



ВЕСТНИК

молодого учёного

Научно-практический журнал

№ 4(23) 2018

JOURNAL

of Young Scientist

Scientific journal

ISSN 2305-2988

№ 4 (23) 2018

НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредитель:
Ставропольский
государственный
медицинский
университет

Территория
распространения:
Российская Федерация

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

Журнал включен
в Реферативный журнал
и Базы данных ВИНТИ РАН
и зарегистрирован в НЭБ
(научной электронной библиотеке)
в базе данных РИНЦ (Российского
индекса научного цитирования)
на основании лицензионного
договора № 596-12/2012
от 21 декабря 2012 г.

Е-mail:
smu@stgmu.ru

Ответственный редактор
Максименко Е. В.

Перевод:
Петросян В. С.
Джирова К. П.

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Тираж: 650 экз.

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

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

Главный редактор **ХРИПУНОВА АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АСХАКОВ МАРАТ СОЛТАНОВИЧ
АТАНЕСЯН РОЗА АРТУРОВНА
ГЛАДКИХ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА
ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА
ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ
КОРОЙ ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ
КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
КУРЬЯНИНОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
МАКСИМЕНКО ЕКАТЕРИНА ВАСИЛЬЕВНА
МАЯЦКАЯ НАТАЛЬЯ КОНСТАНТИНОВНА
МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ
МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА
ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
САХАРОВА ВИКТОРИЯ МИХАЙЛОВНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- А. А. АЙРАПЕТЯН, А. А. ДОЛГАЛЕВ
ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО
ВСПЕНЕННОГО КОЛЛАГЕНОВОГО МАТРИКСА
В УСЛОВИЯХ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
НА КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ 3
- А. А. ДОЛГАЛЕВ, У. Р. КУРБАНОВА, Ю. Р. ЕСЕНЕЕВ
БИОСОВМЕСТИМЫЕ СВОЙСТВА ТИТАНОВОГО СПЛАВА,
ПОКРЫТОГО TiO₂ МЕТОДОМ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ И ОЦЕНКА
ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ЗУБНЫХ ИМПЛАНТОВ НА МОДЕЛИ
РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ КУРИНОГО ЭМБРИОНА 8
- А. А. ДОЛГАЛЕВ, У. Р. КУРБАНОВА
ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ФИБРОБЛАСТОВ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ
НА РАЗНЫХ ОБРАЗЦАХ ТИТАНОВЫХ ПОКРЫТИЙ 11
- А. А. ДОЛГАЛЕВ, А. В. ДМИТРИЕНКО
РАЗРАБОТКА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ
ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНА ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ
МЕТОДОМ DLC-ОБРАБОТКИ 14
- А. А. ДОЛГАЛЕВ, В. С. КАДУРИНА
МЕТОД СИМУЛЯЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ
В УСЛОВИЯХ АТРОФИИ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ
НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ 17
- А. А. ДОЛГАЛЕВ, Н. Г. АРАКЕЛЯН
ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ
ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ 19

ПЕДИАТРИЯ

- А. С. КАЛМЫКОВА, А. Э. АБДУЛЛИНА,
Ю. А. ЧИЧОВА, Т. П. ЧЕРНЯВСКАЯ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА
У ДЕТЕЙ г. СТАВРОПОЛЯ 24

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Л. А. АЙРАПЕТЯН
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА
С НЕКОТОРЫМИ ПРИЗНАКАМИ ДИСМОРФОГЕНЕЗА
ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 27

ОБЗОР

- С. С. ЭЛЬГАЙТАРОВА, Л. В. БОРОДИНА, П. В. КОРОЙ
СИНДРОМ БАРТТЕРА – КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 31
- А. В. СИМОНЯН, Н. Е. ВЕРИСОКИНА, Р. А. АТАНЕСЯН, Л. С. АЛАВЕРДЯН,
В. А. КУРЬЯНИНОВА, Е. Б. ЛАВРИНЕНКО, Н. В. ЛОБАЧ
ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА:
ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ, БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ 37

ORIGINAL RESEARCH

REGENERATIVE MEDICINE

- A. A. HAYRAPETYAN, A. A. DOLGALEV
STUDYING THE BIOSAFETY OF THE EXTRACELLULAR REPEATED COLLAGEN
MATRIX UNDER THE CONDITIONS OF ORTHOTOPIC
IMPLANTATION ON LARGE ANIMALS 3
- A. A. DOLGALEV, U. R. KURBANOVA, YU. R. YESENEV
BIOCOMPATIBLE PROPERTIES OF TITANIUM ALLOY
COATED TiO₂ BY THE SOL-GEL METHOD AND EVALUATION
OF THE EMBRYOTOXICITY OF NEW MATERIALS
FOR DENTAL IMPLANTS USING THE MODEL
OF THE DEVELOPING CHICKEN EMBRYON 8
- A. A. DOLGALEV, U. R. KURBANOVA
ESTIMATION OF THE LEVEL OF METABOLISM AND VIABILITY
OF PRIMARY CULTURES OF FIBROBLASTS CULTIVATED
ON DIFFERENT SAMPLES OF TITANIUM COATINGS 11
- A. A. DOLGALEV, A. V. DMITRIENKO
DEVELOPMENT OF NANOSTRUCTURED TITANIUM
SURFACES FOR FABRIC ENGINEERING
BY DLC PROCESSING METHOD 14
- A. A. DOLGALEV, V. S. KADURINA
THE METHOD OF SIMULATION OF RECONSTRUCTIVE
OPERATIONS IN THE CONDITIONS OF ATROPHY
OF THE JEWELS ON THE BASIS OF COMPUTER PLANNING 17
- A. A. DOLGALEV, N. G. ARAKELYAN
TISSUE ENGINEERING IN THE RESTORATION
OF BONE TISSUE DEFECTS 19

PEDIATRICS

- A. S. KALMYKOVA, E. A. ABDULLINA,
T. P. CHERNYAVSKAYA, Y. A. CHICHOVA
PECULIARITIES OF ACUTE PYELONEPHRITIS
IN CHILDREN OF THE STAVROPOL 24

INTERNAL DISEASES

- L. A. AIRAPETIAN
ASSOCIATION OF POLYMORPHISM
OF GENES OF THE FOLATE CYCLE
WITH SOME SIGNS OF DYSMORPHOGENESIS 27

REVIEW

- S. S. ELGAYTAROVA, L. V. BORODINA, P. V. KOROV
CLINICAL ASPECTS OF BARTTER'S SYNDROME 31
- A. V. SIMONYAN, N. E. VERISOKINA, R. A. ATANESYAN,
L. S. ALAVERDYAN, V. A. KURYANINOVA, E. B. LAVRINENKO, N. V. LOBACH
OBESITY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE:
INFLUENCE ON CURRENT PREGNANCY,
GENERA AND HEALTH OF NEWBORN CHILDREN 37

ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ВСПЕНЕННОГО КОЛЛАГЕНОВОГО МАТРИКСА В УСЛОВИЯХ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. А. Айрапетян¹, А. А. Долгалев²

¹ ООО «Зубная фея», Ставрополь

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Разработка эффективных и безопасных методов и материалов для увеличения объема мягких тканей является важным разделом современной экспериментальной имплантологии и пародонтологии. Восстановление мягких тканей давно является сферой фундаментальных и клинических исследований. Широкое внедрение в хирургическую стоматологию материалов для восстановления объема мягких тканей прежде всего вызвано их эстетической востребованностью [2]. В настоящее время предложено множество скаффолдов из различных биологических и синтетических материалов. Важное место среди них занимают коллагеновые материалы [4].

Коллагены — основные гликопротеины соединительных тканей. Они составляют 25 % всех белков организма человека и обеспечивают сопротивление растяжению. На сегодняшний день установлено 27 видов коллагена. Коллаген I и III типа включены в группу фибрилл — образующих коллагенов и входят в состав костной ткани, кожи, связок и сосудов. В коллагене первого типа больше, чем в других типах коллагена, содержится оксипролина, лизина, оксилизина и отрицательно заряженных аминокислот [3].

Инженерно-исследовательским составом компании «Кардиоплант» были разработаны несколько видов экспериментальных образцов коллагеновых скаффолдов, отвечающих техническим и функциональным требованиям, для исследования их свойств.

Внеклеточный коллагеновый матрикс представляет собой внеклеточный каркас и окружает клетки почти во всех тканях. Это ацеллюлярный

лиофилизированный однослойный или многослойный тканевой конструкт на основе подслизистой тонкой кишки свиньи. Биоматериал получен путем химико-биологической обработки тканей ксеногенного происхождения. Состоит из фибриллярных белков (преимущественно коллаген I типа и эластин), которые обеспечивают упругую и прочную пространственную архитектуру. Содержит в своем составе активные биологические молекулы, гликопротеины (фибронектин и ламинин), гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота и хондроитин-сульфат А), протеоглики (декорин и гепаран-сульфат) [1].

Цель работы: оценить функциональное действие 3D-коллагенового матрикса на модели «in vivo» методом ортотопической имплантации.

Материал и методы.

Объектами исследования являлись:

- кровяной сгусток (К 1);
- матрикс коллагеновый «Mucograft» (К 2);
- матрикс коллагеновый «Кардиоплант» (О 3);
- ТМО (LyoPlast) (О 4).

Образцы тканей фиксировали в нейтральном 7 %-м формалине, проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали: гематоксилином — эозином; по методу Вейгерта-Ван Гизона; окраска Сириусом красным. При использовании микроскопа с цифровой фото-насадкой Sony, разрешением 12 мегапикселей с каждого гистологического препарата было получено по пять фотографий. На микрофотографиях с использованием программ ImageView, Image Tool v.2.00 проводили: оценку воспалительной реакции, оценку клеточного состава, оценку коллагеновых и эластических волокон, выявление процентного соотношения типа коллагена.

Схема подготовки экспериментальных образцов:

- 1) кровяной сгусток (К 1);
 - 2) матрикс коллагеновый «Mucograft» (К 2) — коммерческий образец;
 - 3) матрикс коллагеновый «Кардиоплант» (О 3)
- Обработка: 5 сут. 3 % NaOH >1 час 1 %

Айрапетян Анна Артуровна, врач-стоматолог
ООО «Зубная фея»;
тел.: 89251996233; e-mail: stom1910@mail.ru

Долгалев Александр Александрович, доктор
медицинских наук, доцент кафедры стоматологии
общей практики и детской стоматологии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

HCl >10 мин. 7 % NaCl >1 % NaHCO₃ 10 минут >выдержка в 7 NaCl (5 сут);

4) ТМО (Lyoplast) (О 4) – коммерческий образец.

Методы оценки: макроскопический анализ, гистологический анализ.

Опыты производили в соответствии с положением приказа № 775 МЗ СССР от 12.08.77 г. Все манипуляции выполняли под наркозом, путем внутримышечного введения раствора тиопентала натрия в расчете 50 мг/кг массы тела животного. Для премедикации применяли следующую комбинацию препаратов: дроперидол 0,25 % – 0,2 мл/кг + реланиум 0,5 % – 0,2 мл/кг + трамал 1 мл внутримышечно.

Имплантацию материалов проводили по следующей методике. Под общим обезболиванием выполняли оперативное вмешательство, которое состояло в следующем. Через наружные разрезы в поднижнечелюстных областях длиной 6-7 см осуществляли доступ к поверхности правой и левой сторон тела нижней челюсти.

Результаты исследования.

Материал для гистологического исследования (срок имплантации 3 месяца) представлен 8-ю образцами, полученными от двух особей экспериментальных животных (баран № 3 и баран № 6):

- фрагмент кровяного сгустка из области имплантации (РУДН 3 – животное № 3) – К 1;
- фрагмент кровяного сгустка из области имплантации (РУДН 6 – животное № 6) – К 1;
- фрагмент свиного коллагенового матрикса («Mucograft») из области имплантации (РУДН 3 – животное № 3) – К 2;
- фрагмент свиного коллагенового матрикса («Mucograft») из области имплантации (РУДН 6 – животное № 6) – К 2;
- фрагмент телячьего коллагенового матрикса («Кардиоплант») из области имплантации (РУДН 3 – животное № 3) – О 3;
- фрагмент телячьего коллагенового матрикса («Кардиоплант») из области имплантации (РУДН 6 – животное № 6) – О 3;
- фрагмент ТМО («ЛиоПласт») из области имплантации (РУДН 3 – животное № 3) – О 4;
- фрагмент ТМО («ЛиоПласт») из области имплантации (РУДН 6 – животное № 6) – О 4.

При макроскопическом исследовании всех образцов воспалительных процессов во фрагментах ткани не выявлено.

При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса не выявлено. Соединительная ткань в области экспериментов в большей степени представлена оформленной соединительной тканью.

Процессы биоинтеграции во всех фрагментах выражены на всю толщину, процессы биодеградации слабо выражены, соединительная ткань в основном представлена оформленной только в первом и четвертом объектах исследования (кровяной сгусток, ТМО), в остальных объектах –

плотной неоформленной соединительной тканью. Преобладают коллагеновые волокна III типа.

Данные гистологического исследования образцов после 3 месяцев имплантации представлены в таблице 1.

Материал для гистологического исследования (срок имплантации 6 месяцев) представлен 8-ю образцами, полученными от двух особей экспериментальных животных (баран № 4 и баран № 5):

- фрагмент кровяного сгустка из области имплантации (РУДН 1 – животное № 1) – К 1
- фрагмент кровяного сгустка из области имплантации (РУДН 2 – животное № 2) – К 1
- фрагмент свиного коллагенового матрикса («Mucograft») из области имплантации (РУДН 2 – животное № 2) – К 2
- фрагмент свиного коллагенового матрикса («Mucograft») из области имплантации (РУДН 2 – животное № 2) – К 2
- фрагмент телячьего коллагенового матрикса («Кардиоплант») из области имплантации (РУДН 1 – животное № 1) – О 3
- фрагмент телячьего коллагенового матрикса («Кардиоплант») из области имплантации (РУДН 2 – животное № 2) – О 3
- фрагмент ТМО («ЛиоПласт») из области имплантации (РУДН 1 – животное № 1) – О 4
- фрагмент ТМО («ЛиоПласт») из области имплантации (РУДН 2 – животное № 2) – О 4

При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса не выявлено. Соединительная ткань в области экспериментов в большей степени представлена оформленной соединительной тканью.

Соединительная ткань представлена коллагеновыми волокнами, с высоким содержанием ретикулярных клеток и фибробластов, процессы биоинтеграции выраженные, процессы биодеградации слабо выражены, процессы неоангиогенеза в основном слабо выражены. Преобладают коллагеновые волокна I типа.

Данные гистологического исследования образцов после 6 месяцев имплантации представлены в таблице 2.

Заключение.

По результатам исследования биологического действия коллагеновых матриц в условиях ортотопической имплантации *in vivo*, можно сделать вывод, что практически все исследуемые материалы по степени биоинтеграции, биодеградации и васкуляризации показали одинаковые результаты. Преобладание коллагеновых волокон III типа после шести месяцев имплантации свидетельствует о выраженности процессов неоангиогенеза, а преобладание коллагеновых волокон первого типа после шести месяцев имплантации говорит о выраженности процессов минерализации.

Данные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований качества вновь созданного коллагенового матрикса.

Таблица 1
Сравнительная таблица микроскопических результатов после 3-х месяцев имплантации

Признак	Группа образцов						Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6
	К 1 (кровеная стужок)		К 2 («Mucosgraft»)		О 3 («Кардиоплант»)						
	Животное № 3	Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6	Животное № 3	Животное № 6	
Описание соединительной ткани в зоне имплантации	Представлена оформленной соединительной тканью. Между сосудами небольшое количество лимфоцитоподобных клеток соединительной ткани, но преимущественно представлена фиброцитами.	Представлена в большей степени плотной неоформленной соединительной тканью, но имеются и пучки оформленной соединительной ткани (на незначительном удалении от мембраны).	Представлена плотной неоформленной соединительной тканью (в меньшей степени), имеются пучки оформленной соединительной ткани.	Представлена в большей степени плотной неоформленной соединительной тканью, но имеются и пучки оформленной соединительной ткани (на незначительном удалении от мембраны).	Представлена плотной неоформленной соединительной тканью, соединительным объемом оформленной соединительной ткани (на незначительном удалении от мембраны). Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.	Представлена в большей степени оформленной соединительной тканью. Большое количество фиброцитов и фибробластов.
Биоинтеграция	-	Выявляются фрагменты мембраны, с явлением биоинтеграции на всю толщу	Выявляются фрагменты мембраны, с явлением биоинтеграции на всю толщу	Выявляются фрагменты мембраны, с явлением слабой биоинтеграции на всю толщу.	В ткани выявляются фрагменты мембраны, явление биоинтеграции выражено, на всю толщу материала.	В ткани выявляются фрагменты мембраны, явление биоинтеграции практически отсутствуют.	В ткани выявляются фрагменты мембраны, явление биоинтеграции выраженные.	В ткани выявляются фрагменты мембраны с выраженной биоинтеграцией.	В ткани выявляются фрагменты мембраны с выраженной биоинтеграцией.	В ткани выявляются фрагменты мембраны с выраженной биоинтеграцией.	
Биоградация	-	Слабо выражена	Слабо выражена	Процессы биоградации выраженные, с выраженной макрофагальной лейкоцитарной реакцией.	Слабо выражена	Выраженная, с макрофагальной лейкоцитарной реакцией.	Слабо выражена	Слабо выражена	Слабо выражена	Процессы биоградации практически отсутствуют.	
Васкуляризация	Процессы неактивные, в 1 поле зрения выявляются единичные (2-3) сформированные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, имеются крупные кровеносные сосуды в непосредственной близости с мембраной.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, имеются крупные кровеносные сосуды в непосредственной близости с мембраной.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны слабо выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды, а также сформированные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неоангиогенеза вблизи мембраны выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	
Типы коллагена (средние значения, %)	I	7,01	6,98	8,32	21,87	15,38	8,47	12,48	9,66		
	III	19,45	21,31	22,74	32,11	24,69	21,48	39,28	25,69		

Таблица 2.

Сравнительная таблица микроскопических результатов после 6-ти месяцев имплантации

Признак	Группа образцов								
	К 1		К 2		О 3		О 4		
	Животное № 1	Животное № 2	Животное № 1	Животное № 2	Животное № 1	Животное № 2	Животное № 1	Животное № 2	
Описание соединительной ткани в зоне имплантации	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	Соединительная ткань в области эксперимента представлена преимущественно пучками оформленной соединительной ткани.	
Биоинтеграция	-	-	В ткани выявляются фрагменты матрикса, с явлением биоинтеграции на всю толщу.	В ткани выявляются фрагменты матрикса, с явлением биоинтеграции на всю толщу.	Между сосудами имеются недефференцированные лимфоцитоподобные клетки соединительной ткани.	Между сосудами имеются недефференцированные лимфоцитоподобные клетки соединительной ткани.	Между сосудами имеются недефференцированные лимфоцитоподобные клетки соединительной ткани.	Между сосудами имеются недефференцированные лимфоцитоподобные клетки соединительной ткани.	
Биодеградация	-	-	Процессы биодеградации слабо выражены.	Процессы биодеградации слабо выражены.	Процессы биодеградации слабо выражены.	Процессы биодеградации слабо выражены.	Процессы биодеградации слабо выражены.	Процессы биодеградации слабо выражены.	
Васкуляризация	Процессы неангиогенеза слабые, в 1 поле зрения выявляются единичные (1-2) новообразованные и веносные сосуды	Процессы неангиогенеза слабые, в 1 поле зрения выявляются единичные (1-2) новообразованные и веносные сосуды	Процессы неангиогенеза вблизи матрикса средне выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неангиогенеза вблизи матрикса средне выраженные, встречаются групповые новообразованные кровеносные сосуды.	Процессы неангиогенеза слабо выраженные, в 1 поле зрения встречаются единичные новообразованные кровеносные сосуды	Процессы неангиогенеза слабо выраженные, в 1 поле зрения встречаются единичные новообразованные кровеносные сосуды	Процессы неангиогенеза слабо выраженные, в 1 поле зрения встречаются единичные новообразованные кровеносные сосуды	Процессы неангиогенеза слабо выраженные, в 1 поле зрения встречаются единичные новообразованные кровеносные сосуды	
Типы коллагена (средние значения, %)	I	47,85	56,53	53,45	60,4	44,63	60,99	56,54	94,31
	III	23,17	34,53	35,12	32,08	32,57	25,21	36,13	28,00

Список литературы

1. Долгалев, А. А. Роль КЛКТ при планировании лечения потери зубов / А. А. Долгалев, Н. К. Нечаева и др. // Dental magazine. – 2017. – №1 (157). – С. 28-32.
2. Долгалев, А. А. Возможности 3D-технологий при планировании имплантологическо-

го лечения / А. А. Долгалев, А. Ю. Ремов, Е. М. Бойко // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2013. – №1. – С.23-27.

3. Иванов, С. Ю. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие. – М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2016. – 149 с.

**ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ
ВНЕКЛЕТОЧНОГО ВСПЕНЕННОГО
КОЛЛАГЕНОВОГО МАТРИКСА В УСЛОВИЯХ
ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
НА КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ**

А. А. АЙРАПЕТЯН, А. А. ДОЛГАЛЕВ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

ООО «Зубная фея», Ставрополь

Цель исследования: оценить функциональное действие 3D-коллагенового матрикса на модели «in vivo» методом ортотопической имплантации.

Объекты исследования: кровяной сгусток (К 1); матрикс коллагеновый «Mucograft» (К 2); матрикс коллагеновый «Кардиоплант» (О 3); ТМО (LyoPlast) (О 4).

Методы оценки: макроскопический анализ, гистологический анализ.

По результатам исследования биологического действия коллагеновых матриксов в условиях ортотопической имплантации in vivo, можно сделать вывод, что все исследуемые материалы по степени биоинтеграции, биодеградации и васкуляризации показали практически одинаковые результаты. Полученные данные являются основанием для проведения дальнейших исследований качеств вновь созданного коллагенового матрикса.

Ключевые слова: коллагеновый матрикс, скаффолды, коллаген, эластин.

**STUDYING THE BIOSAFETABILITY
OF THE EXTRACELLULAR REPEATED
COLLAGEN MATRIX UNDER THE CONDITIONS
OF ORTHOTOPIC IMPLANTATION
ON LARGE ANIMALS**

A. A. HAYRAPETYAN, A. A. DOLGALEV

«Zubnaya feya» LLC, Stavropol
Stavropol State Medical University,
Stavropol

The purpose of the experiment: to evaluate the functional effect of the 3D collagen matrix on the in vivo model using the orthotopic implantation method.

Objects of study: blood clot (K 1); collagen matrix «Mucograft» (K 2); collagen matrix «Cardioplant» (O 3); TMO (LyoPlast) (O 4).

Evaluation methods: macroscopic analysis, histological analysis.

According to the results of the study of the biological effects of collagen matrices in orthotopic implantation in vivo, it can be concluded that almost all the materials studied by the degree of biointegration, biodegradation and vascularization showed almost identical results. These results provide the basis for further research on the qualities of the newly created collagen matrix.

Key words: collagen matrix, scaffolds, collagen, elastin.

