

ISSN 2072-0297



# МОЛОДОЙ<sup>®</sup> УЧЁНЫЙ

международный научный журнал

## СПЕЦВЫПУСК

III Межрегиональная  
научно-практическая  
конференция  
«Нейроэндокринная  
патология.

Вопросы репродукции  
человека»

Является приложением к научному журналу  
«Молодой ученый» № 26 (130)

**26.2**  
2016

16+

ISSN 2072-0297

# МОЛОДОЙ УЧЁНЫЙ

Международный научный журнал

Выходит еженедельно

№ 26.2 (130.2) / 2016

**СПЕЦВЫПУСК** III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ. ВОПРОСЫ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

Редакционная коллегия:

**Главный редактор:** Ахметов Ильдар Геннадьевич, кандидат технических наук

**Члены редакционной коллегии:**

Ахметова Мария Николаевна, доктор педагогических наук

Иванова Юлия Валентиновна, доктор философских наук

Каленский Александр Васильевич, доктор физико-математических наук

Куташов Вячеслав Анатольевич, доктор медицинских наук

Лактионов Константин Станиславович, доктор биологических наук

Сараева Надежда Михайловна, доктор психологических наук

Абдрашилов Турганбай Курманбаевич, доктор философии (PhD) по философским наукам

Авдеюк Оксана Алексеевна, кандидат технических наук

Айдаров Оразхан Турсункожаевич, кандидат географических наук

Алиева Тарана Ибрагим кызы, кандидат химических наук

Ахметова Валерия Валерьевна, кандидат медицинских наук

Брезгин Вячеслав Сергеевич, кандидат экономических наук

Данилов Олег Евгеньевич, кандидат педагогических наук

Дёмин Александр Викторович, кандидат биологических наук

Дядюн Кристина Владимировна, кандидат юридических наук

Желнова Кристина Владимировна, кандидат экономических наук

Жуйкова Тамара Павловна, кандидат педагогических наук

Жураев Хуснидин Олтинбоевич, кандидат педагогических наук

Игнатова Мария Александровна, кандидат искусствоведения

Калдыбай Кайнар Калдыбайулы, доктор философии (PhD) по философским наукам

Кенесов Асхат Алмасович, кандидат политических наук

Коварда Владимир Васильевич, кандидат физико-математических наук

Комогорцев Максим Геннадьевич, кандидат технических наук

Котляров Алексей Васильевич, кандидат геолого-минералогических наук

Кузьмина Виолетта Михайловна, кандидат исторических наук, кандидат психологических наук

Курпаяниди Константин Иванович, доктор философии (PhD) по экономическим наукам

Кучерявенко Светлана Алексеевна, кандидат экономических наук

Лескова Екатерина Викторовна, кандидат физико-математических наук

Макеева Ирина Александровна, кандидат педагогических наук

Матвиенко Евгений Владимирович, кандидат биологических наук

Матроскина Татьяна Викторовна, кандидат экономических наук

Матусевич Марина Степановна, кандидат педагогических наук

Мусаева Ума Алиевна, кандидат технических наук

Насимов Мурат Орленбаевич, кандидат политических наук

Паридинова Ботагоз Жаппаровна, магистр философии

Прончев Геннадий Борисович, кандидат физико-математических наук

Семахин Андрей Михайлович, кандидат технических наук

Сенцов Аркадий Эдуардович, кандидат политических наук

Сенюшкин Николай Сергеевич, кандидат технических наук

Титова Елена Ивановна, кандидат педагогических наук

Ткаченко Ирина Георгиевна, кандидат филологических наук

Фозилов Садриддин Файзуллаевич, кандидат химических наук

Яхина Асия Сергеевна, кандидат технических наук

Ячинова Светлана Николаевна, кандидат педагогических наук

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-38059 от 11 ноября 2009 г.**

Журнал входит в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на платформе elibrary.ru.

Журнал включен в международный каталог периодических изданий «Ulrich's Periodicals Directory».

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

**Международный редакционный совет:**

Айрян Заруи Геворковна, *кандидат филологических наук, доцент (Армения)*

Арошидзе Паата Леонидович, *доктор экономических наук, ассоциированный профессор (Грузия)*

Атаев Загир Вагитович, *кандидат географических наук, профессор (Россия)*

Ахмеденов Кажмурат Максutowич, *кандидат географических наук, ассоциированный профессор (Казахстан)*

Бидова Бэла Бертовна, *доктор юридических наук, доцент (Россия)*

Борисов Вячеслав Викторович, *доктор педагогических наук, профессор (Украина)*

Велковска Гена Цветкова, *доктор экономических наук, доцент (Болгария)*

Гайич Тамара, *доктор экономических наук (Сербия)*

Данатаров Агахан, *кандидат технических наук (Туркменистан)*

Данилов Александр Максимович, *доктор технических наук, профессор (Россия)*

Демидов Алексей Александрович, *доктор медицинских наук, профессор (Россия)*

Досманбетова Зейнегуль Рамазановна, *доктор философии (PhD) по филологическим наукам (Казахстан)*

Ешиев Абдыракман Молдоалиевич, *доктор медицинских наук, доцент, зав. отделением (Кыргызстан)*

Жолдошев Сапарбай Тезекбаевич, *доктор медицинских наук, профессор (Кыргызстан)*

Игисинов Нурбек Сагинбекович, *доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)*

Кадыров Кутлуг-Бек Бекмурадович, *кандидат педагогических наук, заместитель директора (Узбекистан)*

Кайгородов Иван Борисович, *кандидат физико-математических наук (Бразилия)*

Каленский Александр Васильевич, *доктор физико-математических наук, профессор (Россия)*

Козырева Ольга Анатольевна, *кандидат педагогических наук, доцент (Россия)*

Колпак Евгений Петрович, *доктор физико-математических наук, профессор (Россия)*

Курпаяниди Константин Иванович, *доктор философии (PhD) по экономическим наукам (Узбекистан)*

Куташов Вячеслав Анатольевич, *доктор медицинских наук, профессор (Россия)*

Лю Цзюань, *доктор филологических наук, профессор (Китай)*

Малес Людмила Владимировна, *доктор социологических наук, доцент (Украина)*

Нагервадзе Марина Алиевна, *доктор биологических наук, профессор (Грузия)*

Нурмамедли Фазиль Алигусейн оглы, *кандидат геолого-минералогических наук (Азербайджан)*

Прокопьев Николай Яковлевич, *доктор медицинских наук, профессор (Россия)*

Прокофьева Марина Анатольевна, *кандидат педагогических наук, доцент (Казахстан)*

Рахматуллин Рафаэль Юсупович, *доктор философских наук, профессор (Россия)*

Ребезов Максим Борисович, *доктор сельскохозяйственных наук, профессор (Россия)*

Сорока Юлия Георгиевна, *доктор социологических наук, доцент (Украина)*

Узаков Гулом Норбоевич, *доктор технических наук, доцент (Узбекистан)*

Хоналиев Назарали Хоналиевич, *доктор экономических наук, старший научный сотрудник (Таджикистан)*

Хоссейни Амир, *доктор филологических наук (Иран)*

Шарипов Аскар Калиевич, *доктор экономических наук, доцент (Казахстан)*

**Руководитель редакционного отдела:** Кайнова Галина Анатольевна

**Ответственный редактор спецвыпуска:** Шульга Олеся Анатольевна

**Художник:** Шишков Евгений Анатольевич

**Верстка:** Бурьянов Павел Яковлевич

Почтовый адрес редакции: 420126, г. Казань, ул. Амирхана, 10а, а/я 231.

Фактический адрес редакции: 420029, г. Казань, ул. Академика Кирпичникова, д. 25.

E-mail: info@moluch.ru; http://www.moluch.ru/.

Учредитель и издатель: ООО «Издательство Молодой ученый».

Основной тираж номера 500 экз., фактический тираж спецвыпуска: 27 экз. Дата выхода в свет: 21.12.2016. Цена свободная.

Материалы публикуются в авторской редакции. Все права защищены.

Отпечатано в типографии издательства «Молодой ученый», 420029, г. Казань, ул. Академика Кирпичникова, д. 25.

---

---

**Н**а обложке изображен *Алан Сокал (Alan David Sokal, 1955)*, американский физик и математик, исследователь статистической физики и комбинаторики.

В 1975 году Алан вместе со своим отцом, радиоинженером Натаном Сокалом, опубликовал первую совместную работу, в которой было введено понятие нового класса усилителей сверхчастотного диапазона — «класс E», которое до сих пор остается общепринятым в своей области. На эту работу и по сей день ссылаются многие исследователи данного направления физики. Но по-настоящему прославился Алан Сокал критикой современного философского постмодернизма и не лишённой остроумия «Мистификацией», или «Аферой Сокала»: в 1994 году он опубликовал в американском журнале *Social Text* статью «Преступая границы: к вопросу о трансформативной герменевтике квантовой гравитации».

Статья являлась пародией на некоторые работы постмодернистских философов и была щедро приправлена гром-

кими и звучными терминами, лишёнными физического смысла, однако была подана в такой убедительной форме, что ее напечатали. Позже Сокал признался в своем розыгрыше на страницах французского журнала *Lingua Franca*: «Мы показываем, что такие известные интеллектуалы, как Лакан, Кристева, Иригарэй, Бодрийар и Делез, неоднократно злоупотребляли научными концепциями и терминологией: или используя научные идеи полностью вне контекста, никак не обосновывая... или же кичась научным жаргоном перед своими читателями, которые не являются учеными, не обращая никакого внимания на его адекватность и даже значение», — признался он в комментарии к книге «Интеллектуальные уловки», которую выпустил в продолжение темы в 1997 году совместно с Жаном Брикмоном, и в которой наглядно продемонстрировал, что многие философские междисциплинарные исследователи, приверженцы постмодернизма, весьма далеко отошли от научной истины.

*Екатерина Осянина, ответственный редактор*

---

---

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Аксёненко В. А., Нередько С. А., Золотухина Д. И., Сазанов Г. В.</b> Частота встречаемости и результаты лечения эктопической беременности при применении ЭКО .....1	<b>Камаева И. А., Павлов Д. С., Казьмин А. С.</b> Ожирение как причина нарушения репродуктивной функции.....18
<b>Африкьян О. А., Берберян С. В., Назаренко К. Г., Волошин В. В., Фомина-Чертоусова Н. А., Тушев А. А.</b> Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующих парасагиттальных менингиом ..... 2	<b>Кривенцова А. А., Романчева Г. С., Саушев Д. А., Фомина-Чертоусова Н. А.</b> Алгоритм диагностики гиперпролактинемии ... 20
<b>Борисенко Д. В., Архипов Д. О.</b> Сравнительный анализ влияния варикоцеле на параметры спермограммы и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (обзор литературы) ..... 4	<b>Куличенко О. О., Вартанова О. Т.</b> Влияние окружающей среды на возникновение зобной эндемии в Ростовской области .....23
<b>Галоян Ю. В., Габриелян Л. Р., Шабанова Р. И., Перцева Г. М.</b> Кефалогематома новорожденных в современном акушерстве..... 6	<b>Можинская Ю. В., Камаева И. А., Казьмин А. С.</b> Случай нетипичного клинического течения множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа .....24
<b>Дмитриев М. Н., Дмитриева Н. С.</b> Нейрогормональные эффекты нейролептической терапии психозов: влияние на вес ..... 9	<b>Моторная Н. В., Рыбалко С. Л., Сокуренок Л. М., Старосила Д. Б., Савосько С. И., Чайковский Ю. Б.</b> Изучение действия протекфлазида при реактивации вируса простого герпеса после инсульта в эксперименте .....26
<b>Дмитриев М. Н., Худина Ю. С.</b> Патологически активный пролактин как показатель уровня нейролептической гиперпролактинемии ..... 11	<b>Нагорняк А. С., Бойразян В. С., Пасечник Д. Г., Карнаухов Н. С.</b> Нейрообменно-эндокринный синдром .....29
<b>Задубровская М. С., Патюченко О. Ю.</b> К вопросу о влиянии мелатонина на формирование эмоциональных и моторных проявлений во время стресса .....13	<b>Павлов Д. С., Зубкова А. Ю., Камаева И. А., Гуськова Е. Н.</b> Спермограмма как один из важнейших лабораторных методов исследования фертильности мужчин..... 30
<b>Иванова Д. Н., Романчева Г. С., Ковалева Н. С.</b> Анализ распространенности цефалгической и нейропсихической форм предменструального синдрома у студенток медицинского ВУЗа .....16	<b>Патюченко О. Ю., Акопян Д. Г.</b> Лечение сахарного диабета стволовыми клетками .....34
	<b>Плотникова О. К., Караваева Т. М.</b> Влияние сдвигов гормонов гипоталамо- гипофизарно- тиреоидной системы на состояние лейкоцитарно- тромбоцитарных коагратов на фоне экзаменационного стресса .....36

<b>Решетников И. Б., Нестеренко З. А., Мацнева И. А., Мосолова М. Ю., Муравьева П. А., Грабуздов А. М.</b> Синдром поликистозных яичников: особенности диагностики .....38	<b>Шарипов Р. Р., Ефремов В. В.</b> Современные методы вспомогательной репродукции. Тройное родительство ..... 47
<b>Ткаченко В. В.</b> Особенности ультраструктуры пучковой зоны коры надпочечников на поздних этапах тиреоидэктомии ..... 41	<b>Шуварова Е. А., Кива А. А., Маркво Л. И.</b> Сахарный диабет 2 типа: белый сахар не при чём ..... 50
<b>Толстолицкая А. О., Фомина-Чертоусова Н. А.</b> Дифференциальная диагностика различных видов эндогенного ожирения .....42	<b>Яногьян Е. О., Маркво Л. И.</b> Развитие патологии щитовидной железы, связанной с дефицитом йода в организме у людей, проживающих на Кавказе .....52
	<b>Ящинский Л. Б., Касич И. Н., Старыгина В. В.</b> Особенности лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии .....54

## Частота встречаемости и результаты лечения эктопической беременности при применении ЭКО

Аксёненко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор;  
Нередько Сергей Александрович, заведующий отделением ВРТ  
Ставропольский краевой клинический перинатальный центр

Золотухина Дана Игоревна, студент;  
Сазанов Григорий Вячеславович, студент  
Ставропольский государственный медицинский университет

*В настоящее время в мире широко используются вспомогательные репродуктивные технологии для лечения бесплодных пар. В связи с этим растет и число осложнений, например, такого как эктопическая беременность. В данной работе описана частота встречаемости эктопической беременности после ЭКО и результаты лечения пациенток с данным осложнением.*

**Ключевые слова:** эктопическая беременность, ЭКО, вспомогательные репродуктивные технологии, гетеротопическая маточная и трубная беременность, гетеротопическая маточная и шейечная беременность.

**Введение.** В России от 14 до 30% супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием [2], и половина из них нуждаются в Вспомогательных Репродуктивных Технологиях. С 2013 года появилась возможность пройти процедуру ЭКО по ОМС, таким образом, данный метод становится более доступным и распространенным при лечении бесплодия. Необходимо отметить, что применение ЭКО считается одной из причин роста частоты эктопических беременностей. При переносе 2 и более эмбрионов вырастает риск многоплодной беременности, а также гетеротопической беременности [4]. Популяционная частота гетеротопической беременности по данным литературы составляет 1 случай на 6000–7000 беременностей, а в программах ВРТ достигает 14,8% среди всех случаев эктопических беременностей [1]. В настоящее время существует метод консервативного лечения внематочной беременности на ранних сроках метотрексатом. При неэффективности применяют хирургическое лечение — лапароскопия или лапаротомия. В зависимости от клинической ситуации выполняют органосохраняющую или радикальную операцию [3]. Современный метод бескровного удаления плодного яйца, с предшествующей эмболизацией маточных артерий, во многих случаях позволяет избежать развития осложнений при эктопической беременности.

**Цель исследования.** Выявить случаи эктопических беременностей и изучить их исходы у пациенток при применении ЭКО.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 200 случаев беременностей у пациенток при применении ЭКО в Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре за 2014–2015 год.

**Результаты.** Проведен анализ 200 случаев беременности пациенток после ЭКО. Случаи эктопической бе-

регенности были выявлены у пятерых (2,5%). Из них у двух (1%) трубная беременность. В обоих случаях выполнена операция лапароскопия, тубэктомия. Шейечная беременность выявлена в одном случае (0,5%) — проведено консервативное лечение метотрексатом в суммарной дозе 150 мг, которое оказалось неэффективным. Было принято решение выполнить суперселективную эмболизацию маточных артерий, с последующей эвакуацией плодного яйца при отсутствии кровотока в его сосудах. Операция прошла благополучно для пациентки. У двух женщин (1%) выявлена многоплодная беременность в сроке 5–6 недель. В первом случае одно плодное яйцо располагалось в верхней трети полости матки, второе — в истмическом отделе правой маточной трубы. Была выполнена операция лапароскопия, правосторонняя тубэктомия. Маточная беременность была сохранена. Пациентка родоразрешена при доношенном сроке беременности в плановом порядке путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям. Масса новорожденной девочки составила 3400 г, оценка по шкале Апгар 9–10 баллов. Во втором случае одно плодное яйцо прикрепились в верхней трети полости матки, второе располагалось в шейке матки. В условиях развернутой операционной, под контролем УЗИ была проведена редукция плодного яйца, расположенного в шейке матки (путем введения 4% KCl) с последующим хирургическим удалением плодного яйца и коагуляцией его ложа. Пациентка родоразрешена при доношенном сроке беременности в плановом порядке путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям. Масса новорожденной девочки 3200 г, оценка по шкале Апгар 9–10 баллов.

**Выводы.** Проведенный анализ показал, что эктопическая беременность после ЭКО является редким ос-

ложнением. Несмотря на это, данное осложнение может неблагоприятно влиять на здоровье женщин репродуктивного возраста. Встречаются и случаи сочетания гетеротопической маточной и трубной или шеечной беременности. Своевременная диагностика прогрессирующей эктопической беременности позволяет провести необходимые оперативные вмешательства и сохранить детородную функцию пациенток, пролонгировать маточную беременность при ее наличии и получить здоровых новорожденных детей. Несмотря на положительные исходы

в данных случаях существует высокий риск развития осложнений. В связи с этим в настоящее время идет тенденция сокращения циклов с переносом двух эмбрионов и увеличение селективной подсадки одного эмбриона, что значительно снижает риск возникновения многоплодной и гетеротопической беременности. А также для предупреждения эктопической беременности необходимо выявлять и лечить воспалительные заболевания органов малого таза у пациенток перед выполнением процедуры ЭКО.

#### Литература:

1. Корсак, В. С Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / Сделано в МЦРМ / В. С. Корсак. — МЦРМ, 2015. — 103 с.
2. Причины и факторы риска мужской инфертильности / Колесникова Л. И., Колесников С. И., Курашова Н. А., Байрова Т. А. — Вестник РАМН, 2015; 70 (5); 579–584
3. Medline (PubMed, England) [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403912/> [12.04.2015]
4. Medline (PubMed, USA) [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315158/> [01.01.2016]

## Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующих парасагиттальных менингиом

Африкьян Олег Артурович, студент;  
Берберян София Валерьевна, студент;  
Назаренко Кристина Геннадьевна, студент;  
Волошин Владимир Викторович, кандидат медицинских наук, доцент;  
Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент;  
Тушев Александр Алексеевич, врач-нейрохирург  
Ростовский государственный медицинский университет

*Парасагиттальная менингиома — опухоль оболочек головного мозга, располагающаяся на конвексительной его поверхности (развивается из стенок сагиттального синуса и серповидного отростка) и отличающаяся медленным ростом. Существует взаимосвязь между частотой рецидивирования парасагиттальных менингиом и гендерным признаком, возрастной группой, степенью радикальности операции по шкале Симпсона, временем, прошедшим с момента операции, и гистологическим типом. Для исследования были отобраны 17 пациентов нейрохирургического отделения, прооперированные по поводу парасагиттальных менингиом в период с 2011 по 2015 гг.: 4 лица мужского пола, 13 — женского пола. Лица женского пола, а также пациенты с анапластическими и менинготелиоматозными менингиомами представляют собой группу риска по рецидивированию парасагиттальных менингиом. Кроме того, риск рецидивирования увеличивается прямо пропорционально времени, прошедшему с момента операции, поэтому врачам рекомендуется уменьшать интервалы между контрольными МРТ-исследованиями с увеличением времени, прошедшего после операции.*

**Ключевые слова:** опухоль, парасагиттальная менингиома, рецидивирование.

*Parasagittal meningioma is a tumor of the meninges of the brain, located on its convexital surface (it develops from the walls of the sagittal sinus and the falciform process) and characterized by slow growth. There is a relationship between the frequency of recurrence of parasagittal meningiomas and gender group, age group, degree of radicality of the operation on the scale of Simpson, the time elapsed since the operation, and histological type. For the study 17 patients of the neurosurgery Department were selected, which were operated about parasagittal meningiomas in the period from 2011 to 2015: 4 males, 13 females. It was proved that females and patients with anaplastic and meningoteliomatosis types of meningioma represent a risk group for the recurrence of parasagittal meningi-*



omas. In addition, the risk of recurrence increases directly proportional to the time elapsed since surgery, so the doctors are recommended to reduce the intervals between the control MRI researches with increasing time elapsed after surgery.

**Key words:** tumor, parasagittal meningioma, recurrence.

Парасагиттальная менингиома — опухоль оболочек головного мозга, располагающаяся на конвексимальной его поверхности (развивается из стенок сагиттального синуса и серповидного отростка) и отличающаяся медленным ростом [1]. В связи с ограниченными возможностями традиционных методов радикального удаления парасагиттальных менингиом, отмечается их больший процент рецидивирования, чем при менингиомах любой другой локализации [1]. Рецидивирование менингиомы определяют следующие факторы: неполное удаление опухоли, тип опухоли и особенности её строения: митотическая активность, наличие очагов некроза и инфильтрация ткани мозга [2].

Научная гипотеза: существует взаимосвязь между частотой рецидивирования парасагиттальных менингиом и гендерным признаком, возрастной группой, степенью радикальности операции по шкале Симпсона, временем, прошедшим с момента операции, и гистологическим вариантом новообразования.

Цель исследования: определение корреляции рецидивирования парасагиттальных менингиом с гендерным признаком, возрастной группой, степенью радикальности операции по шкале Симпсона, временем, про-

шедшим с момента операции, и гистологическим типом опухоли.

База исследования — кафедра патологической анатомии РостГМУ, нейрохирургическое отделение РостГМУ. Исследование проводилось в период с сентября по март 2015/2016 гг. и включало 3 этапа: I этап (сентябрь-октябрь 2015 г.) — составление плана исследования, изучение научной литературы по проблеме рецидивирования парасагиттальных менингиом, II этап (ноябрь-декабрь 2015 г.) — составление выборки пациентов нейрохирургического отделения, изучение их историй болезни и сбор информации о дате последнего МРТ-контроля и наличии МРТ-признаков продолженного роста, III этап — анализ полученных данных. Для исследования были отобраны 17 пациентов нейрохирургического отделения, прооперированные по поводу парасагиттальных менингиом в период с 2011 по 2015 гг.: 4 лица мужского пола, 13 — женского пола. Средний возраст составил  $54,12 \pm 8,64$ . Сформированная выборка отвечает целям исследования. Статистическая обработка и оценка данных выполнялась с помощью программы «MedCalc» с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа. Достоверными считались различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Распределение типов менингиом

Тип ПМ	Grade	Кол-во пациентов	Процент
Менинготелиоматозная	1	6	40%
Псаммоматозная	1	2	13,33%
Переходная	1	2	13,33%
Анапластическая	3	1	6,67%
Атипическая	2	1	6,67%
Переходная	1	1	6,67%
Фиброзная	1	1	6,67%
Ангиоматозная	1	1	6,67%

Выявлено, что у двух из 17 пациентов нейрохирургического отделения, прооперированных по поводу парасагиттальных менингиом, впоследствии наблюдался продолженный рост опухоли. У одного из этих пациентов был выявлен анапластический тип менингиомы (G3), у второго пациента обнаружена менинготелиоматозная менингиома, богатая клетками, местами атипическая с очаговыми кровоизлияниями, отёком стромы (G2). Определено, что коэффициент корреляции между гендерным признаком и продолженным ростом составил 0,22, между возрастной группой и продолженным ростом — 0,04, между степенью радикальности операции по шкале Симпсона и продолженным ростом — 0, между временем, прошедшим с момента операции, и продолженным ростом — 0,38, между

гистологическим типом менингиомы и продолженным ростом — 0,53.

Между гендерным признаком и продолженным ростом выявлена слабая корреляционная связь. Установлена умеренная связь между временем, прошедшим после операции, и продолженным ростом. Между гистологическим типом менингиомы и продолженным ростом выявлена заметная связь. Корреляции не наблюдались между возрастной группой и продолженным ростом, а также между степенью радикальности операции по шкале Симпсона и продолженным ростом, что, вероятнее всего, объяснялось малым объёмом выборки. Следовательно, лица женского пола, а также пациенты с анапластическими и менинготелиоматозными менингиомами представляют собой группу

риска по рецидивированию парасагиттальных менингиом. Риск рецидивирования увеличивается прямо пропорционально времени, прошедшему с момента операции, поэ-

тому врачам рекомендуется уменьшать интервалы между контрольными МРТ-исследованиями с увеличением времени, прошедшего после операции.

Литература:

1. Ступак, В. В. Отдалённые результаты хирургического лечения парасагиттальных менингиом головного мозга [Электронный ресурс] Ступак В. В., Бузунов А. В., Струц С. Г., Рабинович Е. С. // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — 5. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/> (Дата обращения: 10.03.2016)
2. Rufus Crompton M. The prediction of recurrence in meningiomas [Электронный ресурс] / M. Rufus Crompton, Peter C. Gautier-Smith // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — doi:10.1136. — Режим доступа: <http://jnnp.bmj.com>. — (Дата обращения: 9.03.2016)

## Сравнительный анализ влияния варикоцеле на параметры спермограммы и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (обзор литературы)

Борисенко Дмитрий Владимирович, студент;  
Архипов Дмитрий Олегович, студент  
Алтайский государственный медицинский университет (г. Барнаул)

*В работе проанализировано влияние варикоцеле на общепринятый анализ спермы (ВОЗ 2010) и на уровень фрагментации ДНК. Приведены данные литературы об неоднозначных изменениях спермограммы при варикоцеле до и после операции. Прослеживается взаимосвязь между подвижностью и фрагментацией ДНК сперматозоидов. Сделан вывод о том, что оценка фрагментации ДНК сперматозоидов является важным прогностическим показателем в ведении пар с нарушением репродуктивной функции.*

**Ключевые слова:** варикоцеле, бесплодие, спермограмма, фрагментация ДНК.

На сегодняшний день принято считать, что причины безуспешных попыток забеременеть после одного года регулярного незащищенного полового акта, могут быть не только со стороны женщины, но и со стороны мужчины. Мужские факторы можно отнести к половине случаев [1, 2]. Наиболее распространенной причиной бесплодия является варикоцеле [3, 4]. Это заболевание характеризуется дилатацией и извилистостью семенных вен. Распространенность варикоцеле среди мужчин составляет от 4,4% до 22,6%, данное заболевание чаще всего встречается у подростков и молодых парней [5]. Было показано, что 21–41% мужчин с первичным бесплодием и 75–81% больных с вторичным бесплодием страдают варикоцеле [6, 7].

Патогенез бесплодия при варикоцеле достаточно сложен и разнообразен. Хотя точный механизм до сих пор не установлен, варикоцеле может влиять на сперматогенез и функции клеток Лейдига путем повышения температуры яичек, увеличения венозного давления в гроздевидном сплетении, гипоксии, окислительного стресса, гормонального дисбаланса и рефлюкса токсичных метаболитов надпочечникового или почечного происхождения [8]. Однако какой бы то не был механизм нарушения сперматогенеза при варикоцеле, основным диагностическим критерием мужского бесплодия, как известно, является оценка спермограммы [9, 10, 11].

В эякуляте исследуются такие параметры как объем семенной жидкости, вязкость, количество, подвижность, морфология сперматозоидов и доля живых сперматозоидов. Затем, полученные результаты сравнивают с общепринятыми референтными значениями (ВОЗ 2010) [12]. Но данный анализ не всегда информативен в полной мере. По мнению ряда авторов, нелеченое варикоцеле может привести к бесплодию даже при нормальных параметрах спермограммы [13]. В одних случаях варикоцеле может не влиять на оплодотворяющую способность эякулята, в других может прослеживаться значительное изменение спермограммы и нарушение фертильности. После оперативного лечения варикоцеле в течение первого года происходит улучшение некоторых показателей спермограммы до субнормальных и нормальных значений. Наступление беременности чаще происходит в сроки от 6 месяцев до 1 года после операции. Однако, улучшение параметров спермограммы не всегда приводит к зачатию [14]. Эффект варикоцелэктомии, на оплодотворяющую способность эякулята оценивается некоторыми авторами не так однозначно. Некоторые исследования показали, что процент достижения беременностей после операции сопоставим с группой без терапии [15]. Следовательно, использование классического, рекомендованного ВОЗ 2010,

анализа спермы не всегда позволяет выявить отцовский дефект.

В последнее время большое внимание уделяется оценке дополнительных параметров эякулята, в частности фрагментации ДНК. Оксидативный стресс при варикоцеле может приводить к различным нарушениям структуры ДНК, включая повреждения нуклеотидных пар, разрывы одной или двух цепей ДНК, хромосомные перестройки и генные мутации, включающие делеции и точечные мутации. Целостность молекулы ДНК и, следовательно, поддержание функционирования ДНК в сперматозоиде важнейшее условие нормальной фертильности [16]. В исследовании Y. Sakamoto и соавт. показано, что у мужчин с варикоцеле и нормальными показателями спермограммы выявляется повышенный индекс фрагментации ДНК [17]. В недавнем исследовании так же было показано, что статистически значимых изменений параметров эякулята не наблюдалось как до операции, так и после. Иная картина отмечена при оценке уровня фрагментации ДНК сперматозоидов: до операции данный параметр достоверно превышал уровень референтных значений, однако через 6 месяцев после операции показатель сократился до нормального уровня [18].

В другом исследовании описано, что существует связь между параметрами эякулята и стадией варикоцеле. При варикоцеле 1 стадии каких-либо изменений спермограммы выявлено не было, но уже начиная со 2 стадии наблюдается изменение качественного состава спермы, выражающееся в виде нормальных показателей активноподвижных и патологических сперматозоидов при повышенных данных неподвижных форм. Идентичная картина складывается и при 3-й степени, но параметры нагляднее, т. е. происходит нарушение всего состава спермы [19]. В исследовании Л. В. Осадчук и соавт. наблюдается негативное влияние ва-

рикоцеле на параметры спермограммы, в большей степени на подвижность [20]. В исследовании L. Ramos и соавт., при воздействии на сперматозоиды H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и альфа облучением, уровень фрагментации ДНК был значительным. Но интересно было отметить, что подвижные сперматозоиды были с интактной ДНК. Этот параметр может быть маркером повреждения ДНК [21]. А выражено увеличить количество активно-подвижных форм сперматозоидов, нормализуя его даже при существенных отклонениях от нормальных величин, позволяет применение препарата АндроДоз, который обладает антиоксидантной активностью [22].

**Заключение.** Несомненно, варикоцеле негативно влияет на репродуктивные показатели спермограммы в сравнении со здоровыми фертильными мужчинами. Но, в ряде случаев ориентироваться в полной мере на нормы ВОЗ 2010, при обследовании способности у мужчин к зачатию с варикоцеле, нерационально. Варикоцеле влечет за собой повышение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, что может быть обусловлено процессами оксидативного стресса. Однако варикоцелэктомия не всегда приводит к желаемому эффекту, так как выраженность оксидативного стресса может сохраняться на достаточно высоком уровне. Следовательно, в комбинации с операцией необходимо применение антиоксидантной терапии.

Низкие показатели целостности ДНК связаны со снижением вероятности естественного зачатия, уменьшением оплодотворяющего потенциала спермы, используемой в программах ВРТ, повышением частоты нарушений эмбрионального развития и выкидышей, а также увеличением вероятности заболеваний у новорожденных.

Таким образом, оценка фрагментации ДНК сперматозоидов является важным прогностическим показателем в ведении пар с нарушением репродуктивной функции.

#### Литература:

1. Inheritance of varicoceles / Raman J. D., Walmsley K., Goldstein M. [et al.] // *Urology*. — 2005. — Vol. 65. — № 6. — P. 1186–1189.
2. Epidemiology of varicose veins. A review / Evans C. J., Fowkes F. G., Hajivassiliou C. A., Harper D. R., Ruckley C. V. [et al.] // *Int Angiol*. — 1994. — Vol. 13. — № 3. — P. 263–720.
3. Effects of varicocele on male fertility / Jarow J. P. [et al.] // *Hum Reprod Update*. — 2001. — Vol. 7. P. 59–64.
4. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility / Sheehan M. M., Ramasamy R., Lamb D. J. [et al.] // *JBiol Chem*. — 2014. — Vol. 31. — № 5. — P. 521–526.
5. Adolescent varicocele: who is at risk? / Kumanov P., Robeva R. N., Tomova, A. [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — № 5. — P. 3–7.
6. Testicular varicocele: an overview / Mohammed A., Chingewundoh F. [et al.] // *Urol Int*. — 2009. Vol. 82. — № 4. — P. 373–379.
7. The varicocele / Masson P., Brannigan R. E. [et al.] // *Urol Clin North Am*. — 2014. — Vol. 41. — P. 129–144.
8. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review / Chiba K., Fujisawa M. [et al.] // *World J Mens Health*. — 2016. — Vol. 34. — № 2. — P. 101–109.
9. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele / Hu W., Zhou P. H., Zhang X. B., Xu C. G., Wang W. [et al.] // *Andrologia*. — 2015. — Vol. 47. — № 8. — P. 951–957.
10. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update / Agarwal A., Makker K., Sharma R. [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. — 2008. — Vol. 59. — № 1. — P. 2–11.
11. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology / Eisenberg M. L., Lipshultz L. I. [et al.] // *Indian J Urol*. — 2011. — Vol. 27. — № 1. — P. 58–64.

