

8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей [Текст] / Ш. Шерлок., Дж. Дули. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 860с.

AGE FEATURES OF CHANGE OF THE MAINTENANCE OF NUCLEINIC ACIDS IN A LIVER OF ANIMALS AT HEMORRHAGE

Lukash V.A., Gavrilov I.V., Krotov V.K., Meshchaninov V.N.

Age features of change of the maintenance of fiber and nucleic in a liver of mature and old animals were studied at hemorrhage. A lot of nucleic acids was found out in old animals in norm and smaller at hemorrhage.

The Keywords: nucleic acids, a liver, hemorrhage, ageing.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ КАК ПРИЧИНА ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ

Львова О.А., Гусев В.В., Чегодаев Д.А.

ГОУ ВПО Уральская Государственная Медицинская Академия Минздрава России
кафедра неврологии детского возраста и неонатологии
Россия, г. Екатеринбург

Контактный e-mail: olvova@bk.ru

Среди всех этиологических факторов ишемического инсульта (ИИ) в детском и молодом возрастах ведущая роль принадлежит заболеваниям, приводящим к эмболическим осложнениям [21], что резко контрастирует со структурой причин инсультов во взрослой популяции, где на первый план выходят атеротромботические изменения в стенке сосудов.

В настоящее время появляется все больше публикаций, посвященных молекулярно-генетическим изменениям у пациентов с ИИ. В первую очередь они касаются полиморфизма генов системы гемостаза, которые фенотипически проявляются в виде повышенной склонности к тромбообразованию и, соответственно, к эмболиям и тромбозам. Данное состояние описывается как «тромбофильность» и расценивается в качестве псевдонормы. Полагают, что в именно первичные и вторичные гематогенные тромбофилии, обусловленные полиморфизмом генов, составляют до 50% среди всех возможных причин ишемических инсультов детского возраста [6, 8, 10, 13, 22]. В тоже время, генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилий, изучены не окончательно, а число таких пациентов существенно отличается в разных популяциях [10, 11]. Тем не менее, обнаружено значительное количество таких мутаций, а наиболее упоминаемыми при ИИ являются: F5: G1691A («мутация Лейден»), F2: G20210A, PAI-1: -675 5G/4G, ITGB3: T1565C, ITGA2: C807T, FGB: G-455A.

Замена последовательности нуклеотидов в гене фактора I (FGB: -455 G>A) приводит к повышению уровня фибриногена в плазме на 10-30%, а вероятность инфаркта миокарда, ишемического инсульта, венозных тромбозов увеличивается в 2,5 раза [12, 15, 23].

Доказано, что гетерозиготы по фактору II (F2: 20210G>A) встречаются у 6-9% новорожденных с ишемическими инсультами (в контрольной группе - не превышает 1%), а риск развития инсультов у детей с мутацией гена G2021A в 5 раз выше, чем без нее [20]. Периодические тромбозы встречаются достоверно чаще в течении более чем 7-летнего наблюдения (у 18% гетерозиготных по G20210A по сравнению с 5% без мутации гена). Хотя, другие, меньшие по масштабу исследуемых лиц исследования, нашли значительно меньшую частоту встречаемости мутации гена фибриногена и протромбина, сопоставимую со среднепопуляционной [8, 18, 25].

Мутация фактора Va (F5: 1691 G>A (Arg506Gln), Лейден мутация) повышает риск тромбозов в 3 - 6 раз. Среди европейских детей, перенесших ИИ, она обнаруживалась в 18% случаях, в популяции американских больных - 20,2%,

по данным российских исследований она составляет лишь 6,5% среди новорожденных [5, 25]. Несмотря на столь убеждающие данные, имеются исследования опровергающие связь мутаций Лейдена, тромбофилии и детских инсультов [17, 18].

Делеция/инсерция гуанина в - 675 положении от стартовой точки промотора гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (PAI-1: -675 5G>4G) является его наиболее частой мутацией. Распространенность гомозиготного носительства мутации (PAI-1: -675 5G5G) составляет 5 - 8%, а риск тромбозов у таких людей возрастает в 1,7 раз. Причем, концентрация PAI-1 в плазме у гомозиготных носителей аллеля 4G на 25% выше, чем у гомозигот по 5G [9, 14, 24].