БИОСОВМЕСТИМЫЕ СВОЙСТВА ТИТАНОВОГО СПЛАВА, ПОКРЫТОГО TiO₂ МЕТОДОМ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ И ОЦЕНКА ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЗУБНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА МОДЕЛИ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ КУРИНОГО ЭМБРИОНА

А. А. Долгалева, У. Р. Курбанова, Ю. Р. Есенева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Качество имплантационного материала и свойство его поверхности, как две стороны одной медали, – вещи неразделяемые. Анализ свойств существующих имплантационных материалов показывает, что ни один из них не может обладать свойствами и полностью соответствующими функциями натуральной кости. Именно свойства поверхности на сегодняшний день, с точки зрения производителей имплантатов, являются «ключом», в прямом и переносном смысле, к успешной остеоинтеграции. Больным с фоновыми хроническими общесоматическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, остеопороз, последствия лучевой терапии, часто требуется определенный подход к имплантации искусственных конструкций. В этих ситуациях технические характеристики имплантатов становятся решающими факторами для успеха лечения [4]. Поэтому одним из перспективных направлений современной имплантологии является разработка оптимальной поверхности имплантата. Покрытия диоксида титана могут быть получены различными методами, такими как осаждение из аэрозолей, магнетронное осаждение,

нанесение на вращающуюся подложку и золь-гель метод. Золь-гель обладает многими преимуществами перед перечисленными методами, такими как экономичность, технологическая простота, возможность получения покрытий на изделиях практически любой формы, возможность варьирования состава покрытий в широких пределах, получения композитных покрытий на основе диоксида титана. При этом может быть достигнуто высокое качество пленок, сопоставимое с вакуумными методами осаждения из газовой фазы [1]. Возможность внедрения в клиническую практику имплантатов с наноструктурированной поверхностью позволит проводить имплантацию в неблагоприятных клинических условиях [3].

Для эффективного использования различных видов имплантационных материалов необходимо иметь четкое представление о механизмах их воздействия на различные ткани организма. Эффективным методом исследования такого типа проблем является эксперимент на живых объектах. В нашей работе проводилось исследование биосовместимости сплавов титана, покрытых TiO₂ золь-гель методом, на куриных эмбрионах.

Цель исследования: определение биосовместимых свойств титанового сплава, покрытого TiO₂ методом золь-гель.

Материал и методы.

В данной работе покрытия TiO₂ были получены методом вытягивания из раствора, являющегося одной из разновидностей золь-гель метода. Преимуществами данного метода являются простота и возможность контролирования толщины пленки путем варьирования скорости вытягивания подложки из раствора, количества циклов вытягивания и концентрации пленкообразующего вещества в растворе.

Предложенная конструкция позволяет достичь равномерности вытягивания подложки и

Долгалева Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Курбанова Умукусум Рафиковна, студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89280111726; e-mail: kurbanova_umukusum@mail.ru

Есенева Юсуф Русланович, студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89283823303; e-mail: eseneev.iusuf@gmail.ru

варьировать скорость вытягивания в достаточно широких пределах.

В рамках работы были получены покрытия TiO₂ путем ручного вытягивания подложки из раствора с относительно высокой скоростью 30 мм/мин и путем автоматизированного вытягивания из раствора с низкими скоростями вытягивания (от 1 до 10 мм/мин). Подробно весь процесс описал Долгалев А. А. и соавт. [2]

Для исследования биотоксичности на куриных эмбрионах исследовались шесть вариантов образцов материалов для зубных имплантов:

1. VT6;
2. VT01;
3. VT6-TiO₂;
4. VT6-DLC;
5. VT6+Ti (200w);
6. VT6+Ti (300w).

Исследование проводилось согласно методике Ercan Durmus et al. (2004) в некоторой ее модификации. Для исследования предварительно обеззараженные в сухожаре FD 115 (Binder, Германия) образцы в асептических условиях были помещены в стерильные пробирки (эппендорфы), содержащие 0,5 мл стерильного физиологического раствора с добавлением пенициллина (125 МЕ/мл), стрептомицина (125 мкг/мл) и гентамицина (10 мкг/мл). Образцы подвергались воздействию растворов в течение 172 часов при 37°C в шейкер-инкубаторе ES-20/60 (Biosan, Латвия).

Затем проводилась оценка эмбриотоксичности полученных растворов. Использовались оплодотворенные куриные яйца беспородных кур, закупленные в местном птицеводческом хозяйстве.

Яйца взвешивались и делились на 7 групп, каждая из которых содержала 10 яиц (табл. 1).

Таблица 1.

Описание экспериментальных групп

Группа (n=10)	Описание
1	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT6
2	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT01
3	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT6-TiO ₂
4	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT6-DLC
5	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT6+Ti (200w)
6	инъекция раствора, полученного при выдерживании VT6+Ti (300w)
7 (контрольная группа)	инъекция физраствора (0,9 % натрия хлорид) с антибиотиками

Введение исследуемых растворов осуществляли непосредственно перед закладкой яиц в инкубатор в стерильном боксе, в ламинарно-поточном шкафу LVC-6A (ESCO) с соблюдением правил асептики.

Инъекции растворов проводили в воздушный мешок яйца после предварительной обработки скорлупы раствором спирт-йода. Отверстие для инъекции просверливалось с помощью мини-дрели и набора сверл диаметром 0,6 мм, предварительно дезинфицированных. Введение растворов в количестве 40 мкл осуществляли с помощью инсулинового шприца.

После инъекции отверстия запечатывались расплавленным парафином. Затем яйца помещались в инкубатор ИЛБ-0,5 (Россия). Поддерживались стандартные условия инкубирования (65 % относительной влажности, 38,0°C). Развитие эмбрионов контролировалось при помощи овоскопа ПКЯ-10 (Ветзоотехника).

Инкубируемые яйца вскрывались на 12-й и 38-день инкубации. С помощью лабораторных весов ВЛТЭ-150 (Госметр) определялась масса яиц и эмбрионов. Рассчитывалась относительная масса эмбрионов.

Эмбриональные стадии развития определяли по шкале Гамбургера-Гамильтона (Hamburger V, Hamilton H.L., 1951). Учитывали число мертвых, живых эмбрионов, эмбрионов с задержкой развития.

Все полученные результаты подвергались статистической обработке (критерий Стьюдента). Вычисления производили с использованием программы Biostat (version 4.03).

Результаты исследования.

Полученные результаты влияния сплавов титана на куриные эмбрионы и их статистический анализ приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Проявление основных характеристик эмбриотоксичности в исследуемых группах

Группа (n=10)	Количество неоплодотворенных яиц	Количество мертвых эмбрионов	Средняя масса яиц, г	Абсолютная масса эмбрионов на 12-е сутки инкубации, г	Относительная масса эмбрионов на 12-е сутки инкубации, %
1	1	2	53,88±1,31	3,89±0,17	7,20±1,08
2	1	2	56,98±1,48	3,98±0,57	6,91±1,43
3	1	1	52,76±1,39	3,66±0,46	7,01±0,87
4	1	1	53,28±1,33	3,75±0,38	7,15±1,11
5	–	–	54,31±1,36	3,76±0,34	6,98±0,96
6	–	1	55,86±1,39	3,88±0,36	6,93±0,99
7	1	–	53,97±1,34	3,94±0,18	7,28±0,87

Средние значения абсолютной и относительной масс эмбрионов на 12-е сутки инкубации не претерпели статистически значимых отличий между экспериментальными группами. На 18-е сутки инкубации названные параметры также не имели достоверных отличий.

Извлеченные на 18-е сутки эмбрионы во всех экспериментальных группах соответствовали этапу развития НН-44 по шкале Hamburger–Hamilton. Однако следует отметить, что в группе № 2 отмечался случай задержки роста эмбриона (рис. 1).

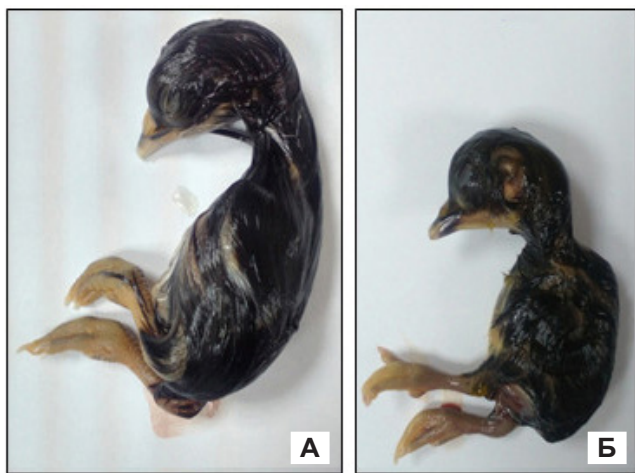


Рис. 1. Куриный эмбрион на 18-е сутки развития А – нормальное развитие (группа № 7); Б – задержка развития (группа № 2)

Группы № 1 и № 2 характеризовались некоторой тенденцией к увеличению смертности эмбрионов (табл. 3). Причем, в отличие от других групп, в названных группах встречались замершие эмбрионы, соответствующие уровню развития НН 32-37 в соответствии со шкалой Hamburger–Hamilton (рис. 2).

Список литературы

1. Долгалев, А. А., Зеленский, В. А., Базиков, И. А. Перспективы развития заместительного восстановления органо-тканевых дефектов челюстно-лицевой области / Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III – го тысячелетия: сборник статей международной научно-практической конференции / В.И. Кошель. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С. 116.
2. Кузнецова, Д. С. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии / Д. С. Кузнецова, П. С. Тимашев, В. Н. Баграташвили, Е. В. Загайнова // СТМ. – 2014. – Т. 6, №4. – С.201-212.
3. Chen, G. Scaffold design for tissue engineering / G. Chen, T. Ushida, T. Tateish // MacromolBiosci. – 2002. – 2. – P. 67-77.
4. Gloria, A. Three-dimensional poly (ϵ -caprolactone) bioactive scaffolds with controlled

Таблица 3.
Характеристика смертности эмбрионов в соответствии со сроком инкубации

Группа (n=10)	Количество мертвых эмбрионов	Этапы развития по шкале Hamburger–Hamilton							
		НН 1-6	НН 7-13	НН 14-19	НН 20-25	НН 26-31	НН 32-37	НН 38-43	НН 44-46
1	2	1	–	–	–	–	1	–	–
2	2	1	–	–	–	–	1	–	–
3	1	1	–	–	–	–	–	–	–
4	1	1	–	–	–	–	–	–	–
5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	1	1	–	–	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–	–	–



Рис. 2. Случаи замерших куриных эмбрионов в группах № 1 (А) и № 2 (Б) на этапах развития НН 32-37.

Закключение.

Результаты исследования эмбриотоксичности материалов для зубных имплантов из сплавов титана, покрытых TiO₂ золь-гель методом, свидетельствуют о некоторой тенденции к увеличению смертности куриных эмбрионов под влиянием образцов ВТ6, ВТ01. Под влиянием образцов ВТ01 зарегистрированы также единичные случаи задержки развития.

structural and surface properties / A. Gloria, F. Causa, T. Russo, E. Battista, R. Della Moglie, S. Zeppetelli, R. De Santis, P.A. Netti, L. Ambrosio // Biomacromolecules. – 2012. – 13(11). – P. 3510-3521.

5. Xiao, L. Poly (Lactic Acid) – Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications / L. Xiao, B. Wang, G. Yang, M. Gauthier // Biomedical Science, Engineering and Technology. InTech. – 2012. – P. 247 – 248.
6. Stella, J. A. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues / J. A. Stella, A. D’Amore, W. R. Wagner, M. S. Sacks [Электронный ресурс] // ActaBiomater. – 2010. – 6(7). – P. 2365-2381. Доступен по: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.001> Дата обращения: 25.11.2018

**БИОСОВМЕСТИМЫЕ СВОЙСТВА
ТИТАНОВОГО СПЛАВА, ПОКРЫТОГО
TiO₂ МЕТОДОМ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ И ОЦЕНКА
ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ЗУБНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА МОДЕЛИ
РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ КУРИНОГО ЭМБРИОНА**

А. А. ДОЛГАЛЕВ, У. Р. КУРБАНОВА,
Ю. Р. ЕСЕНЕЕВ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

В работе проводили исследование биосовместимости сплавов титана, покрытых TiO₂ золь-гель методом, на куриных эмбрионах. Исследовались шесть вариантов образцов материалов для зубных имплантов: 1. VT6; 2. VT01; 3. VT6-TiO₂; 4. VT6-DLC; 5. VT6+Ti (200w); 6. VT6+Ti (300w). Образцы подвергались воздействию растворов в течение 172 часов при 37°C в шейкер-инкубаторе ES-20/60 (Biosan, Латвия). Затем проводилась оценка эмбриотоксичности полученных растворов. Инъекции растворов проводили в воздушный мешок яйца. Согласно полученным данным выявлена некоторая тенденция к увеличению смертности эмбрионов под влиянием образцов VT6, VT01. Под влиянием образцов VT01 зарегистрированы также единичные случаи задержки развития.

Ключевые слова: эмбриотоксичность, сплав титана, зубные имплантаты, биосовместимость

**BIOCOMPATIBLE PROPERTIES OF TITANIUM
ALLOY COATED TiO₂ BY THE SOL-GEL METHOD
AND EVALUATION OF THE EMBRYOTOXICITY
OF NEW MATERIALS FOR DENTAL IMPLANTS
USING THE MODEL OF THE DEVELOPING
CHICKEN EMBRYON**

A. A. DOLGALEV, U. R. KURBANOVA,
YU. R. YESENEEV

Stavropol State Medical University,
Stavropol

A study was conducted of the biocompatibility of titanium alloys coated with a TiO₂ sol – gel method in chicken embryos. We investigated six variants of samples of materials for dental implants: 1. VT6; 2. VT01; 3. VT6-TiO₂; 4. VT6-DLC; 5. VT6 + Ti (200w); 6. VT6 + Ti (300w). Samples were exposed to solutions for 172 hours at 37 ° C in an ES-20/60 shaker incubator (Biosan, Latvia). Then, the embryotoxicity of the obtained solutions was evaluated. Injections of the solutions were carried out in an air sac of the egg. According to the data obtained, a certain tendency towards an increase in embryo mortality under the influence of samples VT6, VT01 was revealed. Under the influence of VT01 samples, isolated cases of developmental delays were also recorded.

Key words: embryotoxicity, titanium alloy, dental implants, biocompatibility

УДК 57.085.23+ 616-77

**ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ФИБРОБЛАСТОВ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ
НА РАЗНЫХ ОБРАЗЦАХ ТИТАНОВЫХ ПОКРЫТИЙ**

А. А. Долгалева, У. Р. Курбанова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Живые ткани непосредственно контактируют с поверхностью имплантата и этим, в наибольшей степени, определяется течение послеоперационного и ре-

абилитационного периодов. Операция имплантации связана с неизбежной травмой и образованием имплантационной раны. Присутствие в ране имплантационного материала воздействует на процесс заживления раны в соответствии с его физико-химическими и механическими свойствами.

В последнее десятилетие восстановление органов и тканей человеческого организма методом имплантации искусственных конструкций (имплантатов) заняло прочное место в таких направлениях медицины как травматология, онкология, нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, хирургическая стоматология [2].

В процессе использования дентальные имплантаты подвергаются сложному интенсив-

Долгалева Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Курбанова Умукусум Рафиковна, студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89280111726; e-mail: kurbanova_umukusum@mail.ru

ному воздействию со стороны окружающих тканей. Чтобы имплантат при этом выполнял заданные функции, его материал должен обладать определенными свойствами: биологическими, физико-химическими и механическими [1].

Больным с фоновыми хроническими общесоматическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, остеопороз, последствия лучевой терапии, часто требуется определенный подход к имплантации искусственных конструкций. В этих ситуациях технические характеристики имплантатов становятся решающими факторами для успеха лечения [3].

Эксперимент на живых объектах является наиболее эффективным методом исследования воздействия различных видов имплантационных материалов на ткани организма.

Цель исследования: оценить уровень метаболизма и жизнеспособность первичных культур фибробластов, культивированных на разных образцах титановых покрытий.

Материал и методы.

Первичные культуры фибробластов, полученные из 9-дневных куриных эмбрионов, культивировали в стандартных условиях в CO₂ инкубаторе Multitron Cell (INFORS HT) при температуре 37°C в среде DMEM с 5 % эмбриональной телячьей сывороткой в пластиковых культуральных флаконах 25 см². На третьем пассаже клетки высевались в 24-луночные планшеты по 3*10⁴ клеток на лунку. По достижению 70-80 % конфлюэнтности монослоя в лунки помещали образцы исследуемых материалов.

Оценку жизнеспособности и уровня АТФ проводили через 24 ч и 48 ч культивирования в присутствии исследуемого образца. Проводился люминесцентный анализ АТФ с использованием ATPlite 1 step (PerkinElmer) при помощи Cytation 1 (BioTek). Подсчет клеток и уровня их жизнеспособности проводился при помощи автоматического счетчика клеток Louna.

Результаты исследования.

По истечении 48 ч наибольшим уровнем АТФ обладали клетки, культивированные в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, наименьшим – в присутствии ВТ-1 МИП 3 (t=4,3; p<0,05). При этом уровень АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, достоверно не отличался от уровня АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала ВТ-01 (t=0,07; p>0,05). Наибольшая положительная динамика уровня АТФ за вторые сутки показаны у клеток, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6

магнетрон W 200 (+246,6 %), наименьшая – в присутствии ВТ-6 гидрозоль титана (+17,6 %). Единственный образец, в присутствии которого у клеток показана отрицательная динамика уровня АТФ за вторые сутки – ВТ-1-0 МИП 3 (-18,3 %) (рис. 1).

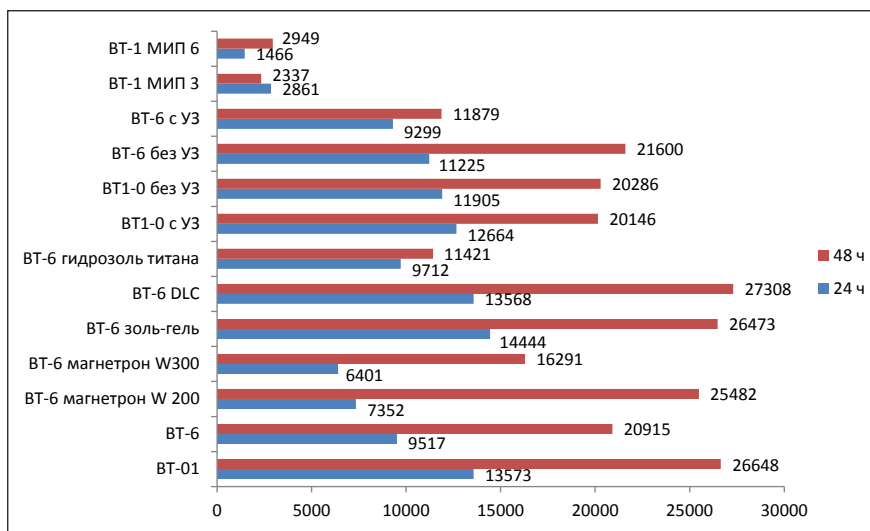


Рисунок 1. Динамика уровня АТФ в культивируемых клетках в течение 48 ч после внесения образцов исследуемых материалов (в относительных единицах люминесценции).

При анализе жизнеспособности клеток наибольший ее уровень также показан у клеток, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, наименьшие – в присутствии ВТ-1 МИП 3 (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты анализа жизнеспособности культивируемых клеток через 24 ч и 48 ч после внесения образцов исследуемых материалов

	через 24 ч	через 48 ч
ВТ-1-0	83 %	82 %
ВТ-6	65 %	62 %
ВТ-6 магнетрон W 200	51 %	60 %
ВТ-6 магнетрон W300	54 %	63 %
ВТ-6 золь-гель	74 %	77 %
ВТ-6 DLC	83 %	85 %
ВТ-6 гидрозоль титана	67 %	68 %
ВТ1-0 с УЗ	72 %	74 %
ВТ1-0 без УЗ	68 %	62 %
ВТ-6 без УЗ	65 %	67 %
ВТ-6 с УЗ	54 %	50 %
ВТ-1 МИП 3	43 %	35 %
ВТ-1 МИП 6	48 %	42 %

Заключение.

Таким образом, наибольшим уровнем метаболизма и жизнеспособности обладают клетки, культивированные в присутствии образца материала ВТ-6 DLC; наименьшим – клетки, культивированные в присутствии образца материала ВТ-1 МИП 3.

Список литературы

1. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие / А. С. Иванов. – 2 е изд., стер. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 63 с.
2. Dolgalev, A. A. Investigation of the titanium nanostructured coatings for intraosteal implants deposited by the magnetron sputtering method / A. A. Dolgalev, V. A. Gevorgian, V. A. Tarala, D. V. Bobrishev, E. A. Konovalov, V. I. Zelensky, M. A. Amkhadova, V. A. Dmitrienko // MATEC Web Conf. XIV International Scientific-Technical Conference «Dynamic of

Technical Systems» (DTS-2018). – 2018. – 07 November – Volume 226. – P. 6.

3. Surmeneva, M. A. Phase and elemental composition of silicon-containing hydroxyapatite-based coatings fabricated by RF-magnetron sputtering for medical implants / M. A. Surmeneva, R. A. Surmenev, M. V. Chaikina, A. A. Kachaev, V. F. Pichugin, M. Eppe [Электронный ресурс] Inorg. Mater. Appl. Res. – 2013. – 4. – P. 227. Доступно по: <https://doi.org/10.1134/S2075113313030131> Дата обращения: 26.11.2018

ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ФИБРОБЛАСТОВ, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ НА РАЗНЫХ ОБРАЗЦАХ ТИТАНОВЫХ ПОКРЫТИЙ

А. А. ДОЛГАЛЕВ, У. Р. КУРБАНОВА

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

ESTIMATION OF THE LEVEL OF METABOLISM AND VIABILITY OF PRIMARY CULTURES OF FIBROBLASTS CULTIVATED ON DIFFERENT SAMPLES OF TITANIUM COATINGS

A. DOLGALEV, U. R. KURBANOVA

Stavropol State Medical University, Stavropol

Цель исследования: оценить уровень метаболизма и жизнеспособность первичных культур фибробластов, культивированных на разных образцах титановых покрытий. По истечении 48 ч наибольшим уровнем АТФ обладали клетки, культивированные в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, наименьшим – в присутствии ВТ-1 МИП 3 ($t = 4,3$; $p < 0,05$). При этом уровень АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, достоверно не отличался от уровня АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала ВТ-01 ($t = 0,07$; $p > 0,5$). Наибольшая положительная динамика уровня АТФ за вторые сутки показаны у клеток, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6 магнетрон W 200 (+246,6 %), наименьшая – в присутствии ВТ-6 гидрозоль титана (+17,60 %). Единственный образец, в присутствии которого у клеток показана отрицательная динамика уровня АТФ за вторые сутки – ВТ-1-0 МИП 3 (-18,32 %). При анализе жизнеспособности клеток наибольший ее уровень также показан у клеток, культивированных в присутствии образца материала ВТ-6 DLC, наименьшие – в присутствии ВТ-1 МИП 3.

Ключевые слова: имплантат, фибробласты, метаболизм, жизнеспособность, титановые покрытия.

Objective: to assess the level of metabolism and viability of primary cultures of fibroblasts cultured on different samples of titanium coatings. After 48 hours, cells cultivated in the presence of a sample of material ВТ-6 DLC had the highest ATP level, and the lowest – in the presence of ВТ-1 МIP 3 ($t = 4.3$; $p < 0.05$). The level of ATP in cells cultured in the presence of a sample of material ВТ-6 DLC did not significantly differ from the level of ATP in cells cultured in the presence of a sample of material ВТ-01 ($t = 0.07$; $p > 0.5$). The highest positive changes in ATP level over the second day are shown in cells cultured in the presence of a sample of material ВТ-6 W 200 magnetron (+ 246.6 %), the smallest in the presence of ВТ-6 titanium hydrosol (+ 17.60 %). The only sample in the presence of which the cells showed negative ATP level dynamics for the second day – ВТ-1-0 МIP 3 (-18.32 %). When analyzing cell viability, its highest level is also shown in cells cultured in the presence of a sample of material ВТ-6 DLC, the lowest – in the presence of ВТ-1 МIP 3.

Key words: implant, fibroblasts, metabolism, viability, titanium coatings.

