (In Russian)
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. Curr. Opin Nephrol. 2014; 23(4): 391–398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueler E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. J. Human. Hypertens. 2014; 28: 427–431.

УДК 616

Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин-II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма

Владимир Николаевич Титов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Российская Федерация
121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская д.15-а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Аннотация. Филогенетическая теория общей патологии постулирует: представления о биологической роли артериального давления (АД) в физиологии и патологии мы подвергли инверсии. Активация нефроном синтеза компонентов ренин → ангиотензин-II (АГ-II), усиление секреции альдостерона направлены не на повышение АД, а на сохранение объема приватизированного каждой особью кусочка третьего мирового океана – пула межклеточной среды, в котором, как и миллионы лет ранее, продолжают жить все клетки. Филогенетически ранние органы не могут регулировать действие позднего в филогенезе АД – физического фактора регуляции метаболизма. Не почки повышают АД, а сосудодвигательный центр, повышая АД в проксимальном отделе и далее гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, стремясь реанимировать функцию нефронов, биологической функцию эндоэкологии и биологической реакции экскреции. Кроме основной роли в биологической функции локомоции, АД – физический фактор компенсации нарушений биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. В филогенезе последовательно сформировались три уровня регуляции метаболизма. На аутокринном уровне происходит специфичная регуляция биохимических реакций. В паракринно регулируемых сообществах клеток, в дистальном отделе артериального русла, метаболизм регулируют миллионы локальных перистальтических насосов путем компенсации биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, микроциркуляции, действия гуморальных медиаторов и гормональных начал. In vivo с уровня сосудодвигательного центра метаболизм неспецифично, системно регулирует физический фактор – АД путем симпатической активации сердца; АД в проксимальном отделе артериального русла и в дистальном,

преодолевая сопротивление, физически «продавливает» артериолы с нарушенной микроциркуляцией. АГ-II является вазоконстриктором только в дистальном отделе артериального русла. В патогенезе эссенциальной, метаболической АГ паракринные сообщества нефрона и почки вовлечены в реализацию патологической компенсации вторично и часто являются «без вины виноватые», как и иные «органы мишени» – головной мозг, легкие и сердце.

Ключевые слова: филогенез; межклеточная среда; ангиотензин-II; альдостерон; микроциркуляция; артериальное давление.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 5, No. 3, pp. 183-196, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.5.183
www.ejournal5.com



UDC 616

Chitosan Membrane as a New Wound Healing Agent on Chemical Wound Model

Yuliya A. Tkachenko

Sumy State University, Ukraine
40007, Sumy, R-Korsakova St., 2
E-mail: pogorelov_max@mail.ru

Abstract

Healing of skin defect of any etiology goes through several stages, which are completed or complete restoration of the lost cover, or the formation of scar tissue that covers the injury. Regeneration of the skin is depending on the type of injury, collateral damage, existing diseases such as diabetes, obesity, immune deficiency, including AIDS. At present, in the arsenal of physicians, there are a range of materials – from human skin to materials using tissue engineering technology. However, there is no universal bandage that meets the physician and patient efficacy and pharmaco-economic indicators. Therefore, the development of new materials for local treatment of skin lesions is relevant biomedical problem.

The purpose of the work. Identify the characteristics of the regeneration process of the skin after a chemical burn when using chitosan membranes.

We have conducted an experiment on 180 male laboratory rats of three age groups. All animals were simulated chemical burn in the interscapular region. The control animals received standard treatment of a series of chemical burns with sterile gauze bandages, which are changed daily. Experimental series of animals for the treatment of skin lesions using chitosan hydrogel, which was applied to the damaged areas with the replacement of film 1 per day.

As a result, the application of chitosan dressings observed accelerated cleansing the wound necrosis in animals of young and adult ages and full wound epithelialization till 21 day of observation. Cytological examination showed decreased number of inflammatory cells at the wound surface and increase in the number of macrophages and fibroblasts. These changes had expressed age-related and more pronounced effect in animals of young and adult ages.

Keywords: Chitosan membrane; new wound healing agent; chemical wound model.

Введение

Заживление дефекта кожи любой этиологии проходит несколько стадий, которые завершаются или полным восстановлением утраченного покрова, или формированием рубцовой ткани, которая покрывает место травмы. Стадийность течения регенерации кожи имеет зависимости от вида травмы, сопутствующих повреждений, имеющихся болезней, таких как сахарный диабет, ожирение, иммунодефицитные состояния, в том числе и СПИД [14]. Возраст пациента на момент травмы также может влиять на процессы заживления дефекта через особенности кровоснабжения кожи, наличия резервных клеток и их функциональной активности. Поэтому, при ведении больных с дефектами кожи необходимо

учитывать указанные факторы для ускорения заживления раны без образования рубцовой ткани.

Одним из основных методов лечения поверхностных ран является применение местных средств [14]. Традиционно, с начала XX века, применяются разновидности марлевых повязок, которые выполняют защитную и сорбирующую функцию, однако не способствуют процессу заживления дефекта [17]. Поэтому с середины XX века ведутся поиски новых материалов для пластики дефектов кожи. Идеальная повязка должна защищать поверхность раны, быть проницаемой для кислорода и других газов, иметь удовлетворительные сорбирующие свойства и не вызывать побочных эффектов [7]. На сегодня в арсенале врачей имеется целый спектр материалов – от ксенокожи до материалов, созданных по технологии тканевой инженерии. Однако отсутствует универсальная повязка, которая удовлетворяет врача и пациента по эффективности и фармако-экономическим показателями [14]. Поэтому разработка новых средств местного лечения повреждений кожи является актуальной медико-биологической проблемой.

В последние годы возросло количество публикаций по использованию хитозана для создания биологически активных материалов [15]. Хитозан является деацетилированным производным хитина и имеет уникальные биологические свойства, такие как биосовместимость, биodeградацию, отсутствие токсичности и антигенных свойств, антибактериальное и антифунгальное действие. В литературе имеются данные по использованию материалов из хитозана для лечения ожогов термического характера, как в чистом виде, так и в сочетании с серебром, мирамистином, йодидами т.д. [1, 2] Указанные материалы продемонстрировали способность к стимуляции регенераторных процессов, уменьшения бактериальной нагрузки и профилактики образования рубцовой ткани. Однако в литературе отсутствуют данные о морфо-функциональных особенностях регенерации кожи после химической травмы при применении производных хитозана в возрастном аспекте.

Цель работы. Выявить особенности течения процесса регенерации кожи после химического ожога при применении хитозановых мембран

Материалы и методы

Нами проведен эксперимент на 180 лабораторных крысах самцах трех возрастных групп – молодого (3 месяца), зрелого (9 месяцев) и старческого (22 месяца) возраста, которые были разделены на контрольную и экспериментальную серии. Всем животным моделировали химический ожог IIIa степени в межлопаточной области. Животным контрольной серии проводили стандартное лечение химических ожогов с применением стерильных марлевых повязок, которые меняли ежедневно. Экспериментальной серии животных для лечения повреждений кожи использовали гидрогель хитозана, который накладывали на поврежденные участки с заменой пленки 1 раз в день.

Животных обеих серий выводили из эксперимента путем передозировки наркоза (70 мг / кг) через 1, 3, 5, 7, 14 и 21 день после травмы и проводили исследования процессов регенерации кожи с использованием методов планиметрии и цитологии.

