

емных отделений и отделений неотложной помощи), паллиативной службы (отделений неотложной помощи и выездных бригад), оказывающих экстренную и неотложную помощь, проходить 36-часовые циклы по неотложной медицине.

3. Для привлечения студентов в неотложную медицину и углубления их знаний проводить школы само- и взаимопомощи среди студентов, студенческие научные общества и конкурсы профессионального мастерства.

Литература

1. Баев, В. М. Кредитная система в последипломном образовании врачей скорой медицинской помощи: эффективность и удовлетворенность обучением / В. М. Баев, С. А. Шмелева // Скорая медицинская помощь. — 2017. — № 1. — С. 69—72.
2. Барсукова, И. М. Поиск индикаторов доступности и качества скорой медицинской помощи / И. М. Барсукова // Скорая медицинская помощь. — 2016. — № 3. — С. 4—10.
3. Отвагина, Т. В. Неотложная медицинская помощь: учебник / Т. В. Отвагина. — изд. 10-е. — Ростов н/Д: Феникс, 2012. — С. 10.
4. Якушев, Д. Б. Что изменилось в работе службы скорой помощи / Д. Б. Якушев, К.А. Свешников // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. — 2016. — № 11. — С. 38—45.

Адрес для переписки: husainovad@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

УДК 616.24:616.831

М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Российская Федерация

Проведено комплексное исследование метаболизма липидов сурфактанта, водного баланса и гемостатической активности легких при дисфункции дофаминергической системы в экспериментах на крысах-самцах. Установлено, что многократное введение в боковой желудочек мозга дофамина сопровождалось повышением альвеолярных фосфолипидов за счет фракций лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтанолamina с ухудшением поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол в условиях гипогидратации и гипоперфузии легких. При системном введении допамина функциональная активность сурфактанта сохранялась в условиях повышения органного кровенаполнения и оборота фосфолипидов. Сравнительный анализ свидетельствует о формировании дисрегуляторной пневмопатии при церебровентрикулярном введении допамина и обеспечении оптимума биофизических свойств сурфактанта при его системном введении.

Ключевые слова: сурфактант, водный баланс легких, система гемостаза, перекисное окисление липидов, допамин.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NONRESPIRATORY FUNCTIONS OF THE LUNG DYSFUNCTION DOPAMINERGIC SYSTEM

M.R. Timofeeva, S.A. Lukina

Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russian Federation

A complex study of the surfactant lipid metabolism, water balance, and hemostatic activity of the lungs in dysfunction of the dopaminergic system in experiments on male rats was carried out. It was found that repeated introduction of dopamine into the lateral ventricle of the brain was accompanied by an increase in alveolar phospholipids due to fractions of lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine with deterioration of the surface activity

of the lining complex of the alveoli under conditions of hypohydration and lung hypoperfusion. With systemic administration of dopamine, the functional activity of the surfactant was maintained under conditions of increased organ blood filling and high turnover of phospholipids. Comparative analysis indicates the formation of disruption of pneumonia in cerebroventricular dopamine administration and providing an optimum of biophysical properties of the surfactant in its systemic administration.

Keywords: surfactant, water balance of lungs, hemostatic system, lipid peroxidation, dopamine.

Введение

Социально значимой проблемой медицины является неуклонный рост в общей структуре заболеваемости нервно-психических расстройств, основным звеном патогенеза которых является дисфункция дофаминергической системы [1]. Проявлением нейропатологического синдрома выступают не только симптомы шизоаффективных расстройств, но и развитие дисрегуляторных висцеропатий [2]. В частности, экспериментальные данные свидетельствуют об изменении ритмогенеза и режима вентиляции легких при дисбалансе нейротрансмиссии дофамина [3; 4; 5]. Действие дофамина опосредовано метаболитными дофаминовыми рецепторами, которые широко представлены на структурах головного мозга [1; 6; 7]. Кроме того, иммуногистохимические методы позволили выявить гетерогенный характер локализации D₁- и D₂-типа рецепторов в сосудах малого круга кровообращения [8], их экспрессию на альвеолоцитах I типа [9] и афферентных волокнах блуждающего нерва [10]. Учитывая зависимость эффективности работы системы внешнего дыхания как от газообменной, так и негазообменных функций легких, актуальность и практическую значимость приобретают исследования, связанные с изучением нарушений нереспиаторных функций легких с признаками дисрегуляторной пневмопатии при дисфункции дофаминергической системы.