12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5-th edition. WHO: Cambridge Univer Press 2010.
13. Гамидов, С. Варикоцеле: современное состояние проблемы / Гамидов С., Овчинников Р., Попова А., Никитин П., Ижбаев С. // Врач. — 2013. — 1. — с. 12–15.
14. Мадыкин, Ю. Ю. Варикоцеле и нарушения фертильности / Мадыкин Ю. Ю., Золотухин О. В. // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — 2. — том XX. — с. 12–15.
15. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate / Smit M., Romijn J. C., Wildhagen M. F., Veldhoven J. L., Weber R. F., Dohle G. R. [et al.] // J Urol. — 2010. — Vol. 183. — № 1. — P. 146–150.
16. Мещеряков, Ю. В., Патофизиологические пути развития варикоцеле-ассоциированного бесплодия / Мещеряков Ю. В., Николаева А. С. // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. — 2016. — № 22 — с. 37–46.
17. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele / Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y., Yamaguchi K., Fujisawa M. [et al.] // VJUInt. — 2008. — Vol. 101. — № 12. — P. 1547–1552.
18. Неймарк, А. И. Влияние варикоцеле на фрагментацию ДНК сперматозоидов / Неймарк А. И., Неймарк Б. А., Давыдов А. В., Ноздрачев Н. А., Борисенко Д. В., Архипов Д. О., Борисова О. Г., Семенова Н. А. // Материалы XVI Конгресса Российского Общества Урологов «Урология в XXI веке». — 2016. — с. 344.
19. Куринов, А. Н. Анализ методов диагностики варикоцеле для определения причины развития первичного бесплодия / Куринов А. Н. // Медицинские и фармацевтические науки. — 2012. — № 6.
20. Осадчук, Л. В. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин / Осадчук Л. В., Попова А. В., Ворошилова Н. А. // экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — 2. — с. 77–80.
21. Low rates of DNA fragmentation in selected motile human spermatozoa assessed by the TUNEL assay / Ramos L., Wetzels A. M. [et al.] // Hum Reprod. — 2001. — Vol. 16. — № 8. — P. 1703–1707.
22. Неймарк, А. И. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности / Неймарк А. И., Клепикова И. И., Неймарк Б. А., Ноздрачев Н. А. // Андрология и генитальная хирургия. — 2013. — 4. — с. 49–52.

## Кефалогематома новорожденных в современном акушерстве

Галоян Юлия Владиковна, студент;

Габриелян Леонтий Рудикович, студент;

Шабанова Регина Игоревна, студент;

Перцева Галина Маргосовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Ростовский государственный медицинский университет

*Проблема возникновения кефалогематом новорожденных существует на стыке двух специальностей: акушерства и педиатрии. Кефалогематомы являются частым проявлением родового травматизма. В настоящее время они встречаются не только при патологических, но и при физиологических родах. Однако, причины их возникновения до сих пор полностью не выяснены, что обуславливает необходимость дальнейшего детального изучения данного вопроса. Проведенный нами анализ литературы, посвященной этой проблеме, выявил, что этиология кефалогематом, возникших при нормально протекающих родах, недостаточно освещена.*

**Ключевые слова:** кефалогематома, родовый травматизм, беременность, роды.

*The problem of infant kephalohematoma emergency existing between two specialities: obstetrics and pediatrics. Kefalohematoma is frequent consequence of birth trauma. Nowadays it occurs not only in pathological parturition, but in physiological one too. But reasons of its genesis still have not fully understood, what causes necessity of further detailed researching of this problem. The analysis of literature linked to this problem we made had showed the shortage of information about emerged in normally occurring birth Kefalohematoma's etiology, what highlights the actuality of this pathology.*

**Key words:** kfalohematoma, birth trauma, pregnancy, parturition.

### Актуальность

Несмотря на постоянное совершенствование технологии оказания акушерской медицинской помощи, частота родового травматизма не имеет стойкой тенденции

к снижению и составляет 2–7% от общего числа живорождённых (Т. К. Тихонова, Т. Б. Шанина, 2011). Частым следствием родового травматизма является развитие кефалогематом. По данным отечественных авторов, частота

их возникновения составляет от 0,9% до 3,2% от всех случаев родоразрешений. По результатам зарубежных исследователей, этот процент составляет от 1% до 4% случаев [6]. Однако возникновение кефалогематом не ограничивается прямой связью с родовым травматизмом, так как в последнее время прослеживается тенденция к образованию кефалогематом при физиологически протекающих родах.

Актуальность данной проблемы подчеркивается также связью кефалогематом у новорожденных с перинатальным поражением нервной системы. Одной из форм перинатального поражения НС является родовая черепно-мозговая травма, которая нередко сопровождается как внутрочерепными, так и поднадкостничными кровоизлияниями-кефалогематомами [7]. Поднадкостничное кровоизлияние, как следствие перинатального поражения головного мозга травматического генеза, встречается в 30% случаев, а у новорожденных с тяжелой родовой травмой головы и шеи — в 57% [8]. В некоторых случаях поднадкостничные гематомы могут стать источником инфекции и привести к развитию воспалительных процессов центральной нервной системы или костей свода черепа [9].

При всём этом в практическом здравоохранении отсутствуют информативные показатели, объективно отражающие тяжесть поражения нервной системы у новорожденных с родовой черепно-мозговой травмой, осложненной кефалогематомой, способные определить прогноз течения заболевания. В связи с этим проблема кефалогематом в акушерской и педиатрической практике остается актуальной и требует тщательного изучения причин её возникновения.

Кефалогематома представляет собой поднадкостничное кровоизлияние, возникающее вследствие сдавления костей черепа и связанного с этим смещения мягких тканей. При этом движение сухожильного шлема вместе с кожей вызывают натяжение фиброзных волокон, соединяющих его с надкостницей. При сильном механическом воздействии мелкие сосуды надкостницы не выдерживают растяжения и сдавления и повреждаются с последующим излитием крови в поднадкостничное пространство [4]. Кефалогематома может быть очаговой в виде поднадкостничного возвышения разных размеров или распространенной, захватывая одну кость черепа (чаще теменную) и не переходя за линию швов. Встречаются случаи сочетаний нескольких кефалогематом у одного ребенка, например, распространенная на правой теменной кости и очаговая на левой теменной кости или на затылочной кости.

Кефалогематома может быть выявлена в течение первых суток либо отсроченно, при этом отмечается увеличение её объёма в течение 2–3 дней. Это связано с временным дефицитом факторов свертывания крови у новорожденного в первые дни жизни. С другой стороны, отсроченное появление кефалогематомы свидетельствует о системных нарушениях у ребенка. Чаще всего кефалогематомы образуются на одной или обеих теменных ко-

стях, реже — на затылочной и лобной, и еще реже — на височной кости черепа, но не переходит на швы и роднички [6].

По размеру поднадкостничного кровоизлияния выделяют три степени кефалогематомы:

1 степень — диаметр кровоизлияния 4 и меньше см;

2 степень — диаметр кефалогематомы 4,1–8 см;

3 степень — диаметр кровоизлияния более 8 см (в случае множественных кефалогематом оценивается общая площадь кровоизлияний).

**Этиология.** Длительное время существовало представление о кефалогематоме лишь как о результате патологических родов. Однако на сегодняшний день представление об этиологии кефалогематом несколько изменилось: было отмечено нередкое их образование при нормально протекающих родах [4]. При этом причины образования кефалогематом многофакторны. Со стороны плода чаще всего это крупный плод, диабетическая фетопатия, неправильное положение и предлежание плода. А со стороны матери — различные осложнения течения беременности, такие как гестозы и экстрагенитальная патология, и родов (затяжные или стремительные роды, экзостозы тазовых костей, травмы таза в анамнезе, несоответствие размеров таза размерам плода). Кроме того, кефалогематома может возникать вследствие гипоксии плода.

Также причинами могут послужить наложение акушерских щипцов или вакуум-экстракция плода (в настоящее время в РФ оперативное родоразрешение в виде применения акушерских щипцов встречается в 0,21% случаев, а вакуум-экстракция плода в 0,066% (Ахвеледиани А. Н., Логутова Л. с. 2009). При этом частота кефалогематом остается в пределах 0,2–2,5% (Шабалов Н. П. 2007, Барашнев Ю. И. 2005) [5].

Возникновение кефалогематом более характерно для родов через естественные родовые пути, хотя встречается и во время выполнения оперативного вмешательства в виде кесарева сечения. По данным литературы, частота встречаемости кефалогематом при родоразрешении путем операции кесарева сечения составляет 0,3% [4].

В литературе высказывается мнение о том, что профилактическое рутинное назначение в женской консультации или самостоятельный прием беременными определенных препаратов может влиять на свертывающую систему и способствовать образованию кефалогематом [4]. Доказано, что все гемотропные медикаментозные средства способны активно вмешиваться в метаболические процессы всех тканей организма плода, в том числе сосудистой стенки, меняя их проницаемость и снижая прочность сосудистой стенки. В конечном счете, все эти факторы предрасполагают к образованию кефалогематом [6].

**Диагностика.** При наличии неосложнённой кефалогематомы на первый план выступают данные осмотра. Диагностика кефалогематомы в этом случае не представляет трудностей. Осмотр головы с характерными признаками в подавляющем большинстве случаев позволяет установить диагноз. В случае оссификации кефалогематомы перво-

степенную значимость приобретают данные КТ. Также для диагностики применяются такие методы, как УЗИ, которое позволяет определить ее размеры, наличие или отсутствие перелома черепной кости или мозговой грыжи; краниография в двух стандартных проекциях (прямой и боковой); мультиспиральная КТ.

Дифференциальную диагностику проводят с родовой опухолью, кровоизлиянием под апоневроз (имеет тестоватую консистенцию, плоское и пересекает швы), мозговой грыжей (выпячивание мозговых оболочек через родничок).

**Клиника** кефалогематомы неспецифична, более выражено проявляются симптомы поражения нервной системы.

Исследование неврологического статуса на первой неделе жизни у новорожденных позволило выявить ряд закономерностей клинической картины изучаемой патологии. У большинства новорожденных в клинической картине преобладают симптомы угнетения нервной системы. В остальных случаях отмечается повышение нервно-рефлекторной возбудимости; доминирование гипертензионно-гидроцефального синдрома; рассеянная очаговая симптоматика без общемозговых нарушений.

Установлена и подтверждена статистическими методами связь между расположением поднадкостничного кровоизлияния и неврологической симптоматикой. Так, при кефалогематомах области затылка наиболее характерным является синдром угнетения нервной системы; при субпериостальном кровоизлиянии правой теменной области выявлялся синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости [3].

Внешне кефалогематома проявляется в виде локальной выпуклости чаще в теменной области с четкими границами по краю кости. Сначала она плотная, в дальнейшем определяется флюктуация и пальпируется валик по периферии ПНГ, что часто создает ложное впечатление о наличии вдавленного перелома в этой зоне [1].

**Исходы и осложнения кефалогематом.** Исход развития кефалогематом в большинстве случаев благоприятный. Около 80% поднадкостничных гематом значительно уменьшаются в первую неделю жизни ребенка и рассасываются обычно в течение 2–3 недель.

Но если этого не происходит, кефалогематома начинает оссифицироваться. Обычно через 4 недели после рождения ребёнка кефалогематома начинает покрываться по периферии плотной капсулой и в итоге полностью инкапсулируется.

Есть несколько вариантов дальнейшего развития оссифицированных кефалогематом:

1) постепенное уплощение и слияние образовавшейся костной капсулы гематомы с подлежащей костью;

2) организация и оссификация состоящей из сгустков крови полости кефалогематомы с образованием на ее месте локального гиперостоза;

3) постепенное неравномерное уплощение кефалогематомы, истончение и рассасывание с образованием дефектов кости, которые могут сливаться;

4) спонтанная резорбция кефалогематомы с появлением образовавшегося под ней сквозного дефекта кости черепа [2].

Помимо локальных костных изменений, поднадкостничная гематома может осложнять течение раннего перинатального периода, характеризуясь следующими отдалёнными последствиями: наиболее частым осложнением является развитие желтухи у новорожденных в раннем неонатальном периоде (пропитавшая окружающие ткани кровь распадается до билирубина и попадает в сосудистое русло); формирование анемизации вследствие скопления значительного объема крови в полости кефалогематомы; различные формы гнойно-септической инфекции, развившиеся из-за инфицирования кефалогематомы; лизиса подлежащей кости.

Считается также, что кефалогематома может быть одним из косвенных признаков родовой травмы центральной нервной системы. Ее наличие сопряжено с нарушением гемодинамики не только в покровах черепа, но и в головном мозге новорожденного, что не может не отразиться на его состоянии (наличие кефалогематомы сопровождается нарушением кровотока в бассейне среднемозговой артерии) (Сафронова Л. Е., 2009). При этом возможно развитие таких последствий, как отставание ребёнка в психическом и речевом развитии, ДЦП, появление неврологической симптоматики, общие проблемы со здоровьем.

**Лечение.** Несмотря на большую распространенность кефалогематом, отсутствуют единое представление и единая схема в определении показаний к хирургическому (пункционному) лечению. Тем не менее, пункционная аспирация содержимого кефалогематомы имеет лечебную и в большей степени профилактическую направленность, так как препятствует оссификации и дальнейшему осложнению кефалогематомы [2].

Стационарное лечение неосложненной кефалогематомы продолжается 7–10 дней. В дальнейшем ребенок в течение года находится на учете у детского хирурга и невропатолога.

#### Литература:

1. Акушерство. Национальное руководство/ Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — с. 1160–1161.
2. Бардеева, К.А. Мультиспиральная компьютерная томография — новый метод диагностики состояния кефалогематомы у новорожденных/ Бардеева К. А., Писклакова А. В., Лукаш А. А.// Современные проблемы науки и образования — 2015 — № 3, — с. 93–97.

3. Георгиева, О. А. Кефалогематомы у новорожденных с перинатальным поражением нервной системы: клиника, диагностика, лечение: автореф. дисс. к. м. н. Георгиева О. А. — Саратов — 2015 — с. 18.
4. Керчелаева, С. Б. Кефалогематома как результат осложнения родов/ Керчелаева С. Б., Тягунова А. В., Кузнецова О. В. // Лечащий врач — 2015. — № 10 — с. 88–92.
5. Сафронова, Л. Е. Изучение факторов риска формирования кефалогематом у новорожденных в современных условиях: автореф. дисс. к. м. н. Сафронова Л. Е. — Челябинск — 2009 — с. 1–5.
6. Тихонова, Т. К. причины и механизмы возникновения кефалогематом у новорожденных/ Тихонова Т. К., Шанина Т. Б. // Педиатр — 2011 — II — № 4 — с. 57–59.
7. Merck Manuals. Birth Trauma / Merck Manuals // The Merck Manuals of Diagnosis and therapy. Section 19. Pediatrics. Chapter 260. Disturbances in newborns and infants. jul 24 2003 — p. 127–130.
8. Mitsunori Tsuda M.D. Ph. D. Boys and large babies have more head and neck trauma at birth / M.D. Ph. D. Tsuda Mitsunori // Department of Medical informatics Mie University school of medicine. 1998. — May 12. P. 100–105.
9. Nirupama Laroina M.D. Birth Trauma / M.D. Nirupama Laroina // American Academy of Pediatrics. Section 4, topic 2836. May 13, 2003 — p. 84–87.

## Нейрогормональные эффекты нейролептической терапии психозов: влияние на вес

Дмитриев Максим Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии  
Ростовский государственный медицинский университет

Дмитриева Наталья Степановна, врач-невролог  
МБУЗ Городская поликлиника № 5 (г. Ростов-на-Дону)

*Антипсихотики, особенно атипичные, способны негативно влиять на регуляторные механизмы гипоталамуса и гипофиза. Одними из побочных эффектов являются нейрогормональные нарушения: синдром гиперпролактинемии и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Они проявляются повышением массы тела и иными расстройствами. Диагностика СНСАДГ в России затруднена.*

**Ключевые слова:** антипсихотики, гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, повышение массы тела.

*Antipsychotics, particularly atypical, can adversely affect the regulatory mechanisms of the hypothalamus and the pituitary gland. Some of the side effects are neurohormonal violations: syndrome hyperprolactinaemia and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. They manifest higher body mass index and other disorders. Diagnosis of SIADH is difficult in Russia.*

**Keywords:** antipsychotics, hyperprolactinaemia, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, increased body mass index.

Необходимость использования антипсихотиков, преимущественно атипичных, при купирующей и поддерживающей терапии психозов не только шизофренического, но аффективного спектров является очевидной [4, 6]. Особенностью их действия является выраженное сродство к допаминовым рецепторам тубероинфундулярной области и дисрегуляция диэнцефальных отделов мозга, что обуславливает развитие нейроэндокринных расстройств. Одним из значимых нежелательных явлений является повышение массы тела [2], что само по себе является фактором риска развития и вторичных эндокринных дисфункций, и артериальной гипертензии, а также является фактором терапевтического некомпенса [1, 7].

Существуют разнообразные механизмы набора веса при терапии нейролептиками, которые учитывают как биологические и поведенческие факторы предрасположенности, так и особенности рецепторного профиля антипсихотиков [1, 3]. Акцентом данной публикации являются собственно внутримозговые гормональные нарушения, т. е. нарушение выработки нейрогормонов клетками гипоталамо-гипофизарных отделов мозга вследствие действия психотропных средств.

Из негативных нейрогормональных эффектов наиболее изучен феномен гиперпролактинемии. В последнее время уже не подвергается сомнению значимый вклад этого расстройства на изменение пищевого поведения, прогрессирующий набор веса и определенный тип ожирения [2, 8].

Можно видеть достаточно четкие корреляции между быстрым ростом пролактинемии и репродуктивно-сексуальными нарушениями, особенно у женщин.

Однако ни этот гормональный сбой, ни описываемые нарушения углеводного, жирового обмена, ни дисрегуляция лептина-грелина-адипонектина [1, 7] не могут объяснить быстрый (иногда за несколько дней-недель) существенный (+ 3–10%) набор веса при применении нейролептиков разных химических групп, как первой, так и второй генерации. Объяснить этот феномен с нашей точки зрения может лишь нарушение водного обмена.

Главную роль здесь следует отвести синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона/вазопрессина (SIADH, он же синдром Пархона, он же синдром Шварцца — Барттера). Этот синдром практически всегда развивается вторично и характеризуется избыточной секрецией антидиуретического гормона из задней доли гипофиза (реже другого источника), в результате чего развивается гипонатриемия и водная интоксикация. С точки зрения эндокринологов [5], синдром Шварцца — Барттера представляется достаточно редким заболеванием. Однако он описан достаточно давно при применении самых разных психотропных препаратов, прежде всего нейролептиков. В отечественной литературе мы не смогли найти обзорных работ, посвященных повышенной секреции вазопрессина при применении атипичных антипсихотиков. Однако в западных источниках эта проблема известна и описана достаточно давно [9, 10, 11].

Проблемой диагностики и адекватной терапии гиперпродукции вазопрессина в России является неадекватно низкие лабораторные возможности учреждений психиатрической службы, отсутствие реального междисциплинарного подхода как на этапе купирующей, так и на этапе поддерживающей терапии психозов. Дополнительные трудности в собственно диагностике связаны с двумя факторами: 1) неспецифичность симптоматики — головная боль, тошнота; адинамия, вялость, нарушение сна, тремор, мышечные судороги, что может ошибочно расцениваться

как проявление поведенческой токсичности вследствие нейролепсии или симптомов экстрапирамидного синдрома; 2) трудность соблюдения алгоритма выявления синдрома Шварцца — Барттера.

Во-первых, за исключением специализированных эндокринных центров, практически нигде не производится биохимическое исследование уровня вазопрессина в крови. Во-вторых, за счет гипонатриемии плазменный уровень антидиуретического гормона будет облигатно повышен, что снижает диагностическую ценность этого исследования. В-третьих, оптимальным было бы использование тест с водной нагрузкой [5]. При нем пациент должен выпивать 20 мл воды на 1 кг массы тела за 15–20 мин, но не более 1,5 литров. Диагностическими критериями будут: отсутствие снижения осмоляльности мочи менее 100 мОсм/кг на 2-м часу пробы; выделение менее 65% жидкости на 4 часу пробы и 80% на 5-м часу; развитие гипонатриемии (ниже 120–125 ммоль/л) и снижение осмоляльности крови на 5 часу пробы.

Определенные сложности могут представлять отдельные аспекты лечения синдрома неадекватной секреции вазопрессина. Так часто затруднительно добиться от пациента в психотическом состоянии соблюдения ограничительного режима приема жидкости до 0,8–1,0 литра в день, тем более что ряд психотропных средств вызывают сухость во рту. Крайне дискуссионным является введение в схемы терапии бромокриптина, поскольку он может усиливать или вызывать экзакербацию аффективно-параноидной симптоматики. Также проблемным и не всегда клинически обоснованным, с точки зрения психиатра, является рекомендация применения при хроническом варианте синдрома Пархонакарбоната лития в суточных дозах 900–1200 мг.

Таким образом, рассмотрение только нейрогормональных эффектов нейролептиков выявляет относительную неизученность этого вопроса в нашей стране и показывает перспективы дальнейших исследований в этой области.

#### Литература:

1. Алфимов, П. В., Рывкин П. В., Ладыженский М. Я., Мосолов С. Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. — 2014. — № 3. — с. 8–14.
2. Горобец, Л. Н. Нейроэндокринные побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: Сборник научных трудов. — М. — 2004. — с. 22–45.
3. Комиссаров, П. С., Горобец Л. Н. Роль морфоконституциональной предрасположенности в формировании эндокринных дисфункций у больных параноидной шизофренией // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: Сборник научных трудов. — М. — 2004. — с. 46–64.
4. Костюкова, Е. Г., Шафаренко А. А., Ладыженский М. Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. — 2014. — № 4. — с. 8–14.
5. Пирагова, Е. А., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я. Клинические маски синдрома Пархона: случай из практики // Ожирение и метаболизм. — 2008. — № 2. — с. 42–44.
6. Хасан, А., Фалкай П., Воброк Т. и соавт. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) // Современная терапия психических расстройств. — 2014. — Тематический выпуск. № 2. — Терапия шизофрении. — с. 3–36.



7. Юнилайнен, О.А., Старостина Е.Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 3. — с. 11–13.
8. Юнилайнен, О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К. Ожирение, ассоциированное с приемом нейролептиков — роль гиперпролактинемии// Ожирение и метаболизм. — 2013. — № 2. — С33–37.
9. Goldman, M. B., Hussain. Absence of effect of olanzapine on primary polydipsia: results of a double-blind, randomized study// JClinPsychopharmacol. — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 678–680.
10. Ogilvie, A. D., Croy M. F. Clozapine and hyponatraemia// Lancet. — 1992. — Vol. 340/ — N8820 — P. 672
11. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs // Drug Saf. — 1995. — Vol. 12, № 3. — P. 209–225.

## Патологически активный пролактин как показатель уровня нейролептической гиперпролактинемии

Дмитриев Максим Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии;  
Худина Юлия Сергеевна, ассистент кафедры психиатрии  
Ростовский государственный медицинский университет

*Синдром нейролептической гиперпролактинемии является частым осложнением нейролептической терапии психозов. Количественная выраженность этого синдрома обычно оценивается по абсолютному значению пролактина. В настоящей статье предлагается использовать новый показатель патологически активный пролактин, который учитывает гормонально активные фракции общего пролактина и гендерные особенности пациента. Его внедрение может помочь более адекватной коррекции иатрогенных нейроэндокринных дисфункций.*

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, патологически активный пролактин, антипсихотическая терапия.

*Neuroleptic Hyperprolactinaemia Syndrome is a frequent complication neuroleptic therapy of psychoses. Quantifying the severity of this syndrome is usually evaluated by the absolute level of prolactin. This article proposes using a new indicator of pathologically active prolactin, which takes into account the hormonally active fractions of total prolactin and gender of the patient. It can help more adequate correction of iatrogenic neuroendocrine dysfunction.*

**Key words:** Hyperprolactinaemia, pathologically active prolactin, antipsychotic therapy.

Ежегодно в клиническую медицину внедряются десятки новых лекарственных средств, из которых значимый удельный вес занимают психотропные. Так, по данным американского Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, из 43 зарегистрированных лекарств 9% применимы при патологии ЦНС [1].

Из психотропных средств в последние годы пристальное внимание уделяется антипсихотикам, в т. ч. второй генерации («атипичным»), что связано с широким диапазоном их применения — от купирования разных форм психомоторного возбуждения и психозов шизофренического спектра до терапии непсихотических тревожных и аффективных расстройств. При необходимости их длительного применения особое внимание уделяется спектру их побочных эффектов, из-за которых может происходить нарушение комплаенса и снижение эффективности терапии в целом, а также ухудшение качества жизни пациентов [2, 3, 4].

Наиболее часто встречаются и описываются в литературе такие нежелательные явления как гиперпролактинемия и метаболический синдром. (Green J.K.,

2000; Stanniland C., 2000; Canuso C.M., 2002; Bobes J., 2003; Fric M., 2003; Tandon R., 2003; Мосолов С.Н., 2003; Крылов В.И., 2004; Newcomes J.W., 2006; Дмитриев М.Н., 2006; Горобец Л.Н., 2007). Данный вид повышения пролактина получил название «синдрома нейролептической гиперпролактинемии», заключающегося в широком спектре негативных влияний, прежде всего на сексуальную жизнь, развитие дисменореи, аменореи и иных репродуктивных дисфункций, галакторею, набора веса и нарушений водно-солевого обмена [5]. Считается, что этот синдром наиболее выражен у антипсихотиков с высоким сродством к D-2 рецепторам, расположенным на уровне туберо-инфундибулярного тракта [6, 7].

Считается, что гиперпролактинемия верифицируется при превышении уровня пролактина, обычно проводимого методом иммуноферментного анализа, у мужчин выше 500 мМЕ/л, а у женщин — 700 мМЕ/л. Однако известно, что определяемый, т. н. «общий пролактин» (ОП), состоит из 4 форм изомеров, а патологической активностью, приводящей к возникновению генитально-сексуальных дисфункций, обладает низкомолекулярная фракция про-

лактина: мономерная и димерная формы. Высокомолекулярная форма — макропролактин (МП) или big-big пролактин, представляет по сути циркулирующий иммунный комплекс, является гормонально неактивной и не требует специальной коррекции [8].

Несмотря на чрезвычайную важность такой информации для психофармакотерапии психозов, нами не было обнаружено достоверных литературных сведений о разных формах гиперпролактинемии при терапии антипсихотиками. В связи с чем актуальным представляется анализ не просто повышенного уровня пролактина, а выделение патологически активного пролактина, могущего вызвать как раз проявления синдрома нейролептической гиперпролактинемии. Первые собственные исследования по этому вопросу были проведены еще в 2010–2012 гг. [9, 10], которые показали, что наличие и степень выраженности нейроэндокринных нарушений могут зависеть не только и не столько от вида атипичного нейролептика и общего уровня гиперпролактинемии, но и от показателей патологически активного пролактина. Результаты анализа случаев синдрома нейролептической гиперпролактинемии за последние годы только укрепили эту точку зрения.

Поэтому предлагается формула расчета патологически активного пролактина (ПАП):  $ПАП = \text{уровень ОП} - \text{уровень МП}$  — максимальное гендерное значение. Например, для женщины с показателем ОП 2050 мМЕ/л и

показателем МП 53% ПАП составит 386,5 мМЕ/л.

Так при анализе явлений синдрома нейролептической и иной гиперпролактинемии мы считаем важным анализировать именно ПАП, поскольку он более точно отражает патологический уровень ятрогенного побочного эффекта психотропного препарата и клинические особенности пролактинемии. Так при пилотном исследовании при сравнении двух близких по фармакологическому профилю антипсихотиков рисперидона и палиперидона в стандартных терапевтических дозах было обнаружено, что при применении рисперидона преобладает патологически активный пролактин за счет большей представленности низкомолекулярных фракций, а при применении палиперидона высокие показатели гормона обусловлены высокомолекулярной фракцией [9]. У большинства пациентов уровень гормонально активного пролактина входит в пределы верхней границы гендерной нормы, а уровень патологически активного пролактина невысок и встречается нечасто. Выявленные особенности коррелировали с уровнем генитально-сексуальных дисфункций.

Анализ ПАП и его динамики в процессе терапии нейролептиками и корректорами может помочь в выработке стратегии лечения: выбор методов коррекции нежелательного явления или смену базового препарата, а также повысит уровень комплаенса при длительной терапии антипсихотиками.

#### Литература:

1. Ясный, И. Важнейшие новости фармакологии и медицинских биотехнологий за вторую половину 2015 года [Электрон. ресурс] / И. Ясный // XX2 ВЕК — ОТКРЫТИЯ, ОЖИДАНИЯ, УГРОЗЫ. — 2015. — Режим доступа: <http://22century.ru/popular-science-publications/pharmacology-2015-ii> [29.10.2016].
2. Горобец, Л. Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией / Л. Н. Горобец // Социальная и клиническая психиатрия. — 2005. — т. 15, № 1. — с. 89–100.
3. Горобец, Л. Н. Влияние терапии атипичными антипсихотиками на динамику уровня пролактина у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами / Л. Н. Горобец // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. — т. 140, № 12. — с. 667–669.
4. Горобец, Л. Н. Сравнительный анализ частоты встречаемости и сроков формирования нейроэндокринной дисфункции (НЭД) в процессе длительной терапии антипсихотиками / Л. Н. Горобец // Сборник материалов Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных» — 2006. — с. 402–403.
5. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами у психически больных [Электрон. Ресурс] // Гранат. — 2015. — Режим доступа: [http://www.moscom-psy.com/articles/problema\\_giperprolaktinemii\\_pri\\_terapii\\_antipsikhoticheskimi\\_preparatami\\_u\\_psikhicheski\\_bolnykh/](http://www.moscom-psy.com/articles/problema_giperprolaktinemii_pri_terapii_antipsikhoticheskimi_preparatami_u_psikhicheski_bolnykh/) [29.10.2016]
6. Буланов, В. С., Горобец Л. Н., Литвинов А. В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у амбулаторных больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином / В. С. Буланов, Л. Н. Горобец, А. В. Литвинов // Современная терапия психических расстройств — 2016. — № 1. — с. 17–23.
7. Горобец, Л. Н., Буланов В. С., Комиссаров П. С., Ермолаева Л. Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами / Л. Н. Горобец, В. С. Буланов, П. С. Комиссаров, Л. Г. Ермолаева // Журнал Социальная и клиническая психиатрия. — 2003. — Т. 13, № 1. — с. 164–169.
8. Мурзаева, И. «Достинексовые/каберголиновые детки». Всё о лечении гиперпролактинемии при беременности [Электрон. Ресурс] / И. Мурзаева // Группа компаний Медицинский центр «XXI век». — 2014. — Режим доступа: <https://www.mc21.ru/blogs/murzaeva/156.php> [29.10.2016]
9. Дмитриев, М. Н., Коломыйцева Н. В. Особенности различных форм гиперпролактинемии при применении атипичных антипсихотиков / М. Н. Дмитриев, Н. В. Коломыйцева // Материалы научно-практической конференции с международным участием: «Психиатрия: быть или не быть?!» — 2011. — с. 79–82.

10. Дмитриев, М.Н., Коломыйцева Н.В., Карапетян Э.Г. Особенности клинических проявлений гиперпролактинемии при применении атипичных антипсихотиков / М.Н. Дмитриев, Н.В. Коломыйцева, Э.Г. Карапетян // Материалы региональной научно-практической конференции молодых ученых ЮФО: «Психоонкология и другие вопросы психосоматической медицины» — 2012. — с. 16–19.

## К вопросу о влиянии мелатонина на формирование эмоциональных и моторных проявлений во время стресса

Задубровская Мария Сергеевна, студент;  
Патюченко Ольга Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент  
Ростовский государственный медицинский университет

*В данной статье автором рассматриваются взаимоотношения таких структур мозга, как эпифиз и гиппокамп. Изучаются различные эксперименты, доказывающие значимую роль мелатонина в процессах жизнедеятельности организма. Итогом работы является ряд существенных предложений по использованию мелатонина в качестве фармацевтического препарата.*

**Ключевые слова:** мелатонин, эпифиз, гиппокамп, пинеалоциты, нейроны, стресс, гормон.

*In this article the author examines the relationship between brain structures such as the hippocampus and the epiphysis. We study various experiments to prove a significant role of melatonin in the body's vital processes. The result of a number of significant proposals for the use of melatonin as a pharmaceutical.*

**Keywords:** melatonin, the pineal gland, hippocampus, pinealocytes neurons, the stress hormone.

**ЭПИФИЗ** (шишковидная, или пинеальная, железа) — небольшое образование, расположенное у позвоночных под кожей головы или в глубине мозга; функционирует либо в качестве воспринимающего свет органа либо как железа внутренней секреции, активность которой зависит от освещенности. У человека это образование по форме напоминает сосновую шишку, откуда и получило свое название (греч. epiphysis — шишка, нарост).

