UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 1(56)

Март 2019

Москва
2019

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 1(56). М.,
Изд. «МЦНО», 2019. – 20 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/1-57>

ISSN (печ.версии): 2500-1256

ISSN (эл.версии): 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2019.56.1

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2019 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Анестезиология и реаниматология	4
ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ	4
Шматова Анастасия Анатольевна	
Скриганюк Анна Андреевна	
Кардиология	7
СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ	7
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	
Шоалимова Зулфия Мирабитовна	
Мадалиев Акбар Аъзамович	
Омаров Хасан Бахтович	
Онкология	11
ПОЛУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ	11
ПРЕПАРАТАМ	
Черёмин Андрей Михайлович	
Эндокринология	16
АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН	16
Скриганюк Анна Андреевна	
Харламова Алла Николаевна	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ****ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ****Шматова Анастасия Анатольевна**

ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск
E-mail: anastasiashf@yandex.ru

Скриганюк Анна Андреевна

студент, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск
E-mail: annaskriganyk@gmail.com

**ACUTE MYOCARDITIS IN CHILDREN. PROBLEMS OF DIAGNOSTICS,
THE WAYS OF THEIR SOLUTION****Anastasia Shmatova**

assistant, department of Anesthesiology and Intensive Care, Belarusian State Medical University,
Republic of Belarus, Minsk

Anna Skriganiuk

student, department of Anesthesiology and Intensive Care, Belarusian State Medical University,
Republic of Belarus, Minsk

АННОТАЦИЯ

Актуальность выполнения исследований по изучению миокардита (воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими методами при условии исключения врожденных пороков сердца и аномалий коронарных артерий [1, с.240-245]) обусловлено тем, что:

- в Республике Беларусь не установлена распространенность миокардитов у детей; - не определены агенты, вызывающие миокардит, и основные факторы, влияющие на прогноз заболевания; - отсутствует алгоритм диагностики, лечения и реабилитации пациентов с миокардитами [4, с.2075-2079].

Клинически миокардит проявляется широким спектром неспецифических симптомов: от невыраженной одышки и не интенсивных болей в грудной клетке, проходящих, как правило, самостоятельно, до кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти, что делает вопросы классификации, диагностики и лечения заболевания крайне сложными [3, с.2638-2646].

ABSTRACT

The relevance of research on the study of myocarditis (inflammatory disease of the heart muscle, confirmed by histological, immunological and immunohistochemical methods with the exception of congenital heart defects and coronary artery anomalies [1, с.240-245]) is due to the fact that:

- the prevalence of myocarditis in children has not been established in the Republic of Belarus; - agents causing myocarditis and the main factors affecting the prognosis of the disease have not been identified; - there is no algorithm for diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with myocarditis [4, с.2075-2079].

Clinically, myocarditis manifests itself in a wide range of non-specific symptoms: from mild shortness of breath and not intense chest pain, usually occurring independently, to cardiogenic shock, life-threatening arrhythmias and sudden death, which makes the issues of classification, diagnosis and treatment of the disease extremely complex [3, с.2638-2646].

Ключевые слова: миокардит, диагностика, педиатрия.

Keywords: myocarditis, diagnostics, pediatrics.

Актуальность: сохраняющаяся актуальность проблемы ранней диагностики миокардита у детей (особенно при латентном течении) объясняется, как минимум, недостаточным изучением патогенетических аспектов, что, в свою очередь, обуславливает развитие частых осложнений (сердечная недостаточность, аритмии, дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда, тромбоэмболия), высокий процент инвалидизации, а также снижение эффективности несвоевременно начатого лечения [2, с. 2-4].

Цель: изучить проблемы диагностики острых миокардитов в детском возрасте.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 15 историй болезни детей, поступивших в отделения анестезиологии и реанимации №1, 2 УЗ «ГДИКБ» г. Минска в период с 2015 по 2018 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу включены пациенты с установленным диагнозом острого миокардита (n=9), во вторую – с другими некоронарогенными заболеваниями миокарда (n=6) (табл. 1). Из выборки были исключены дети с врожденными пороками сердца, аномалиями коронарных артерий.

Таблица 1.

Характеристика изучаемых групп

Показатель	Первая группа (n=9)	Вторая группа (n=6)
Пол	м - 4, ж - 5	м - 6, ж - 0
Возраст, лет (Me[CD])	0,9 [0,1; 4,11]	3 [2,1; 3,6]
Койко-день (Me[CD])	11 [1;36]	3,5 [1;15]
Летальный исход (количество случаев)	0	2

Исследование по лабораторным показателям (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние) проводилось на 3-х этапах (1-ый, 3-ий и 5-ый дни пребывания в стационаре); оценены результаты вирусологических исследований (ротавирус, вирус простого герпеса I-II типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, энтеровирус, респираторные вирусы); изучены изменения на ЭКГ, УЗИ сердца.

Статистическая обработка данных проводилась в компьютерной программе «Statistica 13.3» с использованием непараметрических данных. Результаты ко-

личественных признаков представлены в виде медианы, минимального и максимального значений показателя. Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

На первом этапе исследования статистически значимых различий по лабораторным показателям между изучаемыми группами выявлено не было, что указывает на их клиническую однородность (табл. 2). Отмечалось значительное различие по количеству тромбоцитов между группами (45%), но статистической значимости оно не имеет ($p = 0,056$).

Таблица 2.