Цель исследования

Сопоставить характер изменений показателей метаболизма и состава липидов сурфактанта, водного баланса и кровенаполнения легких, коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза в условиях церебровентрикулярного и системного введения дофамина.

Материалы и методы

Исследования выполнены на половозрелых нелинейных крысах-самцах в соответствии с этическим кодексом, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента. Изучение нереспиаторных функций легких проводили на двух моделях дисфункции дофаминергической системы. Крысам первой группы (n = 9) под наркозом (этаминал натрия; 50 мг/кг; в/брюшинно) вживляли канюли в боковой желудочек мозга по стереотаксическим координатам атласа мозга

G. Paxinos et al. (1998): P = 0,8; L = 1,5; V = 3,6. Микроинъекции свежеприготовленного раствора дофамина (Биохимик, Россия) в дозе 1,6 мкМ в 5 мкл изотонического раствора натрия хлорида выполняли через день, в течение трех недель, учитывая, что в нервной системе D₁-рецепторы дофамина существуют в низкоаффинном (1,6 мкМ), а D₂-рецепторы — в высокоаффинном состоянии (40 нМ) [11]. Проводили гистологический контроль локализации канюль. Во второй экспериментальной группе (n = 9) крысам вводили допамин в дозе 1,6 мкМ в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно, в/брюшинно, в течение двух недель. Контролем служили ложнопериоперированные животные, которым церебровентрикулярно (n = 11) или в/брюшинно (n = 12) вводили эквивалентный объем раствора хлорида натрия.

После окончания экспериментальных воздействий получали бронхоальвеолярные смывы, промывая легкие изотоническим раствором натрия хлорида, и биофизическим методом Вильгельми в цикле сжатия-растяжения исследовали поверхностную активность монослоя сурфактанта по минимальному и максимальному поверхностному натяжению с расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements [12]. Метаболизм сурфактанта оценивали по содержанию в смывах фосфолипидов [13] и холестерина (диагностикум Холестерин—11/21/31—Витал, СПб), активности фосфолипазы [14]. Фракционный состав фосфолипидов изучали методом тонкослойной хроматографии [15]. Хроматограммы обрабатывали на денситометре «Сорбфил» (Россия). Определяли содержание гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом (Диagam Т, НПО «Ренам», Москва), а также вес сердца, влажных и высушенных легких с последующим расчетом кровенаполнения легких, содержания общей и экстравакулярной жидкости, «сухого остатка». Отбор проб крови осуществляли в вакутейнеры путем пункции правых и левых отделов сердца. С помощью серии тестов, выполненных на гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Беларусь), определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ), используя диагностические наборы реагентов (НПО «Ренам», Москва). Методом XII-а зависимо фибринолиза оценивали фибринолитический потенциал крови. Об интенсивности свободнорадикальных процессов судили по содержанию

