

Сборник материалов международной научной конференции  
Россия, г. Киров, 26-28 июня 2013 г.

## Современные исследования медико-биологических наук:

*совершенствование диагностики,  
разработка средств профилактики и терапии болезней*

# **Modern studies of biomedical sciences:**

**improving the diagnosis, the development of prevention and therapy of diseases**

Proceedings of the International Conference  
Russia, Kirov, 26-28 June 2013

УДК 61  
ББК 53  
С568

Главный редактор: Натрус Лариса Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лабораторных исследований Университетской клиники Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

**С568** Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней. Сборник материалов международной научной конференции, Россия, г. Киров, 26-28 июня 2013 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. Л.В.Натрус. – Электрон. текст. дан. (1 файл 3,5 Мб). – Киров: МЦНИП, 2013. – 287 с. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – ISBN 978-5-906223-41-8. – Загл. с этикетки диска.

Настоящий сборник включает в себя материалы ежегодной международной научной конференции «Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней», состоявшейся в России, г. Киров, 26-28 июня 2013 г. Главная цель конференции – развитие содружества ученых и практиков в области медицины. В работе конференции приняли участие ученые и практики из России, Украины, Казахстана. Международная научная конференция проведена при поддержке Издательского дома Международного центра научно-исследовательских проектов, редакций рецензируемых научных журналов «Современные технологии управления», «Social&economic innovations».

ISBN 978-5-906223-41-8

Статьи публикуются в авторской редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

Перепечатка материалов сборника осуществляется по разрешению редакционной коллегии

© МЦНИП, 2013

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Содержание.....</b>	<b>4</b>
<b>Раздел 1. Авиационная, космическая и морская медицина .....</b>	<b>13</b>
Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Меньших Л.Е., Авраменко Н.О., Тиханова В.Э. Влияние гумата магния на выделительную функцию почек в норме и на фоне воздействия искусственной силы тяжести .....	14
<b>Раздел 2. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная медицина, курортология и физиотерапия .....</b>	<b>21</b>
Абрамова Н.О., Пашковская Н.В., Илюшина А.А., Масляно В.А., Оленович О.А., Павлович Л.Б. Влияние селеносодержащих препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов у пациентов с метаболическим синдромом.....	22
Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Глубокова М.А., Катунина Е.Е., Фомин И.В. Сравнительный анализ ИК спектров гумусовых кислот пелоидов .....	31
Аввакумова Н.П., Глубокова М.Н. Разработка методов анализа суппозиторий на основе гуминовых кислот пелоидов .....	39
Вишневская Я.С., Сатаджиев Б.Р., Марущак Л.А. Влияние тяжелых ранцев на состояние опорно-двигательного аппарата учащихся 1-2 классов: проблемы, противоречия, решения .....	45
Клюшников О.В., Подкорытов Ю.М., Никитин О.Н. Опыт эстетической реставрации винирами .....	50
Князев В.М. Неизлечимые болезни в пространстве субъектных онтологий (философский аспект медицинской проблемы).....	57
Коваль Г.Д., Пашковская Н.В., Оленович О.А., Каспрук Н.М., Илюшина А.А., Павлович Л.Б. Особенности системной и локальной продукции	