Результаты исследования и обсуждение

Через сутки после травмы на поверхности кожи образуется некротическая корка, которая выполняет защитную функцию и предупреждает распространение химического ожога на здоровые ткани. Несмотря на унифицированную методику нанесения травмы, площадь некроза у животных разного возраста отличается, что возможно является следствием большей способности кожи животных молодого возраста к контракции при наличии высоких эластичных свойств с одной стороны, и значительная коагуляция белковых молекул у животных старческого возраста – с другой. Так, относительная площадь некроза у животных старческого возраста превышает указанный показатель у молодых крыс на 10,05 % ($p \leq 0,05$), разница с животными зрелого возраста составляет 6,91 % ($p \leq 0,05$). Следует отметить, что площадь некротически-измененных тканей у животных молодого и зрелого возраста отличается недостоверно.

Через 3 суток после травмы площадь раны у животных молодого и зрелого возраста уменьшается соответственно до $31,22 \pm 0,12$ % и $43,56 \pm 0,17$ %. При этом, у животных

старческого возраста данный показатель меняется недостоверно. Таким образом, уже через 3 суток после травмы отмечается очищения раны от некротических масс у животных молодого и зрелого возраста и задержка данных процессов у крыс старческого возраста, что возможно является следствием низкой активности макрофагов.

Через 7 и 14 дней после травмы сохраняется тенденция, выявленная в ранние сроки наблюдения и на 14 сутки площадь некроза у животных старческого возраста превышает данный показатель у крыс молодого и зрелого возраста на 59,05 % ($p \leq 0,05$) и 114,29 % ($p \leq 0,05$) соответственно. На 21 сутки наблюдения во всех возрастных группах происходит полная эпителизация раны с отсутствием очагов некротически измененных тканей.

Общая площадь дефекта с 7 суток наблюдения уменьшается во все возрастные периоды, что связано с контракцией раны и ее постепенной эпителизацией. При этом у животных молодого и зрелого возраста процесс уменьшения площади дефекта имеет более быструю динамику по сравнению с животными старческого возраста. За счет контракции раны и ее эпителизации на 21 сутки наблюдения площадь раны эпителизованного дефекта составляет соответственно $1,54 \pm 0,01$ см², $1,72 \pm 0,05$ см² и $2,36 \pm 0,03$ см². Использование хитозановой мембраны приводит к уменьшению площади дефекта во всех возрастных группах, начиная с 14 суток наблюдения, что возможно является следствием образования полноценной соединительной ткани в условиях применения искусственного покрытия. Исследования некоторых авторов свидетельствуют о формировании полноценного коллагена и улучшения ориентации его волокон при применении хитозана [3]. Через 21 сутки наблюдения применения хитозана приводит к уменьшению площади дефекта у животных молодого возраста на 26,23 % ($p \leq 0,05$), зрелого возраста – на 21,13 % ($p \leq 0,05$) и у крыс старческого возраста – на 11,32 % ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

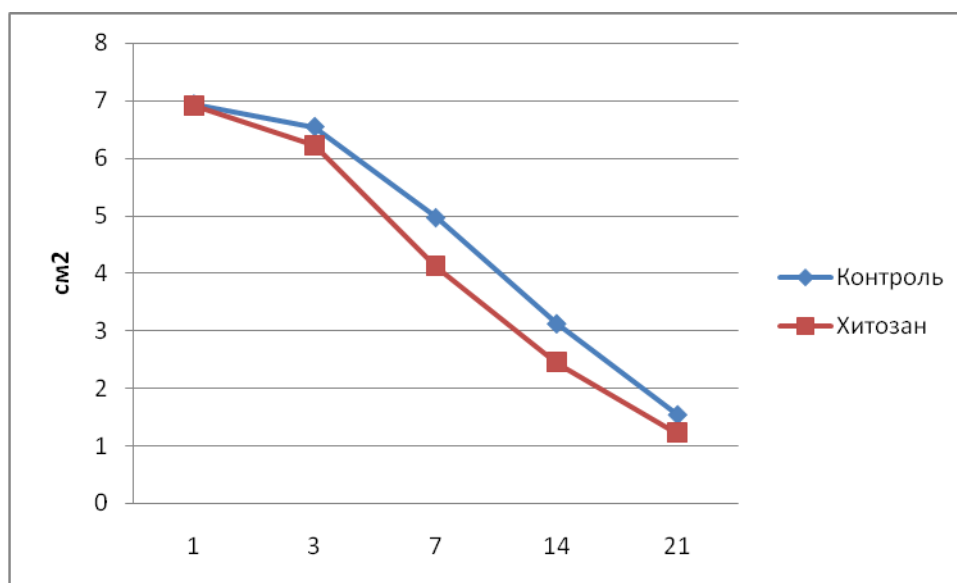


Рис. 1. Динамика изменения площади дефекта у животных молодого возраста при применении стандартного лечения и использовании хитозановой мембраны

Относительная площадь некротизированных тканей при использовании хитозановой мембраны начинает уменьшаться у животных молодого и зрелого возраста через 3 суток после травмы по сравнению с контрольной группой крыс. Ускорение динамики очищения раны от некротизированных тканей может быть следствием активизации макрофагов олигомерами хитозана. Есть доказательства стимуляции миграции клеток макрофагального ряда и рост их фагоцитарной активности вследствие взаимодействия с хитозаном [6]. Отсутствие динамики у животных старческого возраста может быть свидетельством уменьшения чувствительности макрофагов к внешним факторам, а также нарушением местного кровообращения, что ухудшает процессы миграции клеток. Через 3 суток после травмы относительная площадь некроза у животных молодого возраста при применении хитозановой мембраны меньше по сравнению с контролем на 15,65 % ($p \leq 0,05$), у крыс зрелого возраста – на 20,44 % ($p \leq 0,05$).

В дальнейшем отмечается снижение относительной площади некроза во всех возрастных группах по сравнению с контролем, однако наблюдается возрастная зависимость (рис. 2). Так, у животных молодого возраста через 14 дней после травмы площадь некроза меньше контроля на 45,44 % ($p \leq 0,05$), в зрелых – на 32,81 % ($p \leq 0,05$) и у крыс старческого возраста – на 24,13 % ($p \leq 0,05$).