Сводная таблица сравнения лабораторных показателей на первом этапе исследования

Показатель	Группа I	Группа II	p
Общий анализ крови			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ (Me[CD])	9,5 [5,91; 17,5]	11,91 [1,96; 13,84]	0,78
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ (Me[CD])	369 [179; 553]	203 [126; 399]	0,056
СОЭ, мм/ч (Me[CD])	7 [2; 49]	10 [5; 35]	0,67
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ (Me[CD])	0,24 [0,07; 7,66]	0,47 [0,23; 1,79]	0,65
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ (Me[CD])	3,29 [0,67; 5,32]	3,88 [1,39; 8,58]	0,29
Общий анализ мочи			
Удельный вес (Me[CD])	1020 [1006; 1030]	1025 [1001; 1033]	0,78
Биохимический анализ крови			
АСТ, Е/л (Me[CD])	48,65 [18; 74]	41 [27,2; 188]	0,49
АЛТ, Е/л (Me[CD])	31 [1,5; 382]	21 [14; 100]	
ЛДГ, Е/л (Me[CD])	775 [455; 1057]	603,7 [453; 753]	0,57
СРБ, мг/л (Me[CD])	9,2 [4,3; 340]	7,65 [0,86; 132]	0,7
КФК, Е/л (Me[CD])	102 [68; 203]	124,2 [80; 201,8]	0,52
КФК-МВ, Е/л (Me[CD])	29 [18; 69,1]	29,9 [26; 149]	0,62

Кислотно-основное состояние			
pO ₂ , мм. рт. ст. (Me[CD])	61,7 [52; 63,1]	46,1 [28,5; 80,2]	0,56
sO ₂ , % (Me[CD])	87,3 [84,6; 93,5]	66,5 [21,2; 97,3]	0,21
cGlu, ммоль/л (Me[CD])	5,2 [0,3; 8,1]	5,6 [5,2; 16,1]	0,28
cLac, ммоль/л (Me[CD])	3,3 [1,6; 16]	1,8 [1,3; 6,0]	0,34

По результатам исследования на втором этапе выявлена статистически значимая разница по содержанию лактата в крови ($p=0,047$).

На третьем этапе исследования статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Анализ проведенных вирусологических исследований пациентам:

- на ротавирусную инфекцию обследовано 5 пациентов (33%): 3 положительных результата;
- на вирус простого герпеса I и II типа обследовано 4 пациента (27%): положительных результатов нет;

- на цитомегаловирусную инфекцию обследовано 4 пациента (2 %): 1 положительный результат;
- на вирус Эпштейна-Барр обследовано 2 пациента (13%): положительных результатов нет;
- на энтеровирусы обследовано 2 пациента (13%): положительных результатов нет;
- на респираторные вирусы обследовано 3 пациента (20%): 1 положительный результат.

При электрокардиографии нарушения ритма в виде тахикардий наблюдаются у 7 (47%) пациентов, брадикардий – у 5 (33%), у 3 пациентов (20%) нарушений ритма не выявлено (диаграмма 1).

Диаграмма 1. Характеристика выявленных нарушений ритма по частоте сердечных нарушений

Экстрасистолия в комбинации с НБПНПГ обнаружены у 2 (13%) пациентов, АВ-блокады – у 2 (13%), диффузные изменения в миокарде левого желудочка – у 2 (13%). Изменения, выявленные при эхокардиографии, следующие: регургитация на клапанах сердца до 1 степени – у 13 пациентов (87%), дилатация левого желудочка – у 8 (53%), снижение сократительной способности левого желудочка – у 4 (27%).

Выводы:

1. Лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, кис-

лотно-основное состояние, вирусологические) и инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ) исследования в отдельности не являются специфичными методами для диагностики острого миокардита.

2. Исключение данного диагноза у детей требует рутинного проведения перечисленных выше методов исследования.

3. Впервые манифестировавшие нарушения сердечного ритма и проводимости, структуры и функции миокарда требуют включения миокардита в дифференциальный ряд диагнозов пациента.

Список литературы:

1. Никитина И.Л., Вершинина Т.Л. Миокардиты у детей // Медицинский совет.- 2017.- №1.- С. 238-245.
2. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // Русский медицинский журнал. 2001, Т.9, С.1-9.
3. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / Alida L. P. Caforio [et al.] // Eur. Heart Journal. - 2013. - Vol. 34, Iss. 33. - P. 2636-2648.
4. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R Dennert, HJ Crijs, S Heymans // Eur Heart J. - 2008 - Vol. 29. - P. 2073-2082.

КАРДИОЛОГИЯ**СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ****Шоалимова Зулфия Мирабитовна**

канд. мед. наук, доцент Ташкентской Медицинской Академии,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dr_akbarshox@mail.ru

Мадалиев Акбар Аъзамович

магистр кардиолог Ташкентской Медицинской Академии
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dr_akbarshox@mail.ru

Омаров Хасан Бахтович

Заведующий отделением кардиологии Ташкентской Медицинской Академии,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dr_great@mail.ru

VASCULAR IS RE DESIGN FOR PATIENTS THE CHRONIC HEART FAILURE**Zulfiya Shoalimova**

Candidate of Medical Sciences Associate Professor of Tashkent Medical Academy,
Uzbekistan, Tashkent

Akbar Madaliyev

Master of the Tashkent Medical Academy,
Uzbekistan, Tashkent

Xasan Omarov

Head of the Department of Cardiology Tashkent Medical Academy,
Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

Проведены изучения показателей ремоделирования сердце и сосудов у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН. В исследовании участвовало 100 больных ПИКС, осложненным ХСН: мужчины в возрасте 38-60 лет (средний возраст - $51,8 \pm 1,03$ года). Давность перенесенного ИМ составляла 2 мес. до 3 года. Больные были рандомизированы по ФК ХСН согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов, по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больных. Всем больным проводили ЭКГ, весь комплекс клинических и биохимических обследований, ТШХ, ЭхоКГ, оценивали клиническое состояние больных (по ШОКС) и качество жизни (по опросникам), доплерографию плечевой артерии с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицериновым (НТГ) тестом, исследование функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора Виллебранда в плазме крови. Уровень ФВ определяли с помощью количественного иммуноферментного метода, используя реактивы СПО «РЕНАМ», на анализаторе «Vidas» (Франция). Анализ результатов показателей ремоделирования сердце выявил, что у больных на начальных стадиях ХСН в результате адаптационного процесса сохранялись нормальные показатели ФВ и Fs с недостоверным увеличением КСР, КДР, КДО и КСО по сравнению с нормальными значениями. При увеличении степени ХСН прогрессивно уменьшались ФВ ЛЖ и Fs, как основные показатели систолической функции.

