

современного здравоохранения в рамках Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации (Распоряжение Правительства РФ от 24 декабря 2012 г. № 2511).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета // Актовая речь на заседании ученого совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Москва, октябрь 2005 г. 36 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://diffpsychology.narod.ru/dderfices\1Baevski.doc>.
2. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Введение в донозологическую диагностику. – М.: «Слово», 2008. – 220 с.
3. Бобровницкий И. П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и коррекции функциональных резервов в сфере восстановительной медицины // Курортные ведомости. – 2007. – № 3. – С. 8–10.
4. Бресткин М. П. Функции организма в условиях изменений газовой среды. – Л., 1968.
5. Дудник Е. Н., Глазачев О. С. Формализованный критерий респираторно-кардиальной синхронизации в оценке оперативных перестроек вегетативного гомеостаза // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. № 4. – С. 49–56.

6. Ковалев Д. В., Курзанов А. Н., Скибицкий В. В., Пономарева А. И. Прогнозирование трансформации высокого нормального артериального давления в артериальную гипертонию по результатам субмаксимального нагрузочного тестирования // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. Ч. 4. – С. 766–773.

7. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 244 с.

8. Словарь физиологических терминов (отв. ред. О. Г. Гащенко). – М.: Наука, 1987. – 446 с.

9. Соколов А. В. Интегральная оценка резервов индивидуального здоровья: Методические рекомендации. – М., 2003. – 52 с.

10. Соколов А. В., Калинин П. Е., Стома А. В. Теория и практика диагностики функциональных резервов организма. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

11. Курзанов А. Н. Функциональные резервы организма в ракурсе клинической физиологии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. URL: www.science-education.ru/127-20456 (дата обращения 24. 08. 2015).

12. Петленко В. П. Основы валеологии. Кн. 2. – 1998. – 360 с.

Поступила 20.10.2015

**О. В. МАРТЫНОВА, Л. А. ЖИЛИНKOVA, В. В. ГУРЕЕВ, М. А. МАРТЫНОВ,
Е. А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА, Д. А. КОСТИНА, О. В. АНЦИФЕРОВ, И. Ю. ШКИЛЕВА**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»,
Россия, 308014, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. 89087884745. E-mail: m.olga91@mail.ru*

Исследована зависимость психоневрологического дефицита у крыс от степени тяжести повреждения головного мозга на четырехсосудистой модели тотальной ишемии головного мозга. Результаты исследования доказывают тенденцию ухудшения психоневрологического статуса животных при увеличении тяжести ишемического повреждения головного мозга, что позволяет по степени нарушения поведенческих реакций судить о тяжести ишемического поражения головного мозга и его коррекции.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, неврологический дефицит, крысы.

**O. V. MARTYNOVA, L. A. ZHILINKOVA, V. V. GUREEV, M. A. MARTYNOV, E. A. BESKHMELNITSYNA,
D. A. KOSTINA, O. V. ANCIFEROV, I. Y. SHKILEVA, E. V. SHELYAKINA**

RESEARCH OF BEHAVIOURAL REACTIONS WHEN MODELLING THE TOTAL ISCHEMIA OF THE BRAIN

*Department of pharmacology Belgorod state national research university,
Russia, 308014, Belgorod, street Victory, 85; tel. 89087884745. E-mail: m.olga91@mail.ru*

Dependence of psychoneurological deficiency at rats from severity of injury of a brain, on four-vascular model of a total ischemia of a brain is investigated. Results of research prove a tendency of deterioration of the psychoneurological status of animals at increase in weight of ischemic injury of a brain that allows to judge on extent of violation of behavioural reactions weight of ischemic damage of a brain and its correction.

Key words: brain ischemia, neurologic deficiency, rats.

Введение

В последние десять лет структура сосудистых заболеваний мозга меняется за счет нарастания ишемических форм. По распространенности тотальная ишемия головного мозга занимает одно из ведущих мест среди цереброваскулярных заболеваний. Вследствие ишемии такого рода возникают нарушения когнитивных функций, которые приводят к социальной дезадаптации больных.