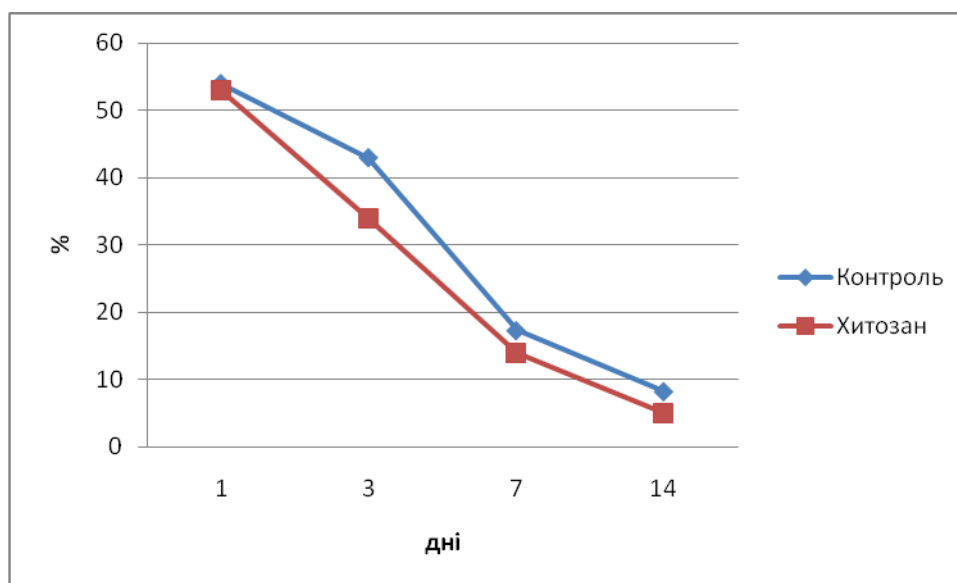


Рис. 2. Динамика изменения относительной площади некроза у животных зрелого возраста при применении стандартного лечения и использовании хитозановой мембраны

Грануляционная ткань появляется на поверхности раны в ее краевых участках через 3 суток после травмы. Появление данной ткани является следствием миграции фибробластов с неповрежденных участков кожи и синтеза ими соединительнотканного каркаса, в который вырастают многочисленные капилляры. Сравнивая динамику роста грануляций на поверхности раны, мы подтвердили данные многих авторов о замедлении ее формирования у особей старческого возраста, что связано с уменьшением активности клеток фибробластического ряда и угнетением процессов ангиогенеза с возрастом [8]. Площадь грануляций через 3 суток у животных старческого возраста меньше, чем у крыс молодого возраста почти в четыре раза.

Количество грануляций возрастает к 7 суткам у животных молодого и зрелого возраста и значительно уменьшается к концу срока наблюдения. При этом у животных старческого возраста уменьшение площади грануляционной ткани отмечается лишь через 21 дня наблюдения.

Уменьшение площади грануляций является следствием эпителизации поверхности раны, которая начинается через 7 дней у животных молодого и зрелого возраста и через 2 недели – у крыс старческого возраста. Появление эпителиоцитов является следствием их миграции и пролиферации с неповрежденных участков кожи и имеет зависимость от интенсивности кровоснабжения. Последний фактор может быть причиной замедления образования эпителиального покрова у животных старческого возраста.

Применение хитозановой мембраны для закрытия дефекта приводит к росту количества грануляций во всех возрастных группах животных, однако интенсивность увеличения площади различна. Так, через 3 суток после травмы площади грануляционной ткани возрастает у животных молодого возраста по сравнению с контролем на 52,14 % ($p \leq 0,05$), зрелого возраста – на 56,08 % ($p \leq 0,05$) и старческого – лишь на 17,89 % ($p \leq 0,05$). При этом у животных последней возрастной группы через 7 дней после травмы не отмечается достоверного роста площади грануляций. Активный рост грануляционной ткани и процессов эпителизации приводит к отсутствию грануляций в последний срок наблюдения при использовании хитозановой мембраны у животных молодого и зрелого возраста. У животных старческого возраста площадь грануляционной ткани через 21 сутки

после травмы равна $3,25 \pm 0,03$ см², что почти втрое меньше аналогичного показателя в контрольной группе (рис. 3).

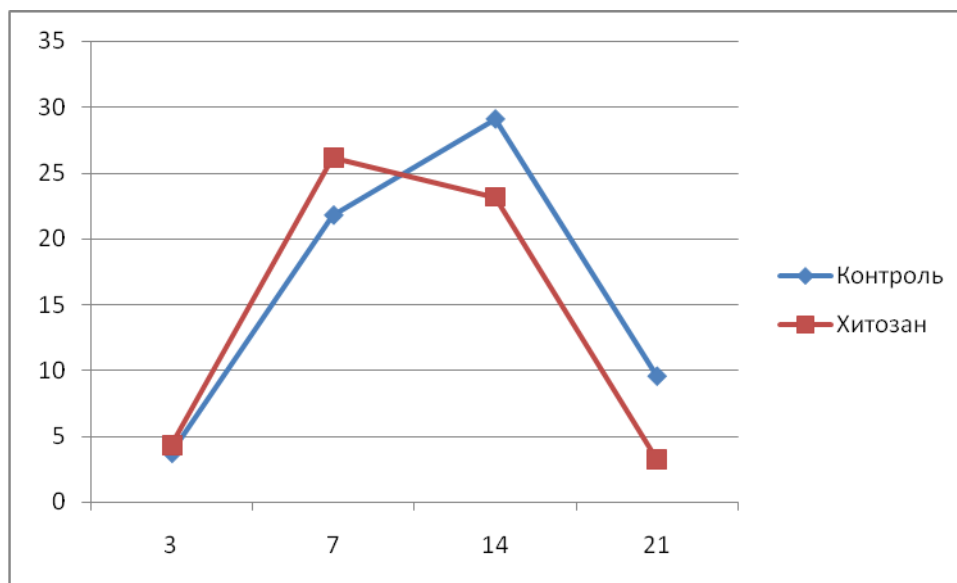


Рис. 3. Динамика изменения относительной площади грануляционной ткани у животных старческого возраста при применении стандартного лечения и использовании хитозановой мембраны

Использование хитозановой мембраны приводит к ускорению эпителизации поверхности раны у животных всех возрастных групп, а у крыс старческого возраста смещает срок появления эпителизованных участков на 7 сутки наблюдения. На 21 сутки после травмы происходит почти полная эпителизация дефекта без образования рубцовой ткани у животных молодого и зрелого возраста. У крыс старческого возраста происходит увеличение процента эпителизованных участков во все сроки наблюдения, однако на 21 день он составляет $75,12 \pm 0,47$ %, но этот показатель на $9,76$ % ($p \leq 0,05$) превышает контроль (рис. 4).

Ускоренное развитие грануляций и увеличения площади эпителизованных участков при использовании хитозановой мембраны имеет несколько механизмов. Во-первых, олигомеры хитозана, которые высвобождаются при его деградации имеют хемотаксические свойства по отношению к фибробластам, синтезирующих межклеточный матрикс [12]. Во-вторых, хитозан может выступать в качестве материала для формирования сетки гликозаминогликанов, как структурного слоя связующего вещества [13]. Также есть доказательства повышения пролиферативной активности фибробластов и эпителиоцитов в культуре при добавлении продуктов деградации хитозана. Олигомеры хитозана, по данным некоторых авторов, могут также активизировать процессы ангиогенеза [4].

В общем, использование хитозановой мембраны приводит к более раннему началу эпителизации у животных всех возрастных групп и уменьшению срока полной эпителизации поверхности раны и скорости ее заживления у крыс молодого и зрелого возраста.