Гистологически различают паренхиму и соединительнотканную строму. Эпифиз окружен мягкой мозговой оболочкой, к которой непосредственно прилежит. Мягкая мозговая оболочка формирует капсулу. Капсула и отходящие от неё трабекулы содержат трабекулярные сосуды и постганглионарные синаптические волокна.

В дольках эпифиза паренхима представлена двумя типами пинеалоцитов: светлые пинеалоциты (endochrinocytislucidus), характеризующиеся светлой гомогенной цитоплазмой и темные пинеалоциты меньшего размера с ацидофильным (а иногда базофильными) включениями в цитоплазме. В цитоплазме пинеалоцитов обнаруживаются многочисленные митохондрии, хорошо развитый комплект Гольджи, лизосомы, пузырьки агранулярной эндоплазматической сети и рибосомы. Величина и форма пинеальных клеток меняется с возрастом и отчасти связаны с полом. К 10–15 годам в жизни в них появляется пигмент (липохром) — это связано с инволюцией органа.

Пинеалоциты лучше всего демонстрируются при импрегнации серебром. Пинеалоциты образуют аксональные синапсы с сосудами, поэтому выделяемые ими

гормон попадают в кровоток. Пинеалоциты днем синтезируют серотонин, ночью мелатонин и другие гормоны белковой природы, таким образом секреторная активность в эпифизе стимулируется светом и темнотой.

Небольшая мозговая железа эпифиз является уникальным адаптогенным органом, обеспечивающим приспособление сложно устроенных организмов к меняющимся условиям внешней среды. В том числе с помощью мелатонина эпифиз обеспечивает защиту от неблагоприятных последствий стрессорного воздействия.

Существенное значение для ноотропной активности мелатонина имеет оптимизирующее влияние на мозговые нейромедиаторные процессы. Среди них особую роль в организации когнитивной деятельности играют холинергические нейроны, восходящие из основания мозга к фронтальным отделам коры, норадренергические проекции из голубого пятна ствола к ростральным структурам (прежде всего к гиппокампу) и нигростриатные дофаминергические пути, которые связывают черную субстанцию со стриатумом. Иными словами, речь идет о контроле за функцией мозговых образований, с одной стороны, непосредственно ответственных за адекватное приспособительное поведение человека и животных, с другой — неизменно страдающих при развитии органической умственной недостаточности.

В естественных условиях при организации стрессорной реакции между эпифизом и гиппокампом складываются реципрокные отношения. Если мелатонин ограничивает деятельность этой мозговой структуры, то и она в свою

очередь способна лимитировать эпифизарную активность, тем самым, создавая дополнительные предпосылки для развертывания более выраженного ответа на стресс.

В самом деле, стрессирование животных при их помещении в резервуар с водой, как и локальное разрушение гиппокампа, вызывали у крыс значимый (по сравнению с интактными особями) подъем уровня плазменного мелатонина. Во втором случае гормональный сдвиг оказывался гораздо более резким, особенно при ночных определениях. Когда же стресс предъявляли на фоне гиппокампэктомии, то такого рода подъем не возникал в силу нарушения механизма обратной связи в функциональном блоке эпифиз-гиппокамп.

**Гиппокамп** (hippocampus) — область в головном мозге человека, являющаяся частью лимбической системы, связанная также с регуляцией эмоциональных ответов. Гиппокамп по форме напоминает морского конька, располагается во внутренней части височной области мозга. Гиппокамп является главным из отделов мозга по хранению долгосрочной информации. Также гиппокамп отвечает за пространственную ориентацию.

Оба гиппокампа связаны между собой комиссуральными нервными волокнами. Гиппокамп состоит из плотно уложенных клеток в ленточную структуру, которая тянется вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга в переднезаднем направлении. Основная масса нервных клеток гиппокампа это пирамидные нейроны и полиморфные клетки. В зубчатой извилине основной тип клеток это зернистые клетки. Кроме клеток указанных типов в гиппокампе присутствуют ГАМК-ергические вставочные нейроны, которые не имеют отношения к какому-либо клеточному слою. Эти клетки содержат различные нейропептиды, кальций связывающий белок и, конечно же, нейромедиатор ГАМК.

**Модификация поведенческих и вегетативных сдвигов гиппокампального происхождения мелатонина может определяться его прямым ингибирующим влиянием на нейроны данной структуры.** На то указывают результаты опытов с регистрацией функционального состояния гиппокампа.

Так, по ЭЭГ наблюдениям вечернее, но не утреннее, введение крысам мелатонина ограничивало специфический для данной структуры тета-ритм, тогда как эпифизэктомия приводила к его увеличению. Гормон дозозависимо угнетал разряды одиночных гиппокампальных нейронов у свободно передвигающихся крыс.

Как установлено, мелатонин (0,1 мг/кг) существенно не влиял на функциональное состояние пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампальной формации.

Непродолжительный плавательный стресс вызывал их активацию в форме возрастания уровня нуклеиновых кислот и снижения содержания гликогена, а также увеличения ядерно-цитоплазматического соотношения, принимаемого за морфометрический критерий повышения возбудимости нервных клеток. В этих-то условиях мелатонин и обнаруживал выраженные стресспротективные свой-

ства, предупреждая развитие такого рода изменений. Подобным защитным действием гормона правомерно объяснить и ограничение под его влиянием гибели нейронов в различных областях ишемизированного мозга и особенно в поле СА1 гиппокампа.

**Ослаблением посредством мелатонина повышенной возбудимости не только гиппокампа, но и других эмоциогенных структур, осуществляется, как очевидно, за счет включения представленных здесь мелатониновых рецепторов.** Следует учесть, что плотность последних оказалась довольно высокой именно в лимбических образованиях и срединном возвышении гипоталамуса.

В неокортексе и подкорковых ганглиях она заметно ниже. Важно, что с их помощью может происходить изменение функции нейромедиаторных механизмов, которые вовлекаются в регуляцию эмоционального состояния, в частности, в контроль за реакцией тревоги, аккомпанирующей стрессу.

В экспериментальной психофизиологии для оценки процессов памяти и обучения у мелких лабораторных грызунов (мыши, крысы) в последние годы наиболее корректным методом признается использование водного лабиринта Морриса. Животное, помещенное в резервуар с водой, который разделен перегородками с изредка открывающимися в них отверстиями, по мере тренировок должно находить наиболее оптимальную траекторию движения к спасательной площадке. Как свидетельствуют наши предварительные наблюдения, повторное введение МТ (1 мг/кг) крысам облегчало приобретение избегательного навыка, улучшая память, судя по ускорению ориентации в лабиринте. Затрачивая меньше времени на поиск безопасной ситуации, чем особи контрольной серии, получавшие инъекции физиологического раствора, они к тому же реже совершали ошибки. Прямо противоположные данные были получены в экспериментах на крысах с удаленным эпифизом. По сравнению с ложно оперированными животными после эпифизэктомии отмечалось увеличение латентности ответов с ростом числа ошибочных действий.

Аналогичные результаты, полученные посредством указанной экспериментальной методики, представлены и другими исследователями, которые разными способами моделировали органическое поражение мозга. С этой целью крысам интрацестернально вводили нейротоксинамиридин, избирательно повреждающий холинергические нейроны в ростральных мозговых структурах, либо инъецировали в гиппокамп нейротоксический Р-амилоид для моделирования болезни Альцгеймера. В обоих случаях в водном лабиринте регистрировались грубые поведенческие нарушения, совпадавшие с нейродегенеративными явлениями в мозге. Хронические (10–14 дней) инъекции МТ в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг/кг) способствовали улучшению обучения и пространственной памяти с одновременным ограничением патохимических сдвигов в мозговой ткани [1, 2]. Сходный защитный эффект МТ демонстрировал в случае контузионной травмы

мозга у крысят и при моделировании амнезии у мышей введением D-галактозы [3, 4].

От представленных сведений практически не отличаются факты, полученные с помощью иных экспериментальных подходов в виде регистрации условнорефлекторного пассивного избегания и поведения в приподнятом крестообразном лабиринте. Если когнитивные расстройства моделировали у мышей хроническим введением этанола, либо внутримозговыми инъекциями хлорида алюминия, а у крыс путем церебральной ишемии, то и в этих условиях МТ предупреждал и/или значительно ослаблял поведенческие и биохимические нарушения [5, 6, 7].

**Таким образом, эпифизарный мелатонин обладает способностью вмешиваться в состояние различных нейромедиаторных процессов, связанных с деятельностью целого ряда мозговых структур, участвующих в формировании эмоциональных и моторных проявлений стрессорного ответа. По мнению некоторых исследователей, защитные свойства мелатонина в отношении гиппокампальных нейронов могут быть обусловлены усилением ГАМК-ергической передачи.** Причем гормон, вероятно, способен непосредственно модулировать активность ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторных комплексов, поскольку его действие устранялось антагонистом бензодиазепиновых рецепторов флумазенилом, но не блокатором специфических мест связывания мелатонина лизиндолом.

Следует учесть также и специфическую хронотропную активность гормона, связанную с его давно описанными ритморганизующими свойствами. С одной стороны, когнитивным расстройствам неизменно сопутствует дезорганизация разных, прежде всего циркадианных биологических ритмов, а с другой — первичная дизритмия может

предрасполагать к развитию нарушений познавательных процессов [8]. Отсюда само по себе восстановление нормальной ритмики уже априори должно приводить к положительным терапевтическим результатам.

Действительно, пожилых людей и лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, перенесших инсульт или черепно-мозговую травму, отличают дефекты в суточной периодичности различных физиологических показателей, и в первую очередь ухудшение ночного сна. Мало того, в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера посмертно обнаруживается пониженное количество МТ рецепторов [9, 10, 11]. Потому не удивительно, что введение МТ в подобной ситуации обуславливает нормализацию циркадианного периодизма и ликвидирует инсомнию, что дает лечебный эффект при когнитивной патологии в дополнение к прямому нейротропному действию гормона [12, 13]. Аналогичным путем МТ, очевидно, способен оптимизировать работоспособность и память у людей с проявлениями десинхроноза в силу их занятости сменным или вахтенным трудом [14].

**Выводы.** В основе МТ нейропротекции лежат те же клеточные механизмы, что и в действии традиционных ноотропных средств: антиоксидантный эффект, ограничение разных форм нейро-токсичности (глутамата, окиси азота, р-амилоидного пептида, металлов и пр.), а также синхронизация биоритмов, изменение эндокринного статуса. Тем самым, по совокупности указанных свойств, МТ правомерно рассматривать в качестве естественного ноотропного агента и рекомендовать его фармацевтический препарат после широких клинических испытаний для комплексной терапии когнитивных расстройств различного происхождения. Мелатонин может использоваться в клинике как альтернатива бензодиазепиновым анксиолитикам.

#### Литература:

1. Bachurin, S., Oxenkrug G., Lermontova N. et al. N-acetylserotonin, melatonin and their derivatives improve cognition and protect against beta-amyloid-induced neurotoxicity // Am. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — V. 890. — p. 155–166.
2. Shen, Y. X., Xu S. Y., Wei W. et al. Melatonin reduced memory changes and neural oxidative damage in mice treated with D-galactose // J. Pineal Res. — 2002. — V. 32. — p. 173–178.
3. Ozdermir, D., Tugyan K., Uysal K. et al. Protective effect of melatonin against head trauma-induced hippocampal damage and spatial memory deficits in immature rats // Neurosci. Lett. — 2005. — V. 3. — p. 234–239.
4. Shen, Y. X., Xu S. Y., Wei W. et al. The protective effects of melatonin from oxidative damage induced by amyloid beta-peptide 23–35 in middle-aged rats // J. Pineal Res. — 2002. — V. 32. — p. 85–89.
5. DeButte, M., Fortin T., Papas B. A. Pinealectomy: behavioral and neuropathological consequences in a chronic cerebral hypoperfusion model // Neurobiol. Aging. — 2002. — V. 23. — p. 309–317.
6. Raghavendra, V., Kulkarni K. Possible antioxidant mechanism in melatonin reversal of aging and chronic ethanol-induced amnesia in plus-maze and passive avoidance memory tasks // Free Radic. Biol. Med. — 2001. — V. 30. — p. 595–602.
7. Querra-Salva, M. A., Guilleminault C., Claustrat B. et al. Rapid shift in peak melatonin secretion associated with improved performance in short work schedule // Sleep. — 1997. — V. 20. — p. 1145–1150.
8. Арушанян, Э. Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга // Журн. невропатол. и психиат. — 2005. — Т. 105. — с. 73–78.
9. Fiorina, P., Lattuada G., Silverstrini C. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients // Scand. J. Immunol. — 1999. — V. 50. — p. 228.

10. Onen, F., Onen S. H. Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease // Rev. Med. Intern. — 2003. — V. 24. — p. 165–171.
11. Savaskan, E., Ayoub M. A., Ravid R. et al. Reduced hippocampal MT2 receptor expression in melatonin Alzheimer's disease // J. Pineal Res. — 2005. — V. 38. — p. 10–16.
12. Monti, J. M., Cardinali D. P. A critical assessment of the melatonin effect on sleep in humans // Biol. Signals Recept. — 2000. — V. 9. — p. 328–339.
13. Skene, D. J., Swaab D. F. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease // Exp. Gerontol. — 2003. — V. 38. — p. 199–206.
14. Zhang, Z., Yu C. X. Effect of melatonin on learning and memory impairment induced by aluminum chloride and its mechanism // Yao Xue. Xue. Bao — 2002. — V. 37. — p. 682–686.

## Анализ распространенности цефалгической и нейропсихической форм предменструального синдрома у студенток медицинского ВУЗа

Иванова Дарья Никитична, студент;

Романчева Галина Сергеевна, студент;

Ковалева Наталия Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии  
Ростовский государственный медицинский университет

*Целью нашего исследования явилось проанализировать распространенность цефалгической и нейропсихической форм ПМС и установить взаимосвязь этих форм с социальной активностью девушек. Было проведено анонимное анкетирование 250 студенток по специально составленной анкете. Проведенное исследование показывает, что частота встречаемости цефалгической и нейропсихической форм ПМС имеет тенденцию к увеличению от первого к пятому курсам. Вероятно, это может быть связано с действием различных факторов, стресса, хронические воспалительные гинекологические заболевания, респираторные инфекции и т. д., а также испытываемых интеллектуальных и прочих нагрузок (данная гипотеза требует дальнейшего изучения).*

**Ключевые слова:** предменструальный синдром; цефалгическая форма; нейропсихическая форма.

*The aim of our study was to perform the prevalence of cephalgic and neuropsychiatric forms of premenstrual syndrome and to establish the relationship of these forms with the social activity of girls. Conducted an anonymous survey of 250 students according to a specially compiled questionnaire. The study shows that the incidence of cephalgic and neuropsychiatric forms premenstrual syndrome tendency to increase from the first to the fifth courses. This could likely be due to the influence of various factors, stress, chronic inflammatory gynecological diseases, respiratory infections, etc., and also have intellectual and other loads (this conjecture requires further study).*

**Keywords:** premenstrual syndrome; cephalgic forms; neuropsychiatric forms.

Предменструальный синдром (ПМС) — это самостоятельный симптомокомплекс, характеризующийся появлением во второй половине менструального цикла разнообразных расстройств нейропсихического, вегетативно-сосудистого и обменно-эндокринного характера. ПМС свойственна цикличность течения с развитием симптоматики в лютеиновой (второй) фазе менструального цикла. Возникнув за 2–14 дней до менструации, признаки ПМС сохраняются в среднем 7–14 суток и исчезают или резко уменьшаются с началом кровотечения [3].

В настоящее время ПМС является мультидисциплинарной проблемой и местом пересечения интересов врачей самых разных специальностей: гинекологов, эндокринологов, неврологов и многих других. Наличие ПМС у женщин препятствует их профессиональной деятель-

ности, обучению, привычной социальной активности, нарушает межличностные отношения. Его особенностью являются клинический полиморфизм и тесная связь с вегетативными, эмоциональными и мотивационными нарушениями [2].

Распространенность ПМС, по данным отечественных и иностранных исследователей, варьирует от 18 до 92%. [1, 5]. Эта вариабельность обусловлена отсутствием единой теории этиопатогенеза, четкой классификации клинической картины. В последнее десятилетие значительно возрос интерес к ПМС в связи с полученными новыми данными о его возникновении в раннем репродуктивном возрасте [1]. В составе ПМС на сегодня рассматриваются порядка 150 симптомов. При попытке их классифицировать в зависимости от поражения той или иной функции

или системы организма выделяют следующие формы: нейropsychическая (раздраженность, депрессия, плаксивость, нарушение сна), отечная (вздутие живота, болезненное нагрубание молочных желез), цефалгическая (головная боль, головокружение, нарушение координации, беспокойство), кризовая (увеличение артериального давления) [4].

Учитывая высокую распространенность предменструального расстройства, каждый невролог должен знать его «нервно-психические маски» и уметь распознавать их, учитывая неспецифичность симптомов ПМС, чтобы предупредить диагностические ошибки.

Целью нашего исследования явилось выявить неврологические проявления предменструального напряжения у студенток 1–5 курса медицинского ВУЗа, а также проанализировать распространенность цефалгической и нейropsychической форм ПМС и установить взаимосвязь этих форм с социальной активностью девушек.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе ФГБОУ РостГМУ. Период проведения исследования с 1.09.2016 по 30.10.2016 гг. Было проведено анонимное анкетирование 250 студенток по специально составленной анкете. Возраст респондентов исследуемой выборки составил от 17 до 27 лет (в среднем  $19,59 \pm 1,63$ ). Критериями включения в исследование было добровольное согласие девушек на участие в опросе.

**Результаты.** Предменструальный синдром наблюдался в 20,4%, из них наблюдались следующие основные неврологические проявления: раздражительность 3,0%, депрессия 2,5%, плаксивость 1,4%, агрессивность 1,9%, нарушение сна 0,9%, головная боль 3,5%, головокружение 2,9%, нарушение координации 0,9%, беспокойство 2,4%, страх 0,5%, паника 0,5%. В результате нейropsychическая форма наблюдалась в 9,7% случаев, а цефалгическая в 10,7% случаев.

Показатель распространенности ПМС прогрессивно увеличивался в процессе обучения в вузе: на первом курсе

он составил 4,2%, на втором — 9,3%, на третьем — 10,0%, на четвертом — 12,0%, а к пятому увеличился до 13,5%.

Среди клинических форм ПМС было выявлено, что у студенток первого и второго курсов преобладали проявления отечной формы — 2,2% и 4,5% соответственно, цефалгическая форма наблюдалась — 1,2% и 1,3% соответственно, а нейropsychическая — 2,3% и 2,0%. У студенток третьего курса наблюдалась тенденция к снижению частоты встречаемости отечной формы — 0,9%, но увеличение долей цефалгической (4,9%) и нейropsychической (4,2%) форм. На четвертом и пятом курсах среди форм ПМС преобладали цефалгическая (5,9% и 6,5% соответственно) и нейropsychическая форма (4,5% и 3,6% соответственно), а отечная форма составляла 0,9%. Нами было выяснено, что цефалгическая и нейropsychическая формы ПМС имели отчетливую тенденцию к увеличению. Проведенное исследование показало, что наличие этих форм у студенток четвертого и пятого курса существенно ограничивало социальную активность девушек: пропускали практические занятия в вузе 25,3% случаев. Также следует отметить, что большинство девушек не обращались за медицинской помощью к специалистам (74,6%), остальные респондентки обращались в 15% к гинекологу, в 9,1% к эндокринологу, и 1,3% обращались к неврологу.

**Выводы:** Неврологические проявления предменструального синдрома достаточно разнообразны и могут имитировать такие часто встречающиеся неврологические заболевания как каталепсия, мигрень, остеохондроз и т. п. Проведенное исследование показывает, что частота встречаемости цефалгической и нейropsychической форм ПМС несколько увеличивается от первого к пятому курсам. Вероятно, это может быть связано с действием различных факторов, стрессы, хронические воспалительные гинекологические заболевания, респираторные инфекции и т. д., а также испытываемых интеллектуальных и прочих нагрузок (данная гипотеза требует дальнейшего изучения).

#### Литература:

1. Белокриницкая, Т. Е. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. П. Белозерцева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — № 1. — с. 22–28.
2. Крушина, О. В. Предменструальный синдром: неврологические аспекты / О. В. Крушина, В. В. Мирошникова, А. Е. Барулин; ГБОУ ВПО «Волгоградский ГМУ» МЗ РФ. — Волгоград: Изд-во ВГМУ, 2010. — 19 с.
3. Старикова, Н. Л. «Болезни эстрогенного дефицита» в неврологической практике: метод. рекомендации/Н. Л. Старикова; ГОУ ВПО «Перм. гос. мед. академия Минздрава России». — Пермь: Изд-во ПГМА, 2004. — 17 с.
4. Татарчук, Т. Ф., Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский // Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. — К.: Заповгг, 2003. — 300 с.
5. The medico-social characteristic of girls with various clinical forms of premenstrual syndrome /
6. Belik, S., Avetisyan Z., Podgorny I., Zhukova T., Mozhinskaya Yu.//
7. Modern European Researches. — 2016. — Vol. 3. — P. 31–35.

## Ожирение как причина нарушения репродуктивной функции

Камаева Инна Анатольевна, студент;

Павлов Дмитрий Сергеевич, студент;

Казьмин Андрей Сергеевич, ассистент кафедры патологической анатомии  
Ростовский государственный медицинский университет

*В настоящей работе представлен литературный обзор на тему «Ожирение как причина нарушения репродуктивной функции». Описаны патогенез, клиника, диагностика и терапия женщин репродуктивного возраста с ожирением. Установлена связь между ожирением и репродуктивным здоровьем женщины.*

**Ключевые слова:** ожирение, репродукция, менструальный цикл, бесплодие.

Ожирение — одна из актуальных проблем современного мира. В настоящее время ожирение стало носить массовый характер. Согласно современным представлениям, ожирение развивается на фоне дисфункции гипоталамуса, что нарушает контроль энергетического и пищевого поведения. Основным показателем измерения массы тела человека является ИМТ (индекс массы тела), который рассчитывается как масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат. Примерно 1,5 млрд взрослого населения имеют ИМТ >25 (избыточный вес) и около 400 млн страдают ожирением [1]. Морбидное ожирение (сверхожирение, применительно к пациентам с ИМТ >40) приводит к бесплодию, как у мужчин, так и у женщин, что обусловлено возникающими при нем нейроэндокринными нарушениями. Частота бесплодных браков в России составляет 15–17%, при этом показатель равный 15%, является критическим для популяционной демографии. Статистический анализ показывает, что в современной России женщин детородного возраста проживает на 3,1 млн (9,3%) меньше, чем на рубеже XX-XXI вв. Сегодня много говорят о росте распространенности как семейного бесплодия, так и ожирения у обоих супругов, так как обе проблемы взаимосвязаны и достигли критического уровня (критический порог 15%, угрожающий стабильности генофонда, распространенность избыточной массы тела, ожирения составляет не менее 47%) [2].

В основе развития метаболических и гормональных нарушений лежит инсулинорезистентность (ИР), которая выявляется у 88% больных с распределением подкожного жирового слоя по мужскому типу, у 32% больных с распределением подкожного жирового слоя по женскому типу. Развитие ИР генетически детерминировано. Пострецепторные дефекты передачи сигнала инсулина (нарушение аутофосфорилирования р-субъединицы инсулинового рецептора и снижение активности тирозинкиназы, усиление фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1, уменьшение активности фосфатидилинозитол-3-киназы снижают чувствительность тканей к инсулину и инсулинзависимую утилизацию глюкозы тканями, что может привести к нарушению толерантности к глюкозе и сахарному диабету 2 типа [3]. Для поддержания концентрации глюкозы на нормальном уровне компенсаторно

развивается гиперинсулинемия, которая играет важную роль в синтезе андрогенов яичников. Синтез андрогенов в яичниках происходит под влиянием лютеинизирующего гормона, инсулина и синергично ему по своему действию инсулиноподобного фактора роста 1, активирующих фермент P450c17a, участвующих в синтезе тестостерона из предшественников (холестерол-прегненелон-прогестерон-17-ОН-прогестерон-андростендион-тестостерон). Соответственно резистентность к инсулину, как следствие гиперинсулинемии, играет важную роль в избыточном образовании андрогенов в яичниках [4]. Инсулин также способен подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, вследствие чего повышается концентрация свободных андрогенов. В итоге чего развивается состояние, характеризующееся гиперандрогенией и ановуляцией [3]. При возникновении ожирения в его прогрессирование вносят вклад вещества, вырабатываемые самой жировой тканью. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, адипоцит продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста  $\beta$ , лептин и другие факторы. Доказано, что ФНО- $\alpha$  способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя ИР, и стимулировать секрецию лептина — одного из наиболее активных гормонов жировой ткани. Одной из важных особенностей жировой ткани является присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону), которые являются ключевыми репродуктивными и жиромобилизирующими гормонами и посредством дефицита которых, характерного для ожирения, реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [5, 6].

Считается, что физиологические факторы в детском возрасте играют ведущую роль в формировании беспорядочного пищевого поведения, в то время как генетические дефекты и варианты ДНК ответственны лишь за небольшое число случаев. Существует взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием и риском развития ожирения [7]. Поскольку пищевое поведение тесно связано с



психической активностью, предполагается, что изменения в этой сфере могут быть связаны с нарушениями обмена серотонина и рецепции эндорфинов. Многие люди используют прием пищи для успокоения в трудных жизненных ситуациях (гиперфагическая реакция на стресс). Большое значение имеют группы людей с недостаточной физической активностью и алиментарные факторы, такие как избыточная калорийность пищи с преобладанием его вечернего приема [8]. Ожирение затрагивает не только период детства, но проявляется и во взрослом возрасте подростковой меноррагией и часто встречающейся проблемой синдрома поликистозных яичников. У девочек с избыточной массой тела наблюдается тенденция к раннему половому созреванию. У взрослых и беременных женщин, страдающих ожирением, увеличен риск развития гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета, сахарного диабета 2 типа, тромбоза глубоких вен, осложненного кесарева сечения, а также серьезных осложнений плода [7].

Клинические проявления наблюдаются у всех пациентов с ожирением со стороны следующих систем: сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ИБС, атерогенная дислипидемия, гиперкоагуляция, сердечная недостаточность); сахарный диабет 2 типа с его поздними осложнениями, нарушение толерантности к углеводам; синдром апноэ во сне; пищеварительной системы (ЖКБ, опущение желудка, хронические запоры, постоянное чувство голода); нервной системы (апатия, сонливость, утомляемость, депрессивные расстройства); трофические язвы ног; мочекаменная болезнь [8]. Более половины пациенток с МО предъявляют жалобы, связанные с нарушением овариально-менструальной функции: увеличение овариально-менструального цикла более 35 дней, длительность менструального кровотечения, меноррагия, поликистоз яичников, бесплодие [9]. Случаи первичного и вторичного бесплодия встречались с одинаковой частотой, однако отмечается тенденция к увеличению частоты вторичного бесплодия у женщин с избыточной массой тела и ожирением [10].

Всем пациенткам проводится комплексное обследование, в соответствии с протоколом обследования пациенток с ожирением. У всех женщин проводят ежедневную оценку общего состояния, измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), соотношения ОТ/ОБ, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС, исследование биохимических показателей в сыворотке крови (глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, перед началом терапии проводят глюкозотолерантный тест (ОГТТ) [11]. Также исследуют гормональный фон в разные фазы менструального цикла, показатели свертывающей системы, УЗИ органов малого таза с оценкой функции яичников и толщины эндометрия.

#### Литература:

1. Кручинин, Е. В., Аутлев К. М., Янин Е. Л. // *Анналы хирургии*. — 2015. — Т. 3. — с. 24–8.

Обязательным этапом в терапии бесплодия у пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла является снижение массы тела. Своевременная коррекция массы тела часто приводит к нормализации менструального цикла. Для восстановления цикличности менструальной функции бывает достаточным снижения массы тела на 10–15%. Диета назначается на основе диагностических данных и данных лабораторных исследований. Большинство пациенток хорошо переносят диету, неблагоприятных побочных явлений не наблюдается. У женщин отмечается положительная динамика клинической симптоматики: уменьшаются жалобы на одышку при физической нагрузке, общую слабость, быструю утомляемость. За период лечения было отмечено снижение МТ. В процессе лечения отмечается снижение содержания ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, снижения ХС ЛПВП, повышение значений соотношения ТГ/ ЛПВП. [12] В качестве фармакологических препаратов для коррекции гормональных нарушений этих состояний стали использовать препарат из группы бигуанидов-метформин (МФ), который, воздействуя на глюконеогенез в печени, снижает гликемию и гиперинсулинемию. Предполагается, что применение МФ может приводить к снижению уровня не только инсулина, но и андрогенов, и тем самым может способствовать восстановлению менструального цикла и овуляции. Ожирение или избыточная масса тела часто способствуют хронической ановуляции. Результаты исследований показали, что МФ способствует снижению МТ, степени ИР, уровня свободного тестостерона сыворотки крови женщин с хронической ановуляцией и ожирением и тем самым восстановлению овуляторных менструальных циклов [13]. Также возможно проведение операции билиопанкреатического шунтирования, лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, лапароскопическая продольная резекция желудка для нормализации овариально-менструального цикла и уровня стероидных половых гормонов у пациенток с морбидным ожирением [14].

Таким образом, изменение массы тела, как в сторону снижения, так и повышения является неблагоприятным прогностическим признаком. В связи с увеличением частоты встречаемости ожирения у женщин репродуктивного возраста, повышается значимость изучения причинно-следственной связи ожирения с бесплодием. Крайне важно обеспечить информированность населения в отношении манеры приема пищи, особенно беспорядочного пищевого поведения. Необходимо поменять позицию общества в сторону здорового образа жизни. Это проблема, которую нужно решать на уровне общества с подросткового возраста. Как только общество поймет, что такую кампанию следует провести, положительные результаты не заставят себя ждать.

2. Благосклонная, Л. В., Красильникова Е. И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1998. — Т. 4, № 6. — с. 43–48.
3. Горшинова, В.К., Десяткова Н.В., Беляева Н.А., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Влияние ожирения на исходы лечения в программе ЭКО, ретроспективное исследование за 2013 г. // Акушерство и гинекология. — 2015. — Т. 6. — с. 79–83.
4. Дедов, И.И. Эндокринология /Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. — ГЛОЭТАР-Медиа, 2007. — 224 с.
5. Луценко, Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением. //Киев: Здоровье. — 1986. — Т. 1, № 1. — С 10–14.
6. Махмуд, Т. Ожирение как репродуктивный барьер. Готовы ли мы к этой проблеме? // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 7. — с. 21–25.
7. Подзолкова, Н.М., Аншина М.Б., Шамугия Н.Л., Абляева Э.Ш., Колода Ю.А. Влияние массы тела на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье и планирование семьи», 2-й: Материалы. — М. — 2008. — с. 366
8. Стародубова, А. В., Павлинская Е. В., Строкова Т. В., Сурков А. Г. Эффективность диетотерапии ожирения у девушек //Вопросы диетологии. — 2014. — Т. 2, № 1. — с. 21–26.
9. JungCH, KimMS. // Molecular mechanisms of centrall eptinre sistance in obecity. Arch Pharm Res. — 2013. — 36. № 2. — P. 201–207.
10. Kane, J., Middle J., Cawood M. //Measurment of serum testosterone in women; what should we do? Ann. Clin. Biochem. — 2007. — Т. 44. — P. 5–15.
11. Hollman, M. I mpact of waist -hip -ratio and body -mass -index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. // Int. JObesRelatMetab Dis. — 1997. — Т. 21. № 6. — P. 476–483.
12. Ronvaci DAK, van RLR. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17b-estradiol in culture. J. // ClinInvest. — 1977. — P. 6. № 250. — P. 3–8.
13. Sheehan MT. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. //ClinMedRes. — 2004. — February 2 (№ 1). — P. 13–27.

## Алгоритм диагностики гиперпролактинемии

Кривенцова Алиса Анатольевна, студент;

Романчева Галина Сергеевна, студент;

Саушев Дмитрий Александрович, врач-интерн кафедры нервных болезней и нейрохирургии;

Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии

Ростовский государственный медицинский университет

**А**ктуальность: Гиперпролактинемия является распространенным нейроэндокринным синдромом, чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Частота встречаемости у женщин репродуктивного возраста составляет 24,2% и колеблется в различных отдельных исследованиях от 11 до 47% [4]. Заболевание приводит к бесплодию в 30% случаев [2]. Разнообразию клиники заставляет пациентов обращаться к различным специалистам, т. к. проблема находится на стыке специальностей [1], что может привести к частым диагностическим ошибкам. Именно поэтому врачу-клиницисту необходимо иметь на руках удобную классификацию гиперпролактинемии и знать тактику ведения пациентов с этим заболеванием для дальнейшего подбора лечения.

Цель: Целью нашей работы является разработка алгоритма диагностики гиперпролактинемии согласно современной классификации и тактики ведения пациента.

**Введение:** Гиперпролактинемия — это стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным симптомом которого является нарушение функции репродуктивной системы [3].