Тотальная ишемия – это полное прекращение трех функций локального кровоснабжения: доставки кислорода в ткань, доставки пластических веществ и удаление продуктов метаболизма. Она (ишемия головного мозга) может быть обусловлена как полным прекращением, так и частичным снижением кровотока. При этом процессы с участием кислорода прекращаются, и в клетках наступает истощение богатых энергией фосфатов, ведущее к нарушению транспорта ионов. Снижается выработка энергии, продукция АТФ становится недостаточной, чтобы поддерживать энергетические потребности нейрона, и вслед за этим наступает нарушение клеточного гомеостаза.

Согласно статистике, тотальная ишемия мозга встречается в 40–45% от всех случаев цереброваскулярных заболеваний, а актуальность профилактики и своевременное лечение этой патологии определяются в первую очередь её социальной значимостью, связанной с развитием неврологических и психических расстройств, которые являются основными причинами стойкой утраты трудоспособности пациентов.

Патогенез данного заболевания связан с развитием ишемии вещества головного мозга, нарушением питания и энергообеспечения нейронов, вызванных нарушениями церебрального кровотока, а также повреждениями, возникающими при реперфузии, что приводит к развитию диффузных, очаговых изменений в тканях головного мозга. Основной причиной развития и прогрессирования церебральной ишемии считается атеросклеротическое поражение сосудистой стенки на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета и др. Также важную роль играют нарушения микроциркуляции головного мозга, связанные с повышенной вязкостью крови и активацией тромбоцитов, приводящие к образованию тромбов.

Естественными эндогенными механизмами цитопротекции при ишемическом повреждении является ряд биологических процессов, объединенных в термин «феномен ишемического preconditionирования». Ишемическое preconditionирование представляет собой повышение устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, которое возникает после

кратковременного транзиторного ишемического эпизода [3, 4].

В последние годы при создании новых лекарственных средств биологическим процессам, протекающим при ишемическом preconditionировании, уделяют большое внимание. С одной стороны, уже существуют препараты, вызывающие активацию биологических процессов, протекающих при ишемическом preconditionировании, с другой – их триггерами является ряд гуморальных факторов, выделившихся в ответ на ишемию, а значит, есть перспектива разработать их фармакологические аналоги [4]. Поэтому поиск лекарственных препаратов для коррекции ишемических повреждений головного мозга, в механизмы действия которых заложены биологические процессы, протекающие при ишемическом preconditionировании, остается актуальным направлением.

Неврологический дефицит является следствием ишемии головного мозга. Неврологический дефицит – изменение стандартного неврологического статуса (парез, парез, нарушение чувствительности, головокружение и т. п.). Нарастание неврологических симптомов приводит к появлению конкретного или доминирующего синдрома [1].

Для оценки неврологического дефицита у крыс используют ряд тестов. Наиболее информативные – «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Водный лабиринт Морриса», «Открытое поле», «Суок-тест», плавательный тест «отчаяния», изучение поведения с помощью инфракрасного монитора активности. В нашем исследовании мы использовали тесты «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Инфракрасный монитор активности».

«Приподнятый крестообразный лабиринт» – поведенческий тест для изучения активности, эмоционального состояния и уровня тревожности лабораторных животных. Поведение животных регистрируется в течение 3 минут. Далее оцениваются следующие параметры: суммарное время нахождения в открытых и закрытых рукавах, количество стоек, свисаний, уринаций и дефекаций.

«Инфракрасный монитор активности» включает в себя двухмерную квадратную раму и систему инфракрасных лучей для детектирования движений животного. IR Actimeter позволяет выполнять тестирование произвольной двигательной активности, числа и продолжительности эпизодов вставания на задние лапы, стереотипных движений, а также исследовательского поведения в модели «перфорированного поля» в условиях дневного и ночного освещения. Программное обеспечение ActiTrack позволяет сделать анализ траектории движения животного (расстояния, скорости, времени, проведенного в определенных зонах). Ис-

пользуется для оценки ориентировочно-исследовательского поведения.