Замена тимина на цитозин в позиции 1565 гена фибриногенного рецептора тромбоцитов (ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro)), сопровождается повышением склонности тромбоцитов к адгезии и агрегации, увеличением риска тромбообразования [1], а также сопровождается снижением эффективности от применения дезагрегантов (Bray P.F., 2000). Полиморфизм гена коллагенового рецептора на поверхности тромбоцитов (ITGA2: 807 C>T (F224F)), видимо, приводит к увеличению его представленности на мембране тромбоцитов [7], что сопровождается гиперагрегацией и, следовательно, тромбообразованием. Распространенность описанных полиморфизмов в популяции варьирует в существенных пределах 8-40% (Bray P.F., 2000), а сведений по детскому возрасту и их роли в генезе ИИ практически нет.

В целом, следует заметить, что наличие мутаций в генах, контролирующих свертывание крови, не является абсолютно фатальным (за исключением некоторых вариантов гомозиготного носительства), однако заметно повышает риск развития тромботических эпизодов. Частота врожденных тромбофильных состояний, обусловленных полиморфизмов генов гемостаза, у детей и молодых пациентов с ИИ довольно высока: до 87% больных имеют от двух до двенадцати полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией [4, 5, 10, 19]. По данным института Неврологии РАМН носительство более двух неблагоприятных аллелей в генах факторов гемостаза усиливает суммарный риск развития того или иного тромботического эпизода в молодом возрасте [2, 6].

В тоже время, частота полиморфизмов генов системы гемостаза у здоровых людей и больных в каждом регионе уникальна и может значительно варьировать. Единичные российские публикации обобщают сведения о столь малочисленных группах, что не могут быть экстраполиро-

ваны на популяцию. Однако даже в них отмечены существенные различия по встречаемости генов тромбофилии у детей и молодых пациентов с инсультами, а также комбинации этих генов [3, 4, 6].

Совершенно неизвестны эти показатели для больных с ишемией мозговой ткани в детском, молодом и «традиционном» для инсультов возрасте в г. Екатеринбурге, Свердловской области и на Урале. Для нашего региона не выявлены отношения рисков полиморфизмов по отдельным генам системы гемокоагуляции, варианты ген-генных сочетаний, которые ассоциированы с наибольшим риском ишемии мозга на ранних этапах жизни и в сравнении с пожилыми больными. Очевидно, что как минимум для кардиоэмболического, тромботического и лакунарного вариантов они не будут идентичными. Несомненно, что значительные отличия могут быть зарегистрированы не только при сравнении по возрасту, но и для пациентов с поражением венозного и артериального русла, мужского и женского пола, с рецидивирующей симптоматикой ИИ и без нее, в сочетании с пороками сердца, аномалиями сосудистой стенки, дисплазиями соединительной ткани и без них. Кроме того, не следует забывать о возможности комбинации мутантных генов системы гемокоагуляции, липидного обмена, фолатного цикла, эндотоксикации, цитокинов и пр., которая в десятки, если не в сотни раз, повышает возможность патологического тромбообразования. Можно предположить, что обобщение и анализ полученных сведений мог бы привести нас к выделению интереснейших нетромбофильных эффектов тромбофилии, роль которых так весома, например, в патологии репродуктивной сферы и вынашивания беременности.

Формирование регистра пациентов с инсультами, дебутировавшими в молодом и детском возрасте, сбор тромбофильного анамнеза, создание базы данных вариантов полиморфизмов генов и их сочетаний у этих больных, аналитическая обработка полученных сведений – вот первоочередные задачи, которые стоят перед сотрудниками нашей кафедры. Результаты, полученные в ходе такого исследования послужат основанием для создания прогностических правил, послужат разработке мер первичной и вторичной профилактики острых cerebrovasкулярных катастроф в декретированных группах.

Таким образом, ИИ в детском и молодом возрастах – это мультидисциплинарная проблема, требующая комплексного подхода на всех этапах болезни: от профилактики до реабилитации. Механизмы фенотипической реализации описанных мутаций известны не до конца и не всегда легки в трактовке. Но, несмотря на такие трудности, выявление полиморфизмов генов системы гемокоагуляции – перспективное и наукоемкое направление, представляет несомненную ценность для практикующего клинициста.