РАЗРАБОТКА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНА ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ МЕТОДОМ DLC-ОБРАБОТКИ

А. А. Долгалев, А. В. Дмитриенко

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

На сегодняшний день идет развитие аддитивных технологий, то есть изготовление имплантатов персонализированной формы, замещающих крупные дефекты скелета человека. В современной литературе существует много информации о модификации поверхности имплантата, которые помогают достичь с ним и костью улучшенного контакта, но очень мало данных о том, как реагирует на поверхность металлических имплантатов мягкие ткани [1]. Хорошо изучены свойства поверхности стандартных имплантатов. Поверхности имплантата должна иметь шероховатость. Пористость активизирует прорастание костной ткани вовнутрь имплантата, что помогает быстрому его вживлению. Мягкие ткани, наоборот, лучше взаимодействуют с гладкой поверхностью. Для того чтобы поверхность имплантата, контактирующая с мягкой тканью, была гладкая, она покрывается алмазоподобным покрытием – DLC. Инновационная поверхность имплантатов с DLC напылением имеет ряд преимуществ: закрывает шероховатости на поверхности металла, увеличивает абразивную износостойкость материала, обладает хорошей биосовместимостью, увеличивает твердость материала, увеличивает срок службы материала, имеет низкую стоимость производства [2].

Цель исследования – разработка наноструктурированной поверхности для покрытия сегментов имплантатов, контактирующими с мягкими тканями.

Материал и методы.

В основе технологии получения наноструктурированной поверхности лежит метод плазмохи-

мического осаждения покрытия DLC на поверхность изделий. Нами изучены элементный состав и морфология изделий из материалов BT1-0, BT6 с покрытием DLC. Анализ проводили с использованием растрового электронного микроскопа (РЭМ), принцип работы которого основан на взаимодействии электронного пучка с исследуемым объектом.

На рисунках 1-4 представлены микрофотографии РЭМ образцов изделий из материала BT1-0 и BT6 с модифицирующими покрытиями DLC. Покрытия DLC, нанесенные в присутствии аргона и без аргона однородны и равномерно покрывают все изделие, полностью повторяя рельеф поверхности. Однако было обнаружено, что покрытия, полученные без добавления аргона, имеют меньшую адгезию к поверхности.

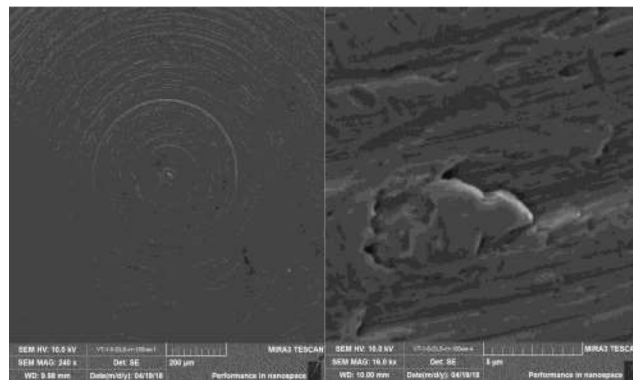


Рис. 1. Микрофотографии РЭМ образцов изделий из материала BT1-0 с покрытием DLC (напыление в присутствии Ar)

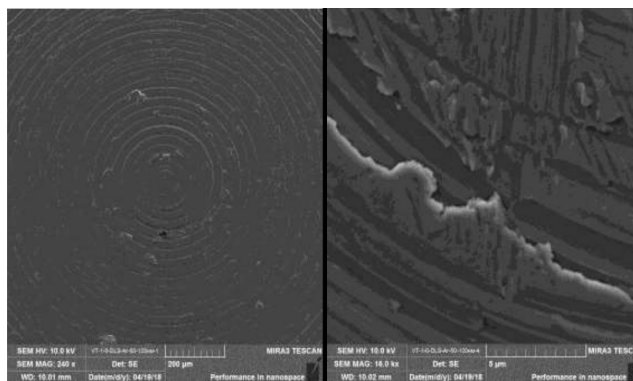


Рис. 2. Микрофотографии РЭМ образцов изделий из материала BT1-0 с покрытием DLC

Долгалев Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Дмитриенко Анастасия Владимировна, студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89614668152; e-mail: dmitrienkoanastasia@mail.ru

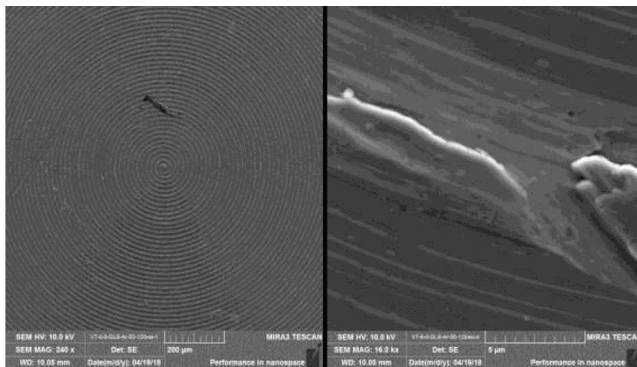


Рис. 3. Микрофотографии РЭМ образцов изделий из материала BT6 с покрытием DLC (напыление в присутствии Ar)

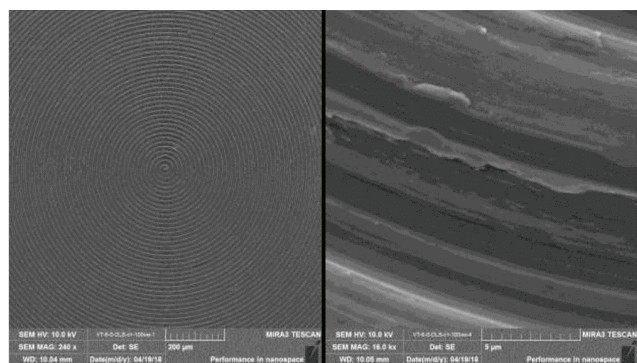


Рис. 4. Микрофотографии РЭМ образцов изделий из материала BT6 с покрытием DLC

Анализ элементного состава образцов на основе изделий из материала BT1-0 показал, что поверхность изделий включает следующие элементы:

- Al – 0,22-0,45 ат. %
- Si – 0,05-0,33 ат. %
- C – 45-47 ат. %
- Ti – 52-54 ат. %

Элементный состав образцов варьировался незначительно.

Анализ элементного состава образцов на основе изделий из материала BT6 показал, что поверхность изделий включает следующие элементы:

- Al – 4,75-4,98 ат. %
- Si – 0,05 ат. %
- C – 48-49 ат. %
- Ti – 43-45 ат. %
- Fe – 0,08 ат. %
- V – 1,8-1,85 ат. %

Элементный состав образцов варьировался незначительно.

Проведена предварительная оценка эмбриотоксичности новых материалов для имплантов на модели развивающегося куриного эмбриона.

Исследование проводилось согласно методике Ercan Durmus et al. (2004) в некоторой ее модификации [3]. Для исследования взяты предварительно обеззараженные в сухожаре FD 115 (Binder, Германия) образцы в асептических условиях, которые были помещены в стерильные пробирки (эппендорфы), содержащие 0,5 мл

стерильного физиологического раствора с добавлением пенициллина (125 МЕ/мл), стрептомицина (125 мкг/мл) и гентамицина (10 мкг/мл). Образцы подвергались воздействию растворов в течение 172 часов при 37°C в шейкер-инкубаторе ES-20/60 (Biosan, Латвия).

Затем проводилась оценка эмбриотоксичности полученных растворов. Использовались оплодотворенные куриные яйца беспородных кур, закупленные в местном птицеводческом хозяйстве. Яйца взвешивались и делились на 4 группы, каждая из которых содержала 10 яиц (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика экспериментальных групп

Группа (n=10)	Описание
1	инъекция раствора полученного при выдерживании BT6
2	инъекция раствора полученного при выдерживании BT1-0
3	инъекция раствора полученного при выдерживании BT6-DLC
4	(контрольная группа) инъекция физраствора (0,9 % натрия хлорид) с антибиотиками

Введение исследуемых растворов осуществляли непосредственно перед закладкой яиц в инкубатор в стерильном боксе, в ламинарно-поточном шкафу LVC-6A (ESCO) с соблюдением правил асептики.

Инъекции растворов проводили в воздушный мешок яйца после предварительной обработки скорлупы раствором спирт-йода. Отверстие для инъекции просверливалось с помощью мини-дрели и набора сверл диаметром 0,6 мм предварительно дезинфицированных. Введение растворов в количестве 40 мкл осуществляли с помощью инсулинового шприца.

После инъекции отверстия запечатывались расплавленным парафином. Затем яйца помещались в инкубатор ИЛБ-0,5 (Россия). Поддерживались стандартные условия инкубирования (65 % относительной влажности, 38,0°C). Развитие эмбрионов контролировалось при помощи овоскопа ПКЯ-10 (Ветзоотехника)

Результаты и обсуждение.

Средние значения абсолютной и относительной масс эмбрионов на 12-е сутки инкубации не претерпели статистически значимых отличий между экспериментальными группами. На 18-е сутки инкубации названные параметры также не имели достоверных отличий.

Извлеченные на 18-е сутки эмбрионы во всех экспериментальных группах со-ответствовали этапу развития HH-44 по шкале Hamburger-Hamilton [4]. Однако следует отметить, что в группе № 2 отмечался случай задержки роста эмбриона.

Первичные культуры фибробластов, полученные из 9-дневных куриных эмбрионов, культивировали в стандартных условиях в CO₂ инкубаторе

Multitron Cell (INFORS HT) при температуре 37°C⁰ в среде DMEM с 5 % эмбриональной телячьей сывороткой в пластиковых культуральных флаконах 25 см². На третьем пассаже клетки высевались в 24-луночные планшеты по 3*10⁴ клеток на лунку. По достижению 70-80 % конфлюэнтности монослоя в лунки помещали образцы исследуемых материалов.

Оценку жизнеспособности и уровня АТФ проводили через 24 ч и 48 ч культивирования в присутствии исследуемого образца. Проводился люминесцентный анализ АТФ с использованием ATPlite 1 step (PerkinElmer) при помощи Cytation 1 (BioTek). Подсчет клеток и уровня их жизнеспособности проводился при помощи автоматического счетчика клеток Louna.

По истечении 48 ч наибольшим уровнем АТФ обладали клетки, культивированные в присутствии образца материала BT6 DLC. При этом уровень АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала BT6 DLC, достоверно не отличался от уровня АТФ в клетках, культивированных в присутствии образца материала BT1-0.

При анализе жизнеспособности клеток наибольший ее уровень также показан у клеток,

культивированных в присутствии образца материала BT6 DLC (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты анализа жизнеспособности культивируемых клеток через 24 ч и 48 ч после внесения образцов исследуемых материалов.

Материал	Жизнеспособность клеток через 24 ч	Жизнеспособность клеток через 48 ч
BT1-0	83 %	82 %
BT6	65 %	62 %
BT6 DLC	83 %	85 %

Заключение.

На сегодняшний день большое значение имеет имплантаты со сложными видами поверхностей, так как они контактируют с костью и мягкими тканями. Поэтому разработка наноструктурированных поверхностей является очень важной проблемой современной медицины. Проведенные исследования показали хороший результат при использовании покрытия DLC. Клетки, культивированные в присутствии образца материала BT6 DLC, обладают наибольшим уровнем метаболизма и жизнеспособности.

Список литературы

1. Долгалев, А. А. Создание и изучение наноструктурированных поверхностей внутрикостных имплантатов / А. А. Долгалев, В. И. Зеленский, А. В. Дмитриенко // Материалы Всероссийской научной конференции «Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей» под ред. Р.В. Деева. Издательство: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2018. – С. 48-50.
2. Долгалев, А. А. Наноструктурированное покрытие поверхностей внутрикостных дентальных имплантатов / сборник: Современные методы диагностики, лечения, и

- профилактики стоматологических заболеваний к 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края» / А. А. Долгалев, В. И. Зеленский, Ф. Ф. Мухорамов. – 2018. – С. 269-271.
3. Durmus, E. Use of the fertilized hen's egg in the evaluation of embryotoxicity of dental alloys / E. Durmus, Ö. Inan, I. Çelik, E. Sur, Y. Özkan, A. Acar, M. F. Aydin // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2004. – 72B(2). – P. 322–327. doi:10.1002/jbm.b.30154
4. Hamburger, V. A series of normal stages in the development of the chick embryo / V. Hamburger, H. L. Hamilton // J. Morphol. – 1951, 88. – P. 49–92.

РАЗРАБОТКА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНА ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ МЕТОДОМ DLC-ОБРАБОТКИ

А. А. ДОЛГАЛЕВ, А. В. ДМИТРИЕНКО

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Цель исследования – разработка наноструктурированной поверхности, для покрытия сегментов имплантатов, контактирующие с мягкими тканями.

В основе технологии получения наноструктурированной поверхности лежит метод плазмохимического осаждения покрытия DLC на поверхность изделий. Исследована морфология, элементный состав изделий и проведена предварительная оценка эмбриотоксичности новых материалов для имплантов на модели разви-

DEVELOPMENT OF NANOSTRUCTURED TITANIUM SURFACES FOR FABRIC ENGINEERING BY DLC PROCESSING METHOD

A. A. DOLGALEV, A. V. DMITRIENKO

Stavropol State Medical University, Stavropol

Purpose of research. Study is the development of a nanostructured surface to cover the segments of implants in contact with soft tissues.

The technology of obtaining nanostructured surface is based on the method of plasma-chemical deposition of DLC coating on the surface of products. The morphology, elemental composition of the products was studied and a preliminary assessment of the embryotoxicity of new materials for implants was carried out on a model of a developing chicken embryo.

After 48 hours, cells cultured in the presence of a sample of material BT-6 DLC had the highest

вающегося куриного эмбриона. По истечении 48 ч наибольшим уровнем АТФ обладали клетки, культивированные в присутствии образца материала BT-6 DLC. При анализе жизнеспособности клеток наибольший ее уровень также показан у клеток, культивированных в присутствии образца материала BT-6 DLC.

На сегодняшний день большое значение имеют имплантаты со сложными видами поверхностями, так как контактируют с костью и мягкими тканями. Поэтому разработка наноструктурированных поверхностей является очень важной в современной медицине.

Ключевые слова: имплантат, остеоинтеграция, морфология поверхности, покрытие на имплантатах, DLC технологии.

ATP level. The level of ATP in cells cultured in the presence of a sample of material BT-6 DLC did not significantly differ from the level of ATP in cells cultured in the presence of a sample of material BT1-0. When analyzing cell viability, its highest level is also shown in cells cultured in the presence of a sample of material BT-6 DLC.

To date, implants with complex types of surfaces are of great importance, as they come into contact with bone and soft tissues. Therefore, the development of nanostructured surfaces is very important in modern medicine.

Key words: implant, osseointegration, surface morphology, coating on implants, DLC technology.

УДК 616-07

МЕТОД СИМУЛЯЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ АТРОФИИ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

А. А. Долгалева, В. С. Кадурина

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Восстановление дефектов челюстно-лицевой области (ЧЛО) является актуальной проблемой современной стоматологии. В связи с различными причинами, приводящими к потере твердых и мягких тканей данной области, клиническая картина может быть очень разнообразной, от дефекта части зуба до обширных дефектов, захватывающих несколько анатомических образований челюстно-лицевой и смежных областей [3]. Сегодня 3D технологии позволяют полностью исключить ручной труд и необходимость делать чертежи и расчёты на бумаге, программное обеспечение позволяет увидеть модель во всех ракурсах на экране и устранить выявленные недостатки не в процессе создания, как это бывает при руч-

ном изготовлении, а непосредственно при разработке и прототипировать модель. При этом возможность ошибок, присущих ручной работе, практически исключается.

В последние годы технология 3D-печати продолжает развиваться. Для 3D-печати можно использовать более ста сырьевых материалов. Они включают термопластичные пластмассы, металл, нейлон, акрил, штукатурку, керамику и даже съедобные материалы, такие как шоколад, тесто. Еще несколько лет назад пластик, применяемый в построении 3D-модели, состоял из химических отходов, сейчас же становится актуальным использование экологически чистых материалов. Трёхмерная печать имеет преимущество индивидуального моделирования и изготовления точных моделей челюстей, хирургических шаблонов, индивидуальных скаффолдов [2]. В настоящее время спрос на подобные изделия неуклонно растёт.

Цель исследования – создание метода симуляции установки дентальных имплантатов с использованием 3D технологий.

Материал и методы.

При данной методике симуляции применяли аппарат КЛКТ PaX-i3D с датчиком FOV 10X8.5 (12X9); программное обеспечение Ez3D-I, программу планирования имплантологического лечения Avantis 3D, 3D принтер «3Dison Multi», внешней 3D сканер.

Долгалева Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Кадурина Владислава Сергеевна, студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89054697289; e-mail: kadurinav@mail.ru

Для диагностики использовали специализированные программы, обрабатывающие данные конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), которые позволяют провести диагностику и последующее планирование операции [1]. В основе системы планирования лежит компьютерная обработка данных и выдача информации по планированию проведения операции: оценка состояния размеров и качества костной ткани, подбора места для установки имплантатов. При этом учитывается расположение настоящих зубов, гайморовой пазухи, челюстных нервов.

В настоящее время такие программы позволяют создавать трехмерные реконструкции изображения на плоскости либо изготовлять стереолитографические модели из пластика, полностью копирующие анатомию челюстных костей конкретного пациента. Такие методы обследования предоставляют более полную информацию о степени атрофии костной ткани альвеолярного отростка, что существенно повышает точность проведения операции имплантации, а также прогнозирования результата хирургического вмешательства.

Для симуляции процесса установки имплантатов изготавливали стереолитические пластиковые модели челюстей по DICOM-файлам, полученным с помощью КЛКТ. Шаблон изготавливали по следующей методике: изготовленные гипсовые модели зубных рядов сканировали с помощью внеротового сканера и экспортировали в программу 3D-моделирования шаблона. Данная программа позволяет наложить отсканированную модель зубного ряда в виде STL-файлов на 3D-реконструкцию зубного ряда, полученную с помощью КЛКТ. Создается 3D-сцена для моделирования шаблона. Компьютерный проект отправляется на 3D-принтер, где создается шаблон, в котором точно отображается анатомия участка челюсти, где будут устанавливаться имплантаты, причем на анатомически выверенном шаблоне уже обозначено правильное положение направления имплантата.

Клинический пример: для симуляции процесса использовали данные пациента И., 48 лет, обратившегося в стоматологическую клинику с жалобами на затрудненное пережевывание пищи, отсутствие жевательных зубов в боковом отделе нижней челюсти слева. Диагноз: частичная потеря зубов, концевой дефект нижней челюсти слева (рис. 1). План лечения: установка имплантатов в зону зубов 3.6, 3.7.

Проведена компьютерная томография челюстных костей, получены оттиски нижней челюсти и антагонистов, по оттискам изготовлены гипсовые модели, последние отсканированы. С помощью программы планирования виртуально установлены имплантаты, проведена 3D реконструкция изображения челюстей, спроектирован шаблон (рис. 2). Модель челюсти и шаблон от-



Рисунок 1. Компьютерная томограмма пациента И., 48 лет. Диагноз: частичная потеря зубов, концевой дефект нижней челюсти слева.

печатаны на 3D сканере. Произведена установка имплантатов в пластиковую модель по шаблону согласно принятому протоколу (рис. 3).



Рисунок 2. 3D реконструкция челюстей



Рисунок 3. Установка имплантатов в пластиковую модель челюсти

Заключение.

Метод 3D симуляции имплантологического лечения продемонстрировал хорошую визуализацию зоны установки имплантатов, позволил до операции тщательно изучить зону вмешательства, а также симулировать вмешательство в условиях реальных анатомических особенностей пациента. Данная методика может успешно использоваться в учебном процессе, а также для отработки мануальных навыков хирурга в условиях реальной клинической ситуации.

Список литературы

1. Долгалев, А. А. Роль КЛКТ при планировании лечения потери зубов / А. А. Долгалев, Н. К. Нечаева и др. // Dental magazine. – 2017. – №1 (157). – С. 28-32.
2. Долгалев, А. А. Возможности 3D-технологий при планировании имплантологического

го лечения / А. А. Долгалев, А. Ю. Ремов, Е. М. Бойко // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2013. – №1. – С.23-27.

3. Иванов, С. Ю. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие. – М.: GEOTAR-MEDIA, 2016. – 149 с.

МЕТОД СИМУЛЯЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ АТРОФИИ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

А. А. ДОЛГАЛЕВ, В. С. КАДУРИНА

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

THE METHOD OF SIMULATION OF RECONSTRUCTIVE OPERATIONS IN THE CONDITIONS OF ATROPHY OF THE JEWELS ON THE BASIS OF COMPUTER PLANNING

A. DOLGALEV, V. S. KADURINA

Stavropol State Medical University, Stavropol

Цель исследования – создание метода симуляции установки дентальных имплантатов с использованием 3D технологий. Данный метод симуляции имплантологического лечения продемонстрировал хорошую визуализацию анатомических особенностей зоны установки имплантатов, возможность хирургу до операции тщательно изучить зону вмешательства, смоделировать вмешательство в условиях реальной анатомии пациента. В связи с доступностью метода, рекомендуется его внедрение в учебный процесс и для отработки мануальных навыков хирурга в условиях реальной клинической ситуации.

The purpose of the study is to create a simulation method for the installation of dental implants using 3D technologies. This method of simulation of implant treatment showed good visualization as the anatomical features of the implant site, the surgeon's ability to thoroughly examine the intervention area, simulate the intervention in the real anatomy of the patient. In connection with the availability of the method, it is recommended to introduce it into the educational process and for practicing the surgeon's manual skills in a real clinical situation.

Ключевые слова: симуляция восстановительных операций, компьютерное планирование, 3D принтер.

Key words: simulation of recovery operations, computer planning, 3D printer.

УДК 57.084.1+616.71-003.93

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

А. А. Долгалев, Н. Г. Аракелян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Разработка эффективных и безопасных методов и материалов для восстановления дефектов костной ткани является весьма актуальным разделом современной медицины. Скаффолды представляют со-

бой трехмерные пористые или волокнистые матрицы, основная функция которых состоит в обеспечении механического каркаса для клеток [1]. В идеале скаффолды должны обладать рядом свойств, позволяющих достигнуть формирования полноценной костной ткани [2, 3, 6]. Такими свойствами являются наличие адгезивной поверхности, способность пролиферации и дифференцировке клеток; биосовместимость и отсутствие иммунологического отторжения; нетоксичность; биodeградация, скорость которой соответствовала бы росту собственной ткани; оптимальный размер пор для пространственного распределения клеток, васкуляризации, а также диффузии питательных

Долгалев Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Аракелян Наринэ Геннадьевна, студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89054186593; e-mail: arakelyan.1@mail.ru

веществ и удаления продуктов жизнедеятельности [4, 5].

Цель исследования – разработка технологии изготовления костных скаффолдов на основе гибридной полимерной конструкции из поли-3-оксибутирата, гидроксиапатита и альгината для направленной костной регенерации с применением метода 3D печати.

Материал и методы.

Основу костных скаффолдов выполнял матрикс из полиоксibuтирата (ПОБ). В качестве порообразующих агентов при его изготовлении использовали карбоната аммония (40-94 мкм) и сахарозы (94-315 мкм). Его изготавливали методом двойного выщелачивания в пресс-формах.

Для исследований были подготовлены четыре вида скаффолдов:

ПОБ с альгинатом (АГ) – опыт 1;

ПОБ+АГ+гидроксиапатит(ГАП) – опыт 2;

ПОБ+Симвастин – опыт 3;

ПОБ+АГ+ГАП+ мультипотентные стволовые клетки (МСК) – опыт 4.

В качестве контроля послужили скаффолды с кровяными сгустками.

Для получения матриксов, содержащих ГАП, раствор ПОБ в трихлорметане диспергировали совместно с ГАП в соотношении ГАП к ПОБ составляло 1:10. Перед имплантацией матриксы заполняли 1 % раствором альгината натрия (АГ) до полного насыщения и затем помещали в 5 % раствор СаCl₂ до полного гелирования альгината в матриксе, после чего полученный гибридный матрикс промывали ФБС.