провоспалительных цитокинов у женщин с эндометриозом ассоциированным с бесплодием.....	67
Пашковская Н.В. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании диабетической энцефалопатии .....	74
Пономаренко Е.Н., Савватеева В.Г., Васильева Е.И. Зависимость эффективности реабилитации детей с детским церебральным параличом с учетом сроков ее проведения .....	83
Попова А.А., Жеманой М.Ф. Уровень тревоги и копинг-поведение студенток медицинского вуза, обучающихся по разным образовательным программам.....	91
Тезиков Д.А., Шишкова Ю.С., Филимонова О.И. Изменение количественно-видового состава микробной флоры на съемных зубных протезах при воздействии разных режимов УФ-излучения.....	99
Шибанова Н.В., Иванова Е.Н., Русакова Н.В. Анализ реабилитации детей-сирот раннего возраста в специализированном доме ребенка «Малыш» .....	103
Кузнецова Т.Г., Овчинникова Т.С. Оценка функционального состояния детей дошкольного возраста при когнитивных нагрузках.....	113
<b>Раздел 3. Клиническая иммунология, аллергология.....</b>	<b>121</b>
Блинчикова М.С. Аспекты взаимосвязи концентрации тимусного стромального лимфопоэтина в периферической крови и клинического течения бронхиальной астмы у курящих и некурящих пациентов.....	122
Жестков А.В., Бибарсова Г.И., Устинов М.С., Кулагина В.В. Особенности иммунодиагностики и клинических проявлений аллергических заболеваний .....	125
Карвацкая Ю.П., Денисенко О.И. Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных вульгарными угрями, проживающих в йододефицитном регионе.....	131
Кмита В.В. Однонуклеотидный Vc11 полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора у больных бронхиальной астмой .....	139

# РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ПАШКОВСКАЯ Н.В.

УКРАИНА, БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY

PASHKOVSKAIA N.V.

UKRAINE, BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY (CHERNIVTSY)

**Аннотация:** Исследованы показатели эндотелиальной дисфункции у больных диабетической энцефалопатией на фоне применения в комплексном лечении нейропротекторного препарата цитиколина (цераксона). Установлено, что при диабетической энцефалопатии происходит усиление процессов десквамации сосудистого эндотелия с одновременным снижением эндотелийзависимой вазодилатации, увеличением содержания сывороточного уровня эндотелина-1 и снижением содержания стабильных метаболитов монооксида азота. Проявления эндотелиальной дисфункции были более выраженными при сахарном диабете типа 2.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, эндотелиальная дисфункция.

**Abstract.** The indices of endothelial dysfunction have been studied in patients with diabetic encephalopathy under administration of neuroprotective preparation

citicolin (ceraxon) into complex treatment. It has been established, that diabetic encephalopathy is accompanied with strengthening of endothelial desquamation and simultaneous lowering of endothelium-dependent vasodilatation, increase of serum levels of endothelin-1 and decrease levels of nitric oxide metabolites. Displays of endothelial dysfunction appeared to be more substantial in type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** diabetic encephalopathy, endothelial dysfunction.

Общеизвестно, что одной из ведущих причин цереброваскулярной патологии является сахарный диабет (СД), поскольку хроническая гипергликемия способствует возникновению комплекса метаболических и сосудистых изменений головного мозга, которые принято называть диабетической энцефалопатией (ДЭ) [9]. Под последней подразумевают стойкую церебральную патологию, которая возникает вследствие диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляется неврозоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной церебральной симптоматикой [6, 11].

Ведущая роль в развитии церебральных изменений при СД принадлежит гипергликемии, которая приводит к неферментативному гликозилированию белков и является триггером ряда патологических механизмов, ключевым среди которых является нарушение сосудистого эндотелия [1, 8]. Многочисленные исследования показали, что эндотелиальная дисфункция при СД сопровождается повышением в плазме крови уровня фактора Виллебранда, ростом экспрессии, синтеза и концентрации в плазме эндотелина 1, 3, снижением высвобождения простациклина, увеличением содержания тромбомодулина на поверхности эндотелиоцитов, нарушением расщепления плазминогеном гликозилированного фибрина, ростом конечных продуктов неферментативного гликозилирования, избыточным образованием супероксид-аниона, нарушением проницаемости и реактивности сосудов и т.д. [6]. В механизмах повреждения сосудистого эндотелия при СД значительная роль отводится дислипидемии. Усиленное деацилирование фосфолипидов сопровождается образованием значительного количества полиеновых жирных кислот, которые активно вовлекаются в реакции свободнорадикального окисления [2, 5, 7].

Цель нашей работы заключалась в определении роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании диабетической энцефалопатии.