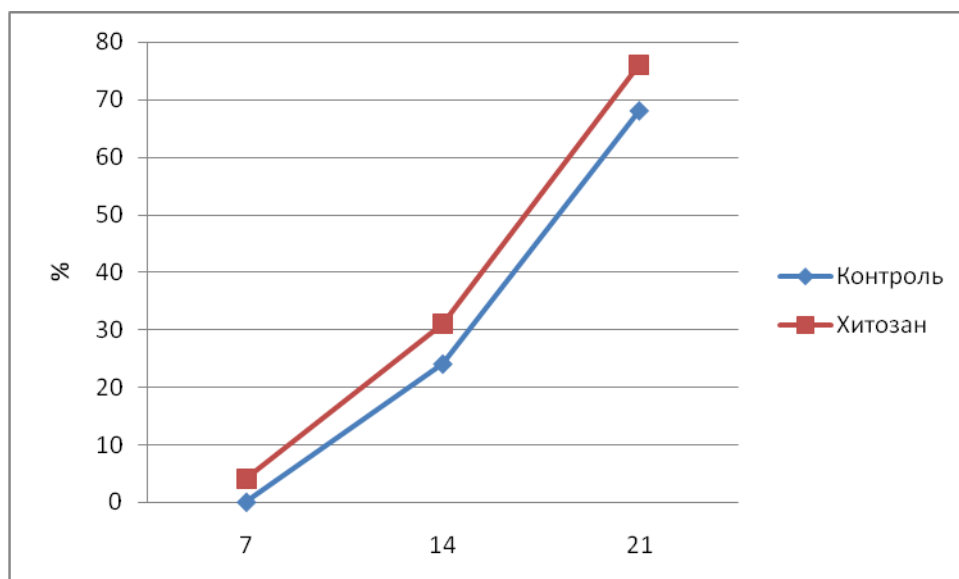


Рис. 4. Динамика изменения относительной площади эпителизации у животных старческого возраста при применении стандартного лечения и использовании хитозановой мембраны

Анализируя показатели цитологического исследования мазков с поверхности раны у животных разного возраста, обращает на себя внимание уменьшенное количество лейкоцитов в 1 и 3 сутки у животных старческого возраста. Так, в первые сутки после травмы количество клеток составляет $98 \pm 0,67$ в поле зрения у крыс молодого возраста, уменьшаясь до $86,98 \pm 0,39$ – у зрелых и до $65,03 \pm 0,19$ – у особей старческого возраста. Данный показатель свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов в ране. Однако, воспалительная реакция в первые дни после нанесения химического ожога выполняет защитную реакцию и направлена на защиту здоровых тканей от повреждения [7]. Вместе с этим, через 7, 14 и 15 дней после травмы отмечается значительное уменьшение количества лейкоцитов у животных молодого и зрелого возраста, что свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции. На 21 сутки после травмы количество лейкоцитов в поле зрения у животных молодого возраста составляет $11,8 \pm 0,03$, в зрелых – $10,2 \pm 0,04$, что является нормальным показателем для кожи крыс. У животных старческого возраста динамика уменьшения количества лейкоцитов является медленной, что свидетельствует о пролонгации воспалительного процесса. Известно, что в условиях хронизации воспаления нарушаются процессы синтеза межклеточного вещества, что может приводить к незавершенной регенерации и формирования рубцовой ткани [9]. Даже через 21 сутки после травмы количество лейкоцитов у животных старческого возраста в ране превышает показатель предыдущих возрастных групп почти вдвое (рис. 5). Как видно из графика, кривая количества лейкоцитов у животных старческого возраста является более пологой и сроки между 3 и 7 сутками наблюдения почти не меняется в отличие от животных молодого и зрелого возраста, у которых происходит резкое уменьшение количества клеток в данный промежуток времени.

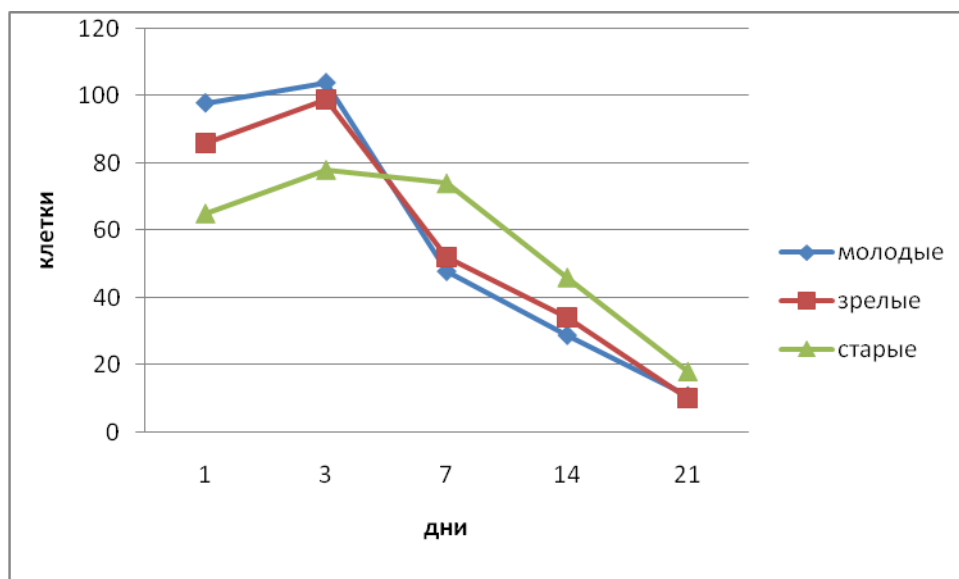


Рис. 5. Динамика изменения количества лейкоцитов на поверхности раны у животных разного возраста при применении стандартного лечения

При применении хитозановой мембраны для лечения химического ожога кожи отмечается уменьшение выраженности воспалительных процессов, о чем свидетельствует уменьшение количества лейкоцитов у животных молодого и зрелого возраста. Уменьшение количества лейкоцитов может быть следствием антибактериальных свойств хитозана и уменьшение вследствие этого бактериальной нагрузки на рану [16]. При этом у животных старческого возраста происходит рост количества воспалительных клеток на 3 сутки наблюдения, достигая уровня животных молодого и зрелого возраста (рис. 6). Это, возможно, связано с активизацией клеток лейкоцитарного ряда олигомерами хитозана, о чем свидетельствуют ряд исследований [5].

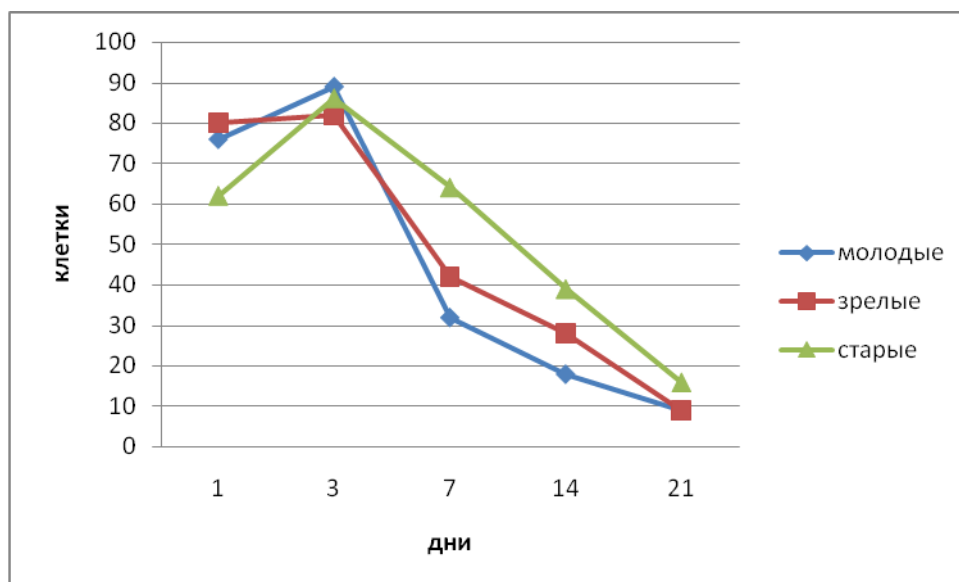


Рис. 6. Динамика изменения количества лейкоцитов на поверхности раны у животных разного возраста при применении хитозановой мембраны

Особенностью цитологической картины при применении хитозановой мембраны является стремительное уменьшение количества клеток в сроки от 3 до 7 суток во все возрастные периоды. Именно в данный термин происходит переход от воспалительной стадии в фазу образования грануляций и уменьшение воспалительной реакции должно быть

положительным фактором образования соединительнотканного каркаса и роста сосудов грануляционной ткани. Как видно из графика, наиболее значительное уменьшение количества лейкоцитов происходит у животных молодого возраста, что возможно связано с высокой чувствительностью клеток к воздействию внешних стимулов, в частности молекулы хитозана.