Вопрос о диагностически значимых уровнях пролактина обсуждается учеными на протяжении длительного времени. Но в практическом клиническом руководстве Международного Общества Эндокринологов 2011 года принято, что синдром «гиперпролактинемия» подтверждается при определении уровня пролактина выше 25нг/мл или 530 мМЕ/л [5] (согласно третьему международному стандарту ВОЗ IS 84/500, 1нг/мл (1мкг/л) эквивалентен 21,2 мМЕ/л) по результатам двухкратной сдачи анализа по рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов и однократной — по рекомендациям Евро-

пейского эндокринологического общества, что возможно связано с более несовершенными методами лабораторной диагностики в России [3, 5]. Пределы функциональной гиперпролактинемии 25–80 нг/мл (500–1600 мМЕ/л). Лекарственная гиперпролактинемия определяется в пределах 25–200 нг/мл (500–4000 мМЕ/л). У беременных и кормящих матерей 200–320 нг/мл. Клиническая корреляция между уровнем пролактина и размером опухоли не изучена, но уровень пролактина более 500 нг/мл чаще всего свидетельствуют о наличии пролактиномы хиазмально-селлярной области [6]. Следует подчеркнуть, что уровень пролактина меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Сложность интерпретации показателей уровня пролактина обусловлены не только транзитным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови [2].

Согласно классификации есть ряд физиологических факторов и состояний, которые приводят к повышению уровня пролактина и могут влиять на достоверность исследования: [1] беременность, лактация, пролактинемия

неонатального периода (у новорожденных), стресс, сон, стимуляция сосков, половой акт, физические нагрузки, венопункция, общий наркоз, голод (гипогликемия), прием пищи, дегидратация, лютеиновая фаза менструального цикла, употребление кофе и другие (Таблица 1).

К патологическим факторам относятся: первичные и вторичные гиперпролактинемии (Таблица 2). Первичная гиперпролактинемия возникает при опухолях хиазмально-селлярной области, синдроме «пустого турецкого седла» и при нарушениях гипоталамической регуляции: травмы и сосудистые поражения, опухоли, гранулематозные и инфильтративные процессы, инфекции. Вторичные встречаются при эндокринопатиях, гинекологических заболеваниях, нефрологической патологии, циррозе печени, герпетической инфекции, а так же при приеме некоторых лекарственных препаратов.

При выявлении уровня пролактина менее 25 нг/мл, но при наличии клиники, рекомендуется пересдать анализ с соблюдением всех правил сдачи крови на определение уровня пролактина. Необходимо избегать физических нагрузок, стресса, воздерживаться от кофе, употребления большого количества белковой пищи, голодания,

Таблица 1. Классификация гиперпролактинемии  
(Балязин В. А., Фомина-Чертоусова Н. А., Гончарова З. А., Чертоусова А. Е)

Физиологическая (исключает патологические процессы)		Патологическая		
Физиологические состояния: 1-Беременность 2-Лактация 3-Пролактинемия неонатального периода (у новорожденных)	Физиологические факторы: 1-Стресс 2-Сон 3-Стимуляция сосков 4-Половой акт 5-Физические нагрузки 6-Венопункция 7-Общий наркоз 8-Голод (гипогликемия) 9-Прием пищи 10-Дегидратация	Идиопатическая (повышение пролактина при исключении патологических причин и исключении физиологических факторов и состояний)	Первичная  См. ниже	Вторичная 1-Эндокринопатии (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность) 2-Гинекологические заболевания (ПКЯ) 3-Нефрологическая или урологическая патология (ХБП, Хр. простатит) 4-Цирроз печени 5-Герпетическая инфекция 6-Лекарственная пролактинемия

Таблица 2. Патологическая первичная гиперпролактинемия

Патологическая первичная гиперпролактинемия	
Гипоталамическая (нарушение гипоталамической регуляции пролактина)	Гипофизарная
1-Инфекции (менингиты, энцефалиты) 2-Гранулематозные и инфильтративные процессы (Саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулёз) 3-Опухоли (глиомы, гермиомы и т. д.) 4-Травмы и сосудистые поражения (кровоизлияния в гипоталамус, нейрохирургические манипуляции, облучения, разрыв ножки мозга, блокада корт. сосудов)	1-Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области 2-Синдром «пустого турецкого седла»

должны быть отменены препараты, вызывающие изменение уровня пролактина за 3 дня до сдачи анализа или заменены на препараты, не приводящие к изменению уровня пролактина. При повторном получении результата в пределах нормальных значений рекомендуем пересдать анализ через 6 месяцев, если имеется клиника.

При выявлении уровня пролактина более 500 нг/мл рекомендуется сделать МРТ для визуализации аденомы гипофиза, т. к. высокий уровень чаще всего характерен для этого процесса. При получении результата уровня пролактина в пределах 25–500 нг/мл следует пересдать анализ с учётом макропролактинемии [7,8] и hook-эффекта [3], а так же с более тщательным контролем соблюдения рекомендаций по сдаче анализа. Если при повторном исследовании выявляется повышенная концентрация пролактина необходимо исключить транзиторные состояния, при которых может наблюдаться повышение уровня пролактина. Так же необходимо исключить лекарственную гиперпролактинемия, травмы и хирургическое вмешательство в хиазмально-селлярной области. При исключении всех физиологических факторов и состояний следует перейти к комплексному обследованию пациента для исключения патологии различных органов и систем. В комплексное обследование входит: общий анализ крови и мочи; биохимическое исследование крови: уровень холестерина, триг-

лицеридов, липопротеинов, глюкозы, печеночные пробы, креатинин, мочевины, электролиты; ТТГ (Т3, Т4, УЗИ по показаниям для исключения патологии щитовидной железы); исследование уровня гормонов надпочечников в крови и в моче (кортизола, альдостерона и др., специальные пробы — проба с водной нагрузкой, проба Торна, гликемическая кривая, УЗИ, КТ надпочечников по показаниям); УЗИ почек, СКФ (по показаниям); УЗИ и пальцевое ректальное исследование предстательной железы (для мужчин); УЗИ яичников, определение ЛГ, ФСГ, тестостерон, андростендион, антимюллеров гормон и др. (для исключения синдрома поликистоза яичников);

Если все анализы в норме и данные заболевания исключены, то далее следует исключить опухолевые образования хиазмально-селлярной области (МРТ) и гранулематозные и инфильтративные процессы. Если были исключены и эти состояния, то ставится диагноз Идиопатическая гиперпролактинемия (МКБ-10 E22.1 — Гиперпролактинемия) и назначается лечение. Рекомендуется так же повторная сдача анализа через 3–6 месяцев.

Таким образом, в статье представлены краткие клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с повышенным уровнем пролактина, которые могут помочь врачам различных специальностей избежать диагностических ошибок.

#### Литература:

1. Балязин, В. А. Гиперпролактинемия: классификация, клиника, диагностика: учеб.-метод. пособие / В. А. Балязин, Н. А. Фомина-Чертоусова, З. А. Гончарова, А. Е. Чертоусова; ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ. — Ростов на/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. — 45 с.
2. Татарчук, Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т. Ф. Татарчук, С. В. Гуньков, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология: научно-практический медицинский журнал. — 2012. — № 1. — с. 26–44.
3. Мельниченко, Г. А. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г. А. Мельниченко, Л. Я. Рожинская, Л. К. Дзеранова // Российская Ассоциация Эндокринологов Клинические рекомендации. — 2013. — Москва.
4. Fluckiger, E., Del Pozo E., von Werden K. Prolactin: physiology, clinical findings. — Berlin: Springer-Verlag, 1982. — P. 224–249.
5. Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, and John A. H. Wass Co-Sponsoring Associations: European Society of Endocrinology and The Pituitary Society. Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2011.
6. Tatiana Mancini, Felipe F. Casanueva, Andrea Giustina Hyperprolactinemia and Prolactinomas. Hyperprolactinemia. End Metab Clin N. Am. 37 (2008): 67–99.
7. Richa, V., Rahul G., Sarika A. Macroprolactin; A Frequent Cause of Misdiagnosed Hyperprolactinemia in Clinical Practice J Reprod Infertil. 2010; 11 (3): 161–67.
8. McKenna TJ 2009 Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? Clin Endocrinol (Oxf) 71:466–469.

## Влияние окружающей среды на возникновение зубной эндемии в Ростовской области

Куличенко Ольга Олеговна, студент;  
Вартанова Ольга Тарасовна, кандидат медицинских наук, доцент  
Ростовский государственный медицинский университет

*В статье представлены некоторые статистические данные о распространенности эндемического зоба, о его причинах и методах профилактики.*

**Ключевые слова:** эндемический зоб, заболевания щитовидной железы, Ростовская область, йододефицит.

*This article represents some statistic data about incidence of hypothyroidism, its etiology and preventive measures.*

**Key words:** hypothyroidism, thyroid disorders, Rostov region, iodine deficiency.

Эндокринная система человека одной из первых реагирует на изменения окружающей среды и играет важную роль в адаптации к неблагоприятным воздействиям. Щитовидная железа, самая крупная из эндокринных желез, является наиболее экозависимой, т. к. большинство гормонов щитовидной железы являются йодосодержащими и при недостатке йода в окружающей среде страдает не только строение, но и функция щитовидной железы. Йододефицитные заболевания включают все патологические состояния, развивающиеся в организме при дефиците йода, в том числе умственную и физическую отсталость детей, кретинизм, невынашивание беременности, пороки развития, тяжелые заболевания щитовидной железы. В условиях йодного дефицита в сотни раз возрастает риск радиационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы в случае ядерных катастроф и в более чем в три раза возрастает заболеваемость раком щитовидной железы у детей. Серьезной проблемой для большинства территорий страны, в том числе и для Ростовской области, являются заболевания щитовидной железы, обусловленные йододефицитом. Южный федеральный округ занимает 4 место среди округов России по йододефицитным заболеваниям. Ростовская область, в свою очередь, по этому показателю стоит на 3-ем месте среди субъектов ЮФО и относится к региону легкого и умеренного (среднетяжелого) йодного дефицита.

В случае с Ростовской области речь, в первую очередь, идет об эндемическом зобе. К территориям, с наиболее высоким уровнем заболеваемости относятся: Бокровский, Белокалитвинский, Дубовский, Мясниковский, Зимовниковский, Верхнедонской Орловский, Семикаракорский, Шолоховский районы и города Азов, Волгодонск, Зверево, Новочеркасск, Таганрог, Шахты, Ростов. Вместе с тем в Ростовской области за последние 5 лет наблюдается снижение показателей заболеваемости, связанной с микронутриентной недостаточностью на 9,3%. Проблема эндемического зоба в настоящее время актуальна во всем мире, в настоящее время этим заболеванием страдает около 200 млн. человек.

ВОЗ называет эндемический зоб «одним из наиболее распространенных бедствий человечества». 90% всех случаев зоба в России и странах СНГ вызваны дефицитом йода. На 6% увеличилась частота встречаемости эндемического зоба у детей за последние 10 лет, сегодня она составляет примерно 25% всех детских эндокринологических болезней [1].

Изучение этиологии и патогенеза зоба имеет длинную историю. Во всем мире накоплен огромный опыт в изучении преимущественно эндемических форм зоба. Несмотря на известные успехи в этом вопросе, патогенез эутиреоидной гиперплазии вообще и узловой ее формы в частности не совсем ясен. Не ясно, например, почему в одних случаях развивается диффузная гиперплазия, а в других формируются узловатые образования в щитовидной железе.

Спорным остается вопрос об общности механизмов патогенеза при эндемической и спорадической формах заболевания. По мнению ряда исследователей, разделение зоба на спорадический и эндемический в значительной мере условно.

Общепринятой является точка зрения, что дефицит йода и дефекты его метаболизма приводят к снижению концентрации тиреоидных гормонов в крови, которое по механизму обратной связи сопровождается усиленной продукцией ТТГ, приводит к компенсаторному увеличению количества тиреоцитов (зобогенный эффект). Однако теория йодной недостаточности не является универсальной, так как не может, в частности, объяснить следующие хорошо известные факты:

- тяжесть зубной эндемии не зависит от степени дефицита йода в окружающей среде; в эндемичном районе не все жители страдают зобом;
- интенсивная профилактика йодом не может полностью предотвратить возможность заболевания зобом, хотя и снижает частоту этого заболевания в эндемичном районе;
- нетоксический зоб далеко не всегда сопровождается повышением уровня ТТГ в крови.

Все это позволяет утверждать, что в происхождении зоба, кроме дефицита йода, существенную роль играют и другие факторы [2].

Важную роль в развитии нетоксического зоба, несомненно, играют генетические факторы. Об этом косвенно свидетельствуют более частое развитие зоба, даже в эндемичном районе, у членов одной семьи, а также часто наблюдаемые различные заболевания щитовидной железы у лиц, страдающих хромосомными болезнями (синдром Дауна, Клайнфелтера, Тернера).

Международный совет по борьбе с йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD), используя данные о распространенности и клинических проявлениях недостатка йода в организме, рекомендует выделять три степени тяжести йодной недостаточности. При легкой степени йодного дефицита зоб (все формы увеличений щитовидной железы) встречается от 10 до 30% в популяции, а средний уровень экскреции йода с мочой составляет 5–9,9 мкг %, гипотериоз и кретинизм отсутствуют. Средняя степень тяжести характеризу-

ется частотой зоба до 50%, средний уровень экскреции йода с мочой снижается до 2–4,9 мкг %, возможны случаи гипотериоза. При тяжелой форме частота зоба может достигать 100%, средний уровень экскреции йода с мочой — ниже 2 мкг %. Кретинизм встречается с частотой от 1 до 10%.

Суточная потребность в йоде составляет 150–200 мкг. При поступлении йода ниже 100 мкг в день развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы [3].

Основная роль в профилактике йоддефицитных состояний принадлежит организации мероприятий по дополнительному поступлению йода с продуктами питания. В первую очередь это снабжение населения йодированной солью с концентрацией йода в ней при легкой йодной недостаточности 10–25 мг/кг и при йодной недостаточности средней тяжести 25–40 мг/кг (групповая профилактика). Помимо йодирования соли, групповая профилактика включает йодирование хлеба, воды, корма для животных в определенных регионах. Индивидуальная профилактика включает назначение таблетированных препаратов йода.

#### Литература:

1. И.И. Дедов. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание // И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — с. 338–360.
2. Е.А. Валдина. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд./Е.А. Валдина. — СПб: Питер, 2006. — с. 43–48.
3. М.И. Балаболкин. Эндокринология. / М.И. Балаболкин. Издание второе, переработанное и дополненное. Универсум паблишинг, 1998. — с. 177–180.

## Случай нетипичного клинического течения множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа

Можинская Юлия Владимировна, студент;  
Камаева Инна Анатольевна, студент;

Казьмин Андрей Сергеевич, ассистент кафедры патологической анатомии  
Ростовский государственный медицинский университет

**М**ножественная эндокринная неоплазия (МЭН) представляет собой сочетание опухолей и/или гиперплазий двух и более эндокринных желез. Наиболее частая локализация опухолей при МЭН 1 типа — паращитовидные железы (90–100%), поджелудочная железа (80%) и гипофиз (65%). В связи с этим наиболее часто дебют заболевания начинается с клиники гиперпаратиреоза. Гораздо реже, до 10% случаев, заболевание манифестирует с аденомы гипофиза, чаще всего пролактин-секретирующей. В 20% случаев может наблюдаться аденома или гиперплазия надпочечников [1].

#### Клинический случай

Пациент Т., 48 лет, поступил 11.08.2015 г. в паллиативное отделение МБУЗ «Городская больница №8 г. Ростова-на-Дону» с диагнозом цирроз печени.

Больной в оглушении находится 24 дня. До этого наблюдались боли в правом подреберье, подъем температуры до 38–39°, кахексия — потеря 20 кг, отсутствие аппетита, резкая слабость.

Из анамнеза заболевания известно (со слов родственников): болен около 1,5 лет. Боль в правом подреберье и подъем температуры до 39° начались в январе 2014 г. Больной не обследовался, работал, однако чувствовал себя неважно, быстро уставал, худел. Состояние ухудшалось с января 2015 г. — когда усилились боли в правом подреберье. С февраля 2015 г. больной обследуется, консультирован гепатологом. Поставлен диагноз: цирроз печени, не исключался гепатоцеллюлярный рак. 27.07.2015 г. был консультирован онкологом.

По данным обследований КТ органов брюшной полости: гепатомегалия, асцит.

УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки выраженных диффузно-мультифокальных изменений печени по типу межузлового цирроза (множественные mts?), гепатоспленомегалия.

Предварительный диагноз: новообразования печени (первичного? вторичного? генеза, цирроз?). Рекомендовано проведение биопсии печени.

На момент поступления общее состояние крайне тяжелое, положение пассивное, в оглушении, кожные покровы бледные, дыхание шумное, везикулярное, ЧДД=21. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС=88, пульс=88, АД=130/80 мм. рт. ст. Выраженная отечность нижних конечностей. Цианоза не наблюдается. Живот увеличен за счет асцита, поверхностная пальпация болезненна в правом подреберье. Печень увеличена, плотная, бугристая.

Данные дополнительных методов исследования:

Общий анализ крови от 12.08.15 г.:

Эритроциты —  $5,48 \times 10^{12}/л$ , HGB 154 г/л, тромбоциты  $204 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $23,3 \times 10^9/л$

Эозинофилы 1%

Базофилы —

Юные нейтрофилы 1%

Палочкоядерные нейтрофилы 23%

Сегментоядерные нейтрофилы 63%

Моноциты 2%

Лимфоциты 10%

СОЭ 15мм/час

Биохимический анализ крови от 12.08.2015 г.:

Общий билирубин 80 мкмоль/л

Прямой билирубин 54,4 мкмоль/л

АСТ 78 Ед/л

АЛТ 29 Ед/л

Щелочная фосфатаза 808 Ед/л

Калий 4,6 ммоль/л

Креатинин 118 мкмоль/л

Мочевина 15,3 ммоль/л

12.08.15 г. состояние по-прежнему остается крайне тяжелым. Температура —  $38,2^\circ$ . Дышит часто, шумно. ЧДД=32. Тоны сердца приглушенные; систолический шум над верхушкой, ЧСС=120 в мин. АД=140/90 мм. рт. ст.

13.08.15 г. 08:15 Состояние больного крайне тяжелое. Дыхание частое, шумное. АД=75/40 мм. рт. ст., пульс — нитевидный. ЧСС=124 в мин.

9:00 Температура —  $39,1^\circ$ . Больной без сознания, дыхание шумное. АД не определить, пульс не прощупывается, тоны сердца приглушенные.

10:26 Несмотря на проводимую терапию состояние больного с отрицательной динамикой, уровень сознания — кома, мидриаз, мышечная атония, акроцианоз, спонтанное дыхание отсутствует, при аускультации не определяется. Пульс на периферических и центральных артериях не определяется. Тоны сердца не выслушиваются. Констатируется клиническая смерть. Начаты реанимационные

мероприятия: установлен воздухоотход № 4, проведены ИВЛ и непрямой массаж сердца.

10:59 Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия у больного зафиксирована биологическая смерть.

Больной Т. 48 лет поступил в патологоанатомическое отделение 13 августа 2015 г.

**ВНЕШНИЙ ОСМОТР:**

— резкое увеличение размеров живота;

— кахексия;

— толщина ПЖК передней брюшной стенки — 1 см.

В брюшной полости 3400 мл желтоватой, прозрачной жидкости.

**ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ** ворот печени, парапанкреатические — серовато-розовые, плотноватые, размерами 1,3x1,0 см, располагаются пакетами.

**СЕЛЕЗЕНКА:** плотноватая, массой 400 гр., размерами 11x8x4 см.

**ГРУДНАЯ ПОЛОСТЬ:** в левой плевральной полости 50 мл, в правой 270 мл, желтоватой, прозрачной жидкости.

**ГОЛОВНОЙ МОЗГ:** вещество мозга плотноватое; извилины уплощены; борозды сглажены; в подкорковых ядрах и белом веществе полнокровие.

**ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ:** в нижних долях правого и левого легкого множество безвоздушных плотноватых темно-красных участков треугольной формы, основанием, обращенным к плевре, вершиной к корню легкого. В просвете легочных артерий расположены тромбы.

**ПИЩЕВОД:** в нижней трети видны расширенные, извитые вены, расположенные в подслизистом слое.

**ПЕЧЕНЬ:** масса — 2200 г, размеры 28x15x12x8 см, плотная, поверхность мелкобугристая за счет западающих и выступающих участков на 0,5 см; капсула напряжена. На разрезе печени обнаруживается образование в виде узла желтовато-серого цвета, без четких границ; 5x6 см в центре правой доли, на остальном протяжении диффузно множество аналогичных узлов, между ними ткань печени желтовато-коричневая, рисунок долек стёрт.

**ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА:** размеры 14x4x3 см, плотноватая, полнокровная, крупнодольчатая, серовато-розовая. В области головки, тела — множественные лимф. узлы серовато-желтого цвета, плотной консистенции, прослойки фиброзной ткани между дольками, толщиной 0,2 см.

**ПОЧКИ:** плотноватые, имеются единичные, звездчатые, неправильной формы рубцы размерами 0,3x0,5 см.

**НАДПОЧЕЧНИКИ:** правый надпочечник увеличен в размерах 4x4,5x4 см.

При гистологическом исследовании обнаружены следующие изменения: гепатоциты гипертрофированы, неправильной формы, беспорядочно расположены, структура печеночной ткани нарушена; метастазы опухоли в лимф. узлы ворот печени; опухолевая ткань расположена в виде островков в поджелудочной железе, клетки гиперхромные с уродливыми ядрами, неравномерные поля склероза; клетки опухоли поджелудочной железы рас-

положены полисадами, слегка вытянуты, неправильной формы, изменены.; в правом надпочечнике — на периферии крупные светлые клетки аденомы, в центре мелко-клеточная аденома.

Заключительный патологоанатомический диагноз:

Основное комбинированное заболевание:

МЭН I типа: Низкодифференцированная диффузная нейроэндокринная карцинома поджелудочной железы, с очагами некроза и нагноения. Метастазы в регионарные парапанкреатические лимфатические узлы, лимфатические узлы ворот печени, печень.

Фоновое:

Базофильная аденома гипофиза. Смешанноклеточная аденома правого надпочечника.

Осложнения:

Литература:

1. Фархутдинова, Л. М., Гусева П. С., Калимуллин Н. Н., Шарипов Т. Н. // Множественная эндокринная неоплазия I типа. Клиническое наблюдение. — Медицинский вестник Башкортостана. — 2009. — Т. 4. — № 1. — с. 58–61.

- 1) Кахексия.
- 2) Синдром портальной гипертензии:
  - асцит (3400 мл);
  - спленомегалия (селезенка массой 400 г);
  - варикозно-расширенные вены пищевода;
- 3) Правосторонний экссудативный плеврит (240 мл).
- 4) Тромбоэмболия основных и мелких ветвей легочных артерий.
- 5) Отек легких.
- 6) Отек и набухание головного мозга.

Особенность клинического течения МЭН I типа в данном случае состояла в том, что опухоли поджелудочной железы, надпочечника и гипофиза были функционально-неактивными, что усложнило постановку правильного диагноза врачами-клиницистами.

## Изучение действия протезлазида при реактивации вируса простого герпеса после инсульта в эксперименте

Моторная Наталия Васильевна, ассистент;

Рыбалко Светлана Леонтьевна, доктор медицинских наук, профессор;

Сокуренок Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор;

Старосила Дарья Борисовна, кандидат биологических наук;

Савосько Сергей Иванович, кандидат биологических наук, доцент;

Чайковский Юрий Богданович, доктор медицинских наук, профессор

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (г. Киев, Украина)

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины» (г. Киев, Украина)

*В статье приведены результаты исследования развития герпетической инфекции в печени мышей после моделирования церебрального геморрагического инсульта. Гистологическими методами, ПЦР, ИФА подтверждено предположение о системной (полиорганной) реактивации латентной инфекции при поражении мозга. Введение протезлазида после инсульта привело к снижению уровня репродукции вируса и степени дистрофического поражения печени.*

**Ключевые слова:** инсульт, вирус простого герпеса I типа, печень, протезлазид.

*The article presents the results of a study of herpes infection in the liver of mice after modeling of cerebral hemorrhagic stroke. Histological methods, PCR, ELISA confirmed the assumption of systemic (multiorgan) reactivation of latent infection after brain injury. Injection of proteflazid after stroke resulted in lower levels of viral replication and dystrophic liver damage.*

**Key words:** stroke, herpes simplex virus type I, liver, proteflazid.

В патогенезе инсульта одно из ключевых мест занимает локальное воспаление мозга. Воспаление не ограничивается зоной поражения мозга и в совокупности с реакциями аутоиммунной агрессии сопровождается развитием полиорганного поражения. Важную роль при этом играет так называемые инсульт-индуцированные инфекции, ко-

торые развиваются в остром периоде инсульта [1]. При этом полиорганное поражения сочетаются с иммунной депрессией и реактивацией вирусных инфекций [2, 3]. Одним из ещё недостаточно изученных аспектов инсульт-индуцированных инфекций является реактивация герпесвирусной инфекции, её политропный характер поражения.



Целью данного исследования было изучить особенности развития структурных изменений печени при инсульт-индуцированном развитии герпесвирусной инфекции и её коррекции протектазидом.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на мышах линии BALB/c весом 18–20 г. Лабораторных животных инфицировали лиофилизированным ВПГ I типа (штамм VC) в объёме 4,0–4,5 lg LD<sub>50</sub> / 0,03 мл, полученный из музея вирусов института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. В течение 30 суток животные переносили острую инфекцию. После регресса проявлений вирусной инфекции (слабость, малоподвижность, уменьшение потребности в пище и воде) у выживших животных моделировали геморрагический инсульт, путём введения аутокрови в объёме 0,1 мл в правую гемисферу (L = 1,5; H = 3,0; AP = 1,0) [4]. Для детекции уровня репродукции вируса в образцах биологического материала (сыворотка крови, гомогенаты печени) использованы методы ПЦР, точечный иммуноферментный анализ (dot-ELISA), метод определения вирусных антигенов в культуре клеток Vero. Отдельную группу составили животные, которым после моделирования инсульта у носителей ВПГ I типа вводили протектазид (неофлазид, 10 дней, внутривентриально в дозе 37,2 мг/кг). Для оценки структурных изменений печени были проведены гистологические исследования. Для этого печень исследовательских групп животных фиксировали в 10% нейтральном формалине (на холодном фосфатном буфере). Зафиксированные образцы обезвоживали в восходящих концентрациях этанола и заключали в парапласт (Leica Surgipath P araplast Regular). Гистологические срезы получали на микротоме ThermoMicrotome HM 360 RotaryMicrotome. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (Г+Э), толуидиновым синим, пикроМаллори. Морфометрический анализ проведён с помощью микроскопа Olympus BX 51 и программного обеспечения CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel. 4.9.1) при увеличении ×400. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Молекулярно-биологическими методиками (ИФА и ПЦР) подтверждено наличие ВПГ I типа у 100% инфицированных животных. В плазме крови и гомогенатах печени инфицированных животных отмечено тенденцию увеличения уровня вируса на 30 сутки после инсульта. В сыворотке крови показатель ЦПД (на культуре Vero) был следующим:  $1,2 \pm 0,2$  lg ID<sub>50</sub> у носителей вируса и  $3,0 \pm 0,3$  lg ID<sub>50</sub> после моделирования инсульта у носителей вируса. В гомогенатах печени аналогичная тенденция:  $1,6 \pm 0,2$  lg ID<sub>50</sub> против  $2,8 \pm 0,3$  lg ID<sub>50</sub>. Эти данные указывают на активацию ВПГ I типа при поражении мозга и развития полиорганного инфицирования.

При гистологическом исследовании печени животных инфицированных ВПГ I типа обнаружено фиброblastную реакцию вокруг междольковых артерий, цито-

патологические изменения гепатоцитов (гипертрофия клеток, отёк цитоплазмы вокруг гипертрофированных ядер), инфильтраты мононуклеарных фагоцитов, реже нейтрофилов, выраженное кровенаполнение гемокапилляров и центральных вен, локальные кровоизлияния и скопления гемосидерина (следствие эритролиза). Структурные изменения главным образом имели диффузный характер (рис. 1b).

После моделирования инсульта у животных-носителей ВПГ-инфекции установлено увеличение плотности очагов инфильтрации мононуклеарных фагоцитов, прогрессирующие дистрофические изменения печёночных долек, морфометрических показателей ядер и сомы гепатоцитов, что вызвано вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов (рис. 1с).

В группе животных, которым вводили протектазид после моделирования инсульта, цитопатологические изменения гепатоцитов были диффузными или диффузно-очаговыми, степень поражения была меньше по сравнению с группой без введения препарата (1d). Морфометрический анализ подтвердил количественное уменьшение объёмных показателей сомы и ядер гепатоцитов (табл. 1). Эти данные указывают на то, что введение протектазида угнетало реактивацию ВПГ I типа в организме животных носителей инфекции.

Таким образом, полученные нами результаты подтвердили предположение о реактивации герпетической инфекции после инсульта, что было доказано молекулярно-биологическими и гистологическими методами исследований. Печень мышей содержит четыре доли: медиальную, правую, левую и хвостовую [3]. На гистологическом уровне дистрофические изменения оценивали как диффузные или диффузно-очаговые и наблюдались во всех четырёх долях. Степень развития структурных нарушений в печёночных дольках можно связывать с уровнем развития вирусной инфекции, поскольку ВПГ I типа является политропный вирусом. Развитие воспалительного процесса в печени также подтверждает эти данные. Вместе с тем, известно об апоптозе дендритных клеток при герпес-вирусном инфицировании, что может указывать на иммуносупрессивное воздействие инфекции [5].

Для коррекции вирусных инфекций используются различные противовирусные препараты, однако данных о применении протектазида с целью профилактики реактивации герпес-вирусной инфекции при инсульте недостаточно. В эксперименте установлено профилактическое действие препарата в отношении вирусов ВПГ I типа после инсульта. Введение препарата в течение 10 дней привело к уменьшению титра репродукции вируса (в сыворотке крови  $0,4 \pm 0,2$  lg ID<sub>50</sub> против  $3,0 \pm 0,3$  lg ID<sub>50</sub>; в гомогенате печени  $1,2 \pm 0,2$  lg ID<sub>50</sub> на  $2,8 \pm 0,3$  lg ID<sub>50</sub>) и уровня дистрофических изменений печени. Таким образом, результаты проведённой экспериментальной работы позволили исследовать герпетические поражения печени, установить реактивацию вирусной инфекции после инсульта и способ её коррекции.

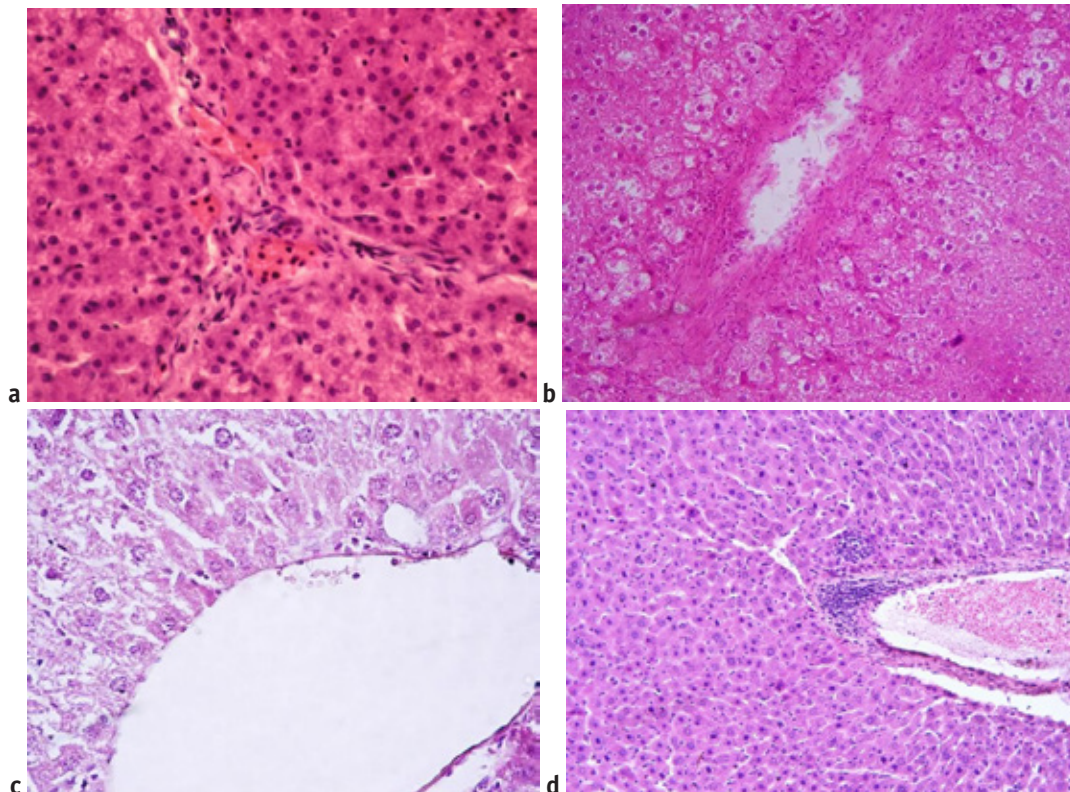


Рис. 1. Гистологические изменения печени при развитии герпесвирусной инфекции на фоне инсульта

Условные обозначения: а — интактная структура печени контрольной группы (Г+Э, ×400); б — цитопатологические изменения гепатоцитов при латентной инфекции (Г+Э, ×200); с — дистрофические изменения гепатоцитов после инсульта у животных с латентным ВПГ-I (Г+Э, × 400); d — сохранённая структуры печени при введении протефлазида после моделирования инсульта у носителей латентной инфекции (Г+Э, ×200).