Цель исследования – изучить поведенческие реакции крыс при моделировании тотальной ишемии головного мозга.

Задача исследования – подобрать адекватные поведенческие тесты и методы при оценке неврологических отклонений на модели тотальной ишемии головного мозга крыс.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 40 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 230–250 граммов. Животные содержались в стандартных условиях вивария НИУ «БелГУ» со свободным доступом к еде и воде. Содержание животных и постановка эксперимента проводились в соответствии с требованием приказов МЗ СССР от 11.10.1983 г. № 1179 и от 19.06.2003 г. № 267 РФ, а также международными правилами «Guide for the Care and of Laboratory Animals».

Все крысы были рандомизированы по степени устойчивости к гипоксии.

Крыс разделили на 4 группы (n=10). Крысы первой группы были ложнооперированными. Крысам второй группы была смоделирована четырехсосудистая тотальная ишемия головного мозга продолжительностью 3 минуты, третьей группе – 4-минутная тотальная ишемия, четвертой – 4,5 минуты. Нами была использована модифицированная методика Mitsuo Yamaguchi и соавторов [6]. Основное преимущество данной модели – меньшая травматичность. Крыс наркотизировали (золетил 100, 60 мг/мл, и хлоралгидрат, 150 мг/мл) и производили выделение сонных артерий. Трахейную трубку, щитовидную железу отодвигали в сторону, чтобы открыть доступ к позвоночнику. Окклюзию позвоночных артерий осуществляли на уровне C2-C3, после чего производили

оценку адекватности полноты выполнения методики [2]. В момент пережатия двух сонных артерий наблюдалось резкое сокращение амплитуды ЭЭГ. Время пережатия 3 минуты, 4 минуты, 4,5 минуты, после чего клипы снимались и наблюдалась реперфузия.

Оценка неврологического статуса животного проводилась в 3 этапа: оценка динамики неврологических нарушений по шкале McGrow на 1, 3, 7 и 14-е сутки [1,5]; первые сутки – «Приподнятый крестообразный лабиринт»; вторые сутки – «Инфракрасный монитор активности» [3].

На начальном этапе эксперимента все животные прошли поведенческие тесты «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Инфракрасный монитор активности».

Оценку влияния патологии на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных в тестах «Инфракрасный монитор активности», «Приподнятый крестообразный лабиринт» проводили в зависимости от времени, а также первый раз производили оценку неврологического дефицита животных.

«Инфракрасный монитор активности». Крысу помещали на середину поля инфракрасного монитора активности с инфракрасными лучами на 5 минут. После получали треки (схема передвижения и активности крысы) и статистику поведения животного.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Крыса помещалась на стартовую площадку лабиринта, после чего локализовалась в «темном» или «светлом» рукаве. Регистрируемые параметры: суммарное время, проведенное в темных и светлых областях лабиринта, количество стоек, свисаний, дефекаций и уринаций.

Неврологический дефицит у животных с патологией определяли по шкале Stroke-index McGrow [5], представленной в таблице 1. Тяжесть состоя-

Таблица 1

Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw [5]

Симптомы	Баллы
Вялость	0.5
Тремор	1
Односторонний полуптоз	1
Двусторонний полуптоз	1.5
Слабость конечностей	1.5
Односторонний птоз	1.5
Двусторонний птоз	1.5
Маневренные движения	2.0
Парез 1–4 конечностей	2-5
Паралич 1–4 конечностей	3-6
Кома	7.0
Летальный исход	10.0

ния оценивалась по сумме соответствующих баллов. Отмечалось количество крыс:

с легкой симптоматикой (до 2,5 балла по шкале Stroke-index) – вялость движений, слабость конечностей, односторонний полуптоз, тремор, манежные движения;

с тяжелыми проявлениями неврологических нарушений (от 3 до 10 баллов) – парезы и параличи конечностей, а также боковое положение.