Литература

1. Гусина А.А. Генетический полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов как фактор риска как фактор риска тромбообразования // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №3. – С. 17-24.
2. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов // Медицинская генетика. – 2005. – №4. – С. 190.
3. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте // Лечебное дело. – 2009. – № 2. – С. 12-20.
4. Зыков В.П., Комарова И.Б., Васильев С.А., Ушакова Л.В. и др. Значимость тромбофилии при ишемическом инсульте у детей. <http://www.childneuro.narod.ru/Baltrrombophyl.htm>.
5. Зыков В.П., Комарова И.Б., Ушакова Л.В., Степанищев И.Л. Протромботические полиморфизмы у больных

ишемическим инсультом. <http://www.childneuro.narod.ru/Zykovthelilek2009.htm>.

6. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей / Под редакцией Момота А.П. – Барнаул, 2009. – 58с
7. Aizenberg N., Berroeta C., Philip I., Grandchamp B. et al. Association of the -92C/G and 807C/T polymorphisms of the alpha2 subunit gene with human platelets alpha2beta1 receptor density // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – V. 25. – P. 1756-1760.
8. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M., Pieroni G. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism // *Am. J. Hematol.* – 2003. – V. 73. – P. 81-86.
9. Eriksson P., Kallin B., van 't Hooft F.M., Bavenholm P. et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – V. 92. – P. 1851-1855.
10. Kenet G., Lütthoff L.K., Albisetti M., Bernard T. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – P. 1838-1847.
11. Kirkham F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2003. – Dec;15(6) – P. 547-58.
12. Laffan M.A. Fibrinogen polymorphisms and disease // *Eur. Heart J.* – 2001. – V. 22. – P. 2224-2226.
13. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome // *Neurology.* 2000; Vol. 54: 371-378.
14. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – V. 3. – P. 35-45.
15. Liu Y., Pan J., Wang S., Li X. et al. beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients // *Chin. Med. J.* – 2002. – V. 115. – P. 214-216.
16. Lucotte G. and Mercie G. Population Genetics of Factor V Leiden in Europe // European Laboratory of Screening. http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi.
17. Mercuri E., Cowan F., Gupte G., Manning R. et al. Prothrombotic Disorders and Abnormal Neurodevelopmental Outcome in Infants With Neonatal Cerebral Infarction // *Pediatr. Res.* – 2001. – Vol. 107, No. 6. – P. 1400-1404.
18. Miller Steven P., Yvonne W. Wu, Janet Lee, Edward J. et al. Candidate Gene Polymorphisms Do Not Differ Between Newborns With Stroke and Normal Controls // *Stroke.* – 2006. – 37. – P. 2678.
19. Nowak-Göttl U., Kosch A., Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children // Department of Paediatric Haematology/Oncology, University of Münster, Germany. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487037>.
20. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R. et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood // *Blood.* – 1999 Dec 1; 94(11). – P. 3678-82.
21. Pavlakis S.G., Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children // *Stroke.* – 2009. – V. 40. – P. 79-81.
22. Rotta N.T., Ranzan J. et al. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2006. – 60. – P. 959-963.
23. Van 't Hooft F.M., von Bahr S.J., Silveira A., Iliadou A. et al. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – V.19. – P. 3063-3070.

24. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis // J. Thromb. Haemost. – 2005. - V. 3. - P. 1879-1883.

25. Zenz W., Bodó Z., Plotho J., Streif W. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke.// Department of Pediatrics, University of Graz. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843168>.

THE HEMOCOAGULATION'S GEN POLYMORPHISM AS A BASE OF THE ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS

Lvova Olga A., Gusev Vadim V., Chegodaev Dmitri A.