ABSTRACT

We studied the indices of cardiac and vascular remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis complicated by CHF. The study involved 100 patients with post infarct cardiosclerosis complicated by CHF: men aged 38–60 years (mean age - 51.8 ± 1.03 years). The prescription of myocardial infarction was 2 months up to 3 years. Patients were

randomized according to the CHF FC according to the New York classification of cardiologists, according to the six-minute walk test (SWT) and according to the scale of assessment of the clinical condition (SACC) of patients. All patients underwent ECG, the whole complex of clinical and biochemical examinations, SWT, EchoCG, evaluated the clinical condition of patients (by SACC) and quality of life (according to questionnaires), dopplerography of the brachial artery with reactive hyperemia (RH) and nitroglycerin (NTG) test, functional study platelet activity and von Willebrand factor plasma levels. The FFW level was determined using the quantitative enzyme immunoassay method using the REENAM reagents on the Vidas analyzer (France). Analysis of the results of heart remodeling indices revealed that, in the initial stages of CHF, as a result of the adaptation process, the PF and Fs parameters with unreliable an increase in LDM, LSM, LDV and LSV in comparison with normal values. With an increase in the degree of CHF, the LV EF and Fs decreased progressively as the main indicators of the systolic function.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, ремоделирование сосудов, ишемическая болезнь сердца, факторы дисфункции эндотелия.

Keywords: chronic heart failure, cardiac remodeling, vascular remodeling, coronary heart disease, endothelial dysfunction factors.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также одной из наиболее частых причин госпитализаций. Ожидается, что в ближайшие 20-30 лет распространенность ХСН возрастет на 40-60%. Эта патология резко ухудшает качество жизни больных и в 4 раза повышает риск летального исхода: в течение года он может колебаться от 15 до 50%. Риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз превышает показатель лиц, не страдающих сердечной недостаточностью. Наиболее частой причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая составляет 54-68,6%. Перенесенный инфаркт миокарда, являясь одной из основных причин развития ХСН, характеризуется постинфарктным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ): структурно-функциональной перестройкой ЛЖ и нарушением его систолической и диастолической функций. Маркерами сосудистого ремоделирования являются снижение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, изменение содержания в крови регуляторных пептидов: эндотелина-1, фактора Виллебранда. Большинство исследований в данном направлении связано с оценкой сосудистых реакций в методе эндотелийзависимой вазодилатации. Широкое использование определения функциональных и гуморальных маркеров дает возможность оптимизировать раннюю диагностику дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда.

У больных ПИКС, ХСН, установлено повышение уровня ФФВ от нормы. Результаты исследования ЕСАТ и Янссона (1991г) показали, что повышение уровня ФФВ связано с высоким риском развития окклюзии коронарных артерий у больных ИБС, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда. Все это позволяет рассматривать повышенное содержание ФФВ как возможный фактор риска развития атеросклероза и тромбоза, так как такое повышение стимулирует усиленную адгезию и агрегацию тромбоцитов и, тем самым, усиливает тромбообразование.

Также маркером развивающейся сосудистой ремоделирование может служить изменение содержания в крови фактора фон Виллебранда, основным источником которого является эндотелий.

Цель исследования. Изучить показателей ремоделирование сердце и сосудов у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН.

В исследовании участвовало 100 больных ПИКС, осложненным ХСН: мужчины в возрасте 38-60 лет (средний возраст - 51,8±1,03 года). Давность перенесенного ИМ составляла 2 мес. до 3 года. Больные были рандомизированы по ФК ХСН согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов, по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больных.

Для сравнения показателей доплерографии плечевой артерии с реактивной гиперемией, функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда в плазме крови обследовано группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 14 человек, мужчины в возрасте 52,2±7,2 года без патологии сердечно-сосудистой системы, находившиеся на лечении в других профильных отделениях больницы. Все больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении 1 клиники Ташкентской медицинской академии и состояли на учете в консультативной поликлинике.

Всем больным проводили ЭКГ, весь комплекс клинических и биохимических обследований, ТШХ, ЭхоКГ, оценивали клиническое состояние больных (по ШОКС) и качество жизни (по опросникам), доплерографию плечевой артерии с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицериновым (НТГ) тестом, исследование функциональной активности тромбоцитов и уровня фактора Виллебранда в плазме крови. Уровень ФФВ определяли с помощью количественного иммуноферментного метода, используя реактивы СПО «РЕНАМ», на анализаторе «Vidas» (Франция). Кровь брали без использования шприца венопункцией в 0,11 моль/л тринатрий цитрате с соблюдением соотношений объемов антикоагулянта и взятой крови. Кровь центрифугировали для получения плазмы без тромбоцитов, затем переносили в пластиковую пробирку. Реактив для определения ФФВ

представляет собой носитель твердой фазы, покрытый моноклональными иммуноглобулинами против ФФВ.

Исходные результаты изучения толерантности к физической нагрузке показали, что у обследованных больных с ПИКС осложненным ХСН I ФК показатели ТШХ составили $478,3 \pm 13,87$ метров. У больных с ХСН II ФК отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке на 26,9% по сравнению с показателями ТШХ больных с ХСН I ФК, и составили $347,7 \pm 11,10$ метров соответственно. У больных с ХСН III ФК данный показатель составил $240,9 \pm 27,40$ метров, что было на 49,6% соответственно ниже по сравнению с показателями ТШХ у больных с ХСН I ФК.