Параметрические данные обрабатывали методами вариационной статистики: вариационные ряды проверяли на нормальность распределения, при его соблюдении количественные величины характеризовали средней арифметической (M) и ошибкой средней (m), статистическую значимость количественных величин оценивали по критерию Стьюдента (t); статистическую значимость различий данных непараметрического характера после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна-Уитни. Все расчеты выполнены с помощью пакета статистических программ «MicrosoftExcel 7.0».

Результаты исследования и их обсуждение

За контроль принимали данные, полученные на ложнооперированных животных, которые статистически не отличались от интактных животных (рис. 1, табл. 2).

У крыс после ишемии головного мозга продолжительностью 3 минуты наблюдалась минимальная неврологическая симптоматика, которая статистически не отличалась от группы ложнооперированных животных ($p > 0,05$). На 3, 7 и 14-е сутки неврологическая симптоматика отсутствовала (табл. 2).

Неврологический дефицит у крыс с ишемическим периодом продолжительностью 4 минуты был с более тяжелой симптоматикой по сравнению с животными с трехминутным ишемическим эпизодом ($p < 0,05$): у 20% крыс наблюдались паралич задней левой лапы и полуптоз правого глаза. Общий процент крыс с полуптозом равен 30%.

Также наблюдались вялость движений, слабость конечностей, тремор, которые к 3-му дню после моделирования патологии исчезали. На 3, 7, 14-е сутки сохраняются паралич задней левой конечности и полуптоз правого глаза.

На первые сутки оценки наиболее выраженный неврологический дефицит наблюдался у крыс с продолжительностью ишемического эпизода 4,5 минуты. Он был с более тяжелой симптоматикой ($p < 0,05$): тремор, манежные движения, паралич конечности, полуптоз, у некоторых птоз обоих глаз, коматозное состояние. На 3-и сутки у крыс в 60% случаев наблюдался летальный исход. На 7-е сутки смертность составляла 100%, что характеризуется как очень тяжелый неврологический дефицит.

При моделировании трехминутной ишемии головного мозга нарушения поведенческих реакций проявляются в уменьшении количества стоек, актов мочеиспускания и дефекаций. Имеется тенденция к снижению количества свешиваний в тесте приподнятого крестообразного лабиринта ($p < 0,05$) (табл. 3). Двигательная активность животных с четырехминутной ишемией головного мозга была еще ниже ($p < 0,05$). У животных с 4,5-минутной ишемией исследование не представляется возможным (коматозное состояние). При оценке двигательной активности животных в тесте актиметрии с инфракрасным мониторингом активности IR Actimeter установлено, что активность ложнооперированных крыс по сравнению с интактными снижается, но незначительно ($p > 0,05$).

С увеличением времени ишемии головного мозга в эксперименте активность крыс падает: уменьшаются общая активность, количество стереотипных движений, максимальная скорость, общая дистанция. Время отдыха с увеличением времени ишемии головного мозга возрастает ($p < 0,05$).

Более наглядно нарушения поведенческой активности представляются при изображении на-

Таблица 2

Динамика тяжести неврологических нарушений в исследуемых группах (по среднему значению балла в группе)

Период	Группы				
	Интактные	Ложнооперированные	3-минутная ишемия головного мозга	4-минутная ишемия головного мозга	4,5-минутная ишемия головного мозга
1-е сутки	0	0	0,15	1,85*	6,05*
3-и сутки	0	0	0	1*	8,4*
7-е сутки	0	0	0	1*	10*
14-е сутки	0	0	0	0	10*

Примечание: * при ($p < 0,05$) по отношению к ложнооперированным животным.