малонового диальдегида (МДА, «Агат-Мед», Москва) и активности каталазы в легочной ткани [16]. Статистический анализ выполнен на основе программы SPSS 19. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение параметров проводили непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Взаимосвязь между показателями устанавливали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (r_s). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q_1 – Q_3) [17]. Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что в экспериментах с различными способами введения допамина изменения общих фосфолипидов и биофизических свойств сурфактанта имели противоположно направленный характер. При церебровентрикулярном введении допамина увеличилось количество фосфолипидов ($p = 0,03$), активность фосфолипазы A_2 соответствовала контролю ($p = 0,06$) (табл. 1). В условиях системного введения препарата содержание фосфолипидов уменьшилось ($p = 0,028$), при повышении активности фосфолипазы A_2 ($p = 0,003$). Вместе с тем, оба вида воздействий привели к снижению количества холестерина ($p < 0,05$) и повышению коэффициента фосфолипиды/холестерин ($p < 0,05$). Оценка поверхностной активности легочного сурфактанта показала, что при центральном введении допамина минимальное поверхностное натяжение бронхоальвеолярных смывов увеличилось ($p = 0,03$), а индекс стабильности понизился ($p = 0,001$). Ухудшение свойств выстилающего комплекса альвеол было связано с дисбалансом фракционного состава фосфолипидов, который характеризовался уменьшением основной поверхностно-активной фракции фосфатидилхолина ($p = 0,016$) и увеличением лизофосфатидилхолина ($p = 0,001$), обладающего детергентными свойствами (рис. 1). Кроме того, в составе сурфактанта возросло содержание фосфатидилэтаноламина ($p = 0,015$) — фракции с низкой поверхностной активностью, а также фосфатидилсерина ($p = 0,002$) и фосфатидилинозитола ($p = 0,002$) — минорных фракций.

Напротив, при системном введении допамина функциональная активность выстилающего комплекса альвеол не изменилась — минимальное поверхностное натяжение и величина индекса стабильности альвеол соответствовали контролю при сохранении между ними корреляционной связи ($r_s = -0,94$; $p < 0,01$). Со стороны водного баланса у экспериментальных животных при вве-

дении допамина в боковой желудочек мозга определили явления гипогидратации и гипоперфузии легочной ткани, что проявилось в уменьшении содержания как общей ($p = 0,04$), так и экстраваскулярной жидкости ($p = 0,04$), кровенаполнения легких ($p = 0,007$) и в увеличении сухого остатка ($p = 0,004$). По-видимому, важным фактором перестройки метаболизма липидов сурфактанта явилось ухудшение условий легочной перфузии, о чем свидетельствовала частная отрицательная корреляционная связь параметров органного кровенаполнения и фракции лизоФХ ($r = -0,91$). В условиях введения допамина (в/брюшинно) установили повышение органного кровенаполнения ($p = 0,03$); содержание общей и экстраваскулярной жидкости в легких соответствовало контролю ($p > 0,05$). Оценка коагулометрических тестов показала, что при различных способах введения допамина изменения гемостазиологических показателей были однотипны. В венозной крови значения тестов ПВ и АЧТВ были в пределах контроля ($p > 0,05$) на фоне высокой ее фибринолитической активности ($p < 0,05$). В артериальном секторе повысился коагуляционный потенциал крови, о чем свидетельствовало уменьшение протромбинового времени ($p < 0,05$) и артерио-венозного коэффициента по ПВ ($p < 0,05$). Время лизиса эуглобулинов при этом соответствовало контролю ($p = 0,2$). В системе «оксиданты — антиоксиданты» при церебровентрикулярном введении допамина понизилась концентрация МДА в легочной ткани ($p = 0,001$) без изменения активности каталазы, а в опыте с системным введением препарата активность каталазы возросла ($p = 0,013$) при отсутствии изменения содержания МДА.

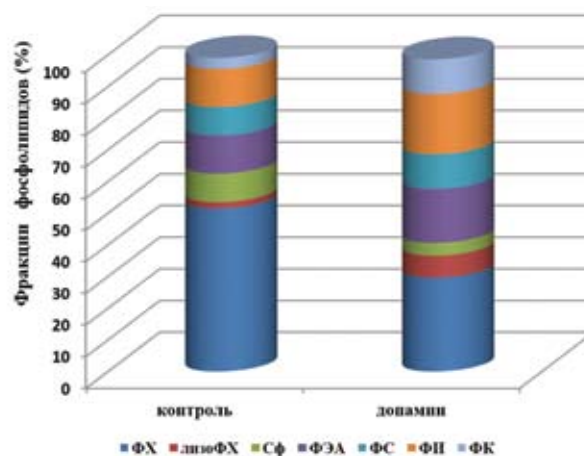


Рис. 1. Процентное распределение фракций фосфолипидов сурфактанта при введении допамина