Доклиническое исследование биорезорбируемого скаффолда для направленной регенерации костной ткани проводили в виварии опытной станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. В эксперименте *in vivo* использовали 9 половозрелых овец Северо-Кавказской мясшерстной породы в возрасте от 1.5 до 2 лет с полностью сформированными корнями зубов. Масса тела животных составляла 35-40 кг. Овец содержали в вольерах на обычном пищевом рационе. Овцы были разбиты на три группы по три особи. При постановке экспериментов использовали принцип «разделенного рта», где правая половина челюсти являлась контрольной, а левая – опытной.

Опыты производили в соответствии с положением приказа № 775 МЗ СССР от 12.08.77г. Все манипуляции выполняли под наркозом, путем внутримышечного введения раствора тиопентала натрия в расчете 50 мг/ кг массы тела животного. Для премедикации применяли следующую комбинацию препаратов: дроперидол 0,25 % – 0,2 мл/кг + реланиум 0,5 % – 0,2 мл/кг + трамал 1 мл внутримышечно.

Имплантацию материалов проводили по следующей методике. Под общим обезболиванием выполняли оперативное вмешательство, которое состояло в следующем: через наружные разрезы в поднижнечелюстных областях

длиною 6-7 см осуществляли доступ к поверхности правой и левой сторон тела нижней челюсти. Кортикальная пластинка трепанировалась фрез-трепаном диаметром 8 мм, им же создавалось по 3 искусственных костных полости округлой форм на правой и левой половине нижней челюсти.

После медикаментозной обработки костные дефекты заполняли изготовленным скаффолдом на каждой стороне (рис. 1). По одному костному дефекту на каждой стороне служили контролем, по два – опытом (табл.1). Мягкие ткани послойно ушивали резорбируемым материалом, кожу нерезорбируемым материалом. Для оценки динамики неоостеогенеза на разных сроках проводили прижизненное тройное мечение новообразованной костной ткани тетрациклиновыми красителями по схеме 7-3-4-3-4-3-4 (три дня введения раствора доксициклина; раствора тетрациклина; ализарина красного чередовались с четырехдневными перерывами).

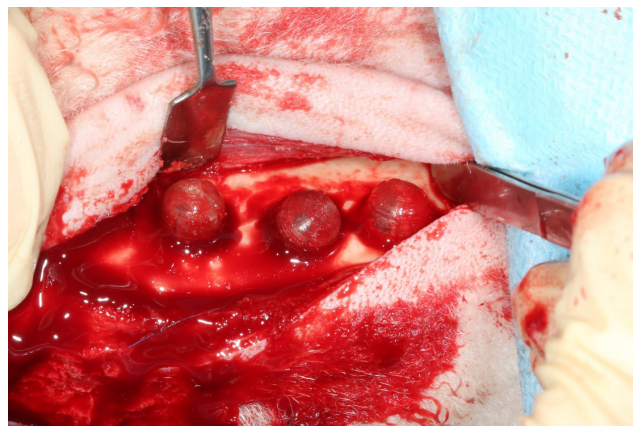


Рисунок 1. Вид костных полостей, заполненных скаффолдом

Таблица 1.

Протокол эксперимента

Материалы	Код экспериментальных образцов	Характеристики	Количество, сторона
1. Контроль – скаффолд без наполнителя	К 1, К2		9 правая 9 левая
2. ПОБ с альгинатом (АГ) – опыт 1	О 1	15x25 мм+0,5 г, гранулы 1-2 мм	9 правая
3. ПОБ+АГ+гидроксиапатит (ГАП) – опыт 2	О 2	15x25 мм+0,5 г, гранулы 1-2 мм	9 левая
4. ПОБ+Симвастин – опыт 3	О3		9 правая
5. ПОБ+АГ+ГАП+ мультипотентные стволовые клетки (МСК) – опыт 4	О 4	15x25 мм+0,5 г, гранулы 1-2 мм	9 левая

Овец начинали кормить мягкой пищей через сутки. Визуальный осмотр в первые 7-10 сутки осуществляли ежедневно. Швы снимали на десятые сутки после операции.

Овец по три особи выводили через 1, 3 и 6 месяцев после начала эксперимента. Забор материала для морфологических методов исследования проводили с помощью остеотомов, дисковой пилы, костных кусачек.

Перед подготовкой к гистологическому исследованию проводили сканирование полученных блоков с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии.

Всего было получено 39 биоблоков, 18 с контрольной половины челюсти и 18 биоблоков с экспериментальной половины. Фрагменты челюстной кости фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина в течение 10 дней. Проводили декальцинацию трихлоруксусной кислотой. После декальцинации фрагменты костной ткани промывали в 96 градусном спирте в течение

3-4 дней, проводили через спирты возрастающей крепости, затем заключали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию.

Микроскопирование гистологических препаратов микрофотокамерку проводили с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование осуществляли цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением.

Результаты и обсуждение.

По полученным данным конусно-лучевой компьютерной томографии видно, что через 1,2 и 3 месяца у контрольного образца наблюдается биодеградация (рис. 2-7). Биоинтеграция лучше происходит при заполнении костного дефекта костным ГАП+VEGF. Продолжаются исследования спустя 6 месяцев после операции.

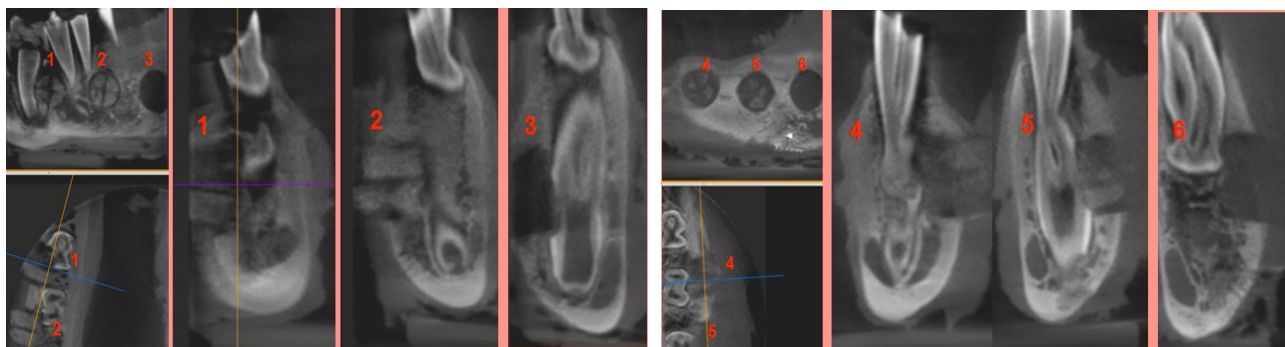


Рисунок 2. КТ через месяц после операции № 4-правая и левая стороны

- 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
- 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
- 3 – Костный дефект пустой – контроль
- 4 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF
- 5 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF +плазмида BMP7
- 6 – Костный дефект пустой – контроль

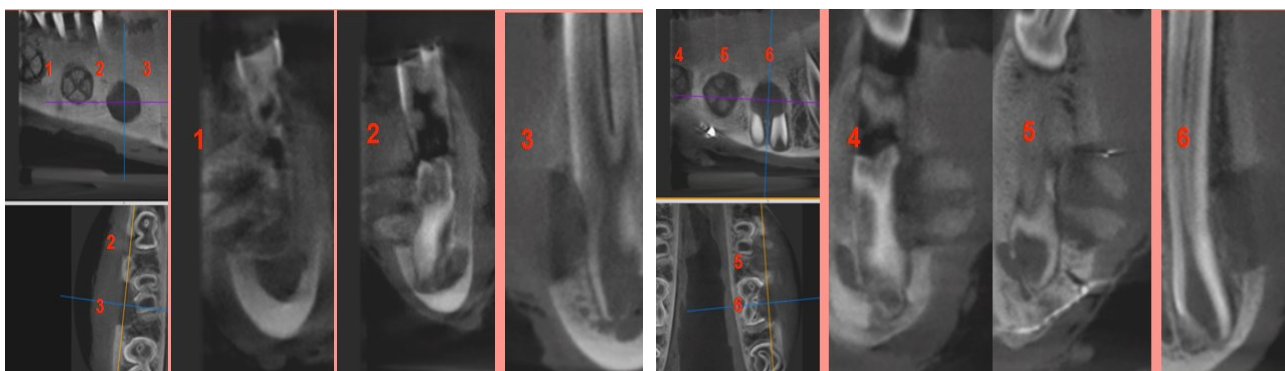


Рисунок 3. КТ через месяц после операции № 5-правая и левая стороны

- 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
- 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
- 3 – Костный дефект пустой – контроль
- 4 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF
- 5 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF +плазмида BMP7
- 6 – Костный дефект пустой – контроль

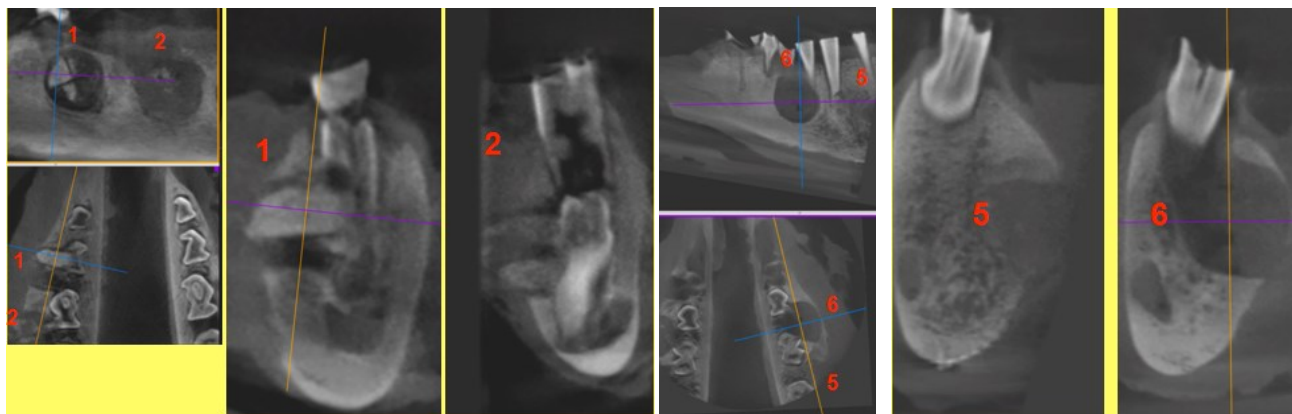


Рисунок 4. КТ через 2 месяца после операции № 3-правая и левая стороны
 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
 3 – Костный дефект пустой – контроль
 4 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF
 5 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF +плазмида BMP7
 6 – Костный дефект пустой – контроль

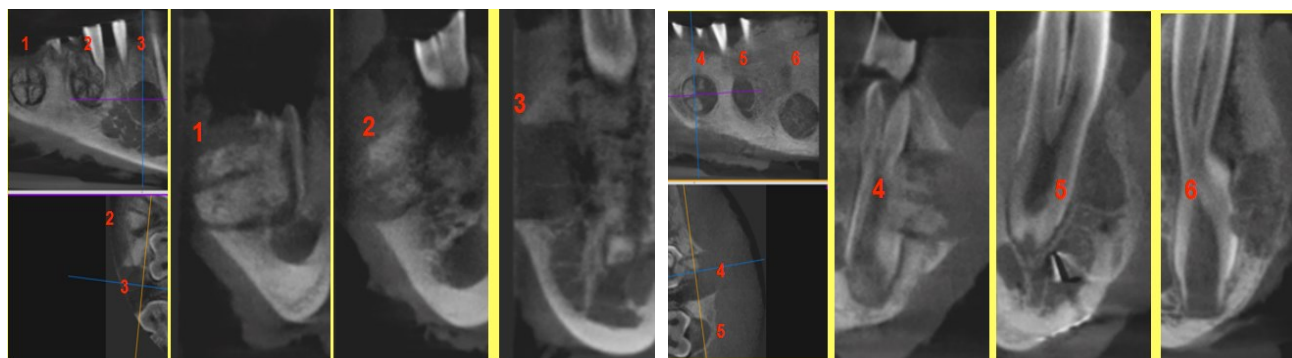


Рисунок 5. КТ через 2 месяца после операции № 6-правая и левая стороны
 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
 3 – Костный дефект пустой – контроль
 4 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF
 5 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF +плазмида BMP7
 6 – Костный дефект пустой – контроль

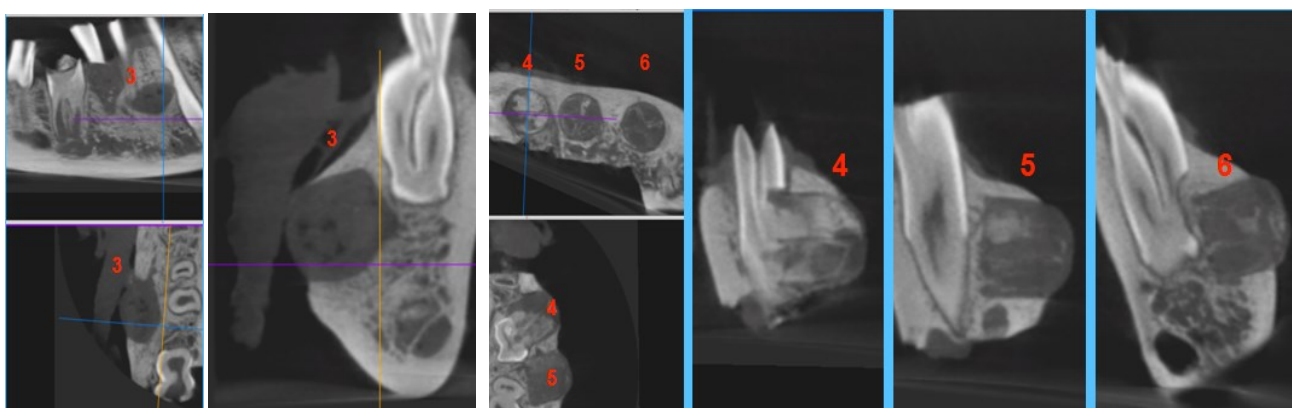


Рисунок 6. КТ через 3 месяца после операции № 1-правая сторона
 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
 3 – Костный дефект пустой – контроль
 4 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF
 5 – Костный дефект заполнен костным недеминерализованным коллагеном+VEGF +плазмида BMP7
 6 – Костный дефект пустой – контроль

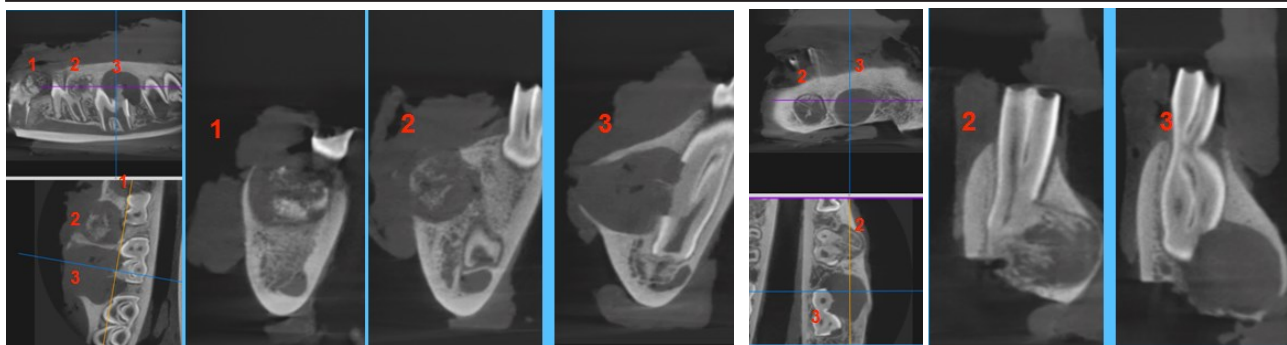


Рисунок 7. КТ через 3 месяца после операции № 2-правая и левая стороны
 1 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF
 2 – Костный дефект заполнен костным ГАП+VEGF+плазмида BMP7
 3 – Костный дефект пустой – контроль

В результате проведенного исследования разработан принцип создания резорбируемых скаффолдов на основе полимерных соединений методом 3Д биопринтинга для реконструкции костной ткани. Полученные резорбируемые скаффолды представляют собой гибридную конструкцию из биосовместимых материалов и обеспечивают благоприятные условия для стимуляции регенерации костной ткани.

Заключение.

Восстановление нормальной формы, архитектуры и функций костной ткани челюст-

но-лицевой области в случае ее повреждения представляет собой особую задачу в медицине и тканевой инженерии. Сложные полиэфиры различного строения привлекают внимание как материалы для создания биорезорбируемых скаффолдов, применяемые для реконструкции челюстных костей. Важной особенностью этих полимеров является их высокая биосовместимость и биодegradация через механизм биодеструкции макромолекулярной цепи.

Список литературы

1. Долгалева, А. А., Зеленский, В. А., Базиков, И. А. Перспективы развития заместительного восстановления органо-тканевых дефектов челюстно-лицевой области / Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III – го тысячелетия: сборник статей международной научно-практической конференции / В.И. Кошель. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С.116.
2. Кузнецова, Д. С. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии / Д. С. Кузнецова, П. С. Тимашев, В. Н. Баграташвили, Е. В. Загайнова // СТМ. – 2014. – Т. 6, №4. – С.201-212.
3. Chen, G. Scaffold design for tissue engineering / G. Chen, T. Ushida, T. Tateish // MacromolBiosci. – 2002. – 2. – P. 67-77.

4. Gloria, A. Three-dimensional poly (ϵ -caprolactone) bioactive scaffolds with controlled structural and surface properties / A. Gloria, F. Causa, T. Russo, E. Battista, R. Della Moglie, S. Zeppetelli, R. De Santis, P.A. Netti, L. Ambrosio // Biomacromolecules. – 2012. – 13(11). – P. 3510-3521.
5. Xiao, L. Poly (Lactic Acid) – Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications / L. Xiao, B. Wang, G. Yang, M. Gauthier // Biomedical Science, Engineering and Technology. InTech. – 2012. – P. 247 – 248.
6. Stella, J. A. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues / J. A. Stella, A. D'Amore, W. R. Wagner, M. S. Sacks [Электронный ресурс] // ActaBiomater. – 2010. – 6(7). – P. 2365-2381. Доступен по: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.001> Дата обращения: 25.11.2018

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

А. А. ДОЛГАЛЕВ, Н. Г. АРАКЕЛЯН

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Восстановление нормальной формы, архитектуры и функций костной ткани челюстно-лицевой области в случае ее повреждения представляет собой особую задачу в медицине и тканевой ин-

TISSUE ENGINEERING IN THE RESTORATION OF BONE TISSUE DEFECTS

A. A. DOLGALEV, N. G. ARAKELYAN

Stavropol State Medical University, Stavropol

Purpose of the study: development of technology for manufacturing bone implants based on a hybrid polymer construction of poly-3-oxybutyrate, hydroxyapatite and alginate for guided bone regeneration using the method of 3D printing.

женерии. Цель исследования – разработка технологии изготовления костных скаффолдов на основе гибридной полимерной конструкции из поли-3-оксибутирата, гидроксиапатита и альгината для направленной костной регенерации с применением метода 3D печати.

Основу костных скаффолдов выполнял матрикс из полиоксибутирата (ПОБ). В качестве порообразующих агентов при его изготовлении использовали карбоната аммония (40-94 мкм) и сахарозы (94-315 мкм). Его изготавливали методом двойного выщелачивания в пресс-формах.

Сложные полиэфиры различного строения привлекают внимание как материалы для создания биорезорбируемых скаффолдов, применяемые для реконструкции челюстных костей. Важной особенностью этих полимеров является их высокая биосовместимость и биodeградация через механизм биodeструкции макромолекулярной цепи. По данным конусно-лучевой компьютерной томографии видно, что через 1, 2 и 3 месяца у контрольного образца наблюдается биodeградация.

Ключевые слова: скаффолд, биосовместимость, направленная костная регенерация, остеointеграция.

The basis of bone scaffolds was performed in a matrix of polyoxometalate (POB). Ammonium carbonate (40-94 μm) and sucrose (94-315 μm) were used as pore-forming agents in its manufacture. It was made by double leaching in molds.

According to the obtained data of cone-beam computed tomography it can be seen that after 1, 2 and 3 months in the control sample biodegradation is observed. Biointegration occurs better when filling the bone defect with bone HAP+VEGF. Research continues 6 months after surgery.

Restoration of the normal form, architecture and functions of the maxillofacial bone tissue in case of its damage is a special task in medicine and tissue engineering. Complex polyesters of different structure attract attention as materials for creation of bioresorbable scaffolds used for reconstruction of jaw bones. An important feature of these polymers is their high biocompatibility and biodegradation through the mechanism of biodegradation of the macromolecular chain.

Key words: scaffold, biocompatibility, guided bone regeneration, osseointegration.

УДК 616.6.9:616-053.2

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ Г. СТАВРОПОЛЯ

А. С. Калмыкова, А. Э. Абдуллина, Ю. А. Чичова, Т. П. Чернявская

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Микробно-воспалительные заболевания мочевой системы – наиболее распространенная патология детского возраста, а склонность воспалительного процесса

к рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза свидетельствует об актуальности этой проблемы. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пиелонефрит относится к группе тубулоинтерстициальных нефритов инфекционного генеза [1, 2, 6].

После заболеваний органов дыхательной системы данная патология относится к самой распространенной бактериальной инфекции внутренних органов у детей. Очевидно, что проблема имеет большое медико-социальное значение [5, 9]. Известные признаки инфекции мочевой системы (ИМС) – бактериурия, лейкоцитурия, протеинурия имеют свои особенности, зависящие от возраста больного и требуют, соответственно, дифференцированного подхода к их оценке. Кроме того, даже эти признаки могут изменять свои характеристики со временем – зависимость бактериурии от возраста и региона [4, 7].

Актуальность своевременной диагностики и эффективного лечения детей с пиелонефритом обусловлена и тем, что при отсутствии ранней

Калмыкова Ангелина Станиславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. (8652) 23-21-07, e-mail: kangeline@mail.ru

Абдуллина Альфия Эмильевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. (8652) 23-21-07, e-mail: abdullina-0790@mail.ru

Чичова Юлия Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Чернявская Татьяна Петровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

верификации диагноза и отсроченного начала терапии возникают необратимые изменения почечной ткани (вторичное сморщивание почки), формируется стойкая артериальная гипертензия, некроз почечных сосочков. Кроме этого, в последующем у пациентов, перенесших пиелонефрит, очень часто наблюдается формирование нефролитиаза (чаще всего формируются фосфатные почечные камни) [4, 9].

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения острого пиелонефрита у детей г. Ставрополя на современном этапе.

Материал и методы. Обследовано 127 детей с пиелонефритом в возрасте от 0 до 17 лет, находившихся на лечении с января 2015 по апрель 2018 гг. в педиатрическом (соматическом) отделении ГБУЗ СК «ГДКБ имени Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Больные были распределены по возрасту и полу – 88 девочек, 37 мальчиков, соотношение составило 2,4:1 (табл. 1).

Таблица 1

Поло-возрастной состав обследованных детей

Возраст	Девочки	Мальчики
0-3 лет	32 (36,4 %)	16 (43,2 %)
4-10 лет	21 (23,9 %)	9 (24,3 %)
11-17 лет	35 (39,7 %)	12 (32,5 %)

Критерии включения: дети от 1 года до 17 лет с острым пиелонефритом. Критерии исключения: дети старше 17 лет с острым пиелонефритом и/или инфекцией мочевыводящих путей. Всем детям проведено традиционное нефроурологическое обследование, которое включало ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлуометрию, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, общий анализ мочи, пробу Зимницкого, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин с подсчетом уровня СКФ), консультации специалистов (детский нефролог, окулист, ЛОР-врач). По показаниям проводилось рентгенконтрастное исследование почек и мочевыводящих путей (микционная цистография, внутривенная урография).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel и пакета программ SPSS 16 с использованием параметрических и непараметрических методов [2].