*The Ural State Medical Academy
The department of children neurology and neonatology
Russia, Ekaterinburg*

The modern data about the role of hemocoagulation's gen polymorphism in patients with stroke and in population is presented. The variety of gen polymorphism is very different in countries all over the world. The authors demonstrate the most unknown facts about gen polymorphism of hemocoagulation and propose some methods to decide it.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПРОЕКТ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОСОВМЕСТИМЫХ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Лясников В.Н*, Перинский В.В**, Лясникова А.В.***, Перинская И.В.**

Саратовский государственный технический университет.

**кафедра «Физическое материаловедение и технологии новых материалов».*

***кафедра «Биотехнические и медицинские аппараты и системы»*

Россия, Саратов

Контактный e-mail: perinskayaiv@rambler.ru

В последние десятилетия в нашей стране существенно обострилась ситуация с заболеваниями полости рта, в частности – повреждениями зубов различной этиологии и степени тяжести. Отчасти это вызвано все еще невысокой культурой населения в области профилактики кариеса, стоматита и других заболеваний, а отчасти – малым распространением современных методик и средств лечения подобных заболеваний. Запущенность болезни, а в ряде случаев – бытовая, производственная или связанная с боевыми действиями или террористическими актами травматичность, приводят к серьезным дефектам зубных рядов в виде потери одного и более зубов. В устранении дефектов зубных рядов нуждается по разным данным от 30% до 50% взрослого населения. Во всем мире, а с середины 90-х годов и в нашей стране радикальным решением данной проблемы считается установка дентальных имплантатов.

Внутрикостный дентальный имплантат представляет собой искусственный корень зуба, выполненный из биосовместимых металлических материалов (титан, цирконий, тантал). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования в России и за рубежом доказывают, что плазмонапыленные биопокртия на поверхности имплантатов наилучшим образом стимулируют остеоинтеграцию и являются наиболее эффективным решением проблемы отторжений имплантатов. Совершенствование техники имплантации требует значительного повышения качества изделий с покрытиями, которое весьма сложно достичь при использовании существующих биоконпозиционных материалов и методов их напыления и наноструктурирования.

Между тем применение наноструктурированных биопокртий, позволяющих осуществить переход на новый (атомно-молекулярный) уровень взаимодействия искусственных (имплантат с покрытием) и естественных (костная ткань) материалов, позволил бы качественно улучшить процесс остеоинтеграции имплантатов и повысить биологичность контакта имплантата и костного ложа, а в конечном итоге, свести к минимуму процент отторжений.

Целью настоящего проекта является внедрение в клиническую практику новых систем биосовместимых внутрикостных имплантатов с наноструктурированными композиционными покрытиями, формируемыми на основе комплекса электрофизических технологий плазменного напыления и

ионно-лучевого модифицирования с использованием специального технологического оборудования и аналитической аппаратуры.

В результате решения поставленных задач будут разработаны технологии плазменного напыления биопокртий (на основе, например, гидроксипатита), ионно-лучевого модифицирования поверхности покрытий углеродными алмазоподобными сверхтонкими пленками. Будет проведена модернизация оборудования и разработаны методики контроля параметров покрытий при помощи современной литературы.

Разработанные в ходе выполнения проекта технологии формирования новых биосовместимых наноструктурированных покрытий могут найти применение в других внутрикостных имплантатах, в частности - системах замещения суставов верхних и нижних конечностей, что еще более расширит сферу применения результатов работы.

Для успешного доведения проекта до результата в настоящее время имеется:

- положительный научно-исследовательский задел, содержащийся в научно-технических отчетах по 6-и фундаментальным и прикладным исследованиям, 130 публикациях (из них – 35 – в центральной печати), 13 патентов (из них – 4 на способ), 2 докторских и 5 кандидатских диссертациях по данной теме;
- наличие научной базы: лабораторных и опытно-технологических помещений, части необходимого оборудования;
- наличие квалифицированных кадров в данной области, которыми располагает кафедры ФМТМ и БМА Саратовского государственного технического университета;
- возможность привлечения крупных специалистов и коллективов научных организаций (НПО «Природа» г. Москва; ФГУП «НПП «Алмаз» г. Саратов; Саратовский филиал Института радиотехники и электроники АН РФ; ОАО «НПП «Контакт» г. Саратов; Саратовский государственный медицинский университет), с которыми имеются долговременные творческие контакты;