Анализ результатов показателей ремоделирования сердца выявил, что у больных на начальных стадиях ХСН в результате адаптационного процесса сохранялись нормальные показатели ФВ и Fs с достоверным увеличением КСР, КДР, КДО и КСО по сравнению с нормальными значениями. При увеличении степени ХСН прогрессивно уменьшались ФВ ЛЖ и Fs, как основные показатели систолической функции. У больных со II ФК ХСН отмечалось снижение ФВ на 19,9%, по сравнению с показателями ФВ больных с I ФК ХСН, что сопровождалось также уменьшением Fs на 24% соответственно по сравнению с показателями Fs больных с I ФК ХСН.

У больных с I ФК ХСН систолическая скорость кровотока (Vs) в ПА исходно была ниже на 19,5%, а диастолическая скорость (Vd) на 38,8% по сравнению с контрольной группой. Исходный уровень средней скорости кровотока составил $46,7 \pm 1,85$ см/с против $60,8 \pm 3,59$ см/с, т.е. на 23,2% ниже от данных контрольной группы. У больных с I ФК ХСН в покое диаметр ПА $0,43 \pm 0,023$ см против $0,41 \pm 0,02$ см у здоровых лиц. У больных с I ФК ХСН диаметр ПА был меньше по сравнению с контрольной группой на 4,8%. Изменения диаметра ПА на РГ в контрольной группе идет с нарастанием диаметра сосуда, в отличие от больных ХСН, у которых после проведения компрессионной пробы идет уменьшения диаметра сосуда. У больных ХСН в ответ на повышение скорости кровотока на $123,3 \pm 6,0$ см/с диаметр ПА увеличился на $8,5 \pm 1,7\%$ против $11,4 \pm 1,7\%$ у здоровых лиц. Эндотелийзависимая вазодилатация составила в контрольной группе $11,4 \pm 1,7\%$, а у больных с I ФК отмечалось снижение этого показателя на 25,4% по сравнению с контрольной группой. Показатели ЭНЗВД составили $14,8 \pm 2,4$ против $17,8 \pm 2,4\%$ у здоровых лиц. Пульсативный индекс (Pi) исходно у больных I ФК ХСН превышал контроль на 18,3%, а резистивный индекс (Ri) на 11,7%, соответственно.

Оценивая взаимосвязь между тяжестью ХСН и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции мы установили, что у всех больных ХСН имела

место эндотелиальная дисфункция, причем ее тяжесть увеличивалась при прогрессировании ХСН.

Исследование функциональной активности тромбоцитов при I ФК ХСН показало, что у больных показатель агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) был достоверно ниже в 2,5 раза чем у здоровых лиц, составляя $1,85 \pm 0,94$ мкмоль АДФ против $4,72 \pm 0,22$ мкмоль АДФ. Показатель скорости агрегации тромбоцитов (Vagr) в составил $1,79 \pm 0,52$ см/мин против $0,34 \pm 0,5$ см/мин у здоровых лиц, т.е. отмечалось достоверное повышение скорости агрегации в 5,3 раза по сравнению с контрольной. Максимальная амплитуда агрегации (Amax) также была достоверно высокой в 4,9 раза выше, чем у здоровых лиц и составил $2,43 \pm 0,46$ см против $0,5 \pm 0,21$ см.

У больных со II ФК ХСН снижение ААТ было более выраженным - в 2,7 раза от контроля. Отмечалось увеличения Vagr на 5,8 раза ($P < 0,01$) чем показатели контрольной группы, составляя $1,89 \pm 0,13$ см/мин против $0,34 \pm 0,5$ см/мин. Отмечалось также увеличения Amax на 5,6 раза ($P < 0,01$) и составляла $2,94 \pm 0,55$ см, против $0,5 \pm 0,07$ см у здоровых лиц.

Интегральным маркером в формировании сосудистого ремоделирования является активность фактора фон Виллебранда. Исходный его уровень у больных I ФК ХСН был выше контроля на 14,5%, составляя $128,7 \pm 7,32$ против $112 \pm 13,9\%$ у здоровых лиц. У больных со II ФК ХСН отмечалась достоверное увеличение уровня ФФВ, по сравнению с показателями контрольной группы на 40,5%. Исходный уровень ФФВ со II ФК ХСН составил $158 \pm 3,46\%$.

У больных же III ФК ХСН этот показатель был достоверно высоким на 51,4% ($P < 0,001$), чем в контрольной группе, составляя $170,2 \pm 6,37\%$. Следовательно, уровень ФФВ, определяемый в плазме крови у больных ХСН, зависит от степени функционального класса, наибольшие его величины наблюдают у больных с III ФК.

Таким образом, мы установили, что у больных I-III ФК ХСН нарушается функция эндотелия. Это выражается снижением ЭЗВД, скоростных показателей кровотока, парадоксальной вазоконстрикцией, снижением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также повышением тонуса сосудов, агрегационной способности тромбоцитов и уровня ФФВ в плазме крови. Кроме того, повышение тонуса сосудов и сосудистого сопротивления, ухудшение вазорелаксирующих свойств эндотелия и, как следствие, уменьшение способности артерии к вазодилатации, прямо связано с процессами ремоделирования ЛЖ, которые особенно выражены у больных с III ФК ХСН.

Список литературы:

1. Абдуллаев Т.А. Квадропринл в лечении недостаточности кровообращения // Восточные вести. - Ташкент, 2011. № 9, - С. 32.