Результаты и обсуждение. Наибольшая частота острого пиелонефрита приходилась на дошкольный возраст, а также чаще регистрировалась у девочек, что соответствует данным литературы о большей распространенности микробно-воспалительных заболеваний почек среди лиц женского пола [3].

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства детей было выявлено наличие отягощенного наследственного анамнеза по заболеваниям почек и мочевыделительной системы (МВС) (79,5 %), сердечно-сосудистой

системы (64,6 %), желудочно-кишечного тракта (33,1 %). Отягощенный перинатальный анамнез (отягощенный акушерский анамнез, хроническая фетоплацентарная недостаточность и др.) зарегистрирован у 16 (12,6 %) больных. Гестоз I и/или II половины беременности установлен у 29,7 % матерей пациентов. От первой беременности родилось 64 пациента (50,4 %), от второй – 38 (29,9 %) от последующих – 25 (19,7 %). Низкая масса тела (менее 2500 гр.) выявлена у 6 (4,7 %) пациентов, высокая масса (более 4000 гр.) у 18 (14,2 %) детей при рождении.

У больных острым пиелонефритом часто регистрировались заболевания ЛОР-органов – у 74 (58,6 %), ОРВИ 3-5 раз в год отмечались у 46 (52,3 %) детей, кариес зубов – у 43 (48,9 %), глистная инвазия – у 11 (12,5 %). Частичные синехии малых половых губ и проявления вульвовагинита наблюдались у 10 девочек (11,4 %), 24 обследуемых ребенка (27,3 %) страдали запорами, у 21 (23,7 %) – наблюдались проявления нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по гипотоническому типу. Ночное недержание мочи зарегистрировано у 8 (6,3 %) пациентов.

Все больные поступали на 4-5 день заболевания, у 62 (48,8 %) пациентов отмечался интоксикационный синдром, проявляющийся повышением температуры тела до фебрильных цифр, снижением аппетита, слабостью, периорбитальными тенями вокруг глаз, бледностью кожных покровов (табл. 2).

Таблица 2

Ведущие клинические симптомы при остром пиелонефрите у детей

Клинические симптомы	%
Дизурический (при вовлечении в процесс нижних мочевых путей)	66,0
Болевой	81,1
Проявления интоксикации (гипертермия, слабость, головная боль, снижение аппетита, периорбитальные тени)	48,8

Расстройства мочеиспускания в виде частых и болезненных позывов наблюдались у 72 (56,7 %) больных, у 16 (9,3 %) пациентов отмечалось урежение мочеиспускания и задержка опорожнения мочевого пузыря. На боль в поясничной области и/или в области живота жаловались 81,1 % обследуемых больных. Продолжительность болевого синдрома в среднем составляла 2-5 дней.

Таким образом, в клинической картине больных с острым пиелонефритом на первый план выступали болевой синдром, затем расстройства мочеиспускания и симптомы интоксикации, в то время как по литературным источникам первое место занимает интоксикационный синдром.

При лабораторных исследованиях у 89 % больных в крови наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка, в моче выявлялась значительная лейкоцитурия, бактериурия. Анемический синдром диагностирован у 21 (16,5 %) ребенка.

В общих анализах мочи незначительная протеинурия (0,099–0,5 г/л) обнаружена у 72 (81,8 %) детей, умеренная протеинурия (1–3 г/л) – у 9 (10,2 %). Длительность протеинурии у 42 больных (47,8 %) составила от 10 до 22 суток, у 46 (52,8 %) от 2-х до 10 суток. Микрогематурия выявлена у 32 детей (36,7 %), цилиндрурия (гиалиновые и зернистые) – у 69 (78,4 %).

При проведении микробиологического исследования у 76 % детей высевалась Enterobacteriaceae, Str.faecalis, Staph.aureus, Candida spp. (рис. 1).

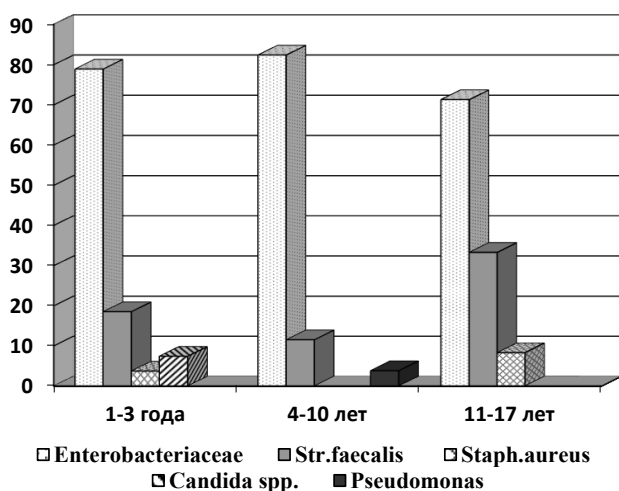


Рис. 1. Структура возбудителей ИМС в зависимости от возраста детей.

Доля E.coli в этиологической структуре составила 77,5 %, в т.ч. у 11,1 % были обнаружены микробные ассоциации с другими возбудителями (наиболее часто встречалась ассоциация Enterobacteriaceae + Str.faecalis). Другие уропатогены выделялись значительно реже. Так, Str.faecalis регистрировался у 18,5 % детей данной группы, причем, у 14,8 % в составе микстинфекции он выступал в качестве второго и третьего микроорганизмов.

Среди особенностей современного течения пиелонефрита у детей следует отметить увеличение числа детей с нарушением функционального состояния почек. Снижение концентрационной функции почек регистрировалось у всех детей. Однако у пациентов 4-10 лет, как у мальчиков, так и у девочек установлена тенденция к более частому развитию никтурии и гипоизостенурии (табл. 3).

При ультразвуковом исследовании почек у 43 больных (33,9 %) диагностировано расширение чашечно-лоханочной системы, у 3 (2,4 %) – утолщение паренхимы почек. У остальных детей патологические изменения не обнаружены. Экскреторная урография выполнена 34 детям, были выявлены: пиелоктазия – у 3 пациентов (8,8 %), нефроптоз – у 6 (17,6 %), удвоение левой почки – у 2 (5,9 %).

У обследованных детей часто встречалась сопутствующая патология. Инфекции нижних мочевых и половых путей (цистит, вульвовагинит) регистрировались в 42,6 % случаев, дисметаболическая нефропатия – 39,3 %.

Таблица 3

Концентрационная функция почек у детей с острым пиелонефритом

Показатели	0-3 лет		4-10 лет		11-17 лет	
	девочки, абс./%	мальчики, абс./%	девочки, абс./%	мальчики, абс./%	девочки, абс./%	мальчики, абс./%
Гипостенурия	12/37,5 %	4/25,0 %	9/42,8 %	4/44,4 %	12/34,3 %	4/25,1 %
Гипоизостенурия	11/34,4 %	8/50 %	3/14,4 %	2/22,2 %	14/40,0 %	5/41,6 %
Никтурия	9/28,1 %	4/25,0 %	9/42,8 %	3/33,4 %	7/25,7 %	3/33,3 %

Заключение. Таким образом, начало острого пиелонефрита у детей на современном этапе характеризуется чаще всего болевым синдромом и расстройствами мочеиспускания. Основными возбудителями пиелонефрита у детей г. Ставрополя являются представители семейства Enterobacteriaceae, главным образом E.coli, на втором месте – Str.faecalis. Предрасполагающи-

ми факторами к развитию пиелонефрита явились отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям почек и МВС, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипомоторному типу, запоры, наличие вульвовагинита у девочек. При ультразвуковом исследовании почек у 1/3 пациентов диагностировано расширение чашечно-лоханочной системы.

Список литературы

- Белан, Ю. Б. Этиологические аспекты инфекций мочевой системы у детей / Ю. Б. Белан, Т. А. Морозова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 2. – С. 12–16.
- Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин – М.: Фолиант, 2006. – 432 с.
- Игнатова, М. С. Современные проблемы детской нефрологии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2012. – Т. 47, №5. – С. 33–38.
- Сафина, А. И. Структура возбудителей пиелонефрита у детей / А. И. Сафина, С.В. Мальцев // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 23–29.
- Спектр возбудителей инфекции мочевой системы у детей раннего возраста / Е. Н. Ку-

- лакова [и др.] // Материалы V Российского конгресса по детской нефрологии – Воронеж, 2006. – С. 125–126.
6. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста. СПб.: Специальная литература, 2010. – 620 с.
7. Akram M. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India / M. Akram, M. Shahid, A. U. Khan // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. — 2007. — Vol. 6, № 4.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ Г. СТАВРОПОЛЯ

А. С. КАЛМЫКОВА, А. Э. АБДУЛЛИНА,
Т. П. ЧЕРНЯВСКАЯ, Ю. А. ЧИЧОВА
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Обследовано 127 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с острым пиелонефритом. Начало острого пиелонефрита у детей на современном этапе характеризуется чаще всего болевым синдромом и расстройствами мочеиспускания. Основными возбудителями пиелонефрита у детей г. Ставрополя являются представители семейства Enterobacteriaceae, главным образом E.coli, на втором месте – Str.faecalis. Предрасполагающими факторами к развитию пиелонефрита явились отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям почек и МВС, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипомоторному типу, запоры, наличие вульвовагинита у девочек. При ультразвуковом исследовании почек у 1/3 пациентов диагностировано расширение чашечно-лоханочной системы.

Ключевые слова: дети, острый пиелонефрит, наследственный анамнез, расстройства мочеиспускания, E.coli, Str.faecalis

УДК 616-018.2-007.17

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С НЕКОТОРЫМИ ПРИЗНАКАМИ ДИСМОРФОГЕНЕЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Айрапетян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь
ГБУЗ «Городская поликлиника № 19», Краснодар

Айрапетян Лидия Артуровна, соискатель кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кардиолог
ГБУЗ «Городская поликлиника № 19», г. Краснодар, тел. 8-909-773-59-08, e-mail: lidia13011991@gmail.com

8. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children / A. Hoberman, M. Charron, R. W. Hickey et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol.348, №3. – P. 195-202.
9. Urinary tract pathogens and resistance pattern / R. Chaku-purakal, M. Ahmed, D. N. Sobithadevi, S. Chinnappan, T. Reynolds // J. Clin. Pathol. — 2010. — Vol. 63, № 7. – P. 652-654.

PECULIARITIES OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN CHILDREN OF THE STAVROPOL

S. KALMYKOVA, E. A. ABDULLINA,
T. P. CHERNYAVSKAYA, Y. A. CHICHOVA
Stavropol State Medical University,
Stavropol

127 children aged from 1 month to 17 years with acute pyelonephritis were examined. The beginning of acute pyelonephritis in children at the present stage is characterized most often by pain and urination disorders. The main causative agents of pyelonephritis in children of Stavropol are representatives of the family Enterobacteriaceae, mainly E. coli, in second place – Str.faecalis. Predisposing factors to the development of pyelonephritis was burdened family anamnesis for diseases of the kidneys and MVS, the presence of candidiasis in girls, in boys phimosis, constipation, neurogenic dysfunction of the bladder on hypomotor type. Ultrasound examination of the kidneys in 1/3 of patients diagnosed expansion of the Cup-pelvic system.

Key words: children, acute pyelonephritis, hereditary history, urination disorders, E.coli, Str. faecalis

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), как известно, характеризуется повышенной частотой тромбофилий. Симптоматика этих состояний может проявляться уже в подростковом возрасте в виде, например, рецидивирующих при-

ступов мигрени, а у беременных – осложнениями, включающими привычное невынашивание, плацентарную недостаточность, преэклампсию и т.п. [2,4]. К числу генов, контролирующих свертывание крови, относятся гены, контролирующие ферменты метаболизма фолатов. Генотипирование компонентов метаболизма фолатов позволяет выявлять и, главное, профилактировать тромбофилические осложнения у пациентов (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА), а также развитие инфаркта миокарда в молодом возрасте [3,13,14].

В последние годы активно исследуется гипергомоцистеинемия (ГГЦ) как одна из причин тромбофилических осложнений [3,7,17]. Гипергомоцистеинемия обусловлена мутацией генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), метионин-синтазу (MTR) и метионин-синтазу-редуктазу MTR (MTRR), которые участвуют в фолатном цикле [3,11,15]. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) – фермент, который переводит фолиевую кислоту в 5-метилтетрагидрофолат (активную форму), являющийся кофактором метелирования гомоцистеина в метионин [3,12,16]. Ферментные дефекты представлены полиморфизмами: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7 [5,8,10]. У гомозиготных носителей мутации А1298С (аллели «риска» А/С, С/С) отмечается снижение активности фермента MTHFR до 60 % нормы [3,6].

Метионин-синтаза (MTR) – фермент, кодируемый одноименным геном. Полиморфизм гена MTR:2756A/G приводит к нарушению реметилирования гомоцистеина и повышению его уровня в крови [6,9].

Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) осуществляет восстановление активности фермента MTR. Полиморфизм гена MTRR:66A/G приводит, особенно при дефиците кобаламина, к снижению активности соответствующего фермента в 4 раза.

Таким образом, представляет интерес изучение возможной связи признаков соединительнотканной дисплазии с носительством протромбогенных аллельных полиморфизмов ферментов фолатного цикла.

Целью исследования явилось установление ассоциации аллелей и генотипов компонентов фолатного цикла с рядом клинико-функциональных характеристик ДСТ.

Материал и методы.

Обследовано 100 пациентов (славян), проживающих в Ставропольском крае (28 мужчин, 72 женщин), от 18 до 35 лет с внешними признаками дисморфогенеза (оттопыренные уши, диастема, аномальный рост клыков) и без данных признаков [1]. Оценка внешних дисплазий СТ осуществлялась визуально. Определяли генетические полиморфизмы ферментов фолатного цикла: MTHFR:1298A/С, MTHFR:677C/Т, MTR:2756A/G, MTRR:66A/G использовался метод полимеразной цепной реакции с детекци-

ей результатов в режиме «реального времени» и анализом кривых плавления. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Рассчитывали частоту встречаемости аллелей и генотипов элементов метаболизма фолатов. Ассоциативные связи полиморфизма генов с признаками ДСТ устанавливали на основании вычисления отношения шансов при соответствующем генотипе (гомозиготы при аутосомно-рецессивном типе наследования и гетерозиготы и гомозиготы для аутосомно-доминантного). Тип наследования анализируемого признака исследован методом построения соответствующих моделей четырехпольных таблиц. Достоверность определялась с помощью χ^2 .

Результаты и обсуждение.

Среди пациентов с аномальным ростом клыков (табл. 1) генотипическая частота аллеля С гена MTHFR:1298A/С была статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием данного признака ($p=0,020$). При анализе распределения генотипов в данных группах было установлено, что согласно аутосомно-рецессивной модели наследования наличие генотипа СС статистически достоверно ассоциировано с аномальным ростом клыков ($p=0,015$).

Таблица 1

Ассоциация признака ДСТ «Аномальный рост клыков» с полиморфизмом гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR:1298A>C)

Ген MTHFR:1298A>C	Аллели/генотип	Аномальный рост клыков		ОШ	ДИ	p
		Нет	Да			
A C	A	76 % (179)	62 % (41)	0,50 1,98	[0,28-0,90] [1,11-3,55]	0,020
	C	24 % (55)	38 % (25)			
АДмн	A/A	59,8 % (70)	45,5 % (15)	0,56 0,27	[0,26-1,22] [0,09-0,82]	0,140 0,140
	A/C	33,3 % (39)	33,3 % (11)			
АРмн	C/C	6,8 % (8)	21,2 % (7)	3,67	[1,22-11,03]	0,015

Примечание: АДмн – аутосомно-доминантная модель наследования; АРмн – аутосомно-рецессивная модель наследования

У пациентов с ДСТ, имеющих стигмы в виде оттопыренных ушей (табл. 2), генотипическая частота аллеля G гена метионин-синтазы MTR 2756A/G была несколько выше, чем среди пациентов без данного признака, хотя различия имели лишь тенденцию к статистической значимости ($p=0,565$). При анализе распределения в данных группах генотипов было установлено, что согласно аутосомно-рецессивной модели наследования наличие генотипа GG достоверно ассоциировано с признаком оттопыренных ушей ($p=0,017$).

Таблица 2

Ассоциация признака ДСТ «Оттопыренные уши» с полиморфизмом гена, кодирующего метионин-синтазу (MTR: 2756 A>G)

Ген MTR: 2756A/G	Аллели/генотип	Оттопыренные уши		ОШ	ДИ	p
		Нет	Да			
	A/G	82 % (168) 18 % (38)	79 % (74) 21 % (20)	0,84 1,19	[0,46-1,54] [0,65-2,19]	0,565
АДмн	A/A A/G	64,1 % (66) 35,0 % (36)	66,0 % (31) 25,5 % (12)	1,09 0,11	[0,51-2,20] [0,01-0,97]	0,823 0,823
АРмн	G/G	1,0 % (1)	8,5 % (4)	9,49	[1,0-87,41]	0,017

Примечание: АДмн – аутосомно-доминантная модель наследования; АРмн – аутосомно-рецессивная модель наследования

У пациентов с диастемой (табл.3) генотипическая частота аллеля G гена MTR 2756A/G, была выше, чем у пациентов без данного признака, хотя различия имели лишь тенденцию к статистической значимости (p=0,067). Согласно аутосомно-рецессивной модели наследования наличие генотипа GG было достоверно ассоциировано с вышеуказанным признаком (p=0,002).

Значимых ассоциаций между изучаемыми признаками ДСТ и мутациями генов MTHFR: 677C/T и MTRR: 66A/G не установлено.

Выявление генетических предикторов развития тромбофилий имеет важное диагностическое значение. Если учесть, что отдельные стигмы дизэмбриогенеза встречаются не только у пациентов с ДСТ, но и у здоровых людей в популяции, проведение мониторинга генов тромбофилии у людей молодого возраста

Список литературы

1. Глоссарий стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий для клинических исследований в психиатрии и неврологии: учеб. пособие / Н. А. Корнетов. – Томск. – 1996. – 73 с.
2. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани/ Медицинский вестник Северного Кавказа, 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2-76.
3. Пизова, Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н. В. Пизова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 248 с.
4. Старостина, Е. В. Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ...канд. мед. наук. / Е. В. Старостина. – Москва, 2016. – 24 с.
5. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction / W. Hmimch [et

(детородного, призывного, трудоспособного) при наличии таких признаков, как диастема, аномальный рост клыков и оттопыренные уши имеет важное значение для профилактики возникновения тромбофилических проявлений.

Таблица 3

Ассоциация признака ДСТ «Диастема» с полиморфизмом гена, кодирующего метионин-синтазу (MTR: 2756 A>G)

Ген MTR: 2756A/G	Аллели/генотип	Диастема		ОШ	ДИ	p
		Нет	Да			
	A/G	82 % 18 %	70 % 30 %	0,50 1,99	[0,24-1,06] [0,94-4,21]	0,067
АДмн	A/A A/G	66,2 % (86) 32,3 % (42)	55,0 % (11) 30,0 % (6)	0,63 0,09	[0,20-1,60] [0,01-0,57]	0,331 0,331
АРмн	G/G	1,5 % (2)	15,0 % (3)	11,3	[1,8-72,5]	0,002

Примечание: АДмн – аутосомно-доминантная модель наследования; АРмн – аутосомно-рецессивная модель наследования

Выводы.

1. Наличие генотипа CC гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:1298A/C) ассоциировано с аномальным ростом клыков.
2. Генотип GG гена метионин-синтазы (MTR:2756A/G) ассоциирован с оттопыренными ушами и диастемой.
3. Не установлено ассоциаций с изучаемыми признаками дизморфогенеза полиморфизмов генов фолатного цикла MTHFR:677C/T и MTRR:66A/G.

al.] // Biomedical Reports. – 2016. – № 5 (3). – P. 361-366.

6. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / A. Kumar [et al.] // Neurol Res. – 2015. – № 37. – P. 568-77.
7. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S. S. Szegedi [et al.] // J Biol Chem. – 2008. – №283(14). – P. 8939-45.
8. C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis/ S. Alizadeh [et al.] // Int J Cardiol. –2016. – №217. – P. 99-108.
9. Folate Gene Polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and Risk for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / P. Singh [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2012. – №16 (6). – P. 471-475.
10. Hickey S. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing /

- S. Hickey, C. Curry, H. Toriello // *Genet. Med.* – 2013. – №15 (2) – P. 153-156.
11. Santilli, F. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective / F. Santilli, G. Davi, C. Patrono // *Vascul Pharmacol.* – 2016. – №78 – P. 1-9.
 12. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer / A. Singh [et al.] // *J Exp Ther Oncol.* – 2015. – № 11. – P. 67-70.
 13. Interactions of 5'-UTR thymidylate synthase polymorphism with 677C → T methylene tetrahydrofolate reductase and 66A → G methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase reductase polymorphisms determine susceptibility to coronary artery disease / S. Lakshmi [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – № 18 (1). – P. 56-64.
 14. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism / K. Mehlig [et al.] // *Heart.* – 2013. – № 99 (23). – P. 1761-1765.
 15. Three genetic polymorphisms of homocysteinemetabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 23 casecontrol studies / L. Chen [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2012. – №31 (2) – P. 238-249.
 16. Thrombosis Related ABO, F5, MTHFR, and FGG Gene Polymorphisms in Morbidly Obese Patients / K. Kupcinskiene [et al.] // *Disease Markers.* – 2016. Доступно по: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7853424> Дата обращения: 12.12.2018.
 17. Wayne T.F. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects / T.F. Wayne // *Angiology.* – 2015. – № 66 (5). – P. 401-404.

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С НЕКОТОРЫМИ
ПРИЗНАКАМИ ДИСМОРФОГЕНЕЗА ПРИ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Л. А. АЙРАПЕТЯН

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

В последнее время отмечен рост числа исследований, посвященных дисплазии соединительной ткани, одним из проявлений которой являются тромбофилические осложнения. Известно также, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития как артериальных, так и венозных тромбозов. Поэтому представляется необходимым провести анализ возможных ассоциативных связей полиморфизмов генов фолатного цикла с некоторыми стигмами дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Цель исследования – выявление возможной связи полиморфизмов элементов фолатного цикла и челюстно-лицевых признаков соединительнотканной дисплазии.

Обследовано 100 пациентов славянской принадлежности, проживающих в Ставропольском крае (28 мужчин, 72 женщин), в возрасте 18–35 лет с внешними и оральными признаками дисморфогенеза (оттопыренные уши, диастема, аномальный рост клыков) и без таковых. Клиническая оценка проводилась визуально. Для определения генетических полиморфизмов компонентов фолатного цикла использовался метод полимеразной цепной реакции.

Согласно аутосомно-рецессивной модели наследования генотип GG гена MTR:2756 ассоциирован с оттопыренными ушами и диастемой, а наличие генотипа CC гена MTHFR:1298 ассоциировано с аномальным ростом клыков. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов метаболизма фолатов с некоторыми признаками соединительнотканной дисплазии имеют практическое значение, так как отдельные признаки ДСТ нередко встречаются у здоровых людей в популяции.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, стигмы, генетический полиморфизм, тромбофилия, метаболизм фолатов.

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISM
OF GENES OF THE FOLATE
CYCLE WITH SOME SIGNS
OF DYSMORPHOGENESIS**

L. A. AIRAPETIAN

Stavropol State Medical University, Stavropol

Recently, there has been an increase in the number of studies on connective tissue dysplasia, one of the manifestations of which is thrombophilic complications. It is also known that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for the development of both arterial and venous thrombosis. Therefore, it seems necessary to analyze the possible associative links of polymorphisms of the folate cycle genes with some stigmas of connective tissue dysplasia (CTD).