Таблица 1. Морфометрические показатели печени при инсульте и герпесвирусной инфекции

Группа		Площадь ядер гепатоцитов, мкм <sup>2</sup>	Площадь сомы гепатоцитов, мкм <sup>2</sup>	Плотность очагов мононуклеарной инфильтрации, очаг/мм <sup>2</sup>
1	Контроль	68,0±0,05	360,4±0,9	0,28±0,01
2	ВПГ-I	132,9±0,3	746,8±2,6	3,42±0,01
		$P_{1-2}<0,01$	$P_{1-2}<0,01$	$P_{1-2}<0,01$
3	ВПГ-I + инсульт	232,5±0,8	1113,2±5,0	5,14±0,02
		$P_{1-3}<0,01$	$P_{1-3}<0,01$	$P_{1-3}<0,01$
		$P_{2-3}<0,01$	$P_{2-3}<0,01$	$P_{2-3}=0,16$
4	ВПГ-I + инсульт + протефлазид	155,3±0,47	857,1±1,98	1,71±0,01
		$P_{1-4}<0,01$	$P_{1-4}<0,01$	$P_{1-4}<0,01$
		$P_{2-4}<0,01$	$P_{2-4}=0,04$	$P_{2-4}=0,04$
		$P_{3-4}<0,01$	$P_{3-4}<0,01$	$P_{3-4}<0,01$

#### Литература:

1. Кульчиков, А.Е. Использование нейроиммунокорректоров в качестве средств профилактики госпитальной пневмонии у больных с тяжелым течением острого инсульта / А.Е. Кульчиков, А.Н. Макаренко // Медицинская помощь. — 2008. — № 3. — с. 8–14.
2. Fulminant hepatitis from herpes simplex virus type 2 in an immunocompetent adult / Abbo L., Alcaide M.L., Pano J.R. [et al.] // Transplant Infectious Disease. — 2007. — Vol. 9, № 4. — P. 323–326.
3. Burt, A. D. Pathology of the Liver, Pathophysiology of the liver / A. D. Burt, C. P. Day. — Churchill Livingstone, New York, 2002. — P. 67–105.

4. Mutual influence of herpes virus infection activation and cerebral circulation impairment on the state of brain cells / Gumenyuk A. V., Motorna N. V., Rybalko S. L. [et al.]// Biopolymers and Cell. — 2016. — Vol. 32, № 2. — P. 126–130.
5. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) — induced apoptosis in human dendritic cells as a result of downregulation of cellular FLICE-inhibitory protein and reduced expression of HSV-1 antiapoptotic latency-associated transcript sequences / Kather A., Raftery M. J., Devi-Rao G. [et al.]// J. Virol. — 2010. — Vol. 84, № 2. — P. 1034–1046.
6. Herpes simplex virus hepatitis — it's high time we consider empiric treatment/ Navaneethan U., Lancaster E., Venkatesh P. G. [et al.]// J. Gastrointest. Liver Dis. — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 93–96.

## Нейрообменно-эндокринный синдром

Нагорняк Анастасия Сергеевна, студент;

Бойразян Вартуш Саркисовна, студент;

Пасечник Дмитрий Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, член Европейского Общества патологов;

Карнаухов Николай Сергеевич, ассистент кафедры патологической анатомии

Ростовский государственный медицинский университет

*Данная статья является кратким литературным обзором по проблеме такого расстройства нейро-гуморальной регуляции как нейрообменно-эндокринный синдром. В статье изложены основные причины данного заболевания, его патогенез и основные аспекты его лечения.*

**Ключевые слова:** нейрообменно-эндокринный синдром, диэнцефалический (гипоталамический) синдром, гиперфункция коры надпочечников.

*This article is a brief review of the literature on the issue of such a disorder neuro-humoral regulation of neuroexchanging endocrine syndrome. The article describes the main causes of this disease, its pathogenesis and the main aspects of his treatment.*

**Key words:** Neuroexchanging endocrine syndrome, diencefaly (hypothalamic) syndrome, hyperactivity of the adrenal cortex.

Нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС) — нарушение гормональной функции таких органов, как яичники и надпочечники, на фоне прогрессирующей прибавки массы тела и диэнцефальной симптоматики. Диэнцефальный синдром (или гипоталамический синдром) — это симптомокомплекс, возникающий в результате поражения гипоталамо-гипофизарной области, в картине которого имеются вегетативно-эндокринно-трофические расстройства.

Важно заметить, что отмечается сходство нейрообменно-эндокринного синдрома с болезнью Иценко-Кушинга, протекающей в легкой форме.

Нейрообменно-эндокринный синдром был выделен как отдельная форма «послеродового ожирения» в 1970 г. Владимиром Николаевичем Серовым, академиком РАМН, доктором медицинских наук, профессором, научные работы которого посвящены не только неотложным состояниям в акушерстве и гинекологии, но и гинекологической эндокринологии.

Позднее было выявлено, что схожие клинические и эндокринно-метаболические проявления развиваются не только после родов и аборт, но и под влиянием различных факторов, таких как стрессы, нейроинфекции,

операции, травмы, не только в репродуктивном, но и в пубертатном возрасте у женщин, не имевших в анамнезе беременностей. Важная роль отводится определенным предшествующим и способствующим развитию болезни состояниям, связанным с врожденной или приобретенной функциональной лабильностью гипоталамо-гипофизарной системы.

Патогенез НОЭС связан с увеличением синтеза и выделения 3-эндорфина и уменьшением образования дофамина под действием вышеперечисленных факторов. Следствием данного звена патогенеза является постоянное повышение секреции кортиколиберин и пролактина. По тем же механизмам нарушается секреция рилизинг-гормон гонадотропинов, вследствие чего нарушается и гонадотропная функция. В надпочечниках повышается образование глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов. В результате нарушения гонадотропной функции в яичниках нарушается рост и созревание фолликулов, развивается их кистозная атрезия, гиперплазия клеток теки и стромы, формируются поликистозные яичники.

Лечение нейрообменно-эндокринного синдрома, главным образом, должно быть связано с нормализа-

цией массы тела. Самой часто встречающейся ошибкой практических врачей является попытка стимулировать овуляцию на фоне ожирения. Важным в успехе лечения НОЭС является раннее выявление заболевания на стадии функционального расстройства, еще до формирования поликистозных яичников. В этом случае снижение массы тела на фоне редуцированной диеты и медикаментозной терапии, направленной на нормализацию нейромедиаторной функции ЦНС, приводит к восстановлению овуляторных менструальных циклов и фер-

тильности. Снижение веса на фоне голодания у этой категории больных противопоказано, так как имеющиеся метаболические нарушения приводят к потере белка в процессе глюконеогенеза.

При раннем выявлении и лечении нейрообменно-эндокринного синдрома прогноз очень благоприятный. При позднем обнаружении НОЭС в перименопаузальном периоде увеличивается риск развития аденокарциномы эндометрия, сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинонезависимого сахарного диабета.

#### Литература:

1. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. // Нейрообменно-эндокринный синдром (гипоталамический синдром, метаболический синдром). — 2004 г.
2. Дедов, И. И. Национальное руководство по эндокринологии / Дедов И. И., Мельниченко Г. А. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г.

## Спермограмма как один из важнейших лабораторных методов исследования фертильности мужчин

Павлов Дмитрий Сергеевич, студент;

Зубкова Анна Юрьевна, студент;

Камаева Инна Анатольевна, студент;

Ростовский государственный медицинский университет

Гуськова Елена Николаевна, кандидат биологических наук  
Клинико-диагностическая лаборатория КДЦ «Здоровье» (г. Ростов-на-Дону)

*В настоящей работе представлен обзор литературы на тему «Спермограмма как один из важнейших лабораторных методов исследования фертильности мужчины». Описаны основные исследуемые физические, количественные, биохимические, иммунологические и морфологические показатели эякулята мужчины, их референтные значения и наиболее частые причины отклонений.*

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, спермограмма, репродукция.

«Проблема репродуктивного здоровья, как и проблема демографии, неразрывно связаны. Вопросы рождаемости, смертности, демографической ситуации — одни из основных вопросов здравоохранения, государственной политики в области общественного здоровья» — этими словами профессора Олега Ивановича Аполихина был открыт Международный Форум «Новые горизонты репродуктивного здоровья». Проблемы репродуктивного здоровья регулярно обсуждаются на ведущих урологических конгрессах России и Европы: XII конгресс «Мужское здоровье» (г. Казань 2016), XVI конгресс Российского общества урологов (г. Уфа 2016), где было отмечено, что «...репродуктивное здоровье признано вопросом национальной безопасности и, соответственно, вопросом, требующим особого внимания. Одной из важнейших задач должно являться создание персонифицированной медицины, которая позволит построить индивидуальную программу профилактики и лечения. В основе этого должна

лежать правильная и своевременная диагностика». На 31-м ежегодном конгрессе Европейского общества урологов (EAU), (Мюнхен 2016) тема бесплодия в браке и мужской инфертильности была одной из актуальных и обсуждаемых.

Репродуктивная система человека очень хрупкая и слабо защищённая, число бесплодных браков неуклонно растёт. Диагноз бесплодия у семейной пары ставится при условии отсутствия зачатия в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции [4]. Около 25% семейных пар не достигают беременности в течение 1 года, среди них 15% супружеских пар лечатся по поводу бесплодия, но все же менее 5% семейных пар так и остаются бесплодными. Примерно 40% случаев приходится на мужское бесплодие, 40% — на женское, еще 20% — на смешанное [4, 8, 13].

Среди методов лабораторного исследования функционального состояния половых желёз и фертильности (спо-

способности к оплодотворению) мужчины является исследование эякулята. Эякулят представляет собой совокупность сперматозоидов, клеток сперматогенеза, лейкоцитов и семенной жидкости (спермоплазмы). Спермограмма — это результат исследования физических, количественных, биохимических, иммунологических и морфологических показателей эякулята мужчины.

Исследование эякулята обычно проводят с использованием анализатора спермы, который исследует сперму по 15 параметрам, в процессе анализа участвуют одновременно миллионы клеток, что позволяет обеспечить объективность исследования. Однако, параллельно с автоматическим исследованием, эякулят в обязательном порядке подвергается микроскопической оценке. В 1980 году впервые было опубликовано руководство Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по лабораторному исследованию эякулята человека. В течение последних 30 лет оно считается основным стандартом. В 2010 году ВОЗ внесла новые изменения в референтные значения показателей эякулята, изменив методику его обработки и исследования, учитывая, что у мужчин из разных стран показатели эякулята различаются [3].

#### Показатели спермограммы

##### I. Физические свойства спермы

1. Объем эякулята у здорового мужчины, после 4–7 дней полового воздержания, варьирует от 2–6 мл. Верхняя граница руководством ВОЗ не обозначена, однако, по наблюдениям многих специалистов, увеличение объема эякулята более 5 мл часто указывает на воспалительный процесс в придаточных половых железах. Референтные пределы — 1,5 мл и более.

2. Реакции среды (рН). В норме реакция эякулята щелочная или слабощелочная. Эксперты ВОЗ обозначили только нижнее значение рН-7,2, однако известно, что не только снижение рН ниже 7,2, но и увеличение более 8,0, чаще всего свидетельствует о наличии воспалительного процесса в придаточных половых железах (острый простатит, везикулит, билатеральный эпидидимит) [10]. Если рН семенной жидкости становится меньше 6,0, сперматозоиды уже *in vivo* (в семявыносящих протоках) полностью теряют подвижность и погибают (некрозооспермия). Референтные пределы — 7,2–8,0.

3. Время разжижения. Сперма сразу после эякуляции густая и вязкая, вероятно это препятствует потере сперматозоидов во влагалище, но также важно, чтобы сперматозоиды максимально быстро получили возможность активного движения, для продвижения через шейку матки. Так как при длительном разжижении, передвигаясь в вязкой среде, сперматозоиды быстро теряют биологически доступную энергию АТФ, дольше находятся в губительной кислой среде влагалища, теряя подвижность, а значит и способность к оплодотворению. В норме разжижение спермы должно произойти в течение часа. Увеличение времени разжижения является результатом воспалительных процессов в придаточных половых железах, либо это результат ферментативной недостаточности (фибри-

нолизина и фиброкиназы). Нормальный эякулят может содержать желеобразные гранулы (желатиновые тельца), которые не подвергаются разжижению и не имеют клинического значения. Референтные пределы — менее 60 минут.

4. Вязкость эякулята измеряется через 1 час после получения. Определяется вязкость с помощью стеклянной палочки или пипетки. Необходимо измерить длину нити, которую образует эякулят, вытекая из пипетки или стекая с палочки. Причины и последствия увеличения вязкости те же, что и при увеличении времени разжижения. Повышенная вязкость спермы встречается довольно часто и препятствует оплодотворяющей способности спермы, снижая подвижность сперматозоидов. В настоящее время обнаружена связь повышенной вязкости эякулята с анаэробной инфекцией. Референтные пределы — 0,2–2 см.

##### II. Количественные характеристики сперматозоидов

Сперматозоиды формируются из первичных половых клеток в процессе сперматогенеза, который начинается в период половой зрелости и продолжается в течение всей жизни. Каждый час в яичках образуется около 100 млн. сперматозоидов. Этот процесс наиболее активен при 34 градусах, поэтому избыток тепла или длительное лихорадочное состояние за 2–3 месяца до оценки сперматогенеза могут отрицательно влиять на количество сперматозоидов, их подвижность и морфологическое строение.

1. Концентрация (количество) сперматозоидов — является важным показателем спермограммы. Концентрация сперматозоидов в 1 мл у здорового мужчины, по мнению экспертов ВОЗ, не должна быть менее 15 млн/мл (при этом верхний предел не ограничен). При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия). Наблюдения специалистов свидетельствуют о том, что увеличение концентрации сперматозоидов выше 120 млн/мл часто сочетается с низкой оплодотворяющей способностью, которая у многих пациентов в последствии сменяется олигозооспермией. Референтные пределы — 15 млн/мл и более.

2. Подвижность сперматозоидов. Сперматозоиды по способности к движению подразделяются на 4 категории: А, В, С и D:

- Активно-подвижные с быстрым поступательным движением (А);
- медленно-подвижные с прямолинейным движением (В);
- непоступательно-подвижные, совершающие колебательное, маятникообразное или маневренное движение (С);
- неподвижные сперматозоиды (D).

Подвижность сперматозоидов зависит от времени года, суток и частоты эякуляции. Имеются наблюдения о весеннем снижении подвижности сперматозоидов (сезонные колебания), увеличении активно-подвижных сперматозоидов во второй половине дня (суточные ритмы), также была прослежена зависимость подвижности сперматозоидов от частоты эякуляции. Причины снижения подвижности (астенозооспермии) могут быть различны (токси-

ческие и воспалительные процессы, иммунологические факторы, экологическая обстановка, условия труда и др.) [10]. Референтные пределы — сперматозоиды с прогрессивной подвижностью (группа А+В) — 32% и более.

3. Жизнеспособность — это доля (%) живых сперматозоидов. Особое диагностическое значение жизнеспособность приобретает в том случае, если количество неподвижных сперматозоидов более 50%. Наличие большого количества живых, но неподвижных сперматозоидов может быть результатом генетических дефектов сперматозоидов, экзогенных факторов (бактериальные агенты) или иммунологических нарушений (антиспермальные антитела). Референтные пределы — 58% и более.

### III. Биохимические параметры спермоплазмы

Поддержание функциональной активности сперматозоидов осуществляется спермоплазмой, в которой содержатся различные белки, ферменты, микроэлементы и другие метаболиты. Спермоплазма — это смесь секретов добавочных половых желёз. Основными маркерами в спермальной плазме являются фруктоза, лимонная кислота, цинк,  $\alpha$ -глюкозидаза.

1. Фруктоза образуется семенными пузырьками и является источником энергии для сперматозоидов [6]. Уровень фруктозы отражает андрогенную насыщенность организма. Референтные пределы — 13 мкмоль/эякулят и более.

2. Лимонная кислота — показатель функциональной способности предстательной железы и андрогенной насыщенности организма [12]. Концентрация лимонной кислоты увеличивается параллельно с повышением содержания тестостерона и угасает с прекращением его образования. Референтные пределы — 13 мг/моль/эякулят и более.

3. Цинк образуется в предстательной железе, влияет на функцию предстательной железы, на созревание и подвижность сперматозоидов. Кроме того, цинк является мощным фактором антиоксидантной защиты и обладает способностью стабилизировать мембраны клеток, а также оказывать иммуномодулирующее действие на Т-клеточную систему иммунитета. Референтные пределы — 2,4 мкмоль/эякулят и более.

4.  $\alpha$ -глюкозидаза. Нейтральная изоформа  $\alpha$ -глюкозидазы секретируется исключительно в придатках яичек и является достоверным маркером функциональной способности придатков яичек. Определение активности  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме мужчин с азооспермией, в большинстве случаев позволяет дифференцировать причину азооспермии. Низкая активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы в семенной плазме пациентов с олигозооспермией, может указывать на частичную обструкцию эпидидимиса, связанную с инфекциями или воспалительными заболеваниями [1, 7]. Референтные пределы — 20 МЕ/эякулят и более.

### IV. Состояния сперматозоидов

1. Агглютинация сперматозоидов — это склеивание подвижных сперматозоидов между собой головками, хвостами

или хаотично, что препятствует их поступательному движению. Это происходит из-за появления на их поверхности АСАТ (антиспермальных антител), эти антитела обездвигивают спермии и склеивают их между собой или с другими клетками. В норме у практически здоровых пациентов агглютинация сперматозоидов отсутствует. Агглютинация позволяет предположить наличие иммунологического фактора бесплодия, но при этом не является бесспорным доказательством последнего.

2. Агрегация или псевдоагглютинация — это хаотическое скопление неподвижных сперматозоидов на комочках или тяжах слизи, клеточных элементах и детрите. Агрегация не является признаком иммунных нарушений.

### V. Иммунологическое исследование эякулята

Сперматозоиды начинают вырабатываться у мужчин лишь после полового созревания, поэтому иммунная система мужского организма воспринимает собственные сперматозоиды как чужеродные тела и может вырабатывать антиспермальные антитела (АСАТ), чтобы их разрушить. Они покрывают различные части сперматозоида (головку, тело, хвост) и мешают его продвижению к яйцеклетке, либо препятствуют оплодотворению. Наличие антиспермальных антител в сперме может привести к снижению вероятности зачатия, вплоть до наступления бесплодия. Для вычисления процента сперматозоидов, связанных с АСАТ, выполняют MAR-тест (mixedantiglobulinreaction), который является основным методом определения иммунного фактора бесплодия. Антитела к IgA имеют большее клиническое значение, чем IgG [11]. Референтные пределы — MAR-testIgA- <50%, MAR-testIgG — <50%.

Так же используется реакция латекс-агглютинации, являющаяся одним из видов реакции агглютинации, в которой в качестве носителя антигена или антитела используются синтетические полимерные частицы — латексы [2]. В норме — титр отрицательный.

### VI. Морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера

Оценка морфологии сперматозоидов — один из самых субъективных и спорных этапов в семиологическом исследовании. Существует множество классификаций оценки морфологии сперматозоидов, наиболее распространенной в настоящее время является классификация Kruger по так называемым «строгим критериям». Критерии носят название «строгие», так как основной принцип анализа — или сперматозоид идеален, или патологический. Любые отклонения, все пограничные субнормальные сперматозоиды должны быть отнесены к патологическим. Сперматозоиды с патологической морфологией часто имеют множественные дефекты (головки, шейки, жгутика или комбинацию этих дефектов). Детальная оценка встречаемости морфологических аномалий особенно важна при изучении степени влияния повреждающих факторов на сперматогенез человека. Одновременный детальный подсчёт аномалий головки, шейки и жгутика позволяет рассчитать индексы (ИТЗ — тератозооспермии, ИДС — ин-

декс дефектности сперматозоидов), которые коррелируют с фертильностью *in vivo* и *in vitro*. Показано, что пациенты с индексом ИТЗ, превышающем 1.6, имеют низкую способность к оплодотворению [9], а индекс ИДС равный 1.6 является пороговым для направления на *in vitro* фертилизацию [5].

Многолетний опыт подтверждает клиническую значимость оценки по «строгим» критериям, они легли в основу существующего метода исследования спермы и в насто-

ящее время являются наиболее распространёнными и рекомендованными ВОЗ. Исследование морфологии сперматозоидов по «строгим» критериям Крюгера позволяет прогнозировать процент вероятности беременности. Референтные пределы — не менее 4%.

Таким образом, исследование спермограммы по всем существующим критериям позволит выявить более точные детали биологических основ мужского бесплодия и, воздействуя на них, улучшить качество спермы.

#### Литература:

1. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. В.В. Долгов, С.И. Луговская, Н.Д. Фанченко, И.И. Мирнова, Е.К. Назарова, Н.Т. Ракова, С.С. Раков, Т.О. Селиванов, А.М. Щелочков. КафедраКЛД. Москва 2006 г.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Подред. А.А. Воробьева. — М.: Медицинское информационное агентство. 2004 г.
3. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека ПЯТОЕ ИЗДАНИЕ. Опубликовано Всемирной организацией здравоохранения в 2010 г. Под названием WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen — 5th ed. «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук. «КАПИТАЛ ПРИНТ» Москва, 2012.
4. Урология по Дональду Смит / Под ред. Э. Танаго и Дж. Маканинича. М.: Практика, 2005.
5. Bronson, R. A., Cooper G. W., Rosenfeld D. Detection of spermal specific antibodies on the spermatozoa surface and immunobead binding // Archives of Andrology. 1982. V. 9. P. 61 Guidelines European Association of Urology, 2006.
6. Cooper TG et al. (1991) Variations in semen parameters from fathers. Human Reproduction, 6:859–866.
7. Cooper TG et al. (1990a) The influence inflammation of the human mate genitaltract on secretion of the seminal markers- $\alpha$ -glucosidase, glycerophoche line, carnitine, fructose and citric acid. Informational jornal of andrology, 13:328–335.
8. Guidelines European Association of Urology, 2006.
9. Hotchkiss, J., Knobil E. The hypothalamic pulse generation: the reproductive core. In: Adashi E. Y., Rock J. A., Rosenwaks Z., eds. // Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. P. 123–162.
10. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. Рекомендации Европейской Ассоциации урологов (EAU) «Мужское бесплодие». 2011 г.
11. Kremer, J., Jager S. Characteristic of anti-spermatozoal antibodies responsible for the shaking phenomenon, with special regard to immunoglobulin class and antigen reactive sites // International J. of Andrology. 1980. V. 3. P. 143.
12. Möllering, H. GruperW (1966) Determination of citrate lyase. Analytical Biochemistry, 17:369–376.
13. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

## Лечение сахарного диабета стволовыми клетками

Патюченко Ольга Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии;

Акопян Давид Гагикович, студент

Ростовский государственный медицинский университет

*Сахарный диабет (лат. diabetes mellitus) — группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной или относительной недостаточности гормона инсулина. Это приводит к развитию гипергликемии — стойкому увеличению содержания глюкозы в крови. У пациентов при сахарном диабете происходит разрушение или развитие недостаточности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, их замещение функционально полноценными клетками, вырабатывающими инсулин, является единственным возможным способом излечения данного заболевания.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, поджелудочная железа,  $\beta$ -клетка, неогенез.

*Diabetes (Latin Diabetes mellitus) is a group of endocrine diseases, developing as a result of absolute or relative lack of insulin hormone. This leads to the development of hyperglycemia — a persistent increase of glucose in the blood. Patients with diabetes have the destruction or the development of pancreatic insufficiency in  $\beta$ -cells. Replacement of these  $\beta$ -cells with functionally beta cells producing insulin is the only possible way to cure this disease.*

**Keywords:** Diabetes, the pancreas,  $\beta$ -cell, neogenesis.

**Актуальность.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) более 230 миллионов человек в мире страдает диабетом, что составляет 6% взрослого населения мира. К 2025 году количество людей страдающих этим заболеванием возрастёт вдвое. К 2025 году самую большую группу больных в развивающихся странах составят пациенты зрелого, наиболее работоспособного возраста. Средняя продолжительность жизни детей, страдающих сахарным диабетом, не превышает 28,3 года от начала заболевания.

**Содержание.** Характеристикой сахарного диабета является инсулиновая недостаточность, служащая причиной гипергликемии, приводящая к кетоацидозу, почечной недостаточности, сердечно-сосудистым заболеваниям, нейропатии и слепоте. Единственным возможным способом излечения при сахарном диабете является создание нового источника — клеток, способных осуществлять две ключевые функции: оценку уровня сахаров в крови и зависимую от уровня глюкозы секрецию инсулина.

В настоящее время единственным возможным способом излечения пациентов с сахарным диабетом первого типа является пересадка поджелудочной железы или островков поджелудочной железы. Однако вследствие различных рисков, связанных с выполнением хирургического вмешательства, данный метод довольно редко используется для лечения сахарного диабета.

Функционирующий трансплантат у пациента с сахарным диабетом первого типа позволяет устранить эпизоды гипогликемии, откорректировать уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), уменьшить или полностью устранить риск вторичных осложнений, связанных с данным заболеванием и, в наиболее оптимальных случаях, позволяет достичь независимости от инсулина.

Согласно данным, представленным в «Общем регистре по пересадке островковых клеток поджелудочной железы»

(Collaborative Islet Transplant Registry, CITR) [1], показатель независимости от инсулина в сроки через 3 года после пересадки постоянно улучшается. Он составлял на ранних этапах (1999–2002 гг.) 27%, затем на среднем этапе (2003–2006 года) — 37%, и в последние года (2007–2010 гг.) — 44%.

В отличие от крови, кожи или кишечника, ткани которых характеризуются относительно высокой скоростью смены клеток,  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы являются неактивной популяцией клеток, при этом у однопольных мышей скорость пролиферации этих клеток составляет 0,1–0,3% в сутки. У человека естественная экспансия пула  $\beta$ -клеток происходит в неонатальном периоде, постепенно угасая в раннем детском возрасте; у взрослых людей усиление репликации  $\beta$ -клеток может происходить при определенных физиологических и патологических состояниях, таких как беременность, или при развитии резистентности к инсулину, вызванной ожирением [2].

Таким образом, у пациентов, страдающих СД (сахарным диабетом), можно использовать специальные препараты для увеличения количества  $\beta$ -клеток в условиях *ex vivo* с целью трансплантации, а также можно стимулировать эндогенную клеточную пролиферацию в условиях *in vivo* с целью увеличения пула  $\beta$ -клеток. Фактически, у пациентов, страдающих СД1, регенерация  $\beta$ -клеток наблюдалась как на момент диагностики, так и через несколько лет после выявления заболевания.

В Гарвардском университете совместно с Департаментом молекулярной и клеточной биологии профессор Ювал Дор и его сотрудники в исследовании с отслеживанием клеточных линий у мышей наблюдали значительное увеличение митотического индекса  $\beta$ -клеток после лёгкой травматизации поджелудочной железы путём резекции 50–70% органа или селективной генетической абляции (лат. *ablatio* — отнятие)  $\beta$ -клеток. Трансфекция раз-



личных молекул, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как циклинзависимые киназы и циклины в островки поджелудочной железы грызунов и человека в условиях *ex vivo*, приводит к увеличению скорости репликации  $\beta$ -клеток, однако длительная экспрессия этих молекул также усиливает и риск онкогенеза.

Более безопасным вариантом является добавление в культуру клеток различных ростовых факторов, таких как гормон роста (GH), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) или фактор роста гепатоцитов (HGF), которые, как известно, способны увеличивать скорость репликации  $\beta$ -клеток у грызунов [3]; но, к сожалению, усиление пролиферации сопровождается потерей  $\beta$ -клетками их основных свойств, таких как способность экспрессировать Pdx-1 (ген, отвечающий за синтез инсулина, локализуемый в коротком плече 11 хромосомы) или инсулин [4]. Согласно результатам предварительных исследований клинической эффективности, проведенных с участием пациентов, получавших GLP-1, считается, что терапия в условиях *in vivo* с применением аналогов GLP-1 длительного действия, может стимулировать репликацию  $\beta$ -клеток у пациентов, страдающих СД2 [5]. Однако необходимо получить и отдаленные результаты, доказывающие наличие такого положительного эффекта у пациентов.

Также было показано, что на пролиферацию  $\beta$ -клеток может оказывать влияние новый гормон — бетатрофин, который экспрессируется в печени и жировой ткани. Кратковременная экспрессия бетатрофина в печени у мышей вызывает значительную пролиферацию  $\beta$ -клеток, увеличение массы  $\beta$ -клеток и улучшает толерантность к глюкозе [6].

Рассматривая вопрос о клиническом использовании, следует сказать о том, что в настоящее время разрабатывается линия  $\beta$ -клеток человека второго поколения с применением методик обратимой «бессмертности» клеток, что позволяет избежать риска, связанного с применением клеток, массивно обработанных генами, потенциально связанными с онкогенезом.

Другая, совершенно отличающаяся точка зрения, заключается в предположении о том, что при таких состояниях, как беременность или ожирение, механизмом, отвечающим за рост числа  $\beta$ -клеток, является неогенез, а не пролиферация. Доказательством служит патологоанатомическое исследование Батлера А.Е. и его сотрудников. Объектом исследования была поджелудочная железа человека, взятая в период беременности или после него. В исследовании наблюдалось увеличение числа новых малых островков, а не усиление репликации  $\beta$ -клеток, увеличение размера островков или изменение выраженности апоптоза.

Батлер А.Е. и его сотрудники также в ходе исследования наблюдали увеличение числа инсулин-положительных клеток в протоках, что свидетельствует о способности клеток протоков при определенных условиях дифференцироваться в  $\beta$ -клетки или о том, что стволовые клетки — предшественники поджелудочной железы располагаются в протоках поджелудочной железы. В данном исследовании авторы также наблюдали усиленную скорость пролиферации  $\beta$ -клеток. Соответственно, репликация и неогенез не являются взаимоисключающими процессами, и вносят свой вклад в поддержание необходимой массы пула  $\beta$ -клеток после рождения.

Патрик Колломбат в 2009 году изучил способность  $\alpha$ -клеток превращаться в  $\beta$ -клетки за счёт экспрессии гена Pax4, способный форсировать превращение зрелых  $\alpha$ -клеток в  $\beta$ -клетки. Наличие такой возможности у человека не установлено, а результаты экспериментов с химически-индуцированным сахарным диабетом у низших приматов не выявили способности  $\beta$ -клеток к регенерации.

**Заключение.** Попытки излечения сахарного диабета посредством индукции функционирующих инсулин-продуцирующих клеток никогда не прекращались. Несмотря на наличие проблем в разработке новых методов лечения сахарного диабета, в настоящее время существует реальная возможность использования в ближайшем будущем клеточной терапии для лечения сахарного диабета.

#### Литература:

1. Barton, F.B., Rickels M.R., Alejandro R., Hering B.J., Wease S., Naziruddin B.. Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999–2010 // *Diabetes Care*. — 2012. — № 35. — P. 1436–1445.
2. Gupta, R. K., Gao N., Gorski R. K., White P., Hardy O. T., Rafiq K. et al.. Expansion of adult beta-cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4alpha. // *Genes and Development*. — 2007. — № 21. — P. 756–769.
3. Nauck, M. A., Kleine N., Orskov C., Holst J. J., Willms B., Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. // *Diabetologia*. — 1993. — № 36. — P. 741–744.
4. Parnaud, G., Bosco D., Berney T., Pattou F., Kerr-Conte J., Donath M. Y. et al.. Proliferation of sorted human and rat beta cells // *Diabetologia*. — 2008. — № 51. — P. 91–100.
5. Rachman, J., Barrow B.A., Levy J.C., Turner R.C. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. // *Diabetologia*. — 1997. — № 40. — P. 205–211.
6. Yi P, Park J-S, Melton Douglas A. Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic Cell Proliferation. // *Cell*. — 2013 — № 153 — P. 747–758.