2. Агеев Ф.Е., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. журн. – 2010. – Т.8, № 15/16. – С.622–626.
3. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. // Consilium–medicum. – М., 2011 – т. 3, №2, – С. 61–65.
4. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 22-24.
5. Аляви А.Л., Никитин Н.П. Лечение хронической сердечной недостаточности - Ташкент: Изд-во мед.лит.им. Абу Али ибн Сино.1999.-С.109-126.
6. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология.-2002, №5. -С.92-95.
7. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Мелия А.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Росс. кардиол. ж. – 2002. - №4. С.32-41.
8. Лутай М.И., Мхитарян Л.С., Слободский В.А. Коррекция дисфункции эндотелия на фоне карведилола у пациентов с застойной сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 4. – С. 48-52.
9. Лутай М.И., Слободской В.А., Немчина О.О. Выраженность дисфункции эндотелия у пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца, стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. // Укр. кардиол. журн. – 2003. – № 2. – С. 33-38.
10. Bristow M. b-Adrenergic blockade in chronic heart failure // Circulation 2010; 100: – P. 558-560.
11. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvediolol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium// Brit. J. Pharmacol. – 2011. – V. 133. – P. 1330-1338.
12. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension // J Hum Hypertens 2013; 7: – P. 107–111.
13. Vita J. A., Keaney J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? // Circulation 2012; 106. - P. 640-642

ОНКОЛОГИЯ

ПОЛУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Черёмин Андрей Михайлович

канд. биол. наук, Казанский (Приволжский) федеральный университет / Институт фундаментальной медицины и биологии / Виртуальная OpenLab, «Генные и клеточные технологии», РФ, Казань

E-mail: andrey4eremin@mail.ru

OBTAINING CELL LINES RESISTANT TO CYTOTOXIC DRUGS

Andrey Cheremin

Candidate of Biological Sciences, Kazan (Volga region) federal university / Institute of fundamental medicine and biology / Virtual OpenLab "Gene and cell technologies", Russia, Kazan

АННОТАЦИЯ

Онкологические заболевания характеризуются высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире. Химиотерапия является одной из распространенных форм лечения, но резистентность раковых клеток представляет собой критическую проблему при проведении терапии. В настоящей работе мы получили новые клеточные линии рака лёгких (A549), предстательной железы (PC3) и шейки матки (HeLa) с различными индексами резистентности к цитостатическим препаратам (Цисплатин, Доцетаксел (Таксотер®)). Индекс резистентности клеточных линий A549/Docetaxel, PC3/Docetaxel и HeLa/Cis-Pt составил соответственно 18, 17 и 4,6. Время удвоения резистентных клеток было пролонгированным по сравнению с исходными линиями. С помощью микроскопии был показан мезенхимальный тип строения резистентных клеточных линий. Данные наблюдения позволяют предположить о проявлении эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

ABSTRACT

Cancer is characterized by a high incidence and mortality rate worldwide. Chemotherapy is one of the most common forms of treatment, but the resistance of cancer cells represents a critical problem during therapy. In the present study we obtained new cell lines of lung cancer (A549), prostate (PC3) and cervix (HeLa) with different indices of resistance to cytostatic drugs (Cisplatin, Docetaxel (Taxotere®)). The A549/Docetaxel, PC3/Docetaxel and HeLa/Cis-Pt cell lines had a resistance index 18, 17 and 4,6 respectively. The doubling time of resistant cells was prolonged compared to baselines. Using microscopy, the mesenchymal type of structure of resistant cells was shown. These observations suggest a manifestation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Ключевые слова: Резистентные клеточные линии, рак лёгкого, рак простаты, рак шейки матки, Доцетаксел, Цисплатин

Keywords: Resistant cell lines, lung cancer, prostate cancer, cervical cancer, Docetaxel, Cis-Pt

Вступление

Частота возникновения онкологических заболеваний неуклонно растет по всему миру. К сожалению, лечение, во многих случаях, является малоэффективным. Химиотерапия - одна из разновидностей воздействия на опухолевые клетки, основанная на применении химических препаратов. При проведении первичной химиотерапии, может происходить ремиссия заболевания. Однако, по истечении некоторого времени, клетки могут начать делиться вновь, образуя новые опухоли. Это связано с тем, что опухолевые клетки приобретают устойчивость к вводимому ве-

ществу. В связи с этим, проводят вторичную химиотерапию (и, если необходимо, последующие) с использованием комбинаций других препаратов.

По данным GLOBOCAN 2018, IARC (Международного Агентства по Исследованию Рака) Российская Федерация в 2018 году занимает 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных [GLOBOCAN, 2018]. В Российской Федерации в 2017 году около 40% пациентов с онкологическими заболеваниями диагностировались на 3-4 стадиях развития патологии [Каприн, Старинский, 2018]. Эти стадии характеризуются метастатическим процессом. Метастазы в отдельных органах, в первую очередь костном мозге, тяжелее поддаются химиотерапевтическому воздействию, и, как

следствие, могут явиться очагом зарождения резистентных клеток. Следовательно, для нашей страны, в условиях низкой эффективности ранней диагностики онкологических заболеваний, проблема резистентности стоит острее, чем для стран с активно действующими государственными программами по диагностике рака. На наш взгляд, проблема может быть решена несколькими подходами: а) введение ежегодных обязательных программ по диагностике заболевания у населения; б) создание платформы для поиска противоопухолевых препаратов, учитывающих генетические и функциональные характеристики опухолей у пациентов РФ. Если на осуществление первого подхода у нас уйдет десятилетие, то получение тщательно охарактеризованных резистентных клеточных линий и тестирование кандидатов в препараты на таких линиях, возможно уже в ближайшее время. Создание и изучение новых резистентных клеточных линий позволит глубже понимать механизмы устойчивости к химиотерапевтическим препаратам.

Образование резистентности клеточных линий сопряжено с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) [Shen *et al.*, 2014]. Эпителиально-мезенхимальный переход – это процесс, при котором эпителиальные клетки претерпевают морфологические изменения, связанные с переходом клеток к мезенхимальному типу строения. ЭМП, помимо участия в онтогенезе, также известен как патологический механизм, сопутствующий различным заболеваниям, включая воспаление, фиброзы и рак. Процесс ЭМП широко известен при образовании первичных и метастазирующих опухолей. Также ЭМП связан с образованием механизмов резистентности опухолевых клеток [Di Meo *et al.*, 2009; Shen *et al.*, 2014].