В ходе работы обследовано 73 пациента с диабетической энцефалопатией в возрасте  $53,1 \pm 11,58$  года и 20 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. ДЭ была установлена у 31 больного с СД типа 1 (1 группа) и у 42 пациентов с СД типа 2 (2 группа). Диагноз энцефалопатии устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных, объективного эндокринологического, неврологического и психического статуса, данных доплерографии магистральных артерий головы, компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографии, общепринятых лабораторных методик.

Функциональное состояние эндотелия анализировали по показателю эндотелий-зависимой вазодилатации, содержанию в крови стабильных метаболитов оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1) и количеству циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали по данным теста Целермаера - Соренсена с применением дуплексной ультразвуковой доплерографии (система "EnVisor HD" (Philips) плечевой артерии в покое и при реактивной гиперемии [8]. Количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов определялась по методу J. Hladovec в модификации Н.Н. Петрищева и соавторов [4, 11]. Содержание в крови стабильных метаболитов NO (нитритов, нитратов) исследовали методом L.C.Green и соавт. [3], ЭТ-1 - иммуноферментным методом с использованием реактивов «Bender MedSystems» (Австрия).

С целью гистопатологической оценки степени повреждения сосудистого эндотелия исследовали секционный материал (ткань различных отделов головного мозга) 22 больных диабетической энцефалопатией, который получали в течение 10-12 ч после смерти (опытная группа). Для сравнения использовали образцы мозговой ткани 20 погибших от несчастных случаев, практически здоровых при жизни (контрольная группа). Кусочки ткани фиксировали в 5% водном растворе сульфосалициловой кислоты в

течение 24 часов. Проводили проводку в восходящей батарее этанола и парафиновую заливку при 56°C (для сохранения параметров ядра). Изготовленные парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Гарриса, который дает возможность получения контрастной расцветки ядерного хроматина. Цифровые копии оптического изображения изготавливали с использованием объектива микроскопа 60x - при водной иммерсии (оптимальное компромиссное увеличение для достаточной детализации ядерного хроматина с возможностью определить тип сосуда).

В ядрах недесквамованных эндотелиоцитов измеряли среднюю арифметическую оптической плотности окраски (в относительных единицах оптической плотности в диапазоне «0-1») и показатель среднеквадратического отклонения оптической плотности окраски (в относительных единицах оптической плотности) с использованием компьютерной программы GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.2.13. Расчет коэффициента вариации оптической плотности окраски (выраженного в процентах) осуществляли путем деления величины среднеквадратического отклонения оптической плотности окраски на среднюю арифметическую оптической плотности окраски с умножением на 100.

Полученные результаты обработаны с помощью статистической программы Biostat. Достоверность разницы средней арифметической и ее погрешности между группами исследования определяли с помощью двустороннего непарного t-критерия Стьюдента. Разницу считали достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили путем определения линейного параметрического коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

Проведенное исследование показало, что у больных ДЭ имеет место нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия с разной степенью проявления зависимости от типа основного заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия у больных диабетической энцефалопатией

Показники	Группы		
	Контроль n M±m	Диабетическая энцефалопатия	
		СД типа 1 n M±m	СД типа 2 n M±m
ЭЗВД, %	n=14 10,86±0,406	n=17 6,23±0,142 P <sub>1</sub> <0,001	n=26 4,93±0,098 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001
ЭТ-1 (пмоль/л)	n=20 6,34±0,319	n=31 11,96±0,542 P <sub>1</sub> <0,001	n=42 14,10±0,446 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01
NO <sub>2</sub> (мкмоль/л)	n=20 16,80±0,906	n=31 8,65±0,394 P <sub>1</sub> <0,001	n=42 7,20±0,259 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01
Эндотелиоциты, 10 <sup>4</sup> /л	n=20 3,2±0,138	n=31 14,61±0,664 P <sub>1</sub> <0,001	n=42 17,24±0,546 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01

Примечания:

P<sub>1</sub> - достоверность изменений относительно контроля;

P<sub>2</sub> - достоверность изменений относительно группы больных диабетической энцефалопатией на фоне сахарного диабета типа 1.