## Влияние сдвигов гормонов гипофизарно-тиреоидной системы на состояние лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов на фоне экзаменационного стресса

Плотникова Ольга Калистратовна, ассистент кафедры химии и биохимии;  
Караваева Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры химии и биохимии  
Читинская государственная медицинская академия

*Оценены сдвиги уровня гормонов гипофизарно-тиреоидной системы и R-селектин-ассоциированных лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов при экзаменационном стрессе. Исследование выполнено на группе условно здоровых добровольцах в возрасте  $18,34 \pm 1$  лет, обследованных трижды: 1 — за три месяца до наступления сессии, 2 — за  $25 \pm 10$  минут перед экзаменом, 3 — через  $15 \pm 10$  минут после экзамена. На фоне экзаменационного стресса отмечается увеличение ТТГ и пролактина. Причем у девушек в большей степени возрастает концентрация пролактина, у юношей — тиреотропного гормона. Так же, не зависимо от пола, регистрируется рост тиреоидных гормонов, снижается количество лимфоцитарно-тромбоцитарных конгломератов и увеличивается моноцитарно-тромбоцитарных.*

**Ключевые слова:** экзаменационный стресс, гормоны, лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты.

*Shifts in the hormone level of the pituitary-thyroid system and R-selectin-associated platelet-lymphocyte aggregates were estimated during examination stress. The study was conducted on a group of healthy volunteers at the age of 18,34 years plus or minus 1 year, volunteers were examined three times: 1 — three months before the onset of the session, 2—25 plus or minus 10 minutes before the beginning of the examination, 3—15 plus or minus 10 minutes after the examination. The increase in TSH and prolactin observed on the examination stress background. The concentration of prolactin in the more increases in girls and thyroid-stimulating hormone in young men. In addition, regardless of gender, there is a growth of thyroid hormones, the number of platelet-lymphocyte conglomerates is reduced and the number monocyte-platelet conglomerates is increases.*

**Keywords:** examination stress, hormones, platelet-lymphocyte aggregates.

Обучение в ВУЗе требует от молодых людей долговременного приспособления к комплексу новых требований, специфичных для высшей школы. Во время экзаменационной сессии на организм студентов действует большое количество синергично действующих стрессогенных факторов, приводящих в итоге к развитию выраженного стресса [1, 4], оказывающего негативное влияние практически на все органы и системы обучающихся [1, 4]. При этом, одни исследователи отмечают увеличение концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  в сочетании со снижением уровня ТТГ [4], другие напротив — угнетение функциональной активности щитовидной железы [2]. Стресс приводит к повреждению эндотелия и, как следствие, активации процессов воспаления [7]. Однако механизмы миграции лейкоцитов в зону повреждения изучены не достаточно.

Принимая во внимание вышеизложенные факты, нами сформулирована следующая **цель исследования:** оценить динамику гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови и изменения лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов у студентов на фоне экзаменационного стресса.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 (20 девушек и 20 юношей) — студентов ЧГМА, в возрасте от 18 до 28 лет. Обследование респондентов проводилось трижды: 1 — во время обычного учебного процесса в семестре; 2 — за полчаса до курсового экзамена; 3 — через 30 мин после экзамена. Проводилось

измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова механическим тонометром ИАДМ-ОПМ-1, подсчет пульса проводили пальцевым методом на лучевой артерии. Коаграты крови определяли методом проточной цитофлюориметрии на аппарате FC 500 с антителами к CD62p+, CD41+, CD14+, CD45+. Концентрацию кортизола, пролактина, общего трийодтиронина ( $T_3$ ), свободного тироксина ( $T_4$ ), тиреотропный гормон (ТТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наборы фирмы «Алкор Био»).

Анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft). Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение зависимых выборок проводили с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования.

Наличие стресса у студентов во время экзамена подтверждали ростом уровня кортизола, пролактина, величин артериального давления (АД) и пульса на лучевой артерии перед экзаменом. Нами получены следующие данные: в среднем в группе уровень кортизола перед экзаменом увеличивался на 18,67% ( $p=0,026$ ), а после экзамена — более чем в 2 раза выше ( $p=0,002$ ), по сравнению с показателями во время семестра, при этом, в группе девушек, его концентрация была максимальной

перед экзаменом ( $p=0,04$ ), а в группе юношей — после экзамена ( $p=0,0003$ ). Показатели величины периферического пульса, систолического и диастолического артериального давления имели ту же тенденцию, но имели меньшую степень выраженности. Так, величина периферического пульса у студентов перед экзаменом увеличилась лишь на 16% ( $p=0,0001$ ). Достоверных различий в показателях периферического пульса и артериального давления в зависимости от пола и темперамента нами выявлено не было.

Анализ гормонов гипофизарно-тиреоидной системы выявил, что концентрация ТТГ становилась больше перед экзаменом на 14,6% ( $p=0,04$ ) и приходила к значениям семестра сразу после экзамена в общем в группе, при этом у юношей его величины возрастали на 33,7% ( $p=0,002$ ), а у девушек лишь на 18,0% ( $p=0,04$ ). Количество свободного тироксина в общей группе было на одном уровне, как в семестре, так и во время сессии, медианы значений которого находились в пределах 14,7–15,3 пмоль/л. Содержание общего  $T_3$  в целом увеличивалось перед экзаменом на 13,7% ( $p=0,002$ ), что соответствовало 1,83 нмоль/л (1,75; 2,01), и в группах юношей и девушек изменения значений данного показателя носили однонаправленный характер в сторону роста величин на 10,0% и на 17,4% соответственно ( $p<0,002$  для каждой).

Тиреоидные гормоны обладают как стимулирующим, так и тормозящим эффектом на секрецию пролактина [4, 5]. В нашем исследовании выявлено увеличение пролактина на 73% ( $p=0,005$ ) перед экзаменом в целом в группе, при этом у юношей наблюдалась лишь тенденция к увеличению его концентрации, а в группе девушек она увеличилась в 2,5 раза ( $p=0,0002$ ).

Ранее установлено, что повышенные концентрации гормонов стресса вызывают повышение артериального давления [2], что приводит к механическому повреждению эндотелиоцитов и, как следствие этого, миграции лейкоцитов в эту зону для развития иммунных и репаративных процессов [7]. Обеспечение миграции лейкоцитов осуществляется в комплексе с тромбоцитами [3]. В нашем исследовании, общее количество лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в течение семестра, до и после экзамена не изменялось. При этом содержание моноцитарно-тромбоцитарных конгломератов после экзамена выросло в 2,9 раза ( $p=0,013$ ), а лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток снизилось до экзамена в 1,5 раза ( $p=0,036$ ) и осталось на тех же значениях и после экзамена. Нами зафиксировано резкое падение экспрессии Р-селектина на клетках крови после экзамена по сравнению с периодом перед экзаменом (табл. 1). Отличий в зависимости от пола обследуемых при этом зафиксировано не было.

Таблица 1. Динамика уровня лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов и их подвидов при стрессе (Me (25%; 75%))

Группы / показатели	Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, %	Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты + Р-селектин, %	Моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты, %	Моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты + Р-селектин, %	Лимфоцитарно-тромбоцитарные, %
Период семестра	5,3 (5,1; 5,6)	10,5 (9,1;13,6)	16,5 (11,1;24,9)	2,2 (1,8; 4,9)	3,7 (3,4; 4,2)
Перед экзаменом	4,6 (4,3; 5,5)	26,7 (22,3;47,3) $p_1=0,005^*$	15,8 (10,2;22,3) $p_1=0,39$	19,6 (9,3;48,3) $p_1=0,005^*$	2,4 (2,1; 2,6) $p_1=0,005^*$
После экзамена	4,5 (3,7; 7,4)	6,4 (3,9; 6,9) $p_1=0,005^*$ $p_2=0,005^*$	45,3 (36,7; 45,5) $p_1=0,012^*$ $p_2=0,013^*$	2,5 (2,1; 4,5) $p_1=0,51$ $p_2=0,003^*$	2,4 (1,7; 4,1) $p_1=0,0357$ $p_2=0,48$

Примечание:  $p_1$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой студентов во время семестра,  $p_2$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой студентов перед экзаменом.

Выводы: На фоне экзаменационного стресса отмечается увеличение ТТГ и пролактина. Причем у девушек в большей степени возрастает концентрация пролактина, у юношей — тиреотропного гормона. Так же, не зависимо

от пола, регистрируется рост тиреоидных гормонов, снижается количество лимфоцитарно-тромбоцитарных конгломератов и увеличивается моноцитарно-тромбоцитарных.

Литература:

1. Бакшеева, Е.Г. Изменения биохимического и психофизиологического статуса организма студентов при воздействии факторов образовательной среды ВУЗа и их коррекция природными адаптогенами / Е.Г. Бакшеева,

- Е. С. Косякова, С. В. Романюк, М. В. Максименя // Материалы XV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня». — 2016. — с. 177–178.
2. Башаров, А. Р. Динамика уровня метаболитов катехоламинов и кортизола в процессе адаптации новобранцев к условиям военной службы / А. Р. Башаров, Б. С. Хышиктуев, М. В. Максименя // Военно-медицинский журнал. — 2006. — Т. 327, № 2. — с. 54а-55.
  3. Исакова, Н. В. Функциональная активность тромбоцитов и моноцитов у больных сахарным диабетом 1 типа с неосложненным и осложненным течением / Н. В. Исакова, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова // Забайкальский медицинский вестник. — 2007. — № 2. — с. 39–42.
  4. Кубасов, Р. В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы / Р. В. Кубасов, Ю. Е. Барачевский, В. В. Лупачев // Фундаментальные исследования. 2014. — № 10–5. — с. 1010–1014.
  5. Максименя, М. В. Изменение содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови и слюне при экзаменационном стрессе / М. В. Максименя, Е. В. Фефелова, Т. М. Караваева, О. К. Плотникова, П. П. Терешков, Е. Г. Бакшеева, Е. С. Косякова // Забайкальский медицинский вестник. — 2016. — № 1. — с. 29–35. — Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/2.pdf>
  6. Фефелова, Е. В. Изменение адгезивных свойств лейкоцитов под воздействием гипергомоцистеинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2010. — № 3. — с. 267–269.
  7. Фефелова, Е. В. Влияние экзаменационного стресса на развитие дисфункции эндотелия и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов / Е. В. Фефелова, П. П. Терешков, О. К. Плотникова, А. В. Семенов, Н. М. Свистунова, М. О. Иванов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2015. — Т. 101, № 1. — с. 134–139.

## Синдром поликистозных яичников: особенности диагностики

Решетников Игорь Борисович, ассистент кафедры внутренних болезней № 3  
Ростовский государственный медицинский университет

Нестеренко Зоя Александровна, студент;  
Мацнева Ирина Андреевна, студент;  
Мосолова Маргарита Юрьевна, студент;  
Муравьева Полина Александровна, студент;  
Грабуздов Антон Михайлович, студент

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

**Ключевые слова:** СПКЯ, гиперандрогения, бесплодие, ановуляция.

**Введение:** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), или синдром Штейна-Левенталья, — патология структуры и функции яичников, характеризующаяся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функций [1]. Заболевание встречается у 2–20% женщин и является наиболее распространённой эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста. Общая заболеваемость в мире составляет 3,5% [2].

Заболевание было известно еще с 1328 года, французский раввин Леви Бен Гершом (1288–1344) упоминал о нем в своих трудах. В России о поликистозном перерождении яичников было упомянуто еще в конце XIX века профессором Кронидом Фёдоровичем Славянским. Позже, уже в советской России, в 1928 году профессор Сергей Кузьмич Лесной после успешного лечения посредством клиновидной резекции яичников у пациенток с аменореей и опсоменореей, подробно описал морфологиче-

скую картину структурных изменений при поликистозе яичников и назвал этот феномен «склерокистозными яичниками». Два года спустя профессор Евгений Елисеевич Гиговский подробно описал гистологические изменения при склерополикистозе яичников. Наконец, в 1935 году американские гинекологи И. Штейн (I. F. Stein) и М. Левенталь (M. L. Leventhal) официально опубликовали результаты исследования, в котором описали семь клинических случаев пациенток с аменореей в сочетании с двусторонне увеличенными поликистозными яичниками, а также гирсутизмом и акне. С тех пор это состояние называют — синдром Штейна — Левенталья [3].

### Анализ литературных источников:

В настоящее время этиология и патогенез СПКЯ времени остаются до конца не изученными, но в результате ряда исследований была доказана мультифакториальная природа данного феномена [4].

За последние 5 лет в результате исследований GWAS было найдено около 16 генов (например, FSHR и LHCGR), участвующих в развитии СПКЯ. Таким образом, точно определен полигенный характер СПКЯ [5].

Известно, что вклад генетических факторов в этиологию СПКЯ составляет 79%, в то время, как состояния окружающей среды, образа жизни и индивидуальной истории болезни — около 21% [3]. А само формирование фенотипа СПКЯ может формироваться, начиная с раннего детства и до периода полового созревания. Кроме того, доказана связь между развитием СПКЯ и низкой массой тела при рождении, влекущая за собой компенсаторный рост и гиперинсулинемию, которая, в свою очередь, снижает выработку глобулина, связывающего половые гормоны, в печени и образованию свободных андрогенов.

Существует гипотеза, что СПКЯ может развиваться в результате генетически детерминированной гиперсекреции андрогенов яичниками, начавшейся в пубертатном периоде или еще задолго до него [6].

Суммируя основные современные представления об этой патологии, можно выделить основные положения патогенеза. Но сначала напомним основы стероидогенеза в яичниках. Синтез андрогенов происходит в клетках теки фолликулов определенной стадии зрелости диаметром 5–8 мм и в строме. Регулируют синтез андрогенов ЛГ инсулиноподобный фактор роста-I (ИПФР-I) и фермент (цитохром P450c17). В превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон), так называемый процесс ароматизации андрогенов, участвует цитохром P450c17. Синтез фермента регулируется ФСГ.

В ПКЯ гиперандрогения является следствием:

1. Повышения уровня ЛГ в результате нарушения циркального ритма выделения ГнРГ и гонадотропинов, формирующегося в пубертатном возрасте, в период становления гормональной функции репродуктивной системы. Возможной причиной являются генетические факторы. Гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов. В результате дефицита ФСГ, необходимого для синтеза ферментов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола.

2. Важным механизмом гиперандрогении является характерная для СПКЯ инсулинорезистентность (ИР) — уменьшение утилизации глюкозы в организме. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия. Поскольку имеется дефект рецепторов инсулина, его действие реализуется через рецепторы ИПФР-I. Инсулин и ИПФР-I способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме, а также стимулируют выброс ЛГ.

3. Увеличение концентрации свободного биологически активного Т за счет уменьшения образования ПССГ.

Синтез ПССГ уменьшается вследствие снижения уровня эстрадиола и гиперинсулинемии.

4. Определенная роль принадлежит жировой ткани. При ожирении нарушается толерантность к глюкозе по диабетогенному типу. Развивается инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Вследствие этих метаболических нарушений усиливается синтез андрогенов в адипоцитах (жировых клетках) и соответственно превращение (ароматизация) тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрогена) внегонадного происхождения [10].

Исторически сложившийся термин «поликистоз» не соответствует реальной клинической ситуации, поскольку суть процесса заключается не в формировании кист яичника, а в накоплении незрелых фолликулов. При поликистозных яичниках процесс фолликулогенеза останавливается на стадии антрального фолликула. Таких фолликулов становится много, они часто расположены по периферии органа; на УЗИ их определяют в виде «нитки жемчуга». Жалобы женщин с СПКЯ, как правило, довольно стандартны:

— усиленный рост волос на теле по мужскому типу, повышенная жирность кожи, угревые высыпания на лице, спине;

— нарушения менструального цикла (редкие менструации, длительное отсутствие менструаций, постоянные кровяные выделения);

— отсутствие беременности в течение продолжительного времени [3].

Однако диагноз может быть поставлен при наличии 2-х или 3-х следующих критериев:

1) хроническая ановуляция;

2) характерное изменение морфологии яичников на УЗИ;

3) гиперандрогения (лабораторная/клиническая) [7].

Для установления овуляторной дисфункции исследуют продолжительность менструального цикла: менструальный цикл > 35 дней предполагает хроническую ановуляцию, менструальный цикл немного превышающий норму (32–35 дней) или нерегулярный (32, 35, 36 дней) требует дальнейшего обследования, включающего определение сывороточного прогестерона [7]. Определение сывороточного **прогестерона** проводится с 21 по 22 день цикла для исключения ановуляции. Прогестерон > 2,5 нг/мл свидетельствует об овуляции.

УЗИ признаки: увеличение объема яичника более 10 мл, число анэхогенных фолликулов диаметром от 2 до 9 мм не менее 25 в одном яичнике, структура яичников оценивается при помощи УЗИ с трансвагинальным датчиком. Необходимо знать, что результат УЗИ зависит от чувствительности УЗ датчика, поэтому рекомендовано использовать датчики с частотой 8 мHz для оптимальной оценки морфологии яичников.

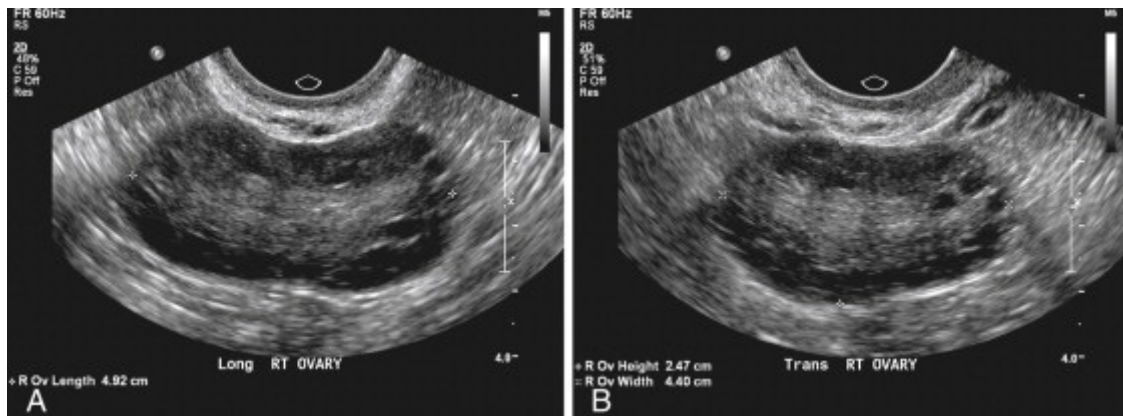


Рис. 1. А) трансвагинальное УЗИ в продольной плоскости, показывает морфологию поликистозных яичников. Многочисленные небольшие фолликулы окружают центральную эхогенную строму. В) трансвагинальное УЗИ в поперечной плоскости у той же пациентки [8]

Для эхографии крайне важно представлять макро- и микроскопическую структуру измененных гонад при данном патологическом состоянии. Основным макроскопическим признаком СПКЯ является двустороннее увеличение (в 2–6 раз) яичников, с наличием множества кистозно-атрезирующихся фолликулов. Поверхность яичников сглажена, признаки овуляции отсутствуют, капсула плотная, белесоватая и при осмотре невооруженным глазом представляется утолщенной. Капсула настолько утолщена, что фолликулярные кисты (кистозно-атрезирующиеся фолликулы), типичные для данной патологии, иногда не просвечивают через нее. Характерно симметричное двустороннее увеличение яичников с формированием мелкокистозных изменений в корковом слое и значительное утолщение белочной оболочки. Объем яичников при СПКЯ достигает 9,5–17,3 см<sup>3</sup> (среднее значение 12,9 см<sup>3</sup>), что намного больше нормальных значений (3–8 см<sup>3</sup>).

Для гистологической картины первичных ПКЯ характерны: склероз капсулы яичников с утолщением ее до 600 мкм; гиперплазия стромы яичников; кистозная атрезия фолликулов; гиперплазия (иногда с лютеинизацией) клеток внутренней оболочки фолликулов. При так называемых вторичных ПКЯ размеры яичников, как правило, не достигают такой величины, как при первичных ПКЯ, и их увеличение часто бывает асимметричным. Капсула яичников также не столь резко утолщена, отмечается просвечивание множества фолликулов. Микроскопические осо-

бенности состоят в неравномерном утолщении капсулы, нерезко выраженной гиперплазии стромы, наличии атрезирующихся фолликулов, белых и изредка желтых тел.

Следует отметить, что некоторые исследователи высказываются более критично в отношении возможностей эхографии при диагностике СПКЯ, так как у 30% женщин с данной патологией обнаруживаются неизменные по величине и акустической структуре яичники. Из числа остальных больных с увеличенными яичниками отчетливая визуализация мелких кист оказалась возможной лишь у 40% [9].

Если специалист не уверен в точности УЗИ-диагностики, то это исследование можно заменить определением **антимюллера гормона (АМН)**. Диагноз подтверждает АМН > 4,5 нг/мл [7].

**Вывод.** Таким образом, СПКЯ до настоящего времени является диагностической проблемой из-за отсутствия универсального диагностического метода. Клиническая картина данного патологического состояния должна указывать на объем необходимого дополнительного обследования. Ановуляция и гиперандрогенемия могут быть подтверждены соответствующими гормональными исследованиями. Усовершенствование ультразвуковой диагностики с использованием новых технических решений и подходов может способствовать выделению характеристик ПКЯ, определяющих клинко-патогенетические формы этого синдрома.

#### Литература:

1. Национальное руководство по гинекологии 2013 год. Под редакцией акад. РАМН Г. М. Савельевой, акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. И. Б. Манухина.
2. Gynecologic and Obstetric Pathology. Christopher P. Crum MD, Anna R. Laury MD, Michelle S. Hirsch MD, PhD, Charles Matthew Quick MD and William A. Peters MD. Copyright © 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
3. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференци-альная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И. Г. Шестакова, Т. С. Рябинкина; под ред. В. Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.

4. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G and Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016; 14 (1): 38.
5. Medline (PubMed, USA) [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27513023> [06.11.2016].
6. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Gerard Conway, Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Héctor F. Escobar-Morreale, Stephen Franks, Alessandra Gambineri, Fahrettin Kelestimur, Djuro Macut, Dragan Micic, Renato Pasquali, et al. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct; 171 (4): P1–29. Published online 2014 May 21. doi: 10.1530/EJE-14–0253.
7. Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Recommendations for investigation of hyperandrogenism, 2010.
8. Ferri's Clinical Advisor 2016. Fred F. Ferri M. D., F. A. C. P. Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
9. Гус, А. И., Серов В. Н., Назаренко Т. А., Бутарева Л. Б., Джунаидова Л. А., Смирнова А. А. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир. — акад. РАМН В. И. Кулаков), РАМН, Москва. Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Гинекология.* 2002; 02:
10. Манухин, И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е. Синдром поликистозных яичников. — М., 2004. — 240 с.

## Особенности ультраструктуры пучковой зоны коры надпочечников на поздних этапах тиреоидэктомии

Ткаченко Виктория Викторовна, старший лаборант  
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (г. Киев, Украина)

*В статье были изучены особенности изменений ультраструктуры клеток пучковой зоны коры надпочечника в условиях некомпенсированного послеоперационного гипотиреоза.*

**Ключевые слова:** клетки пучковой зоны, корковое вещество надпочечных желез, некомпенсированный послеоперационный гипотиреоз.

*In this article was studied the peculiarities of changes in the ultrastructure of the cells of the fascicular zone of the adrenal cortex in conditions of uncompensated postoperative hypothyroidism.*

**Key words:** the cells of the fascicular zone, the cortical substance of the adrenal glands, uncompensated postoperative hypothyroidism.

За последние 20 лет отмечается рост патологии щитовидной железы, как среди взрослого населения, так и среди детей. Тиреоидные гормоны регулируют метаболизм во всех органах и тканях, а их дефицит отражается на функционировании всего организма [1, 2, 3].

**Целью исследования** было изучить особенности изменений ультраструктуры клеток пучковой зоны коркового вещества надпочечных желез (КВНЖ) в условиях некомпенсированного послеоперационного гипотиреоза.

**Объект и методы исследования:** Исследование проводилось на 10 белых половозрелых лабораторных крысах, которые разделены на группы: I — контроль, II — животные с послеоперационным гипотиреозом, через 100 суток после тиреоидэктомии. Фрагменты надпочечника для исследований фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на фосфатном буфере с дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия по Милонингу. Обезжировали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Заливали в смесь эпон-аралдит, согласно общепринятой

методике. Ультратонкие срезы, изготавливали на ультратоме Reihart (Австрия), контрастировали 2% раствором уранилацетата и цитратом свинца. Препараты фотографировались под электронным микроскопом ПЭМ-125К.

Морфометрические исследования проводились на полуавтоматическом устройстве обработки графических исследований с помощью специально разработанной на базе лаборатории электронной микроскопии Института проблем патологии программы «Органела» [4].

**Результаты исследований:** Ультраструктурная организация пучковой зоны надпочечника через 100 суток после тиреоидэктомии свидетельствует о перераспределении количества светлых и темных клеток. Количество последних увеличивается по сравнению с контролем. В этот срок наблюдается активация компенсаторно-приспособительных процессов, свидетельством чего является увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, а также наличие двуядерных клеток. Изменения затрагивают и липидные включения (ЛВ), которые

встречаются и увеличиваются в размерах и делаются более округлые. Морфометрический анализ показателей, характеризующих изменения липидных включений адренокортикоцитов крыс показал, что в условиях гипотиреоза фактор формы увеличивается (контроль —  $0,71 \pm 0,02$ ; ГТ —  $0,85 \pm 0,13$ ), при этом количественная их плотность уменьшается (контроль —  $29,02 \pm 5,1$ ; ГТ —  $12,1 \pm 1,98$ ), при увеличении их площади (контроль —  $68,2 \pm 2,95$ ; ГТ —  $87 \pm 4,0$ ) и уменьшение объемной плотности (контроль —  $32,1 \pm 4,2$ ; ГТ —  $20,5 \pm 3,2$ ). Снижение показателей объемной и количественной плотностей липидных включений свидетельствует об увеличении их количества, что может быть вызвано накоплением и нарушением утилизации холе-

стероловых эфиров в адренокортикоцитах и является признаком нарушения синтеза глюкокортикоидов. Увеличение площади и фактора формы может быть вызвано повышенным накоплением холестероловых эфиров при неэффективности митохондрий коркового вещества надпочечной железы (КВНЖ). Уменьшение количественной плотности липидных включений наблюдается в результате слияния нескольких включений.

**Выводы:** Увеличение площади и количества липидных включений за счет накопления и нарушения утилизации холестероловых эфиров — предшественников стероидных гормонов может быть признаком нарушения эндокринной функции адренокортикоцитов коркового вещества надпочечной железы в условиях гипотиреоза.

#### Литература:

1. Atrophy of the zona fasciculata in the adrenal cortex of thyroparathyroidectomized rats: a quantitative study / Conran RM, Nickerson PA. // Am J Anat. — 1982. Jun. — 164 (2). — P. 133–43.
2. Иммуные и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе / В. В. Здор, Я. Н. Тихонов. — Электрон. журн. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2014. — Том 10. — N 1. — с. 55–60.
3. Качур, І. В. Функціональні і морфологічні зміни наднирників та гіпофізарно-тиреоїдної системи при травматичному стресі // Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к. б. н. за спеціальністю 14.03.04. — Київ, 2003. — 20 с.
4. Морфометрический анализ адренокортикоцитов крыс в условиях стойкого некомпенсированного гипотиреоза / А. М. Рубинштейн, Т. П. Куфтырева, Р. С. Довгань // Вісник проблем біології і медицини. — 2011. — № 2 (т. 2). — с. 241–24.

## Дифференциальная диагностика различных видов эндогенного ожирения

Толстолицкая Анастасия Олеговна, студент;

Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии

Ростовский государственный медицинский университет

*В данном литературном обзоре рассмотрена проблема эндогенного (симптоматического) ожирения. Несмотря на то, что его частота составляет от 5 до 15%, крайне важно специалистам разных отраслей медицины уметь отличать его от экзогенного ожирения, а также проводить дифференциальную диагностику между его видами для эффективного лечения. В обзоре предоставлены таблицы, которые помогут упростить постановку диагноза.*

**Ключевые слова:** ожирение, эндогенное ожирение, эндокринное ожирение, церебральное ожирение, генетические синдромы.

*This literature review covers problems of endogenous (symptomatic) obesity. Despite the fact that its frequency is from 5 to 15%, it is extremely important for professionals in different fields of medicine to be able to differentiate it from exogenous obesity as well as conduct a differential diagnosis between different types of obesity for effective treatment. This review presents tables that will help simplify the diagnosis.*

**Keywords:** obesity, endogenous obesity, endocrine obesity, cerebral obesity, genetic syndromes

**О**жирение — это клинический симптомокомплекс в структуре гетерогенной группы наследственных или приобретенных болезней и патологических состояний,

общим и ведущим симптомом которых является генерализованное избыточное отложение жира в подкожной жировой клетчатке и других органах и тканях с энергетиче-



ским дисбалансом между введением пищи и расходом энергии, обусловленное или осложненное нейрогормональными и метаболическими нарушениями и сопровождающееся изменением функционального состояния различных органов и систем [2].

Ожирение является распространенным нарушением обмена веществ и серьезной социальной проблемой всего мира. До 1980 г. частота ожирения в развитых странах не превышала 10%. На сегодняшний день ожирением страдают 20–30% мужчин и 30–40% женщин. ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию: в 2014 г. в мире зарегистрировано 600 млн. больных ожирением. Во многих странах мира за последние 10 лет заболеваемость ожирением увеличилась в среднем в 2 раза. Кроме того, избыток веса наблюдается у 20% детей, в том числе у трети из них — ожирение. При этом данные исследований свидетельствуют о сокращении жизни у больных ожирением на 7–12 лет.

Мы изучили множество классификаций и в рамках нашего литературного обзора предлагаем классификацию ожирения по этиопатогенезу, которая лежит в основе дальнейшей дифференциальной диагностики:

1. Экзогенное (алиментарное) ожирение — результат систематического переедания и пониженной активности

2. Эндогенное (симптоматическое) ожирение:
- В составе генетических синдромов:
    - Церебральное (центральное)
    - Эндокринное (периферическое)
  - В составе ненаследственной патологии (посттравматическое, постинфекционное и т. д.):
    - Церебральное (центральное)
    - Эндокринное (периферическое)

3. Ятрогенное — обусловлено приемом ряда лекарственных средств:

- повышающие аппетит — нейролептики, поливитамины, гормональные, инсулиносодержащие, противоэпилептические;
- перераспределяющие жир — системные глюкокортикостероиды;
- вызывающие задержку жидкости — жаропонижающие, обезболивающие.

Несмотря на то, что частота встречаемости симптоматического ожирения составляет 5–15%, в любом случае необходимо установить его этиологию. Для упрощения постановки диагноза хотелось бы предложить вашему вниманию таблицы, в которых приведены виды эндогенного ожирения и наглядно показанные отличия.

Таблица 1. Ожирение при генетических синдромах (центральное)

	Тип наследования	Фенотипические особенности	Умственная отсталость	Нервно-психическое развитие
Врожденная остеодистрофия Олбрайта	Аутосомно-доминантный	Увеличение паращитовидных желез (в лаб. исследовании — гипокальциемия), низкорослость [4]. Скелетные аномалии, лунообразное лицо. Экзостозы, катаракта, дефекты эмали	+	Замедленные реакции, моторная неловкость Тетанические судороги, гиперкинезы, лицевой гемиспазм, мозжечковая атаксия [8]
Ульнарно-маммарный синдром		Дефекты лучевой и локтевой костей, задержка роста и полового созревания [8]. Врожденный стеноз гортани, патологические зубы, паховая грыжа	-	
Танатофорная карликовость		Диспропорциональная карликовость за счет укорочения конечностей при нормальной длине туловища. Череп относительно большой, отмечаются многочисленные кожные складки.	?	Мышечная гипотония и арефлексия.

Альстрема синдром		Аутосомно-рецессивный	Пигментная дегенерация сетчатки с нистагмом и фотодисфорией; прогрессирующее поражение слуха. Дилатационная кардиомиопатия; синдром инсулинорезистентности	+		
Барде-Бидля синдром			Гипогонадизм, пигментный ретинит, приводящий к слепоте полидактилия, синдактилия. Почечная недостаточность [4]	+	Атаксии, расстройства речи, экстрапирамидные расстройства, судороги	
Лауренс-Муна синдром			Гипогонадизм, пигментный ретинит	+		
Козна синдром			Мышечная гипотония, выступающие центральные резцы, микроцефалия и микрогения, нарушение зрения [8]	+	Судорожные припадки	
Карликовость Ларона			Пропорциональная карликовость, гипоплазия верхней и нижней челюсти,	+	Медленное развитие моторных функций	
Акроцефалополисиндактилия	Карпентера синдром (тип II)	Аутосомно-доминантный	Акроцефалия, синдактилия, аномалии развития суставов, характерное лицо: телекант, эпикант, большие щеки, низкорасположенные уши, гипоплазия нижней челюсти [4]	+		
	Сакати синдром (тип III)		Акроцефалия, синдактилия, укорочение и скелетные аномалии нижних конечностей, крипторхизм, микропения, врожденные пороки сердца, аллопеция [4]	-		
	Гудмана синдром (тип IV)		Аутосомно-рецессивный	Акроцефалия, полисиндактилия, клино- и камптодактилия, ульнарная девиация кистей [4]	-	
Прадера-Вилли синдром			Геномный импринтинг	Мышечная гипотония, низкий рост, гипергонадотропный гипогонадизм, страбизм, сколиоз	+	Задержка психического развития, полифагия, булимия, сонливость
Мартина-Белл синдром			Х-сцепленные	Задержка умственного развития, гиперкинетическое поведение, макроорхизм, большие уши, выдающаяся нижняя челюсть, высокий тембр голоса	+	Эхолалия, персеверация, агрессивность, шизофреноподобная симптоматика. Глазодвигательные, экстрапирамидные и пирамидные нарушения
Бёрьесона-Форсмана-Лемана синдром		Мышечная гипотония и выраженная задержка развития. Характерны черепно-лицевые аномалии; микропения и крипторхизм, гинекомастия, аномалии твердого неба		+	Эпилептические припадки [3]	
Синдром МЭГМО		Микроцефалия, гипогонадизм		+		
Симпсона-Голаби-Бемеля синдром		Черепно-лицевые дефекты, аномалии скелета и внутренних органов, гигантизм, врожденные пороки сердца		+		
Вильсона-Тернера синдром		Задержка умственного развития, конусообразные пальцы, гинекомастия, гипогонадизм		+		

Таблица 2. Церебральное ненаследственное ожирение

	М: Ж	Гипофункция половых органов		Общемозговые симптомы	Аномалии скелета
		Гирсутизм			
Синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха	10:1	+	-	+	-
Синдром Барракера-Симондса	1:4	+	+	-	-
Болезнь Деркума	1:100	-	-	+	-
Болезнь Иценко-Кушинга	1:8	+	+	-	Остеопороз, кифосколиоз, отставание в росте
Синдром Морганьи-Мореля-Стюарта	0:1	+	+	+	Утолщение внутренней пластинки лобной кости, иногда диффузный гиперостоз костей черепа, локальные обызвествления твердой мозговой оболочки.
Синдром Пиквика	100:1	+	-	Сонливость является крайне специфическим симптомом, на основании которого ставят диагноз.	
Синдром «пустого» турецкого седла	2:10	+	-	+	Акромегалия, остеосклероз, аномалии развития спинного мозга, мозжечка и коры.