В данной работе мы получили клеточные линии рака лёгких (A549), предстательной железы (PC3) и шейки матки (HeLa), резистентных к наиболее часто используемым цитостатическим препаратам (Цисплатин, Доцетаксел (Таксотер®)). Морфологически было показано наличие мезенхимального типа строения клеток, что позволило предположить о проявлении эпителиально-мезенхимального перехода при обретении клетками состояния резистентности.

Материалы и методы

1. МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ

Клеточные линии A549, PC3 и HeLa были приобретены в компании «АТСС» (Роквилл, МД, США). Препарат «Цисплатин» приобретен в компании «Тева» (Петах-Тиква, Израиль), «Доцетаксел» в «Авентис Фарма» (Дагенхэм, Великобритания). Реагент МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид) был приобретён в компании «Sigma-Aldrich» (Сент-Луис, США). FBS (Эмбриональная бычья сыворотка) была приобретена в компании «Life Technologies Corporation» (Гранд Айленд, Нью-Йорк, США). Среда RPMI-1640 и антибиотики «Пенициллин/стрептомицин» 100х, были приобретены в компании «Панэко» (Москва, Россия).

2. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ И ПОЛУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Клеточные линии A549, PC3 и HeLa культивировались в среде RPMI-1640 с добавлением 10% FBS и 1х антибиотиков Пенициллин/Стрептомицин. Клеточные линии культивировались в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C с 5% содержанием CO₂.

Клеточные линии обрабатывали соответствующими препаратами с увеличением концентрации: A549/Docetaxel (от 0,25 нмоль/л до 20 нмоль/л), PC3/Docetaxel (от 0,25 нмоль/л до 20 нмоль/л), HeLa/CisPt (от 0,65 мкмоль/л до 26 мкмоль/л). Препараты добавлялись по достижении культурой 70% конфлюэнтности. Клеточные линии культивировались от 2 до 4 дней на каждой концентрации, с последующим пересевом. Для поддержания резистентного фенотипа добавляли концентрации препаратов: A549/Docetaxel – 20 нмоль/л, PC3/Docetaxel – 20 нмоль/л, HeLa/CisPt – 26 мкмоль/л.

3. Оценка цитотоксичности препаратов

Для оценки чувствительности клеточных линий A549/Docetaxel (20 нмоль/л), PC3/Docetaxel (20 нмоль/л) и HeLa/CisPt (26 мкмоль/л) к соответствующим препаратам, применяли МТТ-тест. Клеточные линии инкубировали, по достижении клетками 80-90% конфлюэнтности, их количество считали в камере Горяева. Клеточную суспензию разводили красителем Трипановым синим («Sigma Aldrich», США) в соотношении 1:1. Далее, клетки засеивали в 96-луночные планшеты в количестве 2×10^4 клеток на 1 лунку. Далее клеточные линии инкубировали в течение 24 часов перед добавлением соответствующего препарата в линейно-возрастающих концентрациях. Клеточные линии без добавления препарата служили в качестве контроля. На 72 час культивирования аспиратором убирали среду и к клеткам добавляли 10 мкл (5 мг/1 мл PBS) реагента МТТ и 90 мкл свежей среды. Клетки инкубировали 3 часа при 37°C. Содержимое лунок аспирировали, образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в 100 мкл DMSO. Светопоглощение измеряли на планшетном спектрофотометре Infinite M200 Pro («Tecan», Швейцария) при $\lambda=555$ нм, используя длину волны $\lambda=650$ нм в качестве референсной [Mossman, 1983]. Далее оценивали IC₅₀ обработанных и необработанных препаратом клеток. Индекс резистентности (RI) считали, как отношение IC₅₀ клеточной линии, обработанной препаратом, к IC₅₀ необработанной клеточной линии.

4. Отслеживание кривых роста исходных и резистентных клеточных линий

Исходные и резистентные клеточные линии собирали, считали в камере Горяева и рассевали в 96-луночные планшеты в количестве 1×10^3 клеток на лунку. Каждый день, начиная со второго до пятого дня, для оценки пролиферации с помощью МТТ-теста, использовали отдельный 96-луночный планшет.

5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили в программе Microsoft Excel, пакета программ Microsoft Office 2013. Данные представляли в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение. Статистическую значимость оценивали используя t-критерий Стьюдента; значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты исследования

Цисплатин- и Доцетаксел-резистентные клеточные линии были получены поэтапным добавлением концентраций препаратов в течение 4 месяцев. Начальная концентрация составляла 5% от IC_{50} . Последующие концентрации подбирались произвольно

(первые 5 концентраций не превышали 10% от IC_{50}). Таким образом, мы получили клеточные линии A549/Docetaxel, PC3/Docetaxel и HeLa/Cis-Pt, с индексом резистентности 18, 17 и 4,6 соответственно (таблица 1).

Таблица 1.

Значения IC_{50} исходных и резистентных клеточных линий

Клеточная линия	IC_{50}	RI	P
A549	$1,9 \pm 0,06$	18	<0,05
A549/Docetaxel	$35,6 \pm 2,28$		
PC3	$2,0 \pm 0,12$	17	<0,05
PC3/Docetaxel	$33,8 \pm 6,6$		
Hela	$13,2 \pm 0,57$	4,6	<0,05
HeLa/Cis-Pt	$60,3 \pm 8,6$		

Мы провели эксперименты по определению пролиферации клеточных линий. Проводили сравнительный анализ кривых роста исходной и соответствующей резистентной клеточной линии.

Рисунок 1. Кривые роста исходной клеточной линии A549 и линии A549/Doc/20nM, обладающей резистентностью к Доцетакселу

Как видно из Рисунка 1, клеточная линия A549/Doc/20nM, обладающая резистентностью к Доцетакселу, на 4-5 день роста имеет меньшее время

удвоения, что свидетельствует о замедленных пролиферативных свойствах данной резистентной клеточной линии.