Примечание: ФХ — фосфатидилхолин; лизоФХ — лизофосфатидилхолин; Сф — сфингомиелин; ФЭА — фосфатидилэтаноламин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозитол; ФК — фосфатидная кислота

Таким образом, проведенный анализ результатов исследования позволяет рассматривать установленные расстройства нереспираторных функций легких при введении допамина в боковой желудочек мозга как результат воздействия дофаминомиметика на структуры центрального аппарата нейроэндокринной регуляции. Известно, что на нейронах гипоталамуса, гипофиза, гиппокампа, миндалевидного комплекса, черной субстанции, включенных в иерархическую систему регуляции метаболизма сурфактанта и водного баланса легких [18], дофаминовые (D_{1-5}) рецепторы локализованы с различной плотностью распределения. Потенцирование активности дофаминергической системы в условиях интравентрикулярного введения допамина индуцирует дезинтеграцию медиаторных систем мозга и развитие дизрегуляторной пневмопатии. В условиях системного введения допамина выявленные изменения нереспираторных функций легких являются результатом преимущественного воздействия препарата на периферические D_1 -, D_2 -типы рецепторов легочной ткани и сосудов малого круга кровообращения [8; 19; 20] с развити-

ем вазодилатации сосудов и увеличением оборота фосфолипидов сурфактанта без изменения его биофизических свойств.

Выводы

1. Церебровентрикулярное введение допамина привело к повышению продукции фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина при уменьшении фосфатидилхолина в составе сурфактанта, что сопровождалось ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекс альвеол в условиях гипогидратации и гипоперфузии легочной ткани.

2. При системном введении допамина функциональная активность сурфактанта сохранялась в условиях повышения органного кровенаполнения и оборота альвеолярных фосфолипидов.

3. Изменения параметров коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза при церебровентрикулярном и системном введении допамина характеризуются повышением коагуляционного потенциала артериальной крови при сохранении ее фибринолитической активности.

Литература

1. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2009. — Т. 72, № 3. — С. 44–49.
2. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 752 с.
3. Ciarka, A. The effects of dopamine on the respiratory system: friend or foe? / A. Ciarka, J. L. Vincent, P. van de Borne // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 607–615.
4. Jiao, Y. G. Dopamine receptor 1 modulates the discharge activities of inspiratory and biphasic expiratory neurons via cAMP-dependent pathways / Y. G. Jiao, G. C. Li, J. P. Chen et al. // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2013. — Vol. 33, № 2. — P. 155–160.
5. Tsuchiya, N. Dopaminergic modulation of exercise hyperpnoea via D (2) receptors in mice / N. Tsuchiya, M. Iwase, M. Izumizaki, I. Homma // *Exp. Physiol.* — 2012. — Vol. 97, № 2. — P. 228–238.
6. Альперина, Е. Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции / Е. Л. Альперина // *Успехи физиологических наук.* — 2014. — Т. 45, № 3. — С. 45–56.
7. Missale, C. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson // *Physiol. Rev.* — 1998. — Vol. 78, № 1. — P. 189–225.
8. Ricci, A. Dopamine receptor subtypes in the human pulmonary arterial tree / A. Ricci, F. Mignini, D. Tomassoni, F. Amenta // *Auton. Autacoid Pharmacol.* — 2006. — V. 26, № 4. — P. 361–369.
9. Helms, M. N. Dopamine activates amiloride — sensitive sodium channels in alveolar type I cells in lung slice preparations / M. N. Helms, J. Self, H. F. Bao et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, № 4. — P. 610–618.
10. Amenta F. The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications / F. Amenta, A. Ricci, S. K. Tayebati, D. Zaccheo // *Ital. J. Anat. Embryol.* — 2002. — Vol. 107, № 3. — P. 145–167.
11. Отеллин В. А., Саульская Н. Б. Межклеточная интеграция в центральной нервной системе // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* — 2000. — Т. 86, № 7. — С. 801–810.
12. Лукина, С. А. Использование биофизического метода в комплексной оценке сурфактантной системы легких / С. А. Лукина, М. Р. Тимофеева, Е. В. Волкова, Р. В. Трушникова // *На стыке наук. Физико-химическая серия: мат. II Международной научной интернет-конференции.* — Казань, 2014. — Т. 2. — С. 26–28.
13. Комаров, Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. В. Коровкин, В. В. Меньшиков. — Л.: Медицина, 1981. — 407 с.