Анализируя содержание лейкоцитов, обращает на себя внимание преобладание нейтрофилов, как маркеров септического воспаления в первые сроки наблюдения. Как видно из графика (рис. 7), у животных молодого и зрелого возраста происходит рост содержания данных клеток с 1 до 3 суток наблюдения, что отражает развитие воспаления как реакцию на некроз тканей в ране. У животных молодого возраста уровень нейтрофилов достигает $91,1 \pm 0,28$ % на 3 сутки наблюдения. При этом, начиная с 7 суток, их содержание резко уменьшается и составляет $11,5 \pm 0,04$ % и $13,4 \pm 0,03$ % на 21 день наблюдения в соответствии с возрастом. Уменьшение количества нейтрофилов отражает снижение интенсивности воспаления и формирования грануляционной ткани и процессы эпителизации раневой поверхности.

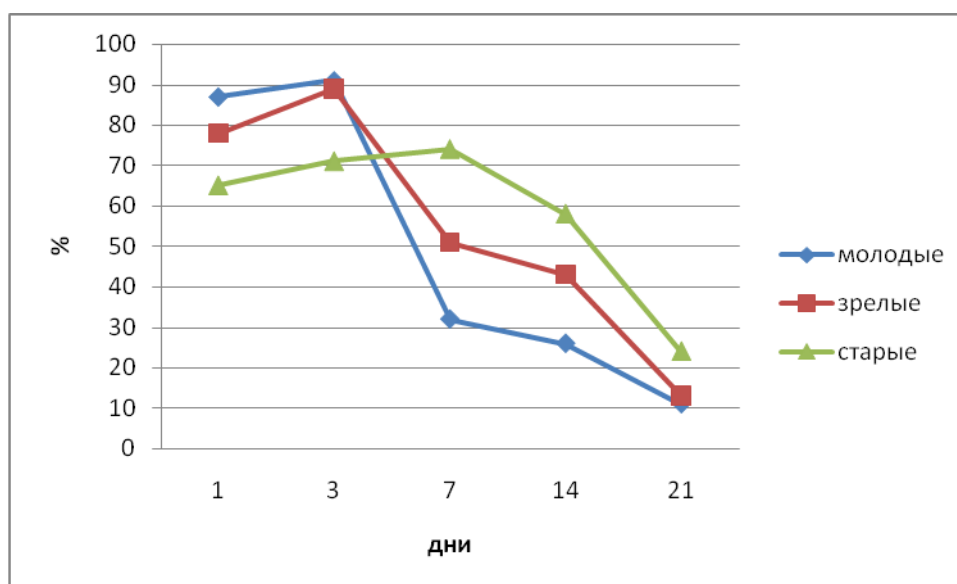


Рис. 7. Динамика изменения процента нейтрофилов на поверхности раны у животных разного возраста при применении стандартного лечения

У крыс старческого возраста отмечается более медленная динамика уменьшения процента нейтрофилов по сравнению с животными предыдущих возрастных групп. Так, рост их количества наблюдается до 7 суток, достигая уровня $74,8 \pm 0,37$ %. Даже через 14 и 21 сутки после травмы процент данных клеток превышает показатели животных молодого возраста более чем вдвое. Таким образом, наличие высокого уровня нейтрофилов может свидетельствовать о персистирующем воспалении на поверхности раны у животных старческого возраста, что может привести замедлению процессов регенерации.

При применении хитозановой мембраны для лечения кислотной травмы кожи не происходит уменьшение процента нейтрофилов в первые сроки наблюдения по сравнению с контролем. При этом наблюдается изменение динамики их уменьшения в соответствии со сроками наблюдения. Так, у крыс молодого и зрелого возраста не происходит достоверного роста содержания данных клеток на 3 сутки после травмы и более быстрое их уменьшение в другие сроки наблюдения (рис. 8). На 21 сутки после травмы процент нейтрофилов составляет $8,2 \pm 0,07$ % и $10,8 \pm 0,09$ %, что достоверно меньше, чем при использовании стандартного лечения.

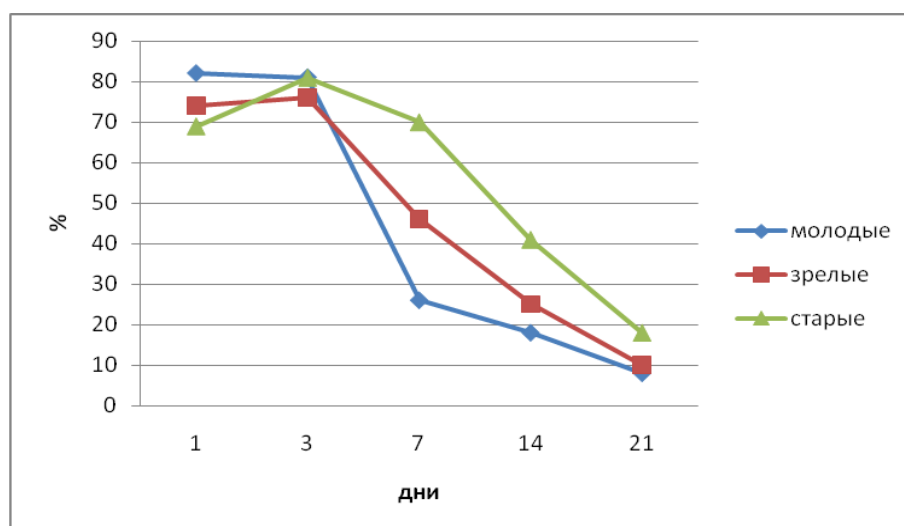


Рис. 8. Динамика изменения процента нейтрофилов на поверхности раны у животных разного возраста при применении хитозановой мембраны

У крыс старческого возраста наблюдается рост процента нейтрофилов только до 3 суток наблюдения с постепенным их уменьшением в другие сроки после травмы. На 21 сутки процент нейтрофилов составляет лишь $18,2 \pm 0,28$ %, что на $26,02$ % ($p \leq 0,05$) меньше контроля. В общем, уменьшение процента нейтрофилов при применении хитозановой материала может быть следствием уменьшения микробной нагрузки на рану и активизацией звеньев местного иммунитета.