Так, показатель ЭЗВД снижался у пациентов с энцефалопатией, которая протекала на фоне СД типа 1 на 42% и СД типа 2 - на 55% с высокой степенью достоверности (p<0,001) со статистически значимыми различиями при межгрупповом сравнении (P<0,001), что указывает на большую степень эндотелиальной дисфункции у пациентов последней группы.

У больных обеих групп отмечалось достоверное повышение содержания эндотелиального сосудосуживающего пептида ЭТ-1, причем достоверно (P

<0,001) более заметно в группе обследованных с СД типа 2 (в 2,2 раза против роста в 1,9 раза при СД типа 1).

Большая степень повреждения сосудистого эндотелия при СД типа 2 также подтверждалась достоверно ( $P < 0,01$ ) более существенным уменьшением содержания в крови стабильных метаболитов оксида азота (на 57%) по сравнению с пациентами с СД типа 1 (на 49%).

Наиболее заметно изменялся показатель количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови, который статистически значимо возрастал в 4,6 раза при СД 1 типа и в 5,3 раза при СД типа 2 с достоверной разницей при межгрупповом сравнении ( $P < 0,01$ ), что указывает на усиление процессов десквамации эндотелиальных клеток с большей степенью проявления у больных с инсулиннезависимым СД.

В группе пациентов с СД типа 1 наблюдались сильные корреляционные связи между маркерами эндотелиальной дисфункции, в частности показателем эндотелиоцитемии, с концентрацией гликозилированного гемоглобина HbA1c ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как при СД типа 2 наиболее тесная связь установлена с показателями липидного обмена, прежде всего с коэффициентом атерогенности ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ), который рассчитывали по соотношению содержания холестерина и липопротеинов высокой плотности, что может свидетельствовать о приоритетной роли дислипидемии в формировании цереброваскулярных изменений при СД типа 2.

С целью выяснения вопроса, относятся ли вышеупомянутые изменения именно к поражению церебральных сосудов, мы провели гистопатологические исследования, для чего изучали гистопрепараты сосудов различных отделов головного мозга умерших, которые при жизни болели сахарным диабетом. В ходе исследования в артериях мелкого калибра, артериолах и капиллярах полушарий головного мозга, ствола и мозжечка выявлялись признаки сосудистой деформации, периваскулярного отека и выраженной десквамации сосудистого эндотелия, которая, очевидно, происходила настолько интенсивно, что

сосудистый эндотелий в некоторых гистопрепаратах был полностью денудированный.

Для оценки степени эндотелиальной дисфункции нами было предложено определение коэффициента оптической плотности окраски ядерного хроматина эндотелиальных клеток, который отражает степень гомогенности (гетерогенности) и дает количественную оценку баланса между эу- и гетерохроматином. Проведенное исследование установило достоверный рост этого показателя во всех исследуемых сосудах по сравнению с контролем, что указывает на увеличение гетерогенности ядра, уменьшение в нем эухроматина и свидетельствует о снижении активности привлечения ДНК ядра к синтетическим процессам (табл. 2).

Такие изменения создают морфологический субстрат для развития эндотелиальной дисфункции и являются косвенным свидетельством апоптических процессов в клетках, поскольку могут быть отражением процесса конденсации и маргинации ядерного хроматина.

## **Выводы**

1. При диабетической энцефалопатии происходит усиление процессов десквамации сосудистого эндотелия с одновременным снижением эндотелий-зависимой вазодилатации, ростом содержания сывороточного эндотелина-1 и уменьшением содержания стабильных метаболитов оксида азота. Проявления эндотелиальной дисфункции имеют большую степень проявления при сахарном диабете типа 2.
2. Диабетическая энцефалопатия сопровождается ростом коэффициентов вариации оптической плотности окраски ядерного хроматина эндотелиоцитов сосудов головного мозга, что указывает на снижение активности ядра этих клеток по привлечению ДНК к синтетическим процессам и создает морфологический субстрат для развития эндотелиальной дисфункции.