Surveyed 100 patients of Slavic origin, living in the Stavropol region (28 men, 72 women), aged 18 – 35 years with external and oral signs of dysmorphogenesis (protruding ears, diastema, abnormal growth of canines) and without them. Clinical evaluation was performed visually. To determine the genetic polymorphisms of the components of the folate cycle, the polymerase chain reaction method was used. According to the autosomal recessive inheritance model, the GG genotype of the MTR gene is associated with bulging ears and diastema, and the presence of the CC genotype of the MTHFR gene: 1298 is associated with an abnormal growth of canines. The identified associations of folate metabolism polymorphisms with some signs of connective tissue dysplasia are of great practical importance, since some signs of CTD are often found in healthy people in the population.

Key words: connective tissue dysplasia, stigma, genetic polymorphism, thrombophilia, folate metabolism.

СИНДРОМ БАРТТЕРА – КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

С. С. Эльгайтарова, Л. В. Бородина, П. В. Корой

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

Синдром Барттера (СБ) – обобщенный термин первичных тубулопатий толстого восходящего колена петли Генле (ТВПГ), наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, обусловленных нарушением реабсорбции натрия и хлора, характеризующихся развитием нормотензивного гипернатриемического гиперальдостеронизма, почечной потерей электролитов, гипокалиемией и развитием метаболического алкалоза.

Актуальность проблемы.

Ранее синдром СБ считался прерогативой исключительно врачей-педиатров. Данный факт был связан с возможностью диагностики лишь тяжелых, рано манифестирующих форм заболевания, сопровождавшихся высокой летальностью. С развитием медицинской науки, внедрением новых методов диагностики и лечения, данная патология стала чаще встречаться в практике врачей – терапевтов, кардиологов, урологов, «взрослых» нефрологов. Это связано, как с успехами лечения СБ в детском возрасте, так и с первичной выявляемостью определенных форм данного заболевания у взрослых. В настоящее время в распространенность СБ в мире составляет 1,2:1000000 населения (в России 1:830000), что по-прежнему позволяет отнести его к категории редких наследственных патологий, мало освещаемых в научной литературе, ориентированной на «взрослых» врачей. Этот факт негативно сказывается на своевременности постановки диагноза и проведении адекватной терапии у взрослых пациентов.

История вопроса.

В 1962 году впервые Federic C. Bartter с соавторами описал клиническую картину сходных патологических состояний у двух детей в виде

Эльгайтарова Светлана Сергеевна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: +79187429143; e-mail: sveta_4186@mail.ru

Бородина Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89097743664; e-mail: dr.borodina@yandex.ru

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex

тошноты, рвоты, запоров, полиурии, мышечной слабости, отставании в росте и развитии. При этом, в своей работе Бартер отмечал, что артериальное давление в обоих случаях оставалось нормальным, а в крови наблюдался гипокалиемический алкалоз. Уровень альдостерона при этом имел тенденцию к повышению. Также Бартер обратил внимание на повышенное содержание простагландина E₂ (ПГЕ₂) в моче, что коррелировало со степенью гипертрофии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек. Подтверждением причастности ПГЕ₂ к развитию данного симптомокомплекса являлось положительное воздействие индометацина на выраженность гипокалиемии и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данная научная работа осуществила прорыв в исследовании новой группы наследственных тубулопатий, которые позднее получили название «синдром Барттера». Сам Federic C. Bartter ошибочно считал, что в основе патологии может лежать первичная нечувствительность к ангиотензину II. Однако существовали и иные гипотезы относительно патогенеза данного симптомокомплекса. Так, Cannon предполагал, что первичным является неспособность почкой удерживать натрий, а повышение уровня ренина и гиперальдостеронизм считал вторичными явлениями. Подтверждением этой гипотезы стало описание пациента с двусторонней адреналэктомией, у которого по-прежнему сохранялись потери калия с мочой. (Trygstad, 1969). Схожесть клинической картины СБ с состояниями, возникающими при длительном применении петлевых диуретиков, привело ученых к мысли о первичном поражении толстого восходящего колена петли Генле. Прорыв в изучении патогенетических механизмов СБ произошел в конце 1990-х годов, когда стало возможным изучение молекулярной структуры белков-переносчиков электролитов в канальцах нефронов. Тогда же были идентифицированы гены, отвечающие за синтез данных белков, и определены их мутации, приводящие к развитию тубулопатий. Молекулярно-генетические методы позволили не только выявить спектр геномных нарушений, но и позволили прогнозировать развитие данной патологии у потомства.

Классификация.

Аntenатальный синдром Барттера (аСБ).

Аntenатальный синдром Барттера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью.

Классический синдром Барттера (кСБ).

Патогенез.

СБ является наследственной патологией и относится к группе болезней ионных каналов. В основе развития данного состояния лежит мутация генов, ответственных за синтез белков-переносчиков ионных каналов петли Генле. Так при аСБ нарушение затрагивает либо непосредственно натрий-хлоридный котранспортер NKCC2 в толстой части восходящего отдела петли Генле (ТВПГ), либо данный канал повреждается опосредованно – вследствие мутации гена SCL12A₁, картированного на хромосоме 15q 15-21. К идентичным клиническим проявлениям аСБ приводит и мутация гена KCNJ1, расположенного на хромосоме 11q 24-25. Данная мутация проявляется нарушением функции ROMK-каналов, ответственных за рециркуляцию калия посредством K⁺-Na⁺Cl²⁻-котранспорта, что, в конечном счете, также приводит к значительному снижению реабсорбции в ТВПГ. Нереабсорбированный NaCl попадает в дистальные отделы нефрона, главным образом – в собирательные трубки. Это явление влечет за собой салурез, полиурию, снижение объема внутрисосудистой жидкости и растормаживание РААС. Гипокалиемический алкалоз, повышение ангиотензина II, гиповолемия, в свою очередь, – стимулируют синтез ПГЕ2 и NO, которые также активируют РААС, замыкая «порочный» патогенетический круг. При этом усиленная продукция вазодилататоров препятствует повышению артериального давления, нивелируя эффекты РААС.

Гипокалиемия, в свою очередь, также способствует снижению концентрационной функции почек и делает дистальные канальцы почек (ДКП) нечувствительными к воздействию антидиуретического гормона (АДГ), что также способствует натрийурезу, полиурии и никтурии.

Нарушение кальциевого обмена при аСБ, связывают, как с мутацией генов, отвечающих за синтез кальций-чувствительных рецепторов CaSR, так и с изменением электрического заряда внутри канальцев, вследствие нарушения K⁺ Cl²⁻ котранспорта. В результате подавляется реабсорбция кальция, повышается его выведение с мочой, что быстро приводит к нефрокальцинозу. Примечателен факт, что СБ является одной из 80 известных на данный момент моногенных генетических причин кальциевого уролитиаза, хотя манифестация данного заболевания непосредственно с камнеобразования наблюдается крайне редко.

Нарушение функции ионных каналов при аСБ, не смотря на зависимость всасывания Mg²⁺ от K⁺ Cl²⁻ котранспорта, не всегда приводит к значительной гипомagneмией. Ряд ученых предполагает, что снижение реабсорбции магния компенсируется за счет стимуляции всасывания этих ионов в дистальных извитых канальцах (ДИК) под действием альдостерона.

При антенатальном синдроме Барттера, ассоциированном с нейросенсорной тугоухостью, поражается почечный хлоридный канал (Cl-Ka и Kb), с помощью которого осуществляется транс-

эпителиальный перенос ионов Cl²⁻ в сосудистой полоске внутреннего уха, вестибулярном аппарате и в нефроне. Мутация затрагивает эссенциальную регуляторную субъединицу – белок барттин, что делает процесс переноса ионов к плазматическим мембранам невозможным.

При кСБ дефектным является почечный хлоридный канал CLC-Kb, который кодируется геном CLCNKB, картируемом на хромосоме 1p 36. Данный канал отвечает за пассивную диффузию отрицательно заряженных ионов, среди которых большую часть составляют ионы Cl²⁻. Нарушение функции хлоридных каналов приводят к разнообразным нарушениям ионного гомеостаза, включая гипохлоремия, гипокалиемию и метаболический алкалоз.

Клиническая картина.

Наиболее тяжелым клиническим течением отличается аСБ. Данная патология манифестирует между 24 и 36 неделями гестации и характеризуется избыточной продукцией амниотической жидкости, перерастяжением миометрия и часто приводит к преждевременным родам. При рождении у ребенка наблюдаются явления дегидратации, полиурия, гипертермия. Он стремительно теряет вес, заторможен, сонлив. При лабораторном исследовании определяется метаболический алкалоз, гипокалиемия, гипохлоремия, гипостенурия, никтурия, повышение уровня электролитов в моче (хлора, натрия, кальция, позднее – калия). Также отмечается повышенный уровень ПГЕ2 в крови, гиперренинемия, гиперальдостеронизм. При несвоевременном лечении в течение нескольких дней ребенок может погибнуть. В дальнейшем заболевание может рецидивировать дегидратационным синдромом, гипокалиемией, гиперкальциурией с развитием нефрокальциноза. Часто у детей с аСБ наблюдаются рахитоподобные изменения костей, хондрокальциноз, остеопороз. Такие дети часто отличаются внешними особенностями: лоб выступает, углы рта опущены, глаза большие раскосые. Большинство больных аСБ отстают в росте и психическом развитии. Как и при всех вариантах СБ артериальное давление при аСБ никогда не имеет склонности к повышению.

Антенатальный синдром Барттера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью, также характеризуется развитием дегидратационного синдрома, задержкой роста и развития, гипокалиемией, гипохлоремией. В отличие от аСБ данная патология всегда сопровождается ранней тугоухостью, но редко ассоциирована с нефрокальцинозом. У лиц, страдающих этим вариантом СБ, риск прогрессирования почечной недостаточности очень высок.

КСБ чаще манифестирует у подростков и взрослых и характеризуется гипокалиемией с гипохлоремическим алкалозом.

Наиболее опасным клиническим проявлением гипокалиемии является нарушение процессов возбудимости и проводимости в сердечной мышце. Истощение запасов калия способствует

возникновению желудочковых экстрасистол с последующим возможным развитием желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Нестабильность сердечного ритма может усугубляться и другими дизэмбриогенетическими стигмами, ассоциированными с СБ, в том числе, пролапсом митрального клапана вследствие соединительнотканной дисплазии.

Менее опасными, но также часто встречающимися симптомами при гипокалиемии являются мышечная слабость, доходящая до развития параличей, и судороги, купируемые парентеральным введением калийсодержащих растворов. Крайне редко на фоне гипокалиемии могут развиваться явления рабдомиолиза, которые могут привести к острой почечной недостаточности (ОПН).

Атония мочеточников и мочевого пузыря на фоне гипокалиемии способствует развитию и персистенции инфекций в мочевых путях с последующим распространением воспалительного процесса на почечную паренхиму, что приводит к быстрому прогрессированию почечной недостаточности.

Также на фоне гипокалиемии возможно ослабление перистальтической активности кишечника, что часто проявляется длительной обстепацией, метеоризмом и рвотой.

Гиповентиляция легких, саккадированное дыхание с периодами апноэ при СБ обусловлены, с одной стороны, гипокалиемическим парезом дыхательной мускулатуры, а с другой, высоким стоянием диафрагмы вследствие выраженного метеоризма.

Эндокринологическими проявлениями гипокалиемии является снижение толерантности к глюкозе, уменьшение секреции инсулина, снижение синтеза гликогена и содержания гликогена в мышцах. Концентрация ренина и альдостерона в крови вследствие активации РААС при СБ всегда высока, но чувствительность кровеносных сосудов к вазоконстрикторному действию АП II снижена, и поэтому артериальное давление всегда остается нормальным либо пониженным. Концентрационная функция почек при кСБ чаще не нарушена. Задержка роста и развития, как и явления дегидратации при кСБ выражены в меньшей степени, чем при антенатальных вариантах.

Длительно существующая гипокалиемия при СБ часто сопровождается фиброзированием тубулоинтерстициальной ткани, снижением концентрационной функции почек и прогрессированием почечной недостаточности.

Огромное значение в развитии терминальной почечной недостаточности (ТПН) имеет и нарушение кальциевого обмена при СБ. Так,

гипрекальциемия, сопровождающаяся избыточным накоплением солей кальция в почечном эпителии, интерстиции и в просвете канальцев, приводит к дистрофии клеток почечной ткани, закупорке почечных канальцев и их атрофии. Избыточная кальцификация сопровождается развитием воспалительной и лимфопролиферативной реакции в интерстициальном пространстве, что, в конечном итоге, приводит к нефросклерозу и камнеобразованию. Не последнюю роль в развитии нефросклероза играет и гипомагниемия, которая нередко сопровождает течение кСБ. Это связано со способностью магния повышать растворимость солей кальция и препятствовать кальциевому нефролитиазу.

Потеря солей натрия вследствие снижение осмотического давления крови нередко приводит к развитию отечного синдрома, для лечения которого могут ошибочно назначаться тиазидные и петлевые диуретики, усиливающие потери калия и ухудшающие функцию почек. (Рис. 1)

Диагностика.

В биохимическом анализе крови при СБ наблюдают гипокалиемию, метаболический алкалоз, гипонатриемию, гипомагниемия. Быстрое снижение уровня СКФ часто обусловлено спазмом почечных сосудов и снижением почечного кровотока на фоне гипокалиемии. При прогрессировании ХПН (на фоне нефрокальциноза, при длительном приеме НПВС) происходит дальнейшее нарастание содержания в крови продуктов азотистого обмена.

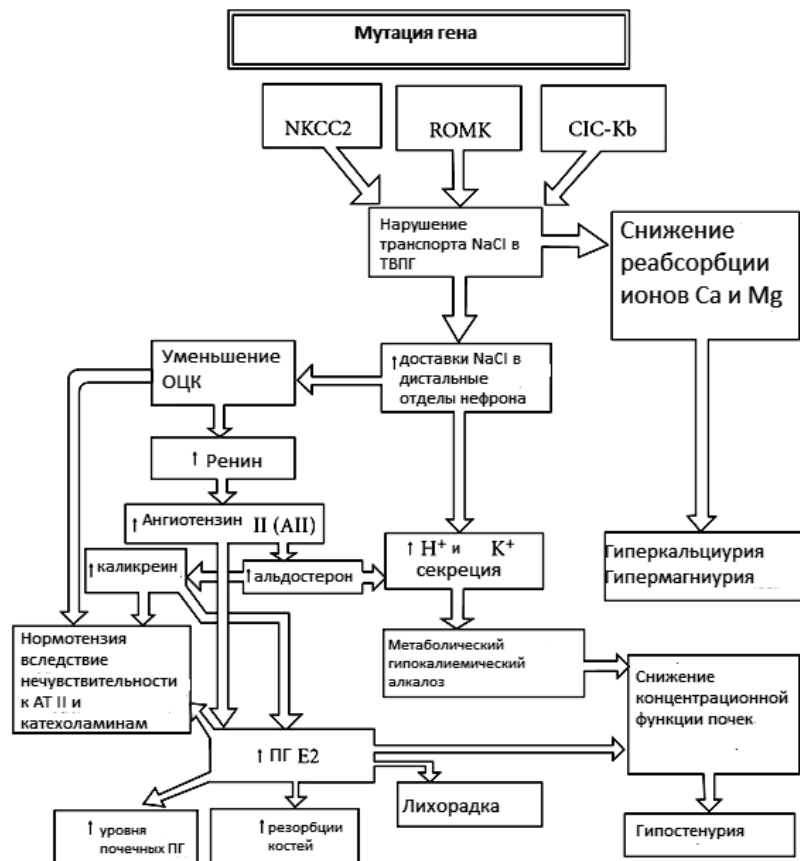


Рисунок 1. Патогенез синдрома Барттера

Активность ренина плазмы, как правило, повышается значительно (в 10-20 раз), альдостерон при этом повышен умеренно.

В анализе мочи определяют снижение удельного веса, незначительную протеинурию канальцевого происхождения, гиперкальциурию, повышенную экскрецию ПГЕ2 и продуктов деградации альдостерона. Проба Сулковича (выявление общего кальция в моче), как правило, резко положительна (3-4 балла).

Секвенирование генов SCL12A1, KCNJ1, CLCNKB позволяет выявить наличие СБ и определить его вариант (аСБ, аСБ, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью, либо кСБ соответственно).

При УЗИ можно выявить явления нефрокальциноза в виде гиперэхогенных перимедуллярных колец, линейных и диффузных образований повышенной эхогенности. Компьютерная томография также позволяет выявить кальцификаты в паренхиме почек.

При СБ на фоне электролитных нарушений, а, главным образом, вследствие гипокалиемии и гипомагниемии, происходит задержка процессов реполяризации в сердечной мышце, что проявляется расширением комплекса QRS на ЭКГ, развитием атриовентрикулярных блокад, а также удлинением интервала QT, и часто коррелирует с повышенным риском возникновения аритмий типа «пирует», синкопе и внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков. Данное явление наблюдается особенно часто при использовании препаратов, прием которых также ассоциирован с удлинением интервала QT: макролидов, противогрибковых средств, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, аналогов соматостатина, ингибиторов фосфодиэстеразы и пр. Также к характерным для гипокалиемии ЭКГ-признакам можно отнести постепенное уплощение зубца Т, с последующей его инверсией, снижение сегмента ST, появление зубца U. (Рис.2)

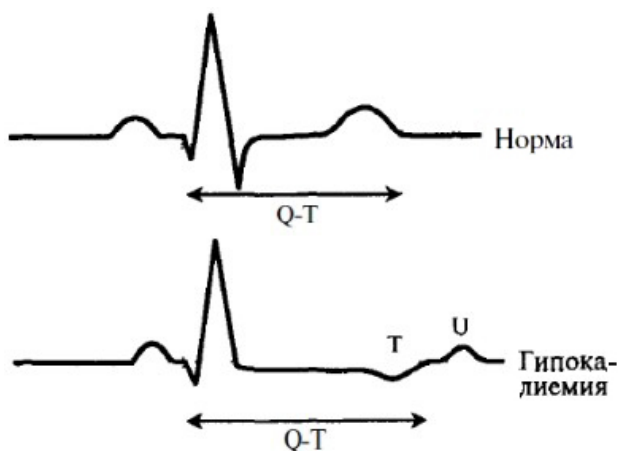


Рисунок 2. ЭКГ при гипокалиемии.

При биопсии почки выявляются признаки гипертрофии юктагломерулярного аппарата (ЮГА), вакуольная дистрофия канальцевого эпи-

телиа, увеличение матрикса и пролиферация клеток мезангия. При антенатальных формах часто выявляется тубуло-интерстициальный фиброз и нефрокальциноз.

Дифференциальная диагностика.

Похожим на СБ наследственным сольтеряющим заболеванием является синдром Гительмана (СГ), который также проявляется развитием гипокалиемического алкалоза. Развитие СГ связано с мутацией тиазидочувствительного хлорного котранспортера (NCCT) в дистальном извитом канальце (ДИК). Клинически СГ проявляется приступами тетанических судорог, карпопедальными спазмами, миастенией, частыми артралгиями, болевыми абдоминальными эпизодами. Иногда отмечается кальцификация склер и радужной оболочки глаза. Отличительными особенностями СГ является дебют в более позднем возрасте, отсутствие задержки роста и психического развития, отсутствие полиурии и признаков дегидратации, а также для него всегда характерна гипомагниемия и снижение выделения кальция с мочой. (Таб.1)

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика наследственных тубулопатий

Симптом	АСБ	АСБ, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью	КСБ	Синдром Гительмана
Манифестация заболевания	Антенатально	Антенатально	Любой возраст, чаще до 25 лет	Любой возраст
Многоводие /недоношенность	+	+	Редко	Нет
Отставание в росте и развитии	+	+	Редко	Нет
Слабость мышц, судороги	Нет	Нет	Редко	+
Нефрокальциноз, кальциурия	+	Нет	Редко	Нет
Полиурия, изогипостенурия, дегидратация	+	+	Обычно есть, но редко тяжелые	Нет, либо легкой степени
Нейросенсорная тугоухость	Нет	+	Нет	Нет
Mg ²⁺ в крови	Норма	Норма/↓	Норма/↓	↓
Выведение ПГЕ2 с мочой	↑	↑	Часто ↑	Норма

Также необходимо дифференцировать СБ от псевдо-Бартеровского синдрома (ПБС), который наблюдается при передозировке диуретиков, муковисцидозе, дегидратация при рвоте и диарее. Данное состояние также характеризуются развитием гипохлоремии и метаболического алкалоза, но не сопровождается гипернатриурией и гиперкалиемией. Для дифференцировки СБ и ПБС прибегают к проведению фармакологической пробы с фуросемидом. При СБ внутривенное введение 40 мг фуросемида усиливает диурез, снижает осмолярность мочи, фракционная экскреция натрия при этом увеличивается на 15-24 %. Для ПБС все перечисленные явления не характерны.

Лечение.

Терапия различных форм СБ направлена на воздействие на основные патогенетические звенья патологического процесса и включает в себя восстановление водного и электролитного баланса, снижение уровня простагландина E2 и снижение активности РААС.

Беременным с выраженным многоводием с 31 недели гистации необходимо назначение НПВС с целью подавления синтеза ПГЕ2 и снижения секреции амниотической жидкости. Следует иметь ввиду, что прием НПВС в третьем триместре беременности может способствовать преждевременному закрытию артериального протока у плода, поэтому на фоне приема данных препаратов необходим постоянный ультразвуковой контроль состояния сердца плода.

Заместительную терапию проводят посредством пероральной и парентеральной регидратации и применения препаратов калия. Стоит иметь ввиду, что у новорожденных гипокалиемия развивается спустя 2-3 недели после рождения, в то время как синдром дегидратации проявляется с первых дней жизни, что позволяет несколько отсрочить восполнение потерь калия у младенцев. Взрослым пациентом с СБ необходимо назначение калий-содержащих препаратов, таких как панангин, калия хлорид, калий нормин, в дозировке, обеспечивающей поступление до 3г калия в сутки. При тяжелой гипокалиемии раствор калия хлорида вводят внутривенно со скоростью не более 10 ммоль/ч. Корректировка доз при этом определяется посредством лабораторного мониторинга уровня электролитов в крови, либо в экстренных случаях ориентировкой могут стать ЭКГ признаки гипокалиемии: отрицательный либо уплощенный зубец Т, депрессия сегмента ST, наличие зубца U.

В настоящее время калийсберегающие диуретики у больных с аСБ не применяются, ввиду нарастания гиперкальциемии и быстрого прогрессирования нефрокальциноза, но их использование допустимо при лечении кСБ. С целью уменьшения почечных потерь калия рекомендуется принимать спиронолактон в дозе до 300 мг в сутки, и амилорид – до 40 мг в сутки.

Целесообразным является включение в пищевой рацион продуктов с повышенным содержанием калия. (Таб.2)

Таблица 2.

Продукты с высоким содержанием калия

Пищевой продукт (100 г)	Содержание калия (мг)
Курага	1880
Изюм	1060
Петрушка	760
Семена подсолнечника	710
Картофель в мундире	630
Чеснок	620
Авокадо	450
Грецкие орехи	450
Форель жареная	410
Бананы	400
Туец консервированный в масле	260
Морковь	170
Апельсины	150
Яблоки	120

При умеренной гиперкальциемии достаточно ограничить продукты с высоким содержанием кальция, введение пиридоксина и солей магния. При острой гиперкальциемии показаны растворы сульфата магния, фосфата натрия, преднизолон, тиреокальцитонин парентерально.

С целью коррекции гипوماгнемии требуется назначение препаратов магния на основе органических солей (Магне В6, Магне В6 форте) в адекватных дозах. Преимущество следует отдавать цитратным солям магния, обладающим протективным действием в отношении паренхимы почек.