Содержание лимфоцитов и моноцитов у животных контрольной и экспериментальной серии имеют подобную к нейтрофилам динамику, что свидетельствует об их привлечении в воспалительный процесс в ране. Использование хитозановой мембраны, таким образом уменьшает выраженность воспаления и оказывает стимулирующее влияние на процессы регенерации.

Макрофаги играют основную роль в очистке раны от гнойно-некротической корки и принимают участие в элиминации микроорганизмов и механизмах местной иммунной защиты [11]. Такую же роль играют и полибласты, динамика содержания которых, полностью совпадает с макрофагами. Данные клетки появляются в ране на 3 сутки наблюдения в небольшом количестве во все возрастные периоды, однако их процент у животных старческого возраста почти вдвое меньше (рис. 9).

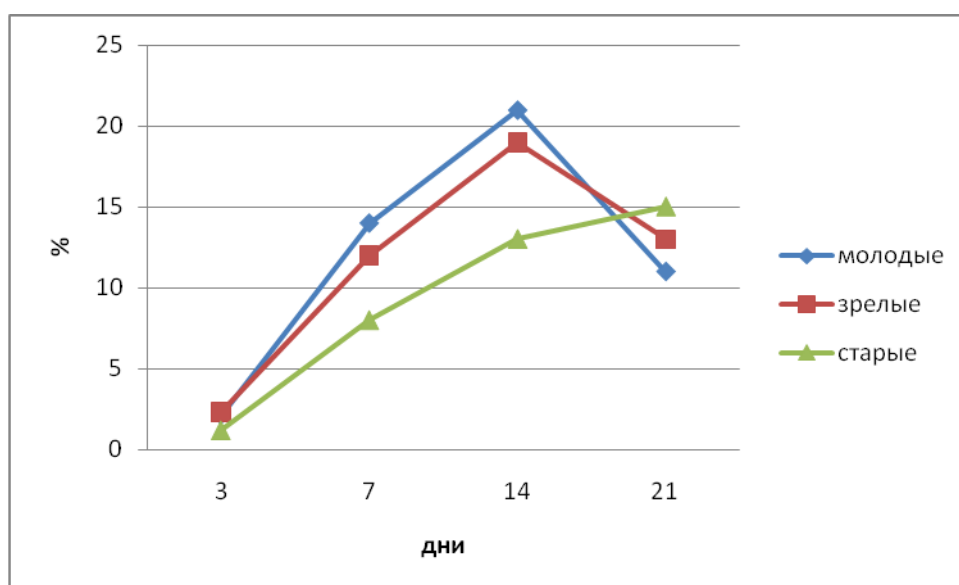


Рис. 9. Динамика изменения процента макрофагов на поверхности раны у животных разного возраста при применении стандартного лечения

С 7 до 14 суток процент фагоцитирующих клеток у животных молодого и зрелого возраста возрастает соответственно до $21,9 \pm 0,11$ % и $19,7 \pm 0,17$ % и уменьшается до 2 суток почти вдвое. У животных старческого возраста количество данных клеток постоянно растет, хотя уровень прироста есть незначительный. Рост содержания макрофагов до 21 суток свидетельствует о наличии очагов воспаления и некроза.

Использование хитозана для местного лечения химической травмы приводит к росту содержания макрофагов на поверхности раны. Есть доказательства хемотаксического воздействия продуктов деградации хитозана и хитина в отношении макрофагов в ожоговой ране [10]. Однако, в эксперименте мы получили различную чувствительность данных клеток соответственно возрасту. Как видно из графика, количество макрофагов у животных молодого и зрелого возраста возрастает почти втрое, в то время, как у крыс старческого возраста процент клеток незначительно (рис. 10). В дальнейшем, к 7 дню эксперимента происходит достоверное увеличение процента макрофагов во всех возрастных группах, но прирост клеток в старческих крыс все еще незначителен.

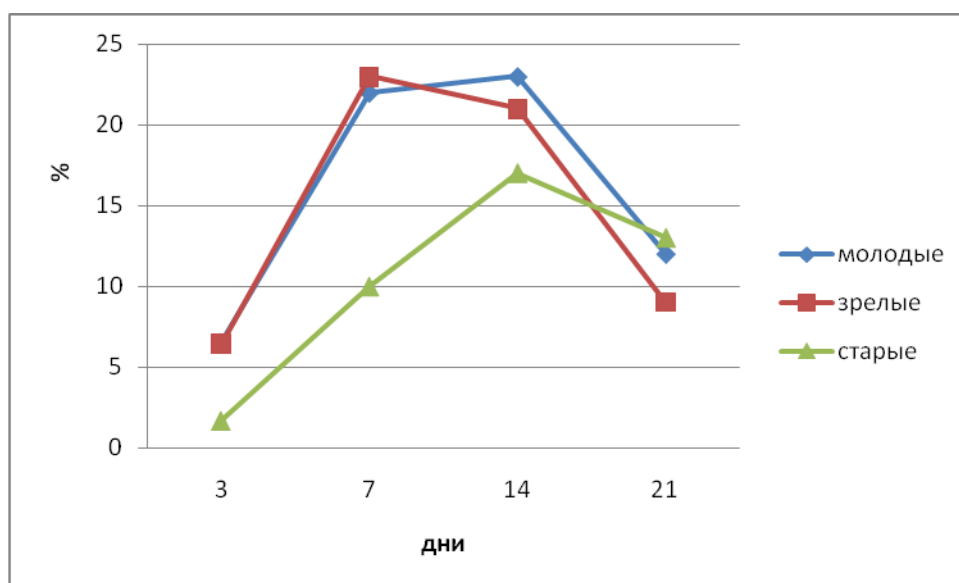


Рис. 10. Динамика изменения процента макрофагов на поверхности раны у животных разного возраста при применении хитозановой мембраны

У животных первых возрастов достоверно происходит рост активности макрофагов и более быстрое очищение раны от некротических масс и микроорганизмов, что проявляется в уменьшении количества фагоцитирующих клеток к 14 дню после травмы с последующим уменьшением их процента соответственно до $12,6 \pm 0,03$ % и $9,3 \pm 0,11$ %. У крыс старческого возраста уровень макрофагов уменьшается на 21 сутки, что не наблюдалось в контрольной группе и свидетельствует о росте активности клеток и очищения раны от остатков некротически измененных тканей.

Фибробласты относятся к клеткам, которые способны синтезировать соединительнотканый матрикс, а именно коллагеновые и эластичные волокна. В отпечатках с поверхности ран фибробласты визуализируются с 7 суток наблюдения, хотя развитие грануляционной ткани начинается уже с 3 суток после травмы. Процент фибробластов в ране имеет выраженную зависимость от возраста — наибольшее их количество наблюдается у животных молодого возраста и составляет $9,2 \pm 0,11$ % от общего количества клеток в мазке. С возрастом происходит уменьшение процента данных клеток в 1,5 раза, достигая $4,7 \pm 0,10$ % у животных старческого возраста. В дальнейшем наблюдается увеличение процента клеток, уровень которых достигает от $20,5 \pm 0,29$ % у животных старческого возраста до $32,9 \pm 0,23$ % — у молодых особей.