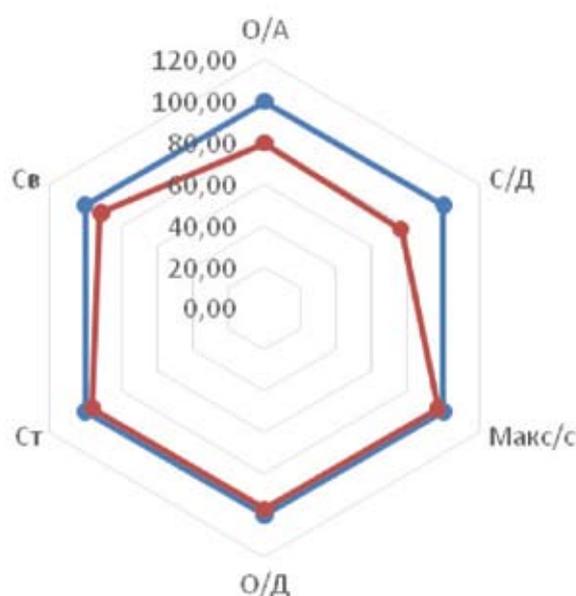


Рис. 1. Отличие поведенческих показателей у интактных и ложнооперированных крыс

Примечание: О/А – общая активность (у. е.), С/Д – стереотипы движения (у. е.), Макс/с – максимальная скорость (у. е.), О/Д – общая дистанция (у. е.), Ст – стойки (у. е.), Св – свешивания (у. е.).

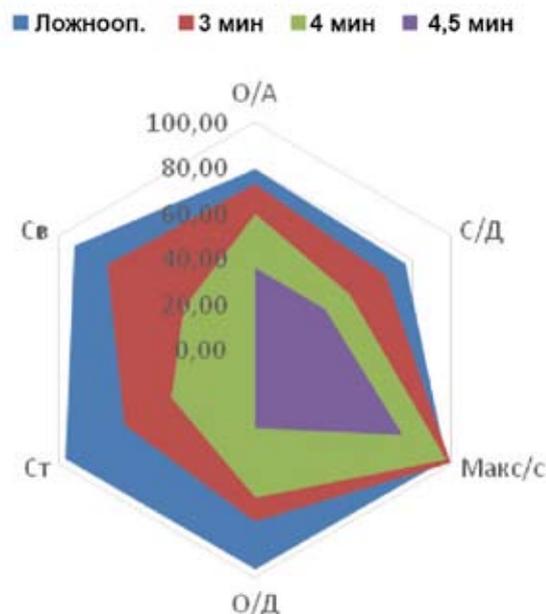


Рис. 2. Отличия поведенческих тестов крыс с ишемией головного мозга различного временного диапазона

Примечание: О/А – общая активность (у. е.), С/Д – стереотипы движения (у. е.), Макс/с – максимальная скорость (у. е.), О/Д – общая дистанция (у. е.), Ст – стойки (у. е.), Св – свешивания (у. е.).

Таблица 3

Оценка поведенческой активности всех животных в эксперименте

Критерии	Группы				
	Интактные	Ложнооперированные	3-минутная ишемия головного мозга	4-минутная ишемия головного мозга	4,5-минутная ишемия головного мозга
Общая активность	10067±51	849±50	619±40	505±34	304±24
Стереотипы движения	79,40±5,88	60,40±2,74	40,10±2,37	29,0±2,05	21,40±1,33
Максимальная скорость	25,50±2,03	24,68±2,10	24,59±1,47	23,88±1,98	18,43±1,39
Общая дистанция	1728±81	1257±51	952±66	818±44	432±38
Стойки	10,50±0,86	10,10±0,80	6,70±0,54	4,30±0,42	0±0,68
Свешивания	4,80±0,66	4,40±0,70	3,30±0,36	1,60±0,26	0

Примечание: * при ($p < 0,05$) по отношению к ложнооперированным животным.