Таблица 3. Ненаследственное ожирение при поражении периферических эндокринных желез.

	Жалобы больного	Осмотр больного	Тип ожирения	Состояния, при которых наблюдается:
Гипотиреоидное	Нарушение сна, одышка при ходьбе, боли в области сердца и за грудиной, ухудшение памяти, слабость, ломкость и выпадение волос, зябкость, нарушение половой функции, полиурия, снижение аппетита	Микседема, запоры, бледность и сухость кожи, брадикардия, гипотермия, глухие тоны сердца	Равномерный	Идиопатический гипотиреоз, после струмэктомии, при лучевом поражении или травме ЩЖ
Гипоовариальное	Снижение либидо, бесплодие, в климактерии — вегетативно-сосудистые и нервно-психические расстройства		На бедрах, животе и груди, часто в области затылка наблюдается жировая подушка	У 30–60% женщин при СПТО, после климакса или при нарушении менструального цикла, во время лактации

Надпочечниковое	Синдром Ицен-ко-Кушинга	Ухудшение когнитивных функций, нарушение краткосрочной памяти, слабость проксимальных мышц конечностей, повышение АД, головные боли, подавленное настроение [6]	Багровые стрии, сухость и истонченность кожи, петехии, гипертрихоз, «матронизм» щек	Центральное ожирение с относительно тонкими конечностями, типично отложение жира над ключицами и на лице (щеки и виски), «лунообразное лицо»	Опухоли коры надпочечников, продуцирующие кортизол, прием системных глюкокортикостероидов
	Синдром гиперандрогении	Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин, обыкновенные угри, аллопеция	Андроидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	По мужскому типу (с увеличением соотношения окружности талии к окружности бедер более 0,85)	АКТГ-продуцирующие опухоли, СПКЯ, прием андрогенных препаратов

Таблица 4. Сравнительная характеристика вышеизложенных видов эндогенного ожирения

Ожирение:	Развитие заболевания	Наличие воспаления/опухоли/травмы			Гиперфагия	Задержка развития	Зрительные и слуховые нарушения	Половая система	Аномалии развития скелета и внутренних органов	Очаговые неврологические симптомы	Умственная отсталость	Связь с приемом лекарственных препаратов
		-	+	+								
В составе генетических синдромов (центральное)	Раннее развитие (до 5 лет)	-	+	+	+		Задержка развития	+	+/- (40%)	+/- (80%)		-
Ненаследственное церебральное (центральное)	Короткий анамнез развития	+	+	-	+		Гипофункция	+/- (25%)	+		-	+
Ненаследственное эндокринное (периферическое)		-	-	-		-		-				

Данные диагностические таблицы позволяют упростить дифференциальную диагностику ожирения и провести скрининг потенциально излечимых эндокринных за-

болеваний, опухолей головного мозга и периферических желез. Пациентам с предположительным генетическим страданием должна быть предложена консультация ге-

нетика для уточнения наследственной патологии с целью расширения лабораторных и инструментальных методов дообследования для выявления пороков развития других систем с грубыми функциональными нарушениями. Уста-

новление нозологической формы генетического страдания позволяет провести медико-генетическое консультирование с целью расчета риска повторения болезни в семье.

Литература:

1. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство / под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 1112 с.
2. Дедов, И.И. Справочник детского эндокринолога / Дедов И.И., Петеркова В.А. — М.: Литтера, 2014. — 496 с.
3. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство. / Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. — М.: Всероссийское общество неврологов, 2015. — 1064 с.
4. Каннет, Л. Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смиуту: атлас-справочник / Каннет Л. Джонс — М.: Практика, 2011.
5. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнова С.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей / Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
7. Доказательная эндокринология: руководство для врачей / — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. — М.: Практика, 1996.
9. Гузеева, В.И. Руководство по детской неврологии / Гузеева В.И. — М.: медицинское информационное агентство, 2009.
10. Тыртова, Л.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте / Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. // Педиатр. — 2013. — с. 3–11.
11. The diagnosis of the Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. / Neiman L., Biller B., Finding J. [et al.]// J. Clin. Metab. — 2008; 93 (5): 1526–40.

## Современные методы вспомогательной репродукции.

### Тройное родительство

Шарипов Рустам Рашидович, студент;

Ефремов Валерий Вильямович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии  
Ростовский государственный медицинский университет

*Митохондриальные нарушения признаны в качестве одной из главных причин целого ряда серьезных полиорганных заболеваний. Часто подвержены поражению ткани с высокими метаболическими потребностями, такие как сердце, мышцы и центральная нервная система. В этом обзоре рассмотрены методы вспомогательной репродукции — митохондриальные заместительные технологии.*

**Ключевые слова:** митохондриальные заболевания, митохондриальная заместительная терапия, тройное родительство.

*Mitochondrial defects have been recognized as a significant cause of a number of serious multiorgan diseases. Tissues with a high metabolic demand, such as heart, muscle, and central nervous system, are often affected. In this review it has considered various methods assisted reproductive technology- mitochondrial replacement techniques.*

**Key words:** Mitochondrial diseases, Mitochondrial replacement therapy, three parenthood.

Митохондрии являются одними из важнейших оргanelл, регулирующих выработку энергии клетками. Они в избытке содержатся в тканях с высоким уровнем энергетических потребностей, таких как мозг, сердце,

мышцы, печень, почки [6]. У людей митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется исключительно по материнской линии [9]. По причинам, которые до сих пор изучаются, митохондриальный геном гораздо менее стабилен,

чем ядерный геном, случайные мутации его ДНК встречаются примерно в 1000 раз чаще [6]. Эти мутации могут привести к наследуемой недостаточности, которая связана с уменьшением синтеза энергии, необходимой для адекватного развития и обмена веществ [15]. Митохондриальные нарушения вызывают полиорганную недостаточность, слабоумие, инсульт, слепоту, глухоту, детскую энцефалопатию, и преждевременную смерть. В настоящее время не существует лечения митохондриальных болезней, лишь симптоматическая терапия [1]. Было подсчитано, что частота развития митохондриального заболевания приблизительно равна 1 на 5000 живорожденных [14].

В настоящее время предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) является мощным инструментом для пренатальной диагностики наследуемых генетических заболеваний, тем не менее, она не подходит для диагностики наследуемых митохондриальных заболеваний [14].

Трудности предимплантационной диагностики и отсутствие способов лечения митохондриальных заболеваний стимулируют поиск эффективных методов устранения данных нарушений еще до рождения ребенка.

Теоретически, передачу мтДНК от матери ребенку можно прервать несколькими способами: пересадкой проядер, пересадкой веретена, переносом отцовских спермальных митохондрий, деструкцией мтДНК в материнской яйцеклетке [2, 9, 15].

Ограниченным источником мужских митохондрий, могут быть сперматозоиды отца. Митохондрии имеют высокую концентрацию в слое вокруг основания хвоста сперматозоида возле головки. Здесь они создают энергию, необходимую для винтовых движений хвостом. Эти митохондрии, предположительно, подходят для трансплантации [15].

Методика пересадки веретена заключается в передаче веретена во время метафазы II из неоплодотворенного ооцита пораженной женщины в донорский ооцит без ядра. Для этого извлекается ядерный генетический материал от одного ооцита, без митохондриальной ДНК, затем переносится в донорский ооцит, ядро которого было удалено (цитопласта), но в котором содержится полный набор митохондриальных ДНК. Выполняется это следующим способом: зрелые ооциты извлекают во втором митотическом делении, при котором ядерный генетический материал представлен в виде веретено-хромосомного комплекса, состоящего из кариосферы прикрепленной к нитевидным волокнам веретена, при этом захватывается небольшое количество клеточной мембраны (кариопласта). Затем производится слияние кариопласта с цитопластом с помощью японского гемагглютинирующего вируса. В последующем ооцит может быть оплодотворен. С помощью этой технологии Masahito Tachibana и его коллеги из Oregon National Primate Research Center в 2009 г. смогли оплодотворить самку макаки (*Macaca mulata*). У обезьяны родились близнецы. Генетический анализ показал,

что ядерный геном был унаследован исключительно из кариопласта, а митохондриальная ДНК — от донора цитопласта. Сейчас близнецам по 5 лет и они полностью здоровы [3–4, 7, 9].

Технология переноса проядер заключается в том, что сначала, в оплодотворенной яйцеклетке с помощью лазера делается отверстие в мембране. После эмбриолог проникает пипеткой в отверстие и вытаскивает проядра. Далее исследователь опустошает оплодотворенную донорскую яйцеклетку от ее генетического материала и вводит проядра в это «полуоо» яйцеклетку. В последующем оплодотворенная яйцеклетка может инкубироваться и пересаживаться в матку. Douglass Turnbull из Newcastle University, Великобритания сначала опробовал методику на мышиных эмбрионах в начале 2000 г., а затем с успехом, на человеческих яйцеклетках [6].

Метод деструкции мтДНК в материнской яйцеклетке предложили Alejandro Ocampo и Juan Carlos Izpisua Belmonte, биологи из Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, Калифорния в 2015 г. Они использовали яйцеклетки мышей, в которые вводили сегмент РНК, продуцирующий ДНК — режущий фермент — эндонуклеазу. Эндонуклеаза находит митохондрии с определенной мутацией и разрушает их ДНК. В эксперименте из обработанных яйцеклеток родились здоровые мыши, но некоторые ученые, такие как Eric Shoubridge из McGill University in Montreal, Канада и Douglass Turnbull отмечают (2015 г.), что яйцеклетки женщин с большим числом дефектных митохондрий могут не выжить после обработки, т. к. останется мало нормальных мтДНК [2].

Заслуживают особого внимания две технологии митохондриальной заместительной терапии: пересадка проядер и пересадка веретена, т. к. получающийся в результате манипуляций зародыш, по сути получает генетическую информацию от «трех родителей» — ДНК отца, матери, а также мтДНК яйцеклетки женщины донора. В случае рождения ребенка его можно назвать «ребенком трех родителей», а сам феномен — тройное родительство» [11]. Большой критике подверглись данные методы как со стороны ученых, так и правительственных организаций. В 2001 г. FDA США ввела мораторий на любые манипуляции с зародышами [8]. Но в последующем, успехи исследователей, таких как Masahito Tachibana, Shoukhrat Mitalipov, Douglass Turnbull побудили к пересмотру законодательных актов, касающихся митохондриальной заместительной терапии. Так 3 февраля 2015 г. Правительство Великобритании и Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) сняли запрет на метод оплодотворения, известный как митохондриальная заместительная терапия [10, 12, 13].

Исследователи из New Hope Fertility Center, Нью-Йорк, 27 сентября 2016 г. объявили, что ими была проведена процедура, когда при зачатии совмещаются ДНК трёх человек. Ранее пара уже потеряла двоих детей из-за редкого нейрометаболического митохондриального заболевания — синдрома Лея. Исследователи пересадили ядро

из материнской яйцеклетки в донорскую со здоровыми митохондриями, которая затем оплодотворялась спермой отца. Команда John Zhang 2015 г. смогла модифицировать пять эмбрионов, один из которых был имплантирован и стал плодом, унаследовавшим как ДНК от обоих родителей, так и донорскую митохондриальную ДНК.

David Clancy, из Lancaster University, Великобритания говорит (2016 г.), что одной из проблем является возможность того, что вместе с материнским ядром в донорскую яйцеклетку попадут и некоторые дефектные митохондрии. Согласно превью John Zhang (2016 г.) 5% эмбриональной мтДНК было перенесено с материнским материалом, в то время как в образцах митохондрий ребёнка количество де-

фектной ДНК колеблется от ткани к ткани в пределах 1,6% [6]. А 13 октября 2016 г., исследователь из Украины Валерий Жукин заявил, что две женщины беременны плодами, созданными из ДНК трех человек. Пациентки Жукина не страдали заболеваниями митохондрий, однако из-за митохондриальной недостаточности их предыдущие беременности прерывались на ранних сроках [5]. Dietrich Egli (2016 г.), одобрил действия экспериментаторов. «Они проявили большое мужество, заведомо подвергая себя резкой критике. Я думаю, что в надзоре и контроле есть определенный перекоп, из-за которого новые виды лечения откладываются в долгий ящик, поэтому нужно поступать именно так», — заявил он [5, 10].

#### Литература:

1. Cesar Palacios-Gonzalez. Mitochondrial replacement techniques: egg donation, genealogy and eugenics // *Monash Bioethics Review*. — 2016. — № 34. — с. 37–51.
2. DNA editing in mouse embryos prevents disease // *www. nature. com*. URL: <http://www. nature. com/news/dna-editing-in-mouse-embryos-prevents-disease-1.17379> (дата обращения: 23.11.2016).
3. DNA-swap technology almost ready for fertility clinic // *www. nature. com*. URL: <http://www. nature. com/news/dna-swap-technology-almost-ready-for-fertility-clinic-1.11651> (дата обращения: 23.11.2016).
4. Eric, A. Shoubridge. Asexual healing // *Nature*. — 2009. — № 461. — с. 354–355.
5. Erika Check Hayden. Regulators weigh benefits of «three-parent» fertilization // *Nature*. — 2013. — № 502. — с. 284–285.
6. Ewen Callaway. The power of three // *Nature*. — 2014. — № 509. — с. 414–417.
7. Ger, P.A. Bongaerts. How to prevent «half-bastard» progeny? Or an alternative for three-parent babies: Two-parent babies through transplantation of sperm mitochondria // *Medical Hypotheses*. — 2006. — № 67. — с. 1266–1269.
8. Gretchen Vogel. FDA Considers Trials of «Three-Parent Embryos» // *Science*. — 2014. — № 343. — с. 827–828.
9. Hui-Shan Liu, Pei-Lun Chu. Three-parent embryo: The therapeutic future for inherited mitochondrial diseases // *Journal of the Formosan Medical Association*. — 2014. — № 114. — с. 1027–1028.
10. Ingrid Torjesen. UK moves a step closer to being first country in world to allow «three parent babies» // *BMJ*. — 2013. — №. — С..
11. Masahito Tachibana, Michelle Sparman, Hathaitip Sritanaudomchai, Hong Ma, Lisa Clepper, Joy Woodward, Ying Li, Cathy Ramsey, Olena Kolotushkina, Shoukhrat Mitalipov. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells // *Nature*. — 2009. — № 461. — с. 367–370.
12. Paula Amato, Masahito Tachibana, Michelle Sparman, Shoukhrat Mitalipov. Three-parent in vitro fertilization: gene replacement for the prevention of inherited mitochondrial diseases // . — 2014. — № 101. — с. 31–35.
13. Reports of «three-parent babies» multiply // *www. nature. com*. URL: <http://www. nature. com/news/reports-of-three-parent-babies-multiply-1.20849> (дата обращения: 23.11.2016).
14. Three-parent baby claim raises hopes — and ethical concerns // *www. nature. com*. URL: <http://www. nature. com/news/three-parent-baby-claim-raises-hopes-and-ethical-concerns-1.20698> (дата обращения: 23.11.2016).
15. Trisha Gura. Fertile mind // *Nature*. — 2012. — № 491. — с. 319–320.

## Сахарный диабет 2 типа: белый сахар не при чём

Шуварова Елена Александровна, студент;

Кива Андрей Александрович, ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии;

Маркво Лариса Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии  
Ростовский государственный медицинский университет

*Диабет 2 типа — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое характеризуется повышенным уровнем сахара в крови. При этой форме диабета поджелудочная железа вырабатывает недостаточное количество инсулина или инсулин используется организмом неэффективно, что сопровождается формированием инсулинорезистентности. Таким образом, поджелудочная железа вынуждена вырабатывать инсулин в повышенных количествах. Со временем, вследствие активной работы, ресурсы поджелудочной железы истощаются, и она перестает вырабатывать необходимое количество важного гормона — инсулина.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинонезависимый СД, инсулин, поджелудочная железа, инсулинорезистентность, гипергликемия, патогенез, клинические проявления.

*Type 2 diabetes — one of the most common chronic disease that is characterized by high blood sugar. In this form of diabetes, the pancreas produces insufficient insulin or insulin used by the body efficiently, which is accompanied by the formation of insulin resistance. Thus, the pancreas is forced to secrete insulin in increased amounts. Over time, due to the active work of the pancreas resources are being depleted, and it ceases to produce the required number of important hormones — insulin.*

**Keywords:** type 2 diabetes, insulin-dependent diabetes, insulin, the pancreas, insulin resistance, hyperglycemia, pathogenesis, clinical manifestations.

Конец XX и начало XXI вв. сопровождаются массовым распространением сахарного диабета (СД). В соответствии с последней информацией ВОЗ, соотношение СД 1-го и 2-го типов в мире сегодня изменилось в сторону увеличения частоты СД 2-го типа. Среди больных СД 2-го типа количество людей с неустановленным диагнозом составляет 30–90%. Значительный рост заболеваемости СД2 ожидается на Ближнем Востоке, в Африке, Индии, Азии, в первую очередь в возрастных группах старше 25–40 лет. Но в последние годы стремительный рост частоты СД 2 наблюдается и в развитых странах (что связано с неправильным питанием и другими факторами).

«СД 2-го типа — это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гипергликемией и постепенно угасающей функцией В-клеток» — одно из самых популярных определений сахарного диабета 2-го типа. Но если рассмотреть противоположную точку зрения, то всем хорошо известно, на каком фоне развивается СД2: хроническое переизбыток и низкая физическая активность, порой граничащая с полной гиподинамией. И то, и другое отличная база для того, чтобы люди набирали лишний вес. Основной задачей специфичных для СД2 патологических изменений (инсулинорезистентность, гипергликемия, глюкозурия и метаболический синдром) является снижение массы тела, по крайней мере, снижение темпов ожирения.

С данной патофизиологической позиции СД2 выглядит как адекватная реакция организма на пищевую перегрузку. Действительно, наиболее подходящим выбором в

решении проблемы набора веса, по мнению природы, это формирование инсулинорезистентности (если жировая ткань не чувствует инсулин, то он не стимулирует липогенез) и плавное снижение секреции инсулина в-клетками (меньшее количество инсулина — меньше усиливает липогенез). Вот что происходит с человеком, идущим по пути от нормогликемии к нарушению толерантности к глюкозе, нарушению гликемии натощак и, в конечном итоге, СД. Таким образом, организм человека вынужден выбирать между ожирением с одной стороны, и гипергликемией — с другой. Предпочтение отдается гипергликемии. В ситуации «отравления» калориями быстро растущая масса тела становится для организма более пагубной, чем гипергликемия [1]. Существует миф о том, что чем больше человек употребляет белого сахара, тем у него выше риск возникновения диабета. Это не совсем так, сладкоежки не отличаются повышенным риском приобретения этого заболевания лишь только потому, что едят много сладкого. Просто у них повышается вероятность приобретения лишнего веса, что в свою очередь провоцирует СД2, а не наоборот. Чаще всего при возникновении СД2 причинами оказываются сразу несколько: наследственность, возраст, лишний вес [3, 4].

В состоянии регулярного перенасыщения питательными веществами, жировая ткань пребывает в состоянии стресса эндоплазматического ретикулума, выделяя хемоаттрактанты (MPC-1, M-CSF-1), что привлекает резидентные макрофаги к гипертрофированным адипоцитам. Когда развивается апоптозадипоцитов, резидентные макрофаги усиливают воспалительный ответ, привлекая в



жировую ткань другие макрофаги, секретирующие новые хемоаттрактанты, цитокины и Индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS). Сочетание этих факторов стимулирует воспалительный процесс во всей жировой ткани. Кроме того, iNO в результате S-нитрозилирования синтезирует монооксид азота (NO). Совокупность этих процессов приводит к распространению инсулинорезистентности на весь объем жировой ткани с будущим усилением липолиза и подавлением синтеза липидов. Повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК), других липидов и лептина в плазме крови в сочетании с падением концентрации адипонектина заканчивается отложением жиров, развитием липотоксичности и инсулинорезистентности уже в других тканях [2].

Стоит отметить, что инсулинонезависимый СД2 возникает как у лиц с нормальным весом, так и у людей с избыточным весом. Например, гестационный СД — это редкий тип диабета, который возникает у женщин во время беременности. Его развитие связано со снижением чувствительности собственных тканей женщины к инсулину под влиянием гормонов беременности. Существует СД2, возникновение которого связано с недостатком питания. Другие виды СД2 являются вторичными, поскольку возникают при следующих провоцирующих факторах: болезни поджелудочной железы (гемохроматоз, хронический панкреатит, муковисцидоз, панкреатэктомия); нарушение питания, приводящее к смешанному состоянию (тропический диабет); эндокринные, гормональные нарушения; использование в лечении химических препаратов (глюкокортикоиды, некоторые психотропные или гипотензивные средства); аномальность рецепторов инсулина или генетические синдромы (мышечная дистрофия Дюшена, гиперлипидемия, хорей Гентингтона). Возможно развитие СД2 при значительной травме, ударе, повреждении поджелудочной железы, а так же имеет значение наследственная предрасположенность — дефектные гены (в 11 хромосоме — нарушение секреции инсулина, в 12 хромосоме — нарушение синтеза инсулиновых рецепторов, генетические дефекты в системе узнавания глюкозы  $\beta$ -клетками или периферическими тканями), передающиеся доминантным путем.

Рецепторы жировой ткани, в отличие от мышечной, имеют заниженную чувствительность к инсулину, поэтому ее избыток сказывается на повышении нормы глюкозы в крови [5].

Патогенез ИНСД обусловлен нарушениями на трех уровнях. Во-первых, нарушения секреции инсулина, которые в свою очередь включают: качественные нарушения (натошак в крови в основном находится проинсулин, а содержание инсулина снижено); кинетические нарушения — отсутствует первая фаза секреции инсулина (секреция начинается после стимуляции глюкозой, заканчивающаяся к 10-ой минуте; этот пик секреции обусловлен выходом из гранул  $\beta$ -клеток запасенного инсулина), сглаживается вторая фаза (секреция инсулина

после 10-ой минуты при введении или через 30 мин. после перорального приема глюкозы); и количественные нарушения (выраженная инсулинопения, обусловленная снижением массы  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, отложением в островках депозитов амилоида, который участвует в превращении проинсулина в инсулин, и хронической гипергликемией). Во-вторых, инсулинорезистентность периферических тканей (связана с генетически обусловленной продукцией измененной, неактивной молекулы инсулина; с уменьшением количества активных инсулиновых рецепторов, синтезом аномально неактивных рецепторов; с уменьшением числа белков на внутренней поверхности клеточной мембраны, обеспечивающих транспорт глюкозы внутри клетки). И, в-третьих, нарушение циркадного ритма образования глюкозы (повышение продукции глюкозы ночью) [5].

В последнее время стали выделять особый тип диабета, который начинается намного позже, чем обычно и никак не связан с весом больного, не являясь результатом ожирения или плохого питания. Может быть, для пожилых людей это просто следствие старения. Сопоставив состояние иммунных систем мышей, страдающих диабетом, вызванным ожирением, и мышей с диабетом, появившимся вследствие увядания организма, экспериментаторы показали, что в жировой ткани у грызунов со старческим диабетом в значительной степени преобладали **T-регуляторные клетки**. Поэтому при таком типе заболевания невозможно бороться стандартной терапией инсулиновыми инъекциями или снижением веса, предположительно лечить этот тип диабета можно будет препаратами, блокирующими деление иммунных T-клеток [6].

Клиническими проявлениями ИНСД становятся поражение кожных покровов: сухость кожи, снижение тургора и эластичности, гнойники, ксантомы кожи, расположенные в области ягодиц, голеней, коленных и локтевых суставов, предплечий и ксантелазмы, рубец (диабетический румянец). Патогенез СД2 затрагивает и пищеварительную систему — это прогрессирующий кариес, парадонтоз, альвеолярная пиорея, гингивит, язвенный стоматит, хронический гастрит, дуоденит с постепенным развитием атрофии, снижением секреции желудочного сока, снижение моторной функции желудка, нарушение функции кишечника, диарея, жировой гепатоз печени, хронический калькулезный холецистит, дискинезии желчного пузыря. Конечно же, страдает сердечно-сосудистая система: раннее развитие атеросклероза и ИБС, артериальная гипертензия, «диабетическое сердце» — дисметаболическая миокардиодистрофия. В дыхательной системе возрастает риск заболевания туберкулезом легких, а так же учащаются пневмонии и острые бронхиты. А в мочевыделительной системе появляется предрасположенность к циститам и пиелонефритам [5].

В заключение хочется сказать, что главной причиной смерти пациентов с СД2 — это поздние осложнения,

связанные с изменениями стенки сосудов. Поэтому ответственно следует подходить к профилактике и своевременному лечению СД, выявлять его как можно раньше. Вот для чего проводятся массовые скрининг-исследования среди широких групп населения по измерению

уровня сахара крови натощак. И не стоит забывать, что сегодня СД2 — это не приговор, с данным заболеванием можно жить, а при строгом соблюдении рекомендаций опытных специалистов вполне вероятно достичь полной ремиссии.

#### Литература:

1. Сахарный диабет 2-го типа: время изменить концепцию/ Левит Шмюэль, Ю. И. Филиппов, А. С. Горелышев // Сахарный диабет. — 2013. — № 1 (58). — с. 95–101.
2. Диабет требует постоянного самоконтроля/ интервью врача-эндокринолога, главного внештатного диабетолога Министерства здравоохранения РК, главного врача консультативно-диагностического центра РК Ирины Ипатко/ Марина Щербинина — газета «Республика» Республики Коми от 13.11.2015.
3. Учебное пособие для больных сахарным диабетом/ А. М. Морозова, В. А. Рёгузов С. Е. Хвощёва О. В. Борушнова. Владивосток, 1999. — с. 11–12, с. 12–16, с. 24–26.
4. Yudkin, J. S., Richter B., Gale E. A. M. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. / J. S. Yudkin, Richter B., E. A. M. Gale // Diabetologia. — 2010. — P. 2079 — 2085.
5. Lionetti, L., Mollica MP, Lombardi A., Cavaliere G., Gifuni G., Barletta A. The role of fat-storing capacity and inflammation. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases / L. Lionetti, M. P. Mollica, A. Lombardi, G. Cavaliere, G. Gifuni, A. Barletta. — 2009. — P. 146–152.
6. [http://ru.golos.ua/health/amerikanskije\\_uchenyje\\_otkryili\\_novuyu\\_formu\\_diabeta\\_4\\_tipa\\_8646](http://ru.golos.ua/health/amerikanskije_uchenyje_otkryili_novuyu_formu_diabeta_4_tipa_8646). Golos.ua © 2015. [Электронный ресурс] [27.11.2015].

## Развитие патологии щитовидной железы, связанной с дефицитом йода в организме у людей, проживающих на Кавказе

Яногьян Елизавета Олеговна, студент;

Маркво Лариса Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии  
Ростовский государственный медицинский университет

*В данной работе отражены проблемы, оказывающие непосредственное влияние на развитие нарушений функций щитовидной железы, наблюдаемые у большинства населения, проживающего на Кавказе.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, нейроэндокринная патология, дефицит йода, жители Кавказа.

*In this paper we report problems that have a direct impact on the development of abnormalities in thyroid function which observed in the majority of the population living in the Caucasus.*

**Key words:** thyroid, neuroendocrine disorders, iodine deficiency, the inhabitants of the Caucasus.

Щитовидная железа — тайный страж нашего организма. История познания щитовидной железы уходит своими корнями во второе тысячелетие до н. э., когда китайскими врачами была описана струма (в переводе с латинского «зоб» или «припухлость»). Эндемический зоб был известен древним грекам и римлянам. Парацельс еще в 6 веке впервые обратил внимание на связь эндемического зоба с кретинизмом и подчеркнул социальное значение этого заболевания. Во 2 веке до н. э. Гален знал, что она не имеет выводного протока. Так же существенный вклад в изучение анатомии и кровоснабжения щитовидной железы в 16 веке ввели Евстахий и Везалий. Щитовидная железа — железа внутренней секреции, входит в состав эндокринной системы,

гормоны которой (тироксин и трийодтиронин) необходимы для поддержания гомеостаза организма. При непосредственном участии этих гормонов происходят основные метаболические процессы в тканях и органах, а также поддержание постоянной температуры тела, производстве энергии. Роль этих гормонов в организме человека колоссальна: они регулируют не только потребление кислорода тканями, процессы окисления и выработки энергии, но и на протяжении всей жизни влияют на умственное, психическое и физическое развитие организма. Дефицит гормонов в раннем возрасте приводит к задержке роста, может стать причиной возникновения заболеваний костной ткани, а их дефицит при беременности — значительно увеличит риск развития кретинизма

будущего ребенка. Кроме этого гормоны щитовидной железы ответственны за нормальное функционирование иммунитета — они стимулируют клетки иммунной системы, т. н. Т-клетки, с помощью которых организм борется с инфекцией.

Щитовидная железа является очень деликатным органом и нарушение ее функций может быть вызвано различными факторами, таким как: развитие инфекционных заболеваний, онкологическими патологиями, слишком большим содержанием или же полным отсутствием йода в воде и пище. Проблемы со щитовидной железой лежат также в плоскости генетики: около половины выявляемых в разном возрасте отклонений в работе органа обусловлены наследственностью [1, 2, 3, 4, 5].

Интересные факты о щитовидной железе.

В результате неоднократных исследований щитовидной железы, ученые выявили:

1. Средний диаметр фолликулов с возрастом изменяется, у мужчин наблюдается тенденция к снижению на 12,9%, а у женщин — диаметр несколько увеличивается на 8,2%. Высота фолликулярного эпителия и у женщин и у мужчин увеличивается с первого периода зрелого возраста, до пожилого на 11,5%, а в дальнейшем уменьшается примерно на 12,7%.

2. Щитовидная железа может иметь симметричную и асимметричную формы. Причем у мужчин симметричная форма встречается в пожилом возрасте, а у женщин во втором периоде зрелого возраста.

3. Масса и объем щитовидной железы имеют выраженную возрастную динамику и половые различия. Масса и объем щитовидной железы увеличивается от первого периода зрелого возраста до пожилого примерно на 22–24% у мужчин, и на 11–19 у женщин.

4. Тиреоидитами чаще болеют молодые люди, дети и подростки, при этом заболеваемость среди женщин выше, но мужчины переносят болезнь тяжелее.

5. Действие радиации. После Чернобыльской катастрофы наблюдалось увеличение случаев аутоиммунного тиреоидита среди лиц, пострадавших от аварии. Учеными доказано, что данный факт имел место из-за массовой и необоснованной профилактики нерадиоактивным йодом, которая проводилась на территориях действия радиации, а не из-за действия самой радиации.

6. Заболевания щитовидной железы могут иметь заметное влияние на базовый уровень энергии и настроения. Недостаток гормонов заставляет людей чувствовать себя усталыми, вялыми и подавленными. Гипертиреоз может вызвать беспокойство, проблемы со сном и раздражительность.

7. Заболевания щитовидной железы нарушают способность регулировать температуру тела. Люди с гипотиреозом чувствуют холод чаще, чем обычно. Гипертиреоз, как правило, имеет обратный эффект, вызывая обильное потоотделение и отвращение к теплу.

Базедова болезнь (или болезнь Грейвса). По статистике Базедовой болезнью болеют от 50 до 200 человек

на 100 тысяч, чаще болеют женщины. Ее относят к заболеваниям иммунной природы, так как его основной причиной является выработка антител к ТТГ. Антитела взаимодействуют с рецепторами фолликулярных тиреоцитов к ТТГ и вызывают стимуляцию их функций. В данном случае щитовидная железа выступает лишь мишенью для действия данных антител. В результате происходит избыточная выработка тиреоидных гормонов и увеличение щитовидной железы с характерной симптоматикой для данного заболевания. Считается, что существует достаточно большое количество факторов, влияющих на возникновение данного заболевания (курение, беременность, вирусные заболевания, стресс, избыток йода и др.).

Эндемический зоб (гипотериоз), вызванный дефицитом йода в организме, также является распространенным заболеванием. Наиболее широко эндемический зоб распространен в предгорных и горных районах Северного Кавказа, Урале, Алтае, Дальнем востоке. Дефицит йода на Кавказе, приводящий к нарушениям функций щитовидной железы. С чем он связан?

Учеными было установлено, что почва и рельеф местности оказывают непосредственное влияние на развитие ряда заболеваний, связанный с нарушением функций щитовидной железы [6, 7].