При использовании хитозановой мембраны фибробласты проявляются через 3 суток у животных молодого и зрелого возраста, что может свидетельствовать о создании оптимального микроокружения на поверхности раны (рис. 11). Существуют данные о стимуляции миграции фибробластов в культуре при наличии олигомеров хитозана,

образующиеся при его биодegradации [8]. Процент соединительнотканых клеток возрастает у молодых и зрелых животных более чем вдвое через 7 дней после травмы по сравнению с контролем. У животных старческого возраста процент фибробластов возрастает на 54,7 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Как видно из графика, количество фибробластов возрастает с увеличением срока наблюдения и превышает контроль через 21 сутки соответственно возрасту на 23,76 % ($p \leq 0,05$), 18,54 % ($p \leq 0,05$) и 9,65 % ($p \leq 0,05$).

Количество эндотелиоцитов в мазках с поверхности раны может косвенно свидетельствовать о динамике образования новых сосудов в регенерате кожи. У крыс контрольной группы мы наблюдаем появление данных клеток с 7 суток после травмы. Как и в случае с фибробластами, первые сосуды грануляционной ткани визуализируются на гистологических препаратах, однако эндотелиоциты в мазках обнаруживаются только через неделю. Также наблюдаются возрастные различия, которые заключаются в уменьшении процента клеток с $2,9 \pm 0,06$ % у молодых животных до $1,8 \pm 0,06$ % – у крыс старческого возраста. До 21 суток наблюдения количество клеток возрастает незначительно, однако это не может в полной мере свидетельствовать о динамике ангиогенеза, поскольку данный тип клеток не является характерным для раневого содержимого.

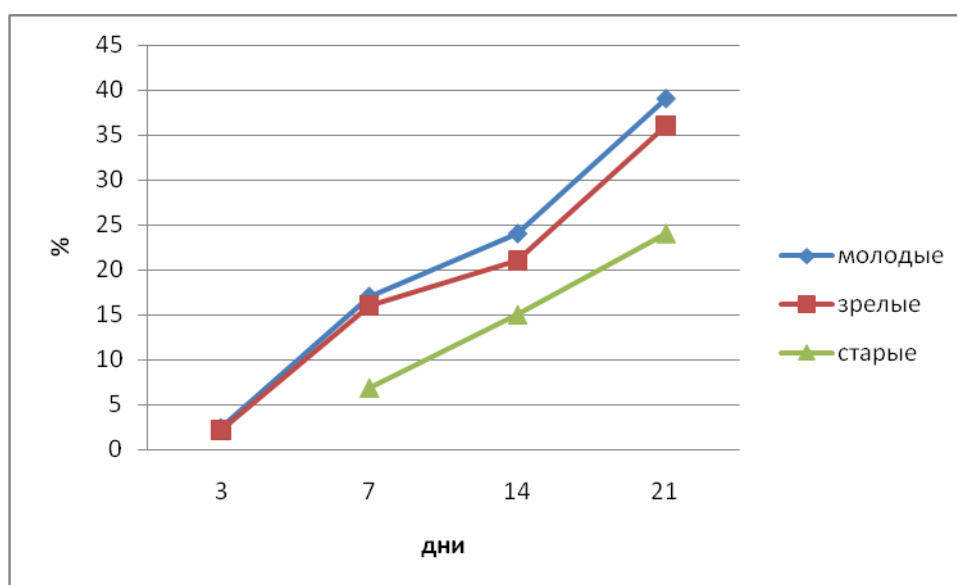


Рис. 11. Динамика изменения процента фибробластов на поверхности раны у животных разного возраста при применении хитозановой мембраны

При использовании хитозана для местного лечения ран мы наблюдаем значительный рост количества эндотелиоцитов в отпечатках с поверхности раны. Более того, клетки данного типа оказываются у животных молодого и зрелого возраста уже на 3 сутки после травмы. Рост количества эндотелиоцитов в мазках может косвенно свидетельствовать о стимулирующие свойства хитозана по отношению к процессам ангиогенеза, что подтверждается данными некоторых исследователей [6]. При этом, как видно из графика (рис. 12), динамика процента клеток у животных старческого возраста значительно отстает от предыдущих возрастных групп, что указывает на уменьшение чувствительности эндотелиоцитов к факторам, которые усиливают ангиогенез. На 21 сутки после травмы процент эндотелиоцитов превышает контроль на 29,73 % ($p \leq 0,05$) у молодых животных, на 27,94 % ($p \leq 0,05$) – в зрелых и на 16,67 % ($p \leq 0,05$) – у крыс старческого возраста.

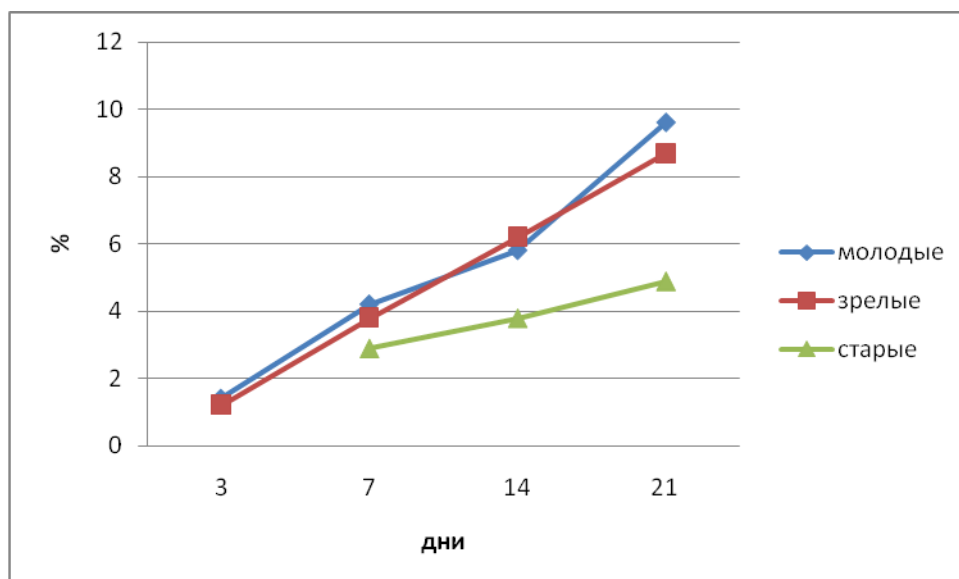


Рис. 12. Динамика изменения процента эндотелиоцитов на поверхности раны у животных разного возраста при применении хитозановой мембраны

К сожалению, объективную оценку количества эпителиоцитов в мазках предоставить трудно, однако у животных молодого и зрелого возраста они начинают формировать пласты уже с 14 дня после травмы, в то время как у крыс старческого возраста - только в последний срок наблюдения. При использовании хитозана мы наблюдаем большее количество клеток в поле зрения и начало формирования групп и пластов эпителиоцитов уже на 14 сутки во все возрастные периоды. Имеются единичные свидетельства стимуляции миграции эпителиоцитов в культуре клеток при наличии хитозана, однако по нашему мнению основной причиной ускорения эпителизации поверхности является комплексное воздействие, которое включает в себя уменьшение воспаления на начальных стадиях регенерации и стимуляция образования межклеточного вещества и сосудов в стадии образования грануляций [3]. Решающим является также факт создания оптимального влажной среды в ране, на что указывают многочисленные исследования [17].