иболее показательных критериев на гистограмме. В данном случае площадь фигур на гистограмме соответствует поведенческой активности животных с различным временем ишемии головного мозга (рис. 2).

Таким образом, в экспериментах четко наблюдается тенденция ухудшения психоневрологического статуса животных при увеличении тяжести ишемического повреждения головного мозга, что позволяет по степени нарушения поведенческих

реакций судить о тяжести ишемического поражения головного мозга и его коррекции. Поэтому нарушение психоневрологического статуса может служить критерием в выборе степени тяжести ишемического повреждения в эксперименте.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белгородского департамента внутренней и кадровой политики по Договору от 25 ноября 2014 года № 36-ГВН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганнушкина И. В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 9. – С. 22–27.
2. Мясичева О. В., Покровский М. В., Гуреев В. В., Анциферов О. В., Мартынов М. А. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Медицина. Фармация. – 2012. – № 11 (182). Выпуск 26/1. – С. 123–127.
3. Шмонин А. А., Панов И. Ю., Симаненкова А. В., Провсирнина М. С., Чеканов С. С., Мельникова Е. В., Власов Т. Д. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – № 3 (том 4). – С. 29–35.
4. Galagudza M. M., Blokhin I. O., Shmonin A. A., Mischevko K. A. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets // Cardiovasc hematomol disord drug targets. – 2008. – № 8 (1). – P. 47–65.
5. McGraw C. P., Pashayan A. G., Wendel O. T. Cerebral infarction in the mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // Stroke. – 1976. – № 7 (5). – P. 485–488.
6. Mitsuo Y., Calvert J. W., Kusaka G., Zhang J. H. One-stage anterior approach for four-vessel occlusion in rat // Stroke. – 2005. – № 36. – P. 2212–2214.

Поступила 17.09.2015

Н. В. МИНГАЛЁВА, Ю. Г. АБРАМАШВИЛИ, Н. С. МЕТЕЛЁВА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,*

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7-918-411-22-33. E-mail: mingalevaN008@yandex.ru

Представлены результаты ретроспективного сравнительного анализа наблюдения 500 пациенток репродуктивного возраста с хроническим цервицитом шейки матки на эктопированном цилиндрическом и метапластическом эпителии экзоцервикса (ассоциированного и неассоциированного с вирусом папилломы человека высокоонкогенного риска) и 100 женщин с хроническим цервицитом на многослойном плоском эпителии. Показано, что хронический цервицит с наличием эктопированного цилиндрического эпителия на экзоцервиксе и зоны трансформации I типа является принципиально иной нозологической формой в отличие от хронического цервицита на многослойном плоском эпителии.

Ключевые слова: хронический цервицит, вирус папилломы человека.

N. V. MINGALYOVA, J. G. ABRAMASHVILI, N. S. METELEVA

**A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF CHRONIC CERVICITIS CERVIX
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

*Department of obstetrics, gynecology and perinatology
FPK and the faculty of the Kuban state medical university,*

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. +7-918-411-22-33. E-mail: mingalevaN008@yandex.ru

The results of a retrospective comparative analysis of observations of 500 patients of reproductive age with chronic cervicitis cervical ectopic cylindrical epithelium and metaplastic ekzotserviksa (associated and non-associated with human papilloma virus risk high risk) and 100 women with chronic cervicitis in the stratified squamous epithelium. It has been shown that chronic cervicitis with the presence of an ectopic columnar epithelium in the transformation zone ekzotservikske and type I is a fundamentally different form of nosology, unlike chronic cervicitis in the stratified squamous epithelium.

Key words: chronic cervicitis, human papilloma virus.

В настоящее время в литературе имеется тенденция [1, 2] объединять в клиническом диагнозе (который используется и для статистической обработки данных) все хронические цервициты

шейки матки, независимо от наличия или отсутствия эктопированного цилиндрического эпителия и зоны трансформации на экзоцервиксе, в одну нозологическую форму «хронический церви-