14. Тужилин, С. А. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови / С. А. Тужилин, А. И. Салуэнья // Лабораторное дело. — 1975. — № 6. — С. 334–335.
15. Bhawani, S. A. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: A review / S. A. Bhawani, O. Sulaiman, R. Hashim, M. N. Mohamad Ibrahim // Tropical J. of Pharmaceutical Research. — 2010. — Vol. 9, № 3. — P. 301–313.
16. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–18.
17. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. — М.: Практическая медицина, 2016. — 480 с.
18. Тимофеева, М. Р. Негазообменные функции легких при дисфункции nigrostriatной дофаминергической системы / М. Р. Тимофеева, С. А. Лукина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2015. — Т. 101, № 6. — С. 721–730.
19. Mizuta, K. The dopamine D (2) receptor is expressed and sensitizes adenylyl cyclase activity in airway smooth muscle / K. Mizuta, Y. Zhang, D. Xu et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2012. — Vol. 302, № 3. — P. 316–324.
20. Matthay, M. A. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress / M. A. Matthay // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 189, № 11. — P. 1301–1308.

Адрес для переписки: martim18@yandex.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

УДК 616-053.4-036

Е.М. Чернова², В.Л. Зеленцова¹, Е.В. Сафина¹

¹ *Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

² *Детская городская клиническая больница № 9, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

В крупном промышленном городе проведен анализ здоровья детей раннего возраста с 2014-го по 2017 год. Доля неврологической патологии в структуре заболеваемости детей первого года жизни составляет в среднем 43%, третьего года — 42% и не имеет четкой тенденции к снижению. Частота же прочих нарушений здоровья, включая функциональные отклонения и хронические заболевания, остается стабильной на первом году жизни (13,5%) и выше на третьем году жизни (17%). Принимая во внимание высокие возможности компенсации и нейропластичности детского организма, в возрастной период от 0 до 3 лет отмечается самая высокая эффективность реабилитационной помощи, что диктует необходимость наиболее раннего выявления риска формирования задержки нервно-психического развития и проведения своевременных коррекционных мероприятий.

Ключевые слова: ранний возраст, структура заболеваемости, задержка нервно-психического развития.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE HEALTH OF YOUNG CHILDREN

E.M. Chernova², V.L. Zelentsova¹, E.V. Safina¹

¹ *Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation*

² *Children's city clinical hospital № 9, Yekaterinburg, Russian Federation*

In a large industrial city, an analysis of the health of young children from 2014 to 2017 was carried out. The share of neurological pathology in the structure of the incidence of children of the first year of life is 43% on average, the third year is 42% and does not have a clear tendency to decline. The frequency of other health disorders, including functional abnormalities and chronic diseases, remains stable in the first year of life (13.5%) and higher in the third year of life (17%). Considering the high possibilities of compensation and neuroplasticity of the child's organism, in the age period from 0 to 3 years, the highest effectiveness of habilitation assistance is noted. That dictates the need for early detection of the risk of delaying neuropsychological development and timely corrective measures.

Keywords: early age, structure of morbidity, delay of neuropsychological development.