Рисунок 2. Кривые роста исходной клеточной линии PC3 и линии PC3/Doc/20nM, обладающей резистентностью к Доцетакселу

Как видно из Рисунка 2, клеточная линия РС3/Doc/20nM, обладающая резистентностью к Доксетакселу, на 4-5 день роста имеет меньшее время

удвоения, что также свидетельствует о замедленных пролиферативных свойствах данной резистентной клеточной линии.

Рисунок 3. Кривые роста исходной клеточной линии HeLa и линии HeLa/CisPt/26uM, обладающей резистентностью к Цисплатину

Как видно из Рисунка 3, клеточная линия HeLa обладает большей пролиферацией, чем линии A549 и РС3. Клетки HeLa, обладающие резистентностью к химиотерапевтическому препарату Цисплатину, также имеют меньшее время удвоения, что свидетельствует о замедленных пролиферативных свойствах, данных резистентных клеточных линий.

Таким образом, мы показали, что полученные нами резистентные клеточные линии имеют меньшую скорость пролиферации по сравнению с исходными раковыми клетками, что подтверждает наличие

резистентности у новых клеточных линий [McDermott *et al.*, 2014].

Мы провели анализ клеток с помощью световой микроскопии. Во всех резистентных клеточных линиях наблюдалось изменение морфологии: от эпителиальных клеток с одинаковой формой и пограничным расположением друг к другу, клетки перешли к «мезенхимальному» типу строения – появилась разрозненность форм и образовалось расстояние между клетками (рисунок 4).

Рисунок 4. Образование мезенхимального типа морфологии клеток на примере HeLa/Cis-Pt/26uM клеточной линии

Данные наблюдения позволяют предположить о проявлении эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). По данным литературы, ЭМП ассоциирован с образованием механизмов резистентности [DiMeo *et al.*, 2009].

Обсуждение

На сегодняшний день одной из важнейших проблем неблагоприятного исхода терапии онкологиче-

ских заболеваний является хеморезистентность раковых клеток. Ранее было показано, что клеточный фенотип имеет взаимосвязь с феноменом резистентности [Maseki *et al.*, 2012]. Клетки с мезенхимальным типом строения являются более устойчивыми к химиотерапии, чем клетки с эпителиальным типом.

В Российской Федерации отсутствует платформа тщательно охарактеризованных резистентных клеточных линий, с помощью которой возможно будет

искать новые противоопухолевые препараты, учитывая генетические особенности опухолей каждого конкретного пациента. В данной работе мы получили резистентные клеточные линии рака лёгких (A549), предстательной железы (PC3) и шейки матки (HeLa) с различными индексами резистентности к цитостатическим препаратам (Цисплатин, Доцетаксел (Таксотер®)). Мы показали основные характеристики клеток, такие как скорость пролиферации и анализ морфологии, указывающий на изменение

типа строения клеток с эпителиального на мезенхимальный, что соответствует образованию устойчивости к препаратам.

Благодарности

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета. Работа частично выполнена на оборудовании Междисциплинарного центра коллективного пользования и Научно образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – илл. – 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8.
2. DiMeo T.A.; Anderson, K.; Phadke, P.; Fan, C.; Perou, C.M.; Naber, S.; Kuperwasser, C. A novel lung metastasis signature links Wnt signaling with cancer cell self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in basal-like breast cancer. *Cancer Res.* 69:5364–73; 2009.
3. Kudo-Saito C.; Shirako, H.; Takeuchi, T.; Kawakami, Y. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell* 15:195–206; 2009.
4. Tsuji, T.; Ibaragi, S.; Hu, G. F. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. *Cancer Res.* 69:7135–9; 2009.
5. Fuchs B.C.; Fujii, T.; Dorfman, J.D.; Goodwin, J. M.; Zhu, A.X.; Lanuti, M.; Tanabe, K.K. Epithelial-to mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res.* 68:2391–9; 2008.
6. Christiansen J.J.; Rajasekaran, A.K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res.* 66:8319–26; 2006.
7. Cheng G.Z.; Chan, J.; Wang, Q.; Zhang, W.; Sun, C.D.; Wang, L.H. Twist transcriptionally up-regulates AKT2 in breast cancer cells leading to increased migration, invasion, and resistance to paclitaxel. *Cancer Res.* 67:1979–87; 2007.
8. GLOBOCAN 2018. <http://gco.iarc.fr/>
9. Shen W., Pang H., Liu J., Zhou J., Zhang F., Liu L., Ma N., Zhang N., Zhang H., and Lili Liu. Epithelial–Mesenchymal Transition Contributes to Docetaxel Resistance in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Research*, Vol. 22, pp. 47–55.
10. Maseki, S.; Ijichi, K.; Tanaka, H.; Fujii, M.; Hasegawa, Y.; Ogawa, T.; Murakami, S.; Kondo, E.; Nakanishi, H. Acquisition of EMT phenotype in the gefitinib-resistant cells of a head and neck squamous cell carcinoma cell line through Akt/GSK-3beta/snail signalling pathway. *Br. J. Cancer* 106:1196–204; 2012.
11. Mossmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983 Dec 16;65(1-2):55-63.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН

Скриганиук Анна Андреевна

*студент, кафедра нормальной физиологии, Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск
E-mail: annaskriganyk@gmail.com*

Харламова Алла Николаевна

*канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии,
Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск*

ANTI-MULLERIANHORMONE

AnnaSkriganiuk

*student, department of Normal physiology, Belarusian State Medical University,
Republic of Belarus, Minsk*

Alla Kharlamova

*candidate of medical sciences, assistant professor, department of Normal physiology,
Belarusian State Medical University,
Republic of Belarus, Minsk*

АННОТАЦИЯ

Гормонов, отвечающих за исправное функционирование репродуктивной системы человека, очень много. Одним из наименее изученных среди них является антимюллеров гормон (АМГ). Антимюллеров гормон принимает участие в регуляции репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин; активно влияет на рост и формирование тканей во внутриутробном периоде развития. Изучив механизмы действия антимюллерова гормона, можно определить его диагностическое значение в онтогенезе человека.