Выводы

1. Кислотная травма у животных всех возрастных групп приводит к образованию некроза, площадь которого у животных старческого возраста превышает показатель крыс молодого и зрелого возраста на 10,5 % ($p \leq 0,05$) и 6,91 % ($p \leq 0,05$). Происходит формирование лейкоцитарной инфильтрации, морфологическим субстратом которой являются нейтрофилы, изменяющихся лимфоцитами и моноцитами через 7 и 14 дней после травмы. У животных старческого возраста преобладающим компонентом во все сроки наблюдения являются нейтрофилы.

2. С 3-х суток после травмы происходит очищение раны от некроза с участием макрофагов и лейкоцитов, количество и активность которых выше у животных молодого и зрелого возраста. У крыс данных возрастных групп происходит интенсивное образование грануляционной ткани, богатой сосудами и фибробластами, с последующей ее эпителизацией к 21 суткам. У животных старческого возраста в конечный срок наблюдения остаются единичные очаги грануляционной ткани на фоне развития рубцовых изменений.

3. Применение хитозановой мембраны приводит к уменьшению площади дефекта на 21 сутки от 11,32 % ($p \leq 0,05$) у животных старческого возраста до 26,23 % ($p \leq 0,05$) – у молодых крыс. Ускорение заживления кислотного ожога происходит за счет очищения раны от некротических масс и ускорения формирования грануляционной ткани и процессов эпителизации, особенно у животных молодого и зрелого возраста.

4. Использование материала на основе хитозана при кислотном ожоге приводит к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации тканей раны, содержание нейтрофилов при этом составляет у животных молодого и зрелого возраста на 21 сутки наблюдения

11,5±0,04 % и 13,4±0,03 % соответственно. У животных всех возрастных групп происходит рост количества макрофагов на ранних этапах заживления дефекта и фибробластов и эпителиоцитов, начиная с 7 суток наблюдения, что является предпосылкой ускорения регенераторных процессов.

References:

1. Beta-chitin-based wound dressing containing silver sulfurdiazine / Y.M. Lee, S.S. Kim, M.H. Park et al. // *J Mater Sci Mater Med*. 2000. V. 11. P. 817–23.
2. Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing / Chun-Mei Deng, Lan-Zhen He, Ming Zhao et al. // *Carbohydrate Polymers*. 2007.V. 69. P. 583–589.
3. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid // J.D. Raffetto, M.V. Mendez, B.J. Marien et al. // *J. Vasc Surg*. 2001. V. 33. P. 1233–41.
4. Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly(vinyl alcohol)/alginate / H.N. Pei, X.G. Chen, Ю Li et al. // *J Biomed Mater Res*. 2008. V. 85A. P. 566–72.
5. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application / A.K. Azad, N. Sermsintham, S. Chandkrachang et al. // *J Biomed Mater Res Appl Biomater*. 2004. V. 69B. P. 216–22.
6. Chitosan-hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: in vitro and in vivo studies / H. Xu, L. Ma, H. Shi et al. // *Polym Adv Technol*. 2007. V. 18. P. 869–75.
7. Cho Y W. Water-soluble chitin as a wound healing accelerator / Y.W. Cho, Y.N. Cho, S.H. Chung et al. // *Biomaterials*. 1999. V. 20. P. 2139–45.
8. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non–insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation / M.A. Loots, E.N. Lamme, J.R. Mekkes et al. // *Arch Dermatol Res*. 1999. V. 291. P. 93–9.
9. Gel characterization and in vivo evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan / J.H. Sung, M.R. Hwang, J.O. Kim et al. // *Int J Pharm*. 2010. V. 392 P. 232–40.
10. Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice / K. Mizuno, K. Yamamura, K. Yano et al. // *Biomed Mater Res*. 2003. V. 64A. P. 177–81.
11. Norfloxacin-loaded chitosan sponges as wound dressing material / E.B. Denkbas, E. Ozturk, Nю Ozdem et al. // *J Biomater Appl* 2004. V. 18. P. 291–303.
12. Han S.S. Topical formulations of water-soluble chitin as a wound healing assistant evaluation on open wounds using a rabbit ear model / S.S. Han // *Fibers Polym*. 2005. V. 6. P. 219–23.
13. In vitro degradation behavior of freeze-dried carboxymethyl-chitin sponges processed by vacuum-heating and gamma irradiation / K. Muramatsu, S. Masuda, Y. Yoshihara et al. // *Polym Deg Stab*. 2003. V. 81. P. 327–32.
14. Ovington L.G. Wound care products: how to choose / L.G. Ovington // *Adv Skin Wound Care*. 2001. V. 14. P. 259–64.
15. Preparation of chitosan and its study on medicament / Lai, ling-yan, Suyuan-fen et al. // *Journal of Chinese Biochemical Drug*. 1999. V. 20(4). P. 204–205.
16. Single step electrospinning of chitosan/poly(caprolactone) nanofibers using formic acid/acetone solvent mixture / K.T. Shalumon, K.H. Anulekha, C.M. Girish et al. // *Carbohydr polym*. 2010. V. 80. P. 413–9.
17. Water absorbing and antibacterial properties of N-isopropyl acrylamide grafted and collagen/chitosan immobilized polypropylene nonwoven fabric and its application on wound healing enhancement / C.C. Wang, C.H. Su, C.C. Chen // *Biomed Mater Res*. 2008. V. 84A. P. 1006–17.

УДК 616

Использование хитозановой мембраны для лечения ран химической жтиологии

Юлия Александровна Ткаченко

Сумский государственный университет, Украина
40007, Сумы, ул. Р.-Корсакова, 2
E-mail: pogorelov_max@mail.ru

Аннотация. Заживление дефекта кожи любой этиологии проходит несколько стадий, которые завершаются или полным восстановлением утраченного покрова, или формированием рубцовой ткани, которая покрывает место травмы. Стадийность течения регенерации кожи имеет зависимости от вида травмы, сопутствующих повреждений, имеющихся болезней, таких как сахарный диабет, ожирение, иммунодефицитные состояния, в том числе и СПИД. На сегодня в арсенале врачей имеется целый спектр материалов – от ксенокожи до материалов, созданных по технологии тканевой инженерии. Однако отсутствует универсальная повязка, которая удовлетворяет врача и пациента по эффективности и фармако-экономическим показателями [14]. Поэтому разработка новых средств местного лечения повреждений кожи является актуальной медико-биологической проблемой.

Цель работы. Выявить особенности течения процесса регенерации кожи после химического ожога при применении хитозановых мембран

Нами проведен эксперимент на 180 лабораторных крысах самцах трех возрастных групп. Всем животным моделировали химический ожог IIIa степени в межлопаточной области. Животным контрольной серии проводили стандартное лечение химических ожогов с применением стерильных марлевых повязок, которые меняли ежедневно. Экспериментальной серии животных для лечения повреждений кожи использовали гидрогель хитозана, который накладывали на поврежденные участки с заменой пленки 1 раз в день.

В результате применения хитозановых повязок наблюдалось ускоренное очищение поверхности раны от некроза у животных молодого и зрелого возраста и полная эпителизация раны к 21 дню наблюдения. Цитологическое исследование показало снижение количество воспалительных клеток на поверхности раны и рост количества макрофагов и фибробластов. Данные изменения имели выраженный возрастной характер и более выраженный эффект у животных молодого и зрелого возраста.

Ключевые слова: хитозановая мембрана; рана; химическая жтиология.