Для подавления синтеза простагландинов применяется индометацин в дозировке 2-3 мг/кг. В ряде клинических исследований был подтвержден его положительный клинический эффект у больных СБ в виде уменьшения потери электролитов с мочой, а также в уменьшении выраженности метаболического алкалоза, снижении уровня ренина и альдостерона в крови, повышении концентрации функции почек. Ввиду возможности развития побочных эффектов необходимо с осторожностью назначать НПВС недоношенным младенцам и детям первых 4-6 недель жизни. В настоящее время рассматривается вопрос о назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2, ввиду меньшей выраженности побочных эффектов при их применении.

С целью воздействия на РААС ранее использовались ИАПФ в минимальных дозах, но ввиду склонности больных СБ к гипотонии в данный момент их применение не считают оправданным.

Хирургическое лечение показано в некоторых случаях сочетания нефрокальциноза с нефролитиазом, но, ввиду высокого риска рецидивирования, данное вмешательство у больных СБ носит скорее паллиативный характер.

При прогрессировании ХПН и развитии терминальной почечной недостаточности (ТПН) показана заместительная почечная терапия (ЗПТ) – программный гемодиализ либо трансплантация почки. До настоящего времени в литературе не описано ни одного случая рецидивирования СБ после пересадки почки.

Прогноз заболевания.

При антенатальных вариантах прогноз заболевания чаще неблагоприятный: своевременная коррекция электролитных нарушений и терапия

индометацином купируют салурез и явления алкалоза, но слабо влияют на развитие нефрокальциноза, который приводит к быстрому прогрессированию почечной недостаточности.

При своевременной диагностике и профилактике осложнений, включающей рациональную профориентацию, отсутствие значительных физических нагрузок, коррекцию пищевого рациона и адекватное медикаментозное лечение, прогноз при КСБ, как правило, благоприятный.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Атлас редких болезней / Под ред. А. А. Баранова. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 418 с.
2. Боровой, С. Г. Дискалиемии: Пособие для врачей / С. Г. Боровой. – 2-е изд. перераб. и доп. – СПб.: ООО «РЕНКОР», 1997. – 134 с.
3. Громова, О. А. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. / О. А. Громова, Т. Р. Гришина, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова, Н. В. Юдина, А. Г. Калачева // Терапия. – 2017. – № 2(12) – С. 26-28.
4. Зверев, Я. Ф. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов // Нефрология. – 2004. – Т. 8. – № 4. – С. 11-24.
5. Игнатова, М. С. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 692 с.
6. Каюков, И. Г. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Синдром Барттера и Гительмана / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, М. А. Шабунин и др. // Нефрология. – 2009. – Т. 13., № 4. – С. 86-102.
7. Каюков, И. Г. Синдромы Барттера и Гительмана у взрослых. // II Всерос. конф. по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». (СПб., 21-22 апр. 2011г.). – СПб., 2011. – С. 34-35.
8. Кисина, А. А. Синдромы Барттера и Гительмана в практике «взрослого» нефролога / А. А. Кисина, Е. С. Рысс, А. А. Яковенко, И. М. Колосова, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 93-98.
9. Левиашвили, Ж. Г. Барттер синдром у детей / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова // Нефрология. – 2016. – Т. 16, № 3 (вып. 2). – С. 93-98.
10. Леднева, В. С. Опыт диагностики и терапии синдрома псевдо-Барттера у детей, больных муковисцедозом / В. С. Леднева, Л. В. Ульянова, А. Ф. Неретина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 25-29.
11. Лойманн, Э. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна – М.: Литтера, 2010. – 370 с.
12. Мухин, Н. А. Нефрология: Неотложные состояния / Под ред. Акад. РАН Н. А. Мухина. – М.: Эксмо, 2010. – 288 с.
13. Мухин, Н. А. Нефрология: Национальные рекомендации / Мухин Н. А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
14. Мухина, Ю. Г. Нефрология детского возраста / Под ред. Ю. Г. Мухиной, И. М. Османова, В. В. Дина, С. В. Бельмера, О. Л. Чуговой. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М., 2010. – 736 с.
15. Тареева, И. Е. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
16. Филиппова, Т. В. Генетические факторы моногенных форм кальциевого уролитиаза / Т. В. Филиппова, М. М. Литвинова, В. И. Руденко, З. К. Гаджиева, Л. М. Рапопорт, Ю. Б. Казилов, А. Ю. Асанов, Т. И. Субботина, К. Ф. Хафизов // Урология. – 2018. – № 4. – С. 24-26.
17. Цыгин, А. Н. Синдромы Барттера и Гительмана / А. Н. Цыгин, А. Беттинелли // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 68-70.
18. Шейманн, Дж. А. Патология почки. Пер с англ. / Дж. А. Шейманн. – 2-е изд. испр. – М.–СП.: «Издательство БИОНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
19. Шилов, Е. М. Нефрология: клинические рекомендации / Под ред. Е. М. Шиловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 816 с.
20. Шилов, Е. М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Е. М. Шилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 688 с.

СИНДРОМ БАРТТЕРА – КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

С. С. ЭЛЬГАЙТАРОВА, Л. В. БОРОДИНА,
П. В. КОРОЙ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

В данной статье освещены вопросы этиологии, патогенеза, современной классификации синдрома Барттера, а также основные клинические проявления, лабораторные и инструментальные методы диагностики данного заболевания. Изложены основные принципы дифференциальной диагностики наследственных тубулопатий, а также кратко освещены современные подходы к лечению данной патологии в зависимости от молекулярно-генетических характеристики болезни. Особое внимание уделено актуальности синдрома Барттера в практике «взрослых» врачей – нефрологов и терапевтов.

Ключевые слова: синдром Барттера, наследственные тубулопатии, гипокалиемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нормотензивный гиперренинемический гиперальдостеронизм, простагландин E2.

CLINICAL ASPECTS OF BARTTER'S SYNDROME

S. S. ELGAITAROVA, L. V. BORODINA,
P. V. KOROI

Stavropol State Medical University,
Stavropol

This article covers issues of etiology, pathogenesis, modern classification of Bartter's syndrome, as well as the main clinical manifestations, laboratory and instrumental methods of diagnosis of this disease. The basic principles of the differential diagnosis of hereditary tubulopathies are outlined, and modern approaches to the treatment of this pathology are briefly highlighted, depending on the molecular genetic characteristics of the disease. Particular attention is paid to the relevance of Bartter syndrome in the practice of «adult» nephrologists and therapists.

Key words: Bartter's syndrome, hereditary tubulopathies, hypokalemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, normotensive hyperreninemia hyperaldosteronism, prostaglandin E2.

УДК 616-056.25

**ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА:
ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ**

А. В. Симонян¹, Н. Е. Верисокина^{1,2}, Р. А. Атанесян^{1,3}, Л. С. Алавердян^{1,2},
В. А. Курьянинова¹, Е. Б. Лавриненко¹, Н. В. Лобач²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь

² ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр»,
Ставрополь, Россия

³ ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический эндокринологический диспансер»,
Ставрополь, Россия

Симонян Ангелина Владимировна,
студентка лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
e-mail: simonyan.angelina@mail.ru

Верисокина Наталья Евгеньевна, ординатор
кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
тел. 89624542117,
e-mail: Veris.natalya@yandex.ru

Атанесян Роза Артуровна, кандидат медицинских
наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Алавердян Лилит Самвеловна, ассистент
кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Курьянинова Виктория Александровна, кандидат
медицинских наук, ассистент кафедры
пропедевтики детских болезней
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Лавриненко Елена Борисовна, кандидат
медицинских наук, ассистент кафедры
акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Ожирение, по данным ВОЗ, является одним из самых социально значимых хронических заболеваний, принявшее масштабы эпидемии. Крайне остро стоит эта проблема среди беременных женщин в связи с тем, что сопровождающее беременность ожирение рассматривается как фактор риска развития осложнений гестационного процесса и неблагоприятных перинатальных исходов, частота которых в последние десятилетия имеет тенденцию к неуклонному возрастанию [1, 9, 27].

По данным ряда исследований, частота ожирения среди беременных в Российской Федерации составляет 15,5–26,9 % [2]. В Америке ожирение при беременности отмечается у 18,5–38,3 % женщин, в Великобритании – у 39,5–44,5 %, в Австралии – у 18,5–42,0 %, в Италии – у 33 %, в Финляндии – у 36,5 % [10, 18].

Хотя ожирение определяется как избыток жира в организме, оно является мультисистемным состоянием, связанным с целым рядом тесно взаимосвязанных патологических процессов. Результаты проведенных в последние годы исследований показали, что жировая ткань является не только важнейшим депо энергии, но и своеобразным эндокринным «органом», продуцирующим целый ряд активных молекул – адипокинов, влияющих на чувство голода, метаболические процессы, репродуктивную функцию, формирование оксидативного стресса и нарушений функции сердечно-сосудистой системы [20, 45, 59].

Влияние ожирения на репродуктивную функцию.

В настоящее время убедительно доказано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциированы с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов в эндометрии, ожирение является значимым препятствием к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [8, 48]. Преобладающим типом нарушения менструальной функции является олигоменорея – у 60 %, аменорея встречается в 29 % случаев [44].

Нарушение менструальной функции проявляется как с момента становления менархе, так и в активном репродуктивном возрасте. Данные, полученные в экспериментах на животных, подтверждают влияние ожирения на все звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [24]. При алиментарном ожирении в 6,1 раза чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие [25]. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении [11, 13].

Продукты адипоцитов, такие как лептин, адипонектин и пептидный гормон грелин (рис. 1)

считаются решающими во взаимодействии между балансом энергии и репродуктивной функцией [43].

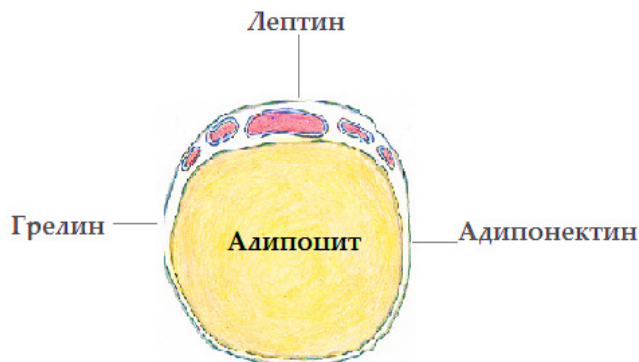


Рисунок 1. Продукты адипоцитов, влияющие на репродуктивную функцию

Лептин

Лептин – белок с молекулярной массой 16 кДа, в состав которого входит 167 аминокислот. Он кодируется геном *ob*, который экспрессируется в жировой ткани, гипоталамусе, гипофизе, плаценте, эпителии желудка, молочных и половых железах. Он имеет замкнутую внутримолекулярную дисульфидную связь и циркулирует в крови в виде мономера [30, 35].

Содержание лептина в сыворотке крови прямо коррелирует с массой тела, уровнем хорионического гонадотропина человека и сроком беременности [37, 52]. Существует критический уровень лептина, необходимый для запуска репродуктивной системы (референсные значения нормы у девушек 15-20 лет – $16,8 \pm 10,8$ нг/мл; 20 лет и более – $0,5-13,8$ нг/мл). При низком уровне лептина (снижении массы тела) может развиваться аменорея, что, несомненно, указывает на способность женского организма останавливать процесс овуляции на фоне снижения массы тела, что является одной из причин бесплодия.

Ожирение, напротив, характеризуется гиперлептинемией, при этом показано, что при увеличении массы тела на 10 % уровень лептина повышается на 300 %, а при последующем снижении массы тела на 10 % – снижается всего лишь на 53 % [47]. В норме уровень лептина повышается на 50 % непосредственно перед началом полового созревания, в дальнейшем наблюдается его стабилизация на протяжении 2 лет. Для девочек характерен стабильный подъем уровня лептина на протяжении всего пубертатного периода с более высокими показателями на поздних стадиях, что соотносится с увеличением эстрогенов. Во время беременности его концентрация увеличивается с 6-8 недели, достигая максимума во II-III триместре беременности, и значительно снижается после родов [37].

Роль лептина в регуляции репродуктивной системы не исчерпывается его синтезом адипоцитами, он секретируется также плацентой и яичниками (рис. 2). Рецепторы к нему обнаружены на поверхности гранулезных клеток, в тека-клет-

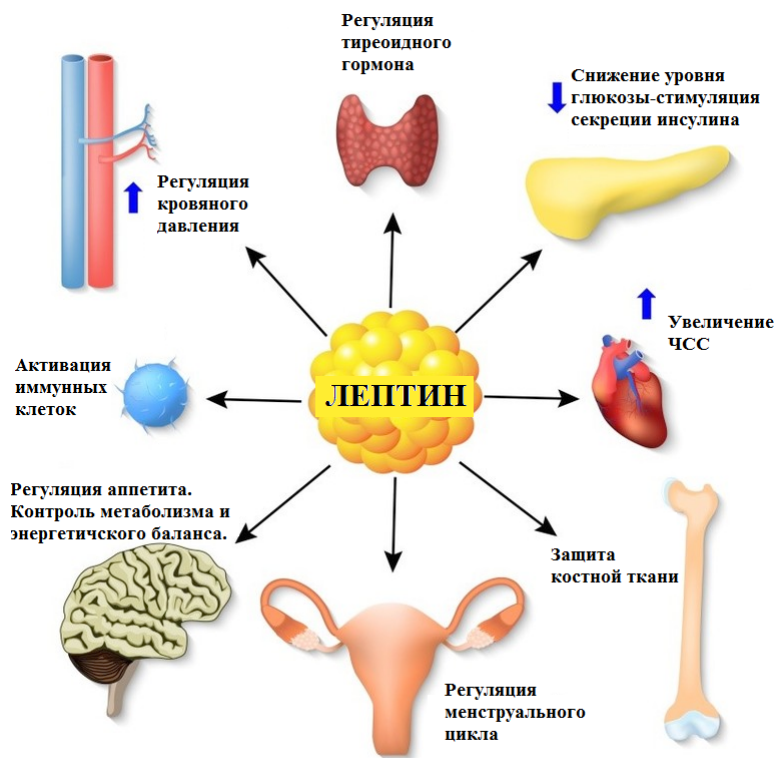


Рисунок 2. Регуляторные функции лептина

ках и интерстициальных клетках яичников [36].

Лептин непосредственно влияет на выделение гонадотропин-высвобождающего гормона из гипоталамуса, лютеинизирующего гормона из гипофиза и яичникового фолликулярного стероидогенеза, хотя в свою очередь высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула и нарушают овуляцию [36]. В литературе имеются данные о роли повышенного уровня лептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Согласно результатам исследования, проведенного P.R. Brzechffa и соавт., у значительной части женщин с СПКЯ уровни лептина оказались выше, чем ожидалось, исходя из показателей индекса массы тела, свободного тестостерона, чувствительности к инсулину [23].

Эффекты лептина на репродуктивную систему были впервые изучены на моделях мышей с нокаутом соответствующего гена. В исследовании, проведенном Jr. J. Donato и R. M. Cravo, было продемонстрировано, что экзогенное введение лептина индуцирует половое созревание, развитие гонад, нормализует секрецию гонадотропинов и восстанавливает фертильность [28]. У женщин с дефицитом лептина его экзогенное введение также приводит к увеличению концентраций гонадотропинов и эстрадиола [28].

Адипонектин

Адипонектин – белок, состоящий из 244 аминокислот, синтезируется исключительно в адипоцитах жировой ткани [51]. В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой

ткани, его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [58].

Низкий уровень адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. Адипонектин регулирует выработку гормонов и экспрессию генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию лютеинизирующего гормона, но не оказывает влияния на концентрацию фолликулостимулирующего гормона [28]. Снижение уровня адипонектина может способствовать развитию связанных с ожирением метаболических нарушений и/или заболеваний, например, СПКЯ. Выявлено существенное снижение уровня адипонектина у женщин с СПКЯ, особенно при наличии ожирения, по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела [49, 52, 67]. При этом низкий уровень адипонектина обусловлен именно инсулинорезистентностью, выявляемой у пациенток с СПКЯ, а не гиперандрогенией [63].

Грелин

В последние годы влияние грелина на репродуктивную функцию женщин активно изучается. Этот гормон представляет собой пептид из 28 аминокислот, секретируемый в желудке и, в значительной степени, контролирующий пищевое поведение и энергетический гомеостаз.

Грелин оказывает орексигенный эффект с помощью прямого воздействия на центры, регулирующие аппетит, в головном мозге после прохождения через гематоэнцефалический барьер [62]. В нескольких исследованиях также была продемонстрирована роль грелина в регуляции функций женской репродуктивной системы и его влияние на синтез и секрецию половых гормонов гипоталамуса и гипофиза [65, 53].

Влияние грелина на репродуктивную функцию до конца не изучено, но существует теория, согласно которой грелин уменьшает секрецию лютеинизирующего гормона посредством ингибирования гонадотропин-рилизинг-гормона и подавления экспрессии гена Kiss1, ответственного за синтез кисспептина, играющего важную роль в регуляции полового созревания [54, 64].

Новые данные убедительно показывают, что грелин и его рецепторы (GHS-R1a и GHS-R1b) присутствуют в тканях яичников млекопитающих. У человека грелин выявлен в интерстициальных клетках, ооцитах и клетках жёлтого тела [64]. В связи с этим считается, что грелин играет роль системного и паракринного регулятора развития и созревания фолликулов.

Установлено также антиапоптотическое и пролиферативное действие грелина на ткани яичника, важно отметить, что грелин и его рецепторы обнаружены в тканях эндометрия, а также клет-

как морулы и на более поздних стадиях развития эмбриона [64]. Выявлено, что грелин негативно регулирует жизнеспособность и пролиферацию клеток эмбриона [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни грелина могут ингибировать предимплантационное развитие эмбрионов через свои рецепторы.

Уровень грелина повышается с увеличением срока беременности, достигая максимума к середине II триместра беременности. Грелин также участвует в регуляции сократительной деятельности миометрия [28].

Висфатин и резистин

Висфатин – 52-кДа белок с кристаллической структурой, циркулирующий в кровотоке в виде мономерных и димерных форм и обладающий свойствами цитокина и фермента, участвующего в биосинтезе никотинамид-аденин-динуклеотида.

Резистин – полипептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, принадлежит к семейству белков, содержащих большое количество цистеиновых остатков [16]. Выявлено, что оба этих белка нарушают функцию репродуктивной системы посредством влияния на гонады и могут быть вовлечены в патогенез развития СПКЯ.

В исследовании на мышах было доказано, что висфатин и резистин экспрессируются в клетках гонадотрофа и могут влиять на репродуктивную систему мыши, регулируя секрецию лютеинизирующего гормона на уровне гипофиза [42].

Адипоциты, как источник экстрагонадного синтеза половых гормонов

Основной синтез половых гормонов происходит в яичниках, а адипоциты являются местом экстрагонадного синтеза эстрогенов из андрогенов путём ароматизации и конверсии андростендиона и тестостерона в эстрон, и далее он превращается в более активный эстроген – эстрадиол. При ожирении периферическая ароматизация андрогенов в эстрогены повышается, в результате чего нарушается метаболизм андрогенов и эстрогенов [4, 48].

Метаболизм эстрогенов при ожирении изменяется за счет снижения образования неактивных метаболитов эстрадиола, особенно 2-гидроксиэстрогенов, и повышения количества эстрон-сульфата, в результате чего изменяется соотношение активных и неактивных эстрогенов в пользу активных и развивается относительная гиперэстрогемия, которая может привести к развитию гиперпластических процессов эндометрия и дисфункции яичников [48].

Во время беременности повышается как продукция, так и инактивация андрогенов вследствие повышения скорости их метаболического клиренса, что приводит к поддержанию нормального соотношения уровней циркулирующих андрогенов, однако у 20–50 % беременных с ожирением может наблюдаться значительное повышение уровня андрогенов (тестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерон-сульфата), и развивается гиперандрогемия,

которая может привести к невынашиванию беременности [8].

Материнское ожирение и уровень витамина D

Витамин D является гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и обладает полиорганными эффектами. Он играет немаловажную роль в патогенезе ожирения [7].

Важным в течении и исходах беременности является уровень витамина D в организме матери. Доказано, что гиповитаминоз D во время беременности ассоциирован с риском преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов [3]. Дефицит витамина D у беременных чаще всего обусловлен недостаточной инсоляцией, потреблением несбалансированной по минеральному и витаминному составу пищи с избыточным содержанием углеводов [61]. Дефицит витамина D у матери приводит не только к неонатальной гипокальциемии и рахиту [19, 46], но и к формированию врожденной катаракты [57].

Недостаточные уровни витамина D в организме матери негативно сказываются на функционировании плаценты. У беременных с ожирением риск дефицита витамина D повышен по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела. Жировая ткань имеет собственные потребности в жирорастворимом витамине D и во время беременности витамин D расходуется из материнских запасов [39]. Известно, что одна «лишняя» единица ИМТ способствует снижению уровня 25(OH)D на 1,15 % [7]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что Ca^{2+} и $1,25(OH)_2D$ регулируют экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, что позволило предположить, что витамин D оказывает модулирующее влияние на экспрессию генов секреции лептина и адипонектина [7].

Из этого следует, что с увеличением количества жировой ткани у матери, повышается потребность плода в витамине D.

Материнский уровень витамина D помогает регулировать развитие скелета у плода, и соответствующий дефицит может повлиять на траекторию формирования костной ткани и привести к таким последствиям, как остеопороз [34].

Дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм материнского ожирения и патологии развития плода [7].

Другие причины бесплодия, связанные с ожирением

Снижение фертильности отмечается у пациенток с регулярным менструальным циклом. Это подтверждает факт, что нарушение овуляции – не единственная причина нарушения репродуктивной функции [22, 21, 55]. К факторам, вызывающим бесплодие, также относятся:

– воздействие психосоциальных факторов. Ожирение и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нор-

мальном росте и созревании преовуляторного фолликула, на овуляции и процессе созревания желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия;

– секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, не только оказывают прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к локальной активации протромбиназы и как результат – к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и, в конечном итоге, раннему выкидышу [55].

Осложнения беременности и родов, связанные с ожирением

Женщины с избыточным весом имеют повышенный риск развития преэклампсии, эклампсии, гестационного сахарного диабета, macrosomii плода, кесарева сечения, внутриутробной гибели плода и младенческой смертности [13, 17, 41, 66].

Самым распространённым осложнением гестационного периода у женщин с ожирением является преэклампсия. Ранняя преэклампсия встречается у 16,2–18,0 % беременных женщин с ожирением. Поздняя преэклампсия сопровождает беременность у 37,8–82,0 % женщин с ожирением [6]. Для поздней преэклампсии на фоне ожирения характерны стёртость течения и увеличение малосимптомных форм заболевания, что затрудняет его выявление на ранних стадиях. Преэклампсия, сопряжённая с ожирением, является причиной осложнений родового акта [5].

При ожирении повышается риск различных акушерских осложнений: угрозы невынашивания (32,5 %), преждевременных (10,8 %) и запоздалых (6,0 %) родов, аномалий родовой деятельности (30,1 %), родового травматизма (45,7 %), а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60 %) и фетоплацентарной недостаточности (10,8 %), кроме этого, у женщин с ожирением заметно чаще рождаются крупные дети (вес более 4000 г) [6].

В связи со спадом активности нейрогормональной регуляции родовой деятельности, вызванной ожирением, происходит несвоевременное формирование родовой доминанты. По некоторым данным у женщин с ожирением частота перенашивания выше в 1,7 раз, а риск преждевременных родов в 2 раза больше, чем в популяции [26]. Основная причина этого связана с изменениями гормонального фона, в частности, гормон-продуцирующей функции плаценты, и выражена ростом уровня прогестерона и спадом уровня эстрогенов перед родами.