Территорию Кавказа можно разделить на несколько зон: Предкавказье, Большой Кавказ и Закавказье. Рельеф их создавался разными тектоническими структурами. В южной части расположились складчато-глыбовые горы и предгорья Большого Кавказа. Они образовались при заполнении зон глубокого прогиба осадочными и вулканическими породами, которые позднее подверглись складчатости. Тектонические процессы здесь сопровождалась значительными изгибами, растяжениями, разрывами и разломами земных пластов. В результате этого на поверхность выливалось большое количество магмы (это привело к образованию значительных рудных месторождений). Но, как известно, в мантии и магмах и в образовавшихся из них породах (гранитах, базальтах) соединения йода рассеяны, это является первой причиной дефицита йода. Так же, важную роль в потере йода из почвы в данных регионах играют и ледники. Второй, не менее важной причиной служат антропогенные факторы. Дефицит йода вызывают и некоторые деяния рук человека, в том числе разрушение почвы из-за интенсивного ведения сельскохозяйственных работ. Третьей, не менее важной причиной дефицита йода является радиация, загрязнение атмосферы промышленностью, очищение воды хлорированием, т. е. замещение йода хлором.

Как известно, на Кавказе много гор, они не только завораживают своей красотой, но и пугают наличием радиации. Наиболее опасным местом считается гора Бештау, здесь располагаются урановые шахты, обладающие высоким уровнем радиации. Радиация приводит к мутации молекулы йода, возникновению радиоактивного йода.

Пребывание людей на данных территориях запрещено, но это не мешает распространению радиации, которая может находиться в почве, в растениях и в воде. При попадании в организм человека радиоактивного йода, хоть и не в больших количествах, приводит к нарушению функций щитовидной железы, что может вызвать возникновение острого или хронического тиреоидита.

Кроме радиации, на Кавказе присутствует и загрязнение атмосферы промышленностью. Примером может послужить город Невинномысск. Как известно, в этом городе находится наибольшее число заводов, которые регулярно выбрасывают в атмосферу огромное количество химических элементов (кадмий, свинец, нитрат никеля, марганец и фосфаты), способных изменять ряд микроэлементов, в том числе и йода. Измененные микроэлементы проникают в почву и воду, а в дальнейшем и в организм человека. Они транспортируются в кровь и захватыва-

ются клетками щитовидной железы, влияя на формирование гормонов Т3 и Т4 и коллоидного белка тиреоглобулина, который представляет собой запасную форму тиреоидных гормонов и содержит обычно около 90% от общего количества йода, присутствующего в щитовидной железе. Данные изменения могут приводить к формированию ряда заболеваний, связанных с нарушением щитовидной железы (например, эндемический зоб), в том числе и развитию слабоумия.

Таким образом, в заключении можно сказать, что щитовидная железа оказывает колоссальное влияние на развитие и жизнедеятельность человека. Мы всегда должны помнить, что наше здоровье находится только в наших руках, и есть два пути, либо улучшить его и обеспечить счастливое будущее нашим потомкам, либо же разрушить.

#### Литература:

1. Рельеф и геологическое строение горных районов Кавказа. Режим доступа: <http://www.ecosystema.ru/08nature/world/geoussr/3-5-2.htm> [Электронный ресурс] [27.10.2016].
2. Александров, Ю. К., Голдобин В. А. /Ю. К. Александров, В. А. Голдобин. Влияние техногенных факторов на состояние щитовидной железы взрослого населения в условиях легкого йодного дефицита. Итог. мат. Междунар. науч. конф. Тверь, 23–24 октября 2003 г. Тверь: Изд-во «Триада», 2004. — с. 26–33.
3. Балаболкин, М. И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы // Терапевтический архив. 1997. — № 10. — с. 5–11.
4. Базедова болезнь. Режим доступа: <http://endocrinology.pro/graves-disease/> [Электронный ресурс]. [6.10.2016]. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: руководство / Е. А. Валдина. 3-изд. СПб.: Питер, 2006. — 386 с.
5. Велданова, М. В. Дефицит йода у человека /М. В. Велданова // Микроэлементы в медицине. — 2001. — № 2. — с. 6–10.
6. Delange, F., Dunn J. T., Glinoe D. Iodine Deficiency in Europe. Acontinuingconcern. NewYork: PlenumPressPubl, 1993. — 491 p.
7. Ефремова, Ю. Ф. Глубокое ожерелье Кавказа /Ю. Ф. Ефремова. Учебник, 1988. — 50 с.

## Особенности лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии

Ящинский Леонид Борисович, ассистент кафедры патологической анатомии;

Касич Игорь Николаевич, студент;

Старыгина Виталина Владимировна, студент

Ростовский государственный медицинский университет

*Использование лекарственных препаратов является частой причиной развития гиперпролактинемии, и важно, чтобы специалисты могли дифференцировать эту причину от патологических причин, таких как пролактиномы. Для того, чтобы установить частоту встречаемости этой клинической проблемы и разработать экспериментальную модель для дальнейших исследований, был проведён обзор литературы с помощью PubMed, а так же рассматривались библиографические списки других статей, касающихся гиперпролактинемии индуцированной конкретными типами препаратов. Лекарственными препаратами, которые наиболее часто вызывают гиперпролактинемии являются антипсихотические средства. Тем не менее, некоторые новые атипичные антипсихотические препараты не вызывают это состояние. Другие классы лекарственных препаратов, которые вызывают гиперпролактинемии включают в себя антидепрессанты, антигипертензивные препараты, а также препараты, повышающие моторику кишечника. Гиперпролактинемии, вызванные лекарственными препаратами, обычно симптоматические, и вызывают галакторею, нарушения*

менструального цикла, и бесплодие. Важно убедиться, что гиперпролактинемия у каждого пациента вызвана лекарством, а не структурным поражением в гипоталамо / гипофизарной области; это может быть достигнуто с помощью временного прекращения приема лекарства, чтобы понять, вернутся ли уровни пролактина в нормальное состояние, перехода на лекарства, которые не вызывают гиперпролактинемии, в консультации пациента с психиатром на психоактивные препараты, или проведение магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии гипоталамо / гипофизарной области. Если гиперпролактинемия является симптоматической, то стратегии лечения включают в себя переключение на альтернативное лечение, которое не вызывает гиперпролактинемий, используя замены эстрогена или тестостерона, или, реже, добавляя агонисты дофамина.

**Ключевые слова:** D2 (дофамин D2), ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), МРТ (магнитно-резонансная томография), ПРЛ (пролактин), ТРГ (тиреотропин-рилизинг-гормон).

*The use of medications is a common cause of hyperprolactinemia, and it is important that specialists could differentiate this cause from the pathological causes such as prolactinomas. To ascertain the frequency of this clinical problem and to develop experimental model for further research, the medical literature was searched by using PubMed and the reference lists of other articles dealing with hyperprolactinemia due to specific types of medications. Drugs that most often cause hyperprolactinemia are antipsychotics agents; Nevertheless, some of the new atypical antipsychotic drugs do not cause this condition. Other classes of medications that cause hyperprolactinemia include antidepressants, anti-hypertensive agents, and drugs that increase bowel motility. Hyperprolactinemia caused by medications is commonly symptomatic, causing galactorrhea, menstrual disturbance, and impotence. It is important to ensure that hyperprolactinemia in an individual patient is due to medication and not to a structural lesion in the hypothalamic/pituitary area; this can be accomplished by stopping the medication temporarily to determine whether prolactin levels return to normal, switching to a medication that does not cause hyperprolactinemia (in consultation with the patient's psychiatrist for psychoactive medications), or performing magnetic resonance imaging or computed tomography of the hypothalamic/pituitary area. If the patient's hyperprolactinemia is symptomatic, treatment strategies include switching to an alternative medication that does not cause hyperprolactinemia, using estrogen or testosterone replacement, or, rarely, cautiously adding a dopamine agonist.*

**Key words.** D2 (dopamine D2), HIV (human immunodeficiency virus), MRI (magnetic resonance imaging), PRL (prolactin), TRH (thyrotropin-releasing hormone).

Решающее значение для понимания способов, которыми лекарства влияют на секрецию пролактина (ПРЛ), является объяснение нейроэндокринной регуляции секреции пролактина. Гипоталамус преимущественно влияет на секрецию ПРЛ через 1 или более пролактин ингибирующих факторов, которые достигают гипофиза через порталные сосуды гипоталамуса и гипофиза. Нарушение работы гипофиза приводит к умеренному повышению секреции ПРЛ и снижению секреции других гормонов гипофиза. Дофамин является преобладающим физиологическим фактором ингибирования; блокада эндогенных дофаминовых рецепторов различными препаратами, в том числе антипсихотическими средствами, вызывает увеличение секреции пролактина. Вазоактивный кишечный пептид имеет стимулирующее действие, которое избирательно влияет на ПРЛ. Кроме того, часть предшественника вазоактивного кишечного пептида, белка аналогичного размера, известного как пептид гистидин метионин, обладает ПРЛ-рилизинг свойствами в организме человека. Точные роли этих пептидов и других ПРЛ-рилизинг-факторов, таких как ТРГ неясно [1].

Клинические последствия гиперпролактинемии включают в себя галакторею и гипогонадотропный гипогонадизм, последний проявляется олигоменореей или амено-

реей у женщин, эректильной дисфункцией у мужчин, и потерей либидо и развитием бесплодия у обоих полов [1]. Гипогонадизм в первую очередь связан с гиперпролактинемией, вызывая уменьшение секреции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса [1].

Дифференциальный диагноз гиперпролактинемии включает в себя лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию. Важно убедиться, что гиперпролактинемия у пациента вызвана лекарством, а не структурным поражением в гипоталамо / гипофизарной области, например пролактиномой, или гипотиреозом, и почечной недостаточностью [1]. Многие препараты, как сообщается, могут быть причиной гиперпролактинемии. Для того чтобы установить частоту встречаемости этой клинической проблемы и разработать экспериментальную модель для дальнейших исследований, был проведен обзор литературы с помощью PubMed, а так же рассматривались библиографические списки других статей, касающихся гиперпролактинемии индуцированной конкретными типами препаратов.

Лекарства вызывающие гиперпролактинемию.

- I. Антипсихотические средства (нейролептики);
- II. Антидепрессанты;
- III. Опиаты и кокаин;
- IV. Антигипертензивные препараты;

- V. Желудочно-кишечные препараты;
- VI. Ингибиторы протеаз;
- VII. Эстрогены.

Антипсихотические средства. Лекарственными препаратами, которые наиболее часто вызывают гиперпролактинемия являются антипсихотические (нейролептические) средства. Эти препараты являются блокаторами рецепторов дофамина. Их нейролептические эффекты опосредованы D<sub>2</sub> и D<sub>4</sub> рецепторами в мезолимбической области головного мозга, а также их экстрапирамидальные побочные эффекты опосредованы через D<sub>2</sub>-рецептор в стриальной области [2, 3]. Их гиперпролактинемический эффект опосредован D<sub>2</sub> рецепторами в гипоталамо /гипофизарной системе [2–4]. Антипсихотическая потенция старых фенотиазин (хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, трифтороперазин, флуфеназин, перфеназин), тioxсантенов (тиотиксен), бутирофенов (галоперидол) и дибензоксипинов (локсапин), как правило, параллельна их активности в увеличении уровней пролактина [2, 4–6].

В целом, существует весьма переменный ПРЛ-рилизинг ответ на эти препараты, как в уровне ПРЛ так и в продолжительности подъема ПРЛ. Уровни пролактина обычно увеличиваются в течение нескольких минут после внутримышечной инъекции [7]. После перорального введения, уровни постепенно увеличиваются в течение недели, а затем остаются стабильными [8]. Уровни ПРЛ при приеме этих препаратов, как правило, менее чем 100 мкг/л, но у некоторых пациентов встречается с уровнями выше, чем 365 мкг/л [9–12]. От 40% до 90% пациентов, принимавших бутирофеноны и фенотиазины в течение многих лет, поддерживаются повышенные уровни ПРЛ, а галакторея, аменорея и импотенция являются общими проявлениями у таких пациентов [10, 13–15]. Уровни пролактина обычно снижаются к норме в течение 48 до 96 часов после прекращения приема нейролептика [9].

В последние годы были разработаны многочисленные новые препараты этого класса, которые часто называют атипичные антипсихотические средства [16]. Рисперидон представляет собой комбинированный антагонист рецептора серотонина/дофамина, который может привести к повышению уровня ПРЛ даже более высоким, чем те, которые вызваны типичными антипсихотическими средствами [14–22]. Молиндон является еще одним из них новых препаратов, который также может вызвать гиперпролактинемия [23]. В противоположность к этим препаратам, клозапин [22, 24, 25], оланзапин, кветиапин [17, 19, 20, 22, 26–28], zipразидон, [29, 30] гораздо реже приводят к повышению уровня ПРЛ. Считается, что отсутствие эффекта этих атипичных антипсихотических препаратов вызван их слабой связью с рецептором [31] D<sub>2</sub>. Частый отбор крови для исследования уровней пролактина у пациентов, которые принимают клозапин или оланзапин долгое время, показывает, что уровни пролактина быстро в 1,5–2,5 раза увеличива-

ются в течение от 2-х до 4-х часов после того, как препараты были приняты, но затем уменьшаются до исходного уровня в течение 8 часов. В противоположность этим препаратам рисперидон вызывает аналогичное удвоение уровней пролактина, но эффекты сохраняются в течение 24 часов [25].

Гиперпролактинемия, вызванная этими препаратами, сопровождается обычно снижением либидо и эректильной дисфункцией у мужчин, и галактореей и аменорея у женщин [11, 12, 15, 33–36]. В одном исследовании, среди всех женщин в состоянии пременопаузы с антипсихотически-индуцированной гиперпролактинемией, 31,6% имели уровни эстрадиола менее 73 пмоль/л [15], а также предварительные данные свидетельствуют о том, что может быть повышенный риск развития остеопении [20, 37]. Однако исследования у детей, получавших рисперидон, не показали задержку в половом развитии [38].

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты вызвали умеренное развитие гиперпролактинемии у некоторых пациентов, но данные скудны. В 1-й серии эксперимента, amitриптилин вызвал 100%-ное увеличение уровня пролактина в 2 (14%) из 14 пациентов [39]. В другом случае дезипрамин вызвал 100%-ное увеличение уровня пролактина у 2 (50%) из 4 пациентов в одном исследовании [39], но не вызывает изменений в уровнях пролактина в другом исследовании [40]. Мельцер и другие [39] сообщили, что ни нортриптилин, ни миансерин не привели к увеличению уровня пролактина, но никаких конкретных данных не было приведено в этом докладе. Кломипрамин, как сообщается, стал причиной развития гиперпролактинемии у 60% мужчин и 87,5% женщин [41] по отношению к другим трициклическим и тетрациклическим антидепрессантам [42].

Что касается ингибиторов моноаминоксидазы, уровни пролактина увеличились в два раза у всех 5 пациентов, получавших паргилин [43]. В настоящее время этот препарат не используется в клинике. В противоположность этому, в единственном исследовании пациентов с ингибитором, используемой в настоящее время моноаминоксидазы, транилципромином, уровни пролактина увеличились лишь на 3 мкг/л у 9 пациентов, получавших лечение от депрессии с дозами от 10 до 40 мг/сут. в течение, в среднем, 16 дней [44], механизмы, с помощью которых эти препараты увеличивали уровни ПРЛ являются неопределенными, и этому классу препаратов, вероятно, способствует несколько возможных стимулирующих путей.

Опиаты и кокаин. В организме человека, морфин и его аналоги увеличивают высвобождение ПРЛ как краткосрочно [45–46] так и долгосрочно [47–48]. Длительно принимающие метадон пациенты имеют нормальные базальные уровни ПРЛ, которые временно увеличиваются на 2–4 часа после каждой ежедневной дозы [49]. Большинство данных свидетельствует о том, что опиоидные пептиды не оказывают прямого влияния на гипофиз и сти-

мулируют высвобождение ПРЛ путем ингибирования секреции дофамина гипоталамусом [50–52]. Злоупотребление кокаином также связано с развитием хронической гиперпролактинемии [53, 54].

Антигипертензивные препараты. Из используемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, верапамил является единственным, который вызывает развитие гиперпролактинемии. Верапамил вызывает как краткосрочное, так и долгосрочное увеличение базальной секреции пролактина, так и в ответ на ПРЛ ТРГ [55–57]. Пациенты были описаны с галактореей, связанной с устойчивой гиперпролактинемией в связи с употреблением верапамила [58, 59]. При обследовании пациентов, принимающих верапамил в амбулаторных условиях, уровни пролактина были повышены у 8,5% больных [60, 61], и гиперпролактинемия была связана с низким уровнем тестостерона. Верапамил как полагают, вызывает гиперпролактинемия, блокируя секрецию дофамина в гипоталамусе [62, 63]. Другие блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридин и бензотиазепин не оказывают каких-либо действий в секреции пролактина [64].

Альфа-метилдофа вызывает умеренное развитие гиперпролактинемии, возможно, путем ингибирования фермента декарбоксилазы, который отвечает за превращение L-дофа в дофамин, и, самостоятельно действуя в качестве ложного нейромедиатора дофамина, чтобы уменьшить синтез [65]. Резерпин — антигипертензивный препарат, вызывает гиперпролактинемия примерно у 50% пациентов, вероятно, сталкиваясь с депонированием катехоламинов в гипоталамусе [66]. Эналаприл, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, угнетает секрецию ПРЛ у некоторых людей [67], но устойчивых изменений уровня пролактина не зафиксировано в литературе в отношении использования этого класса препаратов.

Желудочно-кишечные препараты. Препараты, которые обычно используются для увеличения желудочно-кишечной моторики и опорожнения желудка у пациентов с гастропарезом, являются блокаторами рецепторов дофамина. Эти препараты вызывают гиперпролактинемия в более чем 50% случаев и часто вызывают симптомы аменореи и галактореи у женщин и импотенции у мужчин. Вскоре после утверждения блокаторов рецепторов гистамина, включающие в себя такие препараты как циметидин и ранитидин, несколько кратких тематических докладов были опубликованы о пациентах, испытывающих симптомы, связанные с гиперпролактинемией [68, 69]. Однако более о гиперпролактинемии не сообщалось, и не было никаких последующих докладов, где упоминалась гиперпролактинемия и что происходит при использовании этих препаратов [70–74].

Ингибиторы протеаз. В 2000 году группа врачей [75] описала 4 пациентов, у которых была гиперпролактинемия при приеме ингибиторов протеаз в составе высокоактивной антиретровирусной терапии. Тем не менее, ос-

мотр историй болезней пациентов показал, что 1 пациент также получал флуоксетин, 1 также получал метоклопрамид, а также 1 получала домперидон [76]. Затем была описана группа из 46 пациентов, которые были больны вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [77], причём 10 из 18 пациентов, которые были инфицированы оппортунистическими инфекциями, также болели гиперпролактинемией, в то время как из неинфицированных только 2 из 28 пациентов были больны гиперпролактинемией. Кроме того, из 20 пациентов, принимающих ингибиторы протеазы, у 4 (20%) была гиперпролактинемия; из 26 пациентов, не принимающих ингибиторы протеазы, у 6 (23%) была гиперпролактинемия [78]. Таким образом, гиперпролактинемия, наблюдаемая у ВИЧ-инфицированных пациентов, более вероятно, будет развиваться не из-за инфекции, а из-за использования других лекарственных средств, которые принимаются совместно с ингибиторами протеаз.

Эстрогены. Высокие уровни эстрогенов, присутствующих во время беременности, как известно, вызывают гиперплазию лактоморфных клеток, которые приводят к развитию гиперпролактинемии [78]. Но остаётся вопрос, могут ли эстрогены в оральных контрацептивах или заместительной гормональной терапии вызвать развитие гиперпролактинемии. Некоторые исследования показали, что эстроген-содержащие пероральные контрацептивы, действительно могут привести к гиперпролактинемии в диапазоне от 12% до 30% пролеченных женщин, при этом доза эстрогена, имеет небольшое влияние [79–80].

Выводы. Гиперпролактинемия, вызываемая лекарствами, обычно имеет симптоматическое течение и приводит к развитию галактореи, нарушениям менструального цикла, и бесплодия. Важно убедиться, что гиперпролактинемия у каждого пациента вызвана лекарством, а не структурным поражением в гипоталамо/гипофизарной области. Тщательный анамнез и изучение принятых лекарств могут объяснить все симптомы и позволить дифференцировать лекарственно индуцированную гиперпролактинемия от патологической. Помимо этого необходимо получить объективные результаты, что может быть достигнуто с помощью временного прекращения приема лекарства, чтобы понять, вернутся ли уровни пролактина в нормальное состояние, перехода на лекарства, которые не вызывают гиперпролактинемии, в консультации пациента с психиатром на психоактивные препараты, или проведение магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии гипоталамо/гипофизарной области. На данном этапе лечение не требуется. Лечение требуется, если уже развились такие признаки как галакторея, нарушение менструального цикла, импотенция и бесплодие. Стратегии лечения включают в себя переключение на альтернативное лечение, которое не вызывает гиперпролактинемий, используя замены эстрогена или тестостерона, или, реже, добавляя агонисты дофамина.

Так же интересно влияние лекарственно индуцированной гиперпролактинемии на структуру гипофиза и на другие органы и ткани. Так же морфологически можно проследить изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Литература:

1. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2001; 30: 585–610.
2. Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *EndocrinolMetabClin North Am.* 1988; 17: 213–223.
3. Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs [editorial]. *BMJ.* 2002; 324: 250–252.
4. Rubin RT, Hays SE. The prolactin secretory response to neuroleptic drugs: mechanisms, applications and limitations. *Psychoneuroendocrinology.* 1980; 5: 121–137.
5. Kleinberg DL, Frantz AG. Human prolactin: measurement in plasma by in vitro bioassay. *J Clin Invest.* 1971; 50: 1557–1568.
6. Мельниченко, Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. — Москва: ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН». Институт клинической эндокринологии, 2007. — 33 с.
7. Дедов, И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — № 2.
8. Carvalho MM, Góis C. [Hyperprolactinemia in mentally ill patients] // *Acta Med Port.* — 2011 Nov-Dec. — Т. 24, № 6. — с. 1005–12. — PMID 22713195
9. Проскурина, И.А., Романцова Т.И. Новые избирательные стимуляторы дофаминовых рецепторов в лечении гиперпролактинемического гипогонадизма // *Международный журнал медицинской практики.* — 2001. — № 1.
10. Литвак, Е.О. Особенности клинических проявлений синдрома гиперпролактинемии и пути коррекции // *Международный эндокринологический журнал.* — 2010. — № 6 (30).
11. Ефименко, О.А. Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии // *Здоровья України.* — Март 2012. — с. 50–52.
12. Хижняк, О.О. Гиперпролактинемия: от теории к практике // *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия.* — Сентябрь 2010. — № 5 (24).
13. Бурчинский, С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками // *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия.* — Сентябрь 2010. — № 5 (24).
14. Горобец, Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии // *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова.* — Москва: Издательство «Социально-политическая мысль», 2012. — с. 830–862. — 1080 с. — 1000 экз. — ISBN 978–5–91579–075–8.
15. Ушкалова, А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова.* — Москва: Издательство «Социально-политическая мысль», 2012. — с. 913–980. — 1080 с. — 1000 экз. — ISBN 978–5–91579–075–8.
16. Татарчук, Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога // *Международный эндокринологический журнал.* — 2007. — № 1 (7).
17. Дедов, И.И., Мельниченко Г.А., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2012. — № 8.
18. Кушнир, О.Н. Гиперпролактинемия в психиатрической практике (клиническая картина, лечение, профилактика) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2007. — Т. 9, № 1.
19. Беккер, Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях // *Consilium Medicum.* — 2016. — № 4. — с. 57–61.
20. Татарчук, Т.Ф., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия — симптом, синдром, диагноз // *Здоровья України.* — 2013. — № 1. — с. 47–49.
21. Горобец, Л.Н., профессор, доктор медицинских наук Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами у психически больных.
22. Иванов, М.В., Чомский А.Н. Новые подходы к коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений у психически больных в процессе антипсихотической терапии: Методические рекомендации. — Санкт-Петербург: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012. — 20 с. — 100 экз.
23. Горобец, Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В. и др. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами. Часть 2 // *Социальная и клиническая психиатрия.* — 2013. — Т. 23, № 1. — с. 87–92.



24. Langer G, Sachar EJ, Halpern FS, Gruen PH, Solomon M. The prolactin response to neuroleptic drugs: a test of dopaminergic blockade: neuroendocrine studies in normal men. *J ClinEndocrinolMetab.* 1977; 45:996–1002.
25. Spitzer M, Siajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol.* 1998; 91 (5, pt 1):693–695.
26. Meltzer HY, Fang VS. Serum prolactin levels in schizophrenia — effect of antipsychotic drugs: a preliminary report. In Sachar EJ, ed. *Hormones, Behavior, and Psychopathology.* New York, NY: Raven Press; 1976:177–190.
27. Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *ClinEndocrinol (Oxf).* 1976; 5:273–282.
28. Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *ClinEndocrinol (Oxf).* 1998; 49:513 —
29. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O»Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J ClinPsychopharmacol.* 2002; 22:109–114.
30. Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL. High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry.* 1996; 39:900–901.
31. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J ClinPsychopharmacol.* 1999; 19:57–61.
32. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (suppl 2):55–68.
33. Hamner, M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry.* 2002; 14:163–173.
34. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (suppl 2): 69–82.
35. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *EndocrPract.* 2000; 6:425–429.
36. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *ClinTher.* 2000; 22:1085–1096.
37. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:761–766.
38. Findling RL, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, DeSmedt G, Binder C. Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:1362–1369.
39. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65:57–61.
40. Pandurangi AK, Narasimhachari N, Blackard WG, Landa BS. Relation of serum molindone levels to serum prolactin levels and antipsychotic response. *J Clin Psychiatry.* 1989; 50:379–381.
41. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:294–298.
42. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:133–135.
43. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res.* 1997; 26:41–54.
44. Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:408–413.
45. Hamner MB, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Hong WW. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with SeroquelT (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull.* 1996; 32:107–110.
46. Hamner MB, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Hong WW. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with SeroquelT (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull.* 1996; 32:107–110.
47. Goff DC, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J ClinPsychopharmacol.* 1998; 18:296–304.
48. Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al, Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166:391–399.
49. Gründer G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 974–977.
50. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (suppl 1):69–82.
51. Brunelleschi S, Zeppigno P, Risso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res.* 2003; 48:405–409.

52. Knegtering R, Castelein S, Bous H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24:56–61.
53. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J, Abbasi A, Moghissi KS. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1988; 50:876–881.
54. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:918–920.
55. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Anderson GM, Heninger GR. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan: serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46:625–631.
56. Jones RB, Luscombe DK, Groom GV. Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. *Postgrad Med J*. 1977; 53 (suppl 4):166–171.
57. Walsh AE, Cowen PJ. Attenuation of the prolactin-stimulating and hyperthermic effects of nefazodone after subacute treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1994; 14:268–273.
58. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Effects of trazodone treatment on serotonergic function in depressed patients. *Psychiatry Res*. 1988; 24:165–175.
59. Bastürk M, Karaaslan F, Esel E, Sofuoğlu S, Tutus A, Yabanoglu I. Effects of short and long-term lithium treatment on serum prolactin levels in patients with bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25:315–322.
60. Tolis G, Hickey J, Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 41:797–800.
61. Zis AP, Haskett RF, Albala AA, Carroll BJ. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology*. 1984; 9: 423–427.
62. Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979; 10:557–565.
63. Bart G, Borg L, Schluger JH, Green M, Ho A, Kreek MJ. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306:581–587.
64. Panerai AE, Petraglia F, Sacerdote P, Genazzani AR. Mainly  $\mu$ -opioid receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology*. 1985; 117:1096–1099.
65. Pfeiffer A, Braun S, Mann K, Meyer HD, Brantl V. Anterior pituitary hormone responses to a kappa-opioid agonist in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62:181–185.
66. Leadem CA, Yagenova SV. Effects of specific activation of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptors on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology*. 1987; 45:109–117.
67. Leadem CA, Yagenova SV. Effects of specific activation of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptors on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology*. 1987; 45:109–117.
68. Maestri E, Camellini L, Rossi G, Bordonali G, Bellodi G, Gnudi A. Effects of five days verapamil administration on serum GH and PRL levels. *Horm Metab Res*. 1985; 17:482.
69. Kamal TJ, Molitch ME. Effects of calcium channel blockade with verapamil on the prolactin responses to TRH, L-dopa, and bromocriptine. *Am J Med Sci*. 1992; 304:289–293.
70. Kelley SR, Kamal TJ, Molitch ME. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia. *Am J Physiol*. 1996; 270 (1, pt 1):E96–E100.
71. Gluskin LE, Strasberg B, Shah JH. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Ann Intern Med*. 1981; 95:66–67.
72. Gluskin LE, Strasberg B, Shah JH. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Ann Intern Med*. 1981; 95:66–67.
73. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1985; 65:506–510.
74. Abu-Fadil S, DeVane G, Siler TM, Yen SS. Effects of oral contraceptive steroids on pituitary prolactin secretion. *Contraception*. 1976; 13:79–85.
75. Davis JR, Selby C, Jeffcoate WJ. Oral contraceptive agents do not affect serum prolactin in normal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984; 20:427–434.
76. Hwang PL, Ng CS, Cheong ST. Effect of oral contraceptives on serum prolactin: a longitudinal study in 126 normal premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986; 24:127–133.
77. De Leo V, Lanzetta D, Vanni AL, D'Antona D, Severi FM. Low estrogen oral contraceptives and the hypothalamo-pituitary axis. *Contraception*. 1991; 44:155–161.

78. Grasso A, Baraghini F, Barbieri C, et al. Endocrinological features and endometrial morphology in climacteric women receiving hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1982; 4:19–26.
79. Schlegel W, Petersdorf LI, Junker R, Schulte H, Ebert C, von Eckardstein A. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 1999; 51:643–651.
80. Gluskin LE, Strasberg B, Shah JH. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Ann Intern Med*. 1981; 95:66–67.

# МОЛОДОЙ УЧЁНЫЙ

Международный научный журнал  
Выходит еженедельно

№ 26.2 (130.2) / 2016

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Главный редактор:**

Ахметов И. Г.

**Члены редакционной коллегии:**

Ахметова М. Н.  
Иванова Ю. В.  
Каленский А. В.  
Куташов В. А.  
Лактионов К. С.  
Сараева Н. М.  
Абдрасилов Т. К.  
Авдеюк О. А.  
Айдаров О. Т.  
Алиева Т. И.  
Ахметова В. В.  
Брезгин В. С.  
Данилов О. Е.  
Дёмин А. В.  
Дядюн К. В.  
Желнова К. В.  
Жуйкова Т. П.  
Жураев Х. О.  
Игнатова М. А.  
Калдыбай К. К.  
Кенесов А. А.  
Коварда В. В.  
Комогорцев М. Г.  
Котляров А. В.  
Кузьмина В. М.  
Курпаяниди К. И.  
Кучерявенко С. А.  
Лескова Е. В.  
Макеева И. А.  
Матвиенко Е. В.  
Матроскина Т. В.  
Матусевич М. С.  
Мусаева У. А.  
Насимов М. О.  
Паридинова Б. Ж.  
Прончев Г. Б.  
Семахин А. М.  
Сенцов А. Э.  
Сенюшкин Н. С.  
Титова Е. И.  
Ткаченко И. Г.

Фозилов С. Ф.

Яхина А. С.

Ячинова С. Н.

**Международный редакционный совет:**

Айрян З. Г. (Армения)  
Арошидзе П. Л. (Грузия)  
Атаев З. В. (Россия)  
Ахмеденов К. М. (Казахстан)  
Бидова Б. Б. (Россия)  
Борисов В. В. (Украина)  
Велковска Г. Ц. (Болгария)  
Гайич Т. (Сербия)  
Данатаров А. (Туркменистан)  
Данилов А. М. (Россия)  
Демидов А. А. (Россия)  
Досманбетова З. Р. (Казахстан)  
Ешиев А. М. (Кыргызстан)  
Жолдошев С. Т. (Кыргызстан)  
Игисинов Н. С. (Казахстан)  
Кадыров К. Б. (Узбекистан)  
Кайгородов И. Б. (Бразилия)  
Каленский А. В. (Россия)  
Козырева О. А. (Россия)  
Колпак Е. П. (Россия)  
Курпаяниди К. И. (Узбекистан)  
Куташов В. А. (Россия)  
Лю Цзюань (Китай)  
Малес Л. В. (Украина)  
Нагервадзе М. А. (Грузия)  
Прокопьев Н. Я. (Россия)  
Прокофьева М. А. (Казахстан)  
Рахматуллин Р. Ю. (Россия)  
Ребезов М. Б. (Россия)  
Сорока Ю. Г. (Украина)  
Узаков Г. Н. (Узбекистан)  
Хоналиев Н. Х. (Таджикистан)  
Хоссейни А. (Иран)  
Шарипов А. К. (Казахстан)

**Руководитель редакционного отдела:** Кайнова Г. А.

**Ответственный редактор спецвыпуска:** Шульга О. А.

**Художник:** Шишков Е. А.

**Верстка:** Бурьянов П. Я.

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются.

За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Материалы публикуются в авторской редакции.

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

**почтовый:** 420126, г. Казань, ул. Амирхана, 10а, а/я 231;

**фактический:** 420029, г. Казань, ул. Академика Кирпичникова, д. 25.

E-mail: [info@moluch.ru](mailto:info@moluch.ru); <http://www.moluch.ru/>

**Учредитель и издатель:**

ООО «Издательство Молодой ученый»

ISSN 2072-0297