Таблица 2

Коэффициенты вариации оптической плотности окраски ядерного хроматина эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла головного мозга с диабетической энцефалопатией (%)

Тип сосудов	Контрольная группа, (n=20)	Опытная группа, (n=22)	P относительно контроля
<b>Артерии мелкого калибра</b>			
Полушария головного мозга			
Лобная доля	8,3±0,47	11,2±0,64	P<0,001
Затылочная доля	*	*	*
Височная доля	*	*	*
Теменная доля	*	*	*
Мозжечок	*	*	*
Ствол	*	*	*
<b>Артериолы</b>			
Полушария головного мозга			
Лобная доля	13,2±0,54	20,7±0,89	P<0,001
Затылочная доля	9,3±0,56	12,3±0,90	P<0,01
Височная доля	10,1±0,62	15,8±0,81	P<0,001
Теменная доля	14,0±0,55	22,0±1,03	P<0,001
Мозжечок	10,2±0,67	13,1±0,66	P<0,01
Ствол	14,2±0,32	18,9±0,59	P<0,001
<b>Венулы</b>			
Полушария головного мозга			
Лобная доля	9,2±0,64	14,0±0,85	P<0,001
Затылочная доля	6,4±0,39	10,8±0,74	P<0,001
Височная доля	6,4±0,40	9,2±0,62	P<0,001
Теменная доля	6,2±0,47	9,4±0,66	P<0,001
Мозжечок	6,5±0,48	10,3±0,70	P<0,001
Ствол	8,2±0,47	14,9±0,52	P<0,001
<b>Капилляры</b>			
Полушария головного мозга			
Лобная доля	12,4±0,55	18,2±0,90	P<0,001
Затылочная доля	8,1±0,51	10,3±0,61	P<0,05
Височная доля	7,9±0,54	10,1±0,59	P<0,01
Теменная доля	11,8±0,64	15,3±0,73	P<0,001
Мозжечок	9,2±0,58	11,5±0,70	P<0,05
Ствол	15,1±0,24	19,2±0,52	P<0,001

Примечания:

n - количество наблюдений; P - вероятность изменений между группами наблюдения;

\* - недостаточно данных для статистики.

Таким образом, диабетическая энцефалопатия сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов головного мозга, играет важную роль в формировании церебральных нарушений при СД и требует разработки эффективных методов коррекции.

#### Список литературы:

1. Ceriello A., Kumar S., Piconi L. et al. Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30, № 3. - P. 649 - 654.
2. Gharavi N.M., Baker N.A., Mouillesseaux K.P. et al. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Regulation of SREBP Activation by Oxidized Phospholipids // *Circ. Res.* – 2006. - Vol. 98(6) - P. 768 - 776.
3. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids/ L.C. Green, D.A. Wagner, G. Glogowski [et al.] // *Analyt. Biochem.*- 1982.- Vol. 126.- P.131-138.
4. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* - 1978. -Vol. 27, № 2. - P. 140-144.
5. Liu R., Hojjati M.R., Devlin C.M. et al. Macrophage Phospholipid Transfer Protein Deficiency and ApoE Secretion: Impact on Mouse Plasma Cholesterol Levels and Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. - Vol.27, №1. – P. 190 - 196.
6. Pashkovska N.V. Differential peculiarities of brain neuroimaging in patients with diabetic encephalopathy in dependence on the type of basic disease / N.V. Pashkovska, O.A. Olenovich, V.M Pashkovsky [et al.] // *Pharmacologyonline.* – 2008. – Vol.2. – P. 41 47.
7. Pashkovska N.V., Olenovich O.A. Role of immune response cytokine regulation disorders in the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 // *Pharmacologyonline.* – 2011. – Vol.2. – P. 1224-1229.
8. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility // *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 74. – P. 247-253.
9. Мищенко Т.С, Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // *Міжн.неврол.журн.* – 2005. - №4. – С.29-34.
10. Паньків В.І. Ефективність Тіоцетаму в лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною енцефалопатією // *Міжн. ендокрин. журн.* - № 2 (4). – С.29-34.
11. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови// *Клин. лаб. диагностика.* - 2001. - №1. - С.50–52.