У рожениц с ожирением имеются аномалии родовой деятельности, такие как:

– снижение сократительной способности маточной мускулатуры из-за гормонального дисбаланса (у 10,2–35 % рожениц);

– преждевременный разрыв плодных оболочек, что выше, чем при нормальной массе в 1,5–2 раза (у 20–46,8 % рожениц);

– кровотечение, развивающееся у рожениц с ожирением даже при проведении профилактических мероприятий в 1,7 раза чаще, а кровопотеря в родах при ожирении в 1,5 раза выше, чем без ожирения. Кровотечения развивались на фоне подострой формы синдрома ДВС и дисфункции тромбоцитов со снижением процессов образования тромбоцитарно-фибринового сгустка [33].

Таким образом, адипоцитокينات участвуют во многих физиологических процессах и могут привести к осложнениям во время беременности и родов.

Влияние материнского ожирения на состояние новорождённых

Активно изучается влияние материнского ожирения на состояние здоровья детей. Доказано, что ожирение беременной женщины сопровождается более высоким риском внутриутробной гибели плода (от 20 до 80 %) и напрямую зависит от степени ожирения, повышением рисков мертворождения, неонатальной смерти и различных внутриутробных аномалий [68].

Лишний вес матери до беременности связан с удвоенным риском увеличения гестационного возраста новорождённых и веса при рождении. Дети от матерей с ожирением имеют более низкую оценку по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни (дети рождаются в асфиксии), более частую неонатальную гипогликемию и чаще попадают в отделение реанимации и интенсивной терапии [68, 69].

«Программирование» ожирения происходит на ранних этапах развития. Избыточное питание беременной с лишним весом повышает уровень глюкозы и инсулина плода, далее увеличиваются синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что еще больше повышает уровень глюкозы, инсулина, лептина и модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием macrosomii плода и новорождённого и программирует рост ИМТ у потомства [31, 56].

Перинатальная патология со стороны плода у беременных с избыточной массой тела и ожирением может объясняться нарушением аминокислотного состава плазмы пуповинной крови новорождённых, сопровождающимся нарушениями кардиореспираторной адаптации, изменениями антропометрических показателей и неврологического статуса [15, 68].

Большое количество детей (50–80 %) у матерей с ожирением рождаются с различными отклонениями в состоянии здоровья. Одним из наиболее известных является macrosomia новорождённого (4–37 %), связанная с избыточным развитием у него жировой ткани. Доказано, что увеличение массы тела новорожденных и процентное содержание жировой ткани зависит от степени ожирения и наличия его осложнений у матерей [14, 15].

Установлены факторы риска развития macrosomii: ИМТ матери в первом триместре, прибав-

ка массы тела женщины во время беременности, вес плаценты, развитие инсулинорезистентности, высокий уровень холестерина, триглицеридов. Понимание роли предикторов макросомии плода открывает определённые возможности для профилактики её формирования, однако до настоящего времени консенсуса в этом вопросе не достигнуто [14].

У детей, родившихся от матерей с ожирением, в раннем неонатальном периоде в 32-60 % случаях нарушена ранняя адаптация [14, 15]. Новорождённые имеют максимальную потерю массы тела и более длительно её восстанавливают, отёчный синдром, длительную желтуху, признаки перинатального поражения ЦНС различной степени тяжести вплоть до развития отёка головного мозга, несовершенную терморегуляцию [38, 40, 60]. Важным является факт, что гипогликемия у этих детей в большинстве случаев является бессимптомной, что требует мониторинга гликемии у всех детей, родившихся у тучных матерей [14].

Частота развития синдрома дезадаптации новорождённых зависит от степени ожирения у матерей [12]. Помимо нарушений углеводного обмена у новорождённых, родившихся у матерей с ожирением, зарегистрирован повышенный уровень общих липидов, холестерина и его атерогенных фракций, что может вполне может являться фактором антенатального риска формирования дислипидемии, нарушений жирового обмена и повышать риск атеросклероза [40]. Дети от матерей с ожирением имеют повышение уровня лептина на протяжении всего периода детства [56].

Новорождённые от матерей с ожирением зачастую имеют врождённые пороки развития, которые встречаются в 3 раза чаще, чем в общей популяции. Риск рождения детей с аномалиями развития тем выше, чем больше ИМТ у женщины: увеличение ИМТ на 1 единицу увеличивает риск на 7 % [15, 50].

Доказана связь между ожирением у беременных и риском возникновения у плода расщеплённого позвоночника, анэнцефалии, омфалоцеле, изолированных пороков сердца, пупочной грыжи, кишечных дефектов, пороков внутренней мочеполовой системы, глаз, расщелин лица, синдрома Поттера. Возможными причинами врождённых пороков развития являются гипергликемия, повышенный уровень инсулина и/или эстрогенов, скрытое течение диабета, дефицит нутриентов у беременной [14, 40, 68].

Заключение

Таким образом, ожирение у матерей является фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов, оказывает негативное влияние на показатели развития и здоровья новорождённых. Неблагоприятные перинатальные исходы прямо коррелируют со степенью ожирения и наличием его осложнений.

Изучение перинатальных аспектов ожирения у беременных имеет практическую значимость для разработки рекомендаций по профилактике патологии у новорождённых. Необходимо активное внедрение программ прегравидарной подготовки у женщин с ожирением, которое должно позитивно повлиять на частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Список литературы

1. Бурлев, В. А. Жировая железа: молекулярные и функциональные особенности у беременных женщин / В. А. Бурлев, И. В. Тимошина, Н. А. Ильясова и др. // Проблемы репродукции. – 2012. – (5). – С. 9–17
2. Геворкян, М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Ожирение и метаболизм. – 2008. – 3(15). – С. 13–15.
3. Громова, О. А. Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – 18. – С. 14 – 19.
4. Дедов, И. И. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – ООО Медицинское информационное агентство. – Москва, 2007. – 335 с.
5. Калинин, О. Б. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / О. Б. Калинин, Н. В. Спиридонова // Фундаментальные исследования. – 2012. – 10 (2). – С. 247-249.
6. Климов, Л. Я. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы) / Л. Я. Климов, Р. А. Атанесян, Н. Е. Верисокина, С. В. Шанина, С. В. Долбня, В. А. Курьянинова, Л. С. Алавердян, Д. В. Бобрышев // Медицинский совет. – 2018. – 17. – С. 38–46.
7. Климов, Л. Я. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии / Л. Я. Климов, И. Н. Захарова, В. А. Курьянинова, И. Л. Никитина, Т. Л. Каронова, С. И. Малявская, С. В. Долбня, А. Н. Касьянова, А. В. Иванова, Р. А. Атанесян, И. В. Темирханова // Медицинский совет. – 2017. – 19. – С. 214–220.
8. Ковалева, Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – 14(2). – С. 43–51.
9. Макаров, И. О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. А. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – 5(1). – С. 22–25.
10. Маркин, Б. Л. Ожирение как фактор риска материнской и перинатальной патологии // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – (2). – С. 6–8.

11. Мельниченко, Г. А., Романцова, Т. И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И. И. Дедов. – Москва, 2004. – 386 с.
12. Сеницын, П. А. Метаболический синдром у детей / П. А. Сеницын, М. Ю. Щербакова, В. И. Ларионова, Е. Е. Петряйкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – 87(5). – С. 116–119.
13. Сметник, В. П. Половые гормоны и жировая ткань // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 3(12). – С. 17–22
14. Стрижова, Н. В. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением / Н. В. Стрижова, И. К. Сиракян, А. В. Саркисова // Акушерство и гинекология. – 2004. – 6. – С. 22–24.
15. Тыртова, Л. В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте / Л. В. Тыртова, Н. В. Паршина, К. В. Скобелева // Педиатр. – 2013. – 4(2). – С. 3–11.
16. Чернышева, Е. Н. Исследование содержания висфатина и лептина в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – 6. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10778> Дата обращения: 05.02.2019.
17. Bhattacharya S. et.al. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. – 2007. – 13(5). – P. 433–444.
18. Bilenka, B. Fertility, miscarriage and pregnancy after vertical banded gastroplasty operation for morbid obesity / B. Bilenka, I. Ben Shiomo, C. Cozacov, C. H. Gold, S. Zohar // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. – 4. – P. 42.
19. Blau, E. V. Congenital cataracts and maternal vitamin D deficiency // Lancet. – 1996. – 347(9001). – P. 626.
20. Blüher, M. From leptin to other adipokinesin health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century / M. Blüher, C. S. Mantzoros // Metabolism. – 2015. – 64(1). – P. 131–145
21. Bodnar, L. M. et al. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index / L. M. Bodnar et al // Annals of Epidemiology. – 2005. – 15(7). – P. 475–482.
22. Brewer, C. J. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C. J. Brewer, A. H. Balen // Reproduction. – 2010. – 140(3). – P. 347–364.
23. Brzechffa P. R., Jakimiuk A. I. Serum immunoreactive leptin concentration in women with polycystic ovary disease // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1996. – 81(11). – P. 4166–4169
24. Clark, A. M. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women / A. M. Clark, W. Ledger, C. Galletly, L. Tomlinson, E. Blaney, A. M. Wang, R.J. Norman // Hum. Reprod. – 1995. – 10(10). – P. 2705–12
25. Conway, G. S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome / G. S., Conway, R. Agrawal, D. J. Betteridge, H.S. Jacobs // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1992. – 37(2). – P. 119–125.
26. Denison, F. C. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term / F. C. Denison, J. Price, C. Graham et al. // Br. J. Obstetr Gynaecol. – 2008. – (115). – P. 720–725.
27. Djiane, J. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity / J. Djiane, L. Attig // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – 59 (Suppl. 1). – P. 55–63.
28. Donato, J. J. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction / J. J. Donato, R. M. Cravo, R. Frazão, C. F. Elias // Neuroendocrinology. – 2011. – 93(1). – P. 9–18.
29. Fugelsang, J. Ghrelin in pregnancy and lactation. / Gynaecological Obstetrical Research Laboratory, Aarhus University Hospital, Skejby Hospital, DK-8200, Aargus N, Denmark, 2008.
30. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J. S. Oakhill, G. R. Steinberg // Mol Cell Endocrinol. – 2010. – 316(2). – P. 129–139.
31. Godfrey, K. M. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring / K. M. Godfrey, R. M. Reynolds, S. L. Prescott. et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – 5(1). – P. 53–64.
32. Groth, S. W. Adiponectin and polycystic ovary syndrome // Biol Res Nurs. – 2010. – 12(1). – P. 62–72.
33. Guelinckx, I., Devlieger R., Beckers K., Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition / I. Guelinckx, R. Devlieger, K. Beckers, G. Vansant // Obes. Rev. – 2008. (9). – P. 140–150.
34. Harvey, N. C., Javaid K., Bishop N. et al. MAVIDOS maternal vitamin D osteoporosis study: study protocol for a randomized controlled trial / N. C. Harvey, K. Javaid, N. Bishop et al. // The MAVIDOS Study Group. Trials. – 2012. – 13(1). – P. 13.
35. Hausman, G. J. Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects / G. J. Hausman, C. R. Barb // Endocr Dev. – 2010. – 19. – P. 31–44.

36. Hausman, G. J. Leptin and reproductive function / G. J. Hausman, C. R. Barb, C. A. Lents // *Biochimie.* – 2012. – 94(10). – P. 2075–2081.
37. Henson, M. Leptin in Pregnancy / M. Henson, V. Castracane // *Biology of Reproduction.* – 2007. – (63). – P. 1219
38. Jessop, D. S. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity / D. S. Jessop, M. F. Dallman, D. Fleming, S. L. Lightman // *J. Clin. Endocrinol.* – 2001. – (86). – P. 4109–4114.
39. Josefson, J. L. Maternal obesity and vitamin D sufficiency are associated with cord blood vitamin D insufficiency / J. L. Josefson, J. Feinglass, A. W. Rademaker et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – 98(1). – P. 114–119.
40. King, J. C. Maternal Obesity, Metabolism, and Pregnancy Outcomes // *Annual review of nutrition.* – 2006. – 26. – P. 271–291.
41. Kristensen, J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death / J. Kristensen, et al. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2005. – 112(4). – P. 403–408.
42. Maillard, V. Visfatin and resistin in gonadotroph cells: expression, regulation of LH secretion and signalling pathways / V. Maillard, S. Elis, A. Desmarchais, C. Hivelin, L. Lardic, D. Lomet, S. Uzbekova, Ph. Monget, J. Dupont // *Reproduction, Fertility and Development.* – 2017. – 29. – P. 479–2495.
43. Michalakis, K. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara et al. // *Metabolism.* – 2013. – 62(4). – P. 457–478.
44. Milone, M. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature / M. Milone, G. De Placido, M. Musella et al // *Obesity Surgery.* – 2015. – 26(2). – P. 443–451.
45. Mitchell, M. Adipokines: Implications for female fertility and obesity / M. Mitchell, D. T. Armstrong, R. T. Robker, R. J. Norman // *Reproduction.* – 2005. – 130(5). – P. 583–597.
46. Moncrieff, M. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency / M. Moncrieff, T. O. Fadahunsi // *Arch. Dis. Child.* – 1974. – 49(10). – P. 810–811.
47. Myers, M. G. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect / M. G. Myers, R. L. Leibel, R. J. Seeley, M. W. Schwartz // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* – 2010. – 21(11). – P. 643–651.
48. Norman, J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // *Reproduction.* – 2010. – 140(3). – P. 343–345.
49. Orio, F. Jr. Adiponectin levels in women with PCOS / F. Jr. Orio, S. Palomba, T. Cascella, G. Milan, R. Mioni, C. Pagano et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2003. – 88(60). – P. 2619–2623
50. Picó, C. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: Different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction / C. Picó, M. Palou, T. Priego et al. // *Frontiers in Physiology.* – 2012. – P. 435–438.
51. Pisto, P. Plasma adiponectin—an independent indicator of liver fat accumulation / P. Pisto, O. Ukkola, M. Santaniemi, Y. A. Kesäniemi // *Metabolism.* – 2011. – 60(11). – P. 1515–1520.
52. Reitman, M. Leptin and its role in pregnancy and fetal development / M. Reitman, S. Marcus-Samuels, O. Gavrilova // *Biochemical Society Transactions.* – 2001. – 29(2). – P. 68–72.
53. Repaci, A. Ghrelin and reproductive disorders / A. Repaci, A. Gambineri, U. Pagotto, R. Pasquali // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2011. – 340(1). – P. 70–79.
54. Roa, J. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators / J. Roa, M. Tena-Sempere // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2014. – 397(1–2). – P. 4–14.
55. Robinson, H. E. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity / H. E. Robinson, et al. // *Obstetrics and Gynecology.* – 2005. – 106(6). – P. 1357–1364.
56. Rodriguez, A. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts / A. Rodriguez, J. Miettunen, T. B. Henriksen et al // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – 32(3). – P. 550–557.
57. Saffery, R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability / R. Saffery, J. Ellis, R. Morley // *Med. Hypotheses.* – 2009. – 73(6). – P. 1023–1028.
58. Santos, E. D. Adiponectin and reproduction / E. D. Santos, R. Pecquery, P. D. Mazancourt, M-N. Diudonné // *Vitam Horm.* – 2012. – 90. – P. 187–209.
59. Schäffler, A. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schäffler, U. Müller-Ladner, J. Schölermerich, C. Büchler // *Endocr Rev.* – 2006. – 27(5). – P. 449–467.
60. Seligman, L. C. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications / L. C. Seligman, B. B. Duncan, L. Branchtein et al. // *Rev. Saude Publ.* – 2006. – 40(3). – P. 457–465.
61. Shenoy, S. D., Swift P., Cody D., Iqbal J. Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets / S. D. Shenoy, P. Swift, D. Cody,

- J. Iqbal // Arch. Dis. Child. – 2005. – 90 (4). P. 437–438.
62. Sirotkin, A. V. Food restriction, ghrelin, its antagonist and obestatin control expression of ghrelin and its receptor in chicken hypothalamus and ovary / A. V. Sirotkin, S. Pavlova, M. Tena-Sempere et al // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. – 2013. – 164(1). – P. 141–153.
63. Stengel, A. A pleiotropic hormone secreted from endocrine X/A-like cells of the stomach / A. Stengel, T. Y. Ghrelin // Frontiers in Neuroscience. – 2012. – P.6.
64. Szczepankiewicz, D. Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat / D.Szczepankiewicz, Skrzypski M., Pruszyńska-Oszmalek E., et al. // J Physiol Pharmacol. – 2010. – 61(4). – P. 443-449
65. Tena-Sempere, M. Ghrelin, the Gonadal Axis and the Onset of Puberty // EndocrDev. – 2013. – (25). – P. 69-82.
66. Vahratian, A. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity and the risk of cesarean delivery in nulliparous women / A. Vahratian et al. // Annals of Epidemiology. – 2005. – 15(7). – P. 467–474.
67. Zhang, J. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome / J. Zhang, L. Zhou, L. Tang, L. Xu // Gynecological Endocrinology. – 2011. – 27(12). P. 982-987.
68. Zhu, T. Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: a systematic review and meta-analysis / T. Zhu, J. Tang, F. Zhao et al. // Sci Rep. – 2015. – 5. – P. 183-86. doi: 10.1038/srep18386.
69. Zugna, D. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts / D. Zugna, C. Galassi, I. Annesi-Maesano et al. // Int J Epidemiol. – 2015. – 44(1). – P. 199-208.

ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ

A. V. СИМОНЯН¹, Н. Е. ВЕРИСОКИНА^{1,2}, Р. А. АТАНЕСЯН^{1,3}, Л. С. АЛАВЕРДЯН^{1,2}, В. А. КУРЬЯНИНОВА¹, Е. Б. ЛАВРИНЕНКО¹, Н.В. ЛОБАЧ²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

² ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр»

³ ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический эндокринологический диспансер»

Ожирение, по данным ВОЗ, является одним из самых социально значимых хронических заболеваний. Крайне остро стоит эта проблема среди беременных женщин в связи с развитием гестационных и перинатальных осложнений. Гормоны жировой ткани, такие как лептин, адипонектин, висфатин и другие играют важную роль в функционировании репродуктивной системы женщины.

В обзоре представлены современные данные литературы о роли дефицита витамина D и особенностях продукции адипоцитокинов в развитии нарушений репродуктивной функции, а также об осложнениях течения беременности, родов и состояниях новорождённых, связанных с материнским ожирением.

Ключевые слова: ожирение, беременность, адипоцитокины, лептин, адипонектин, грелин, нарушения репродуктивной системы, врождённые пороки развития, макросомия.

OBESITY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: INFLUENCE ON CURRENT PREGNANCY, GENERA AND HEALTH OF NEWBORN CHILDREN

A. V. SIMONYAN¹, N. E. VERISOKINA^{1,2}, R. A. ATANESYAN^{1,3}, L. S. ALAVERDYAN^{1,2}, V. A. KURYANINOVA¹, E. B. LAVRINENKO¹, N. V. LOBACH²

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol

² Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, Stavropol

³ Stavropol Regional Clinical Endocrinological Dispensary, Stavropol

Obesity, according to WHO, is one of the most socially significant chronic diseases. This problem is extremely acute among pregnant women due to the development of gestational and perinatal complications. Adipose tissue hormones such as leptin, adiponectin, visfatin and others play an important role in the functioning of the female reproductive system.

The review presents current literature data on the role of vitamin D deficiency and the features of adipocytokine production in the development of reproductive disorders, as well as on the complications of pregnancy, childbirth and conditions of newborns associated with maternal obesity.

Key words: obesity, pregnancy, adipocytokines, leptin, adiponectin, ghrelin, reproductive system disorders, congenital malformations, macrosomia.

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

1. Общие положения

1.1. Журнал «Вестник молодого ученого» является рецензируемым научным изданием, в котором отражаются результаты исследований в области клинической, фундаментальной и профилактической медицины. Выпускается в печатной и электронной версиях.

1.2. Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) с постатейным размещением. Подписной индекс журнала «Вестник молодого ученого» в агентстве «Роспечать» 70422.

1.3. В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются оригинальные научные статьи, обзоры и результаты экспериментальных и клинических исследований, проводившихся в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

1.4. В материалах рукописи не должны содержаться результаты исследования, ранее опубликованные или направленные на публикацию в редакции других журналов.

1.5. Плата за рецензирование и публикацию рукописи не взимается.

1.6. Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены авторами.

1.7. Редакционная коллегия журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

1.8. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, отклоняются.

1.9. При отклонении материалов рукописи авторам не возвращаются.

1.10. Электронные версии статей направлять на адрес электронной почты smu@stgmu.ru главному редактору Хрипуновой Алесе Александровне с пометкой «Статья в Вестник молодого ученого». В течение 10 календарных дней с момента отправки редакционная коллегия обязана сообщить о получении материалов.

2. Исследования на людях

2.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на людях авторам необходимо указать наличие официального одобрения исследования наблюдательным советом (этическим комитетом) организации или соответствие исследования Хельсинской декларации и (или) другим признанным стандартам, а также факта получения от пациентов (или их опекунов) письменного информированного согласия.

2.2. При подаче материалов в раздел журнала «Клинические случаи» авторам необходимо получить от пациентов письменное разрешение на использование любых изображений (при наличии), по которым их можно идентифицировать.

2.3. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на людях и (или) копий информированного согласия пациентов.

3. Исследования на животных

3.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на животных авторам необходимо предоставить подтверждение, что исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания.

3.2. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на животных.

4. Заимствования

4.1. Авторы должны удостовериться, что представленные в статье данные являются оригинальными, все цитируемые в работе исследования других авторов сопровождаются ссылками на первоисточники и включены в список литературы.

4.2. Редакция журнала рекомендует авторам перед подачей рукописи самостоятельно оценить уникальность материалов статьи с помощью специализированных сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов).

4.3. Не допускается указание в рукописи фрагментов заимствованного текста без указания первоисточника. Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия и является неприемлемым для журнала.

4.4. Редакция журнала оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 30% считается неприемлемым и является основанием для отказа рассмотрения рукописи.

4.5. При значительных заимствованиях редакция журнала действует в соответствии с алгоритмами редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE).

5. Конфликт интересов

5.1. Все авторы обязаны раскрыть в своих рукописях потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

6. Требования к оформлению статьи

6.1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 12 пт., междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, ориентация страницы книжная, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стилль статьи должен быть ясным, лаконичным.

6.2. Рукопись оригинальной статьи должна включать:

1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора(ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы исследования; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме на русском и английском языках; 13) ключевые слова на русском и английском языках; 13) авторскую справку по всем авторам с развернутым именем и отчеством, с указанием ученой степени и ученого звания, должности и места работы, контактного телефона и электронного адреса. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

Текст. Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы исследования» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные

раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.

При описании клинических наблюдений не допускается упоминание фамилий пациентов, номеров историй болезни, в том числе на рисунках. При изложении экспериментов на животных следует указывать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных национальным законам, рекомендациям национального совета по исследованиям, правилам, принятым в учреждении.

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

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей, клинических наблюдений и 50 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография

должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003.

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

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Примеры оформления литературных ссылок в зависимости от вида источника:

Журнальная статья:

Саритхала, В. Д. Сывороточное содержание некоторых медиаторов метаболизма костной ткани у женщин с ревматоидным артритом / В.Д. Саритхала, П.В. Корой, А.В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 393-398.

Elshabrawy, H. A. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H. A. Elshabrawy, Z. Chen, M. V. Volin [et al.] // Angiogenesis. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 433-448.

Журнальная статья в электронном формате:

Комарова, Е. Б. Влияние спиринолактона на показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры воспаления у больных ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / Е. Б. Комарова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 2. Доступно по: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1702 Дата обращения: 07.02.2017.

Книга:

Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 529 с.

Резюме на русском и английском языках (объемом не более 20 строк) печатаются на отдельных страницах и включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

6.3. Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 4-8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3-4 страницы, обзоров – 8-10 страниц (без учета таблиц, рисунков, списка литературы и резюме).