ABSTRACT

There are a lot of hormones responsible for the proper functioning of the human reproductive system. One of the least studied among them is the anti-Muller Hormone (AMH). Anti-Muller hormone is involved in the regulation of reproductive function in both men and women; actively influences the growth and formation of tissues in the prenatal period of development. Having studied the mechanisms of action of the anti-Muller hormone, it is possible to determine its diagnostic value in human ontogenesis.

Ключевые слова: АМГ, репродуктивная система, Гормон.

Keywords: AMH, reproductive system, Hormone.

В первой половине 19-го века немецким анатомом и физиологом Иоганном Мюллером был описан проток, названный мюллеровым. Образуется данный проток в конце второго месяца внутриутробного развития. Проток представляет собой парный канал со сросшейся дистальной частью, образующийся параллельно мезонефрическому протоку.

Первоначально мюллеров канал есть у зародышей как женского, так и мужского пола. У зародышей женского пола из него позже формируются половые органы. А у будущих мужчин проток редуцируется под действием некоего вещества (рис.1). Это

вещество и получило название антимюллерова гормона (МГ) или ингибирующего вещества Мюллера (ИВМ) [7, с.658]. АМГ человека представляет собой гликопротеин, димер, состоящий из двух мономеров с молекулярной массой около 72 кДа каждый, связанных дисульфидными мостиками [4, с.39-41]. Ген этого гормона у человека находится в коротком плече 19 хромосомы [5, с.2-3].

В мужском зародыше антимюллеров гормон активирует в клетках парамезонефральных протоков систему лизосом, которые инициируют аутолиз клеток. Это и приводит к редукции протоков. Секреция

АМГ у них начинается в период эмбриогенеза и продолжается на протяжении всей жизни. У мужчин

АМГ продуцируется в семенных канальцах клетками Сертоли.

Рисунок 1. Образование мюллерова протока

В норме АМГ повышен у мужчин в препубертатном периоде. Концентрация АМГ падает в период пубертата; у взрослых мужчин АМГ поддерживается на относительно низком уровне в течение жизни (0,5-6 нг/мл). Определение уровня гормона у мужчин позволяет оценить тестикулярную функцию.

Уровень антимюллерова гормона **повышен** у мужчин при:

- дефекте синтеза андрогенов;
- антиандрогенной терапии.

Уровень антимюллерова гормона **понижен** у мужчин при:

- мутации гена АМГ;
- повышении уровня андрогенов;
- необструктивной азооспермии.

У женщин система лизосом в клетках мюллеровых протоков подавляется и они продолжают дифференцироваться: из дистальных участков формируются яйцеводы, а проксимальные сливаются и образуют матку и верхнюю часть влагалища. У женщин АМГ вырабатывается антральными, или вторичными, фолликулами размерами до 4 мм (такие фолликулы можно увидеть, измерить и посчитать при ультразвуковом исследовании). Впервые АМГ у женщин начинает продуцироваться на 32-й неделе внутриутробного развития в яичниках и направляется в кровоток или в фолликулярную жидкость. АМГ является индикатором наличия антральных фолликулов в яичниках, позволяет определить овариальный резерв женщины [1, с.768]. Измерив

уровень АМГ в крови (табл.1), можно диагностировать некоторые нарушения в функционировании репродуктивной системы женщины.

Таблица 1.

Концентрация АМГ у женщин

Возраст/стадия полового развития	Концентрация гормона в крови, нг/мл
>18	1,0-2,5
Снижение функционального резерва яичников	< 1,0
Менопауза	0

Уровень антимюллерова гормона **повышен** у женщин при:

- синдроме поликистозных яичников [3, с.5958], [6, с.141];
- опухолях яичников [2, с. 52];
- бесплодии;
- дефектах рецепторов лютеинизирующего гормона.

Уровень антимюллерова гормона **понижен** у женщин при:

- ожирении в репродуктивном возрасте;
- возрастном снижении овариального резерва;
- менопаузе (может достигать нуля).

Для получения точных значений к исследованию уровня АМГ необходимо подготовиться. Обычно у женщин его проводят на 3-й день менструального

цикла. За три дня до проведения теста необходимо исключить стрессовые ситуации и физические нагрузки. За час до проведения теста рекомендуется не есть, не курить.

Известны экзогенные вещества, позволяющие повысить уровень антимюллерова гормона в организме человека: витамин Д3, благодаря которому увеличивается выработка гормона гранулёзными клетками нашего организма, и препарат ДГЭА (дегидроэпиандростерон), под действием которого уровень АМГ повышается как за счёт увеличения количества антральных фолликулов, так и за счёт повышения синтеза гормона.

В заключение стоит отметить, что значительное влияние АМГ на эмбриональный период подтверждается изменениями в репродуктивной системе, происходящими при его участии. В постэмбриональном периоде развития определение концентрации гормона в крови позволяет провести своевременную диагностику заболеваний репродуктивной системы мужчин и женщин, характеризующих изменение уровня гормона, начать их своевременное лечение и избежать осложнений.

Список литературы:

1. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology / La Marca A. [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, № 3. — P. 766–771.
2. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors / Lane A. H. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 73, № 1. — P. 51–55.
3. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest / Pigny P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5957–5962.
4. Enhanced purification of Mullerian inhibiting substance for therapeutic applications / Danahoe P. [et al.] // Mol. Cell. Endocr. — 2003. — Vol. 211. — P. 37–41.
5. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19 / Cohen-Haguenauer O. [et al.] // Cytogenet. Cell Genet. — 1987. — Vol. 44. — P. 2–6.
6. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women / Cook C. L. [et al.] // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77, № 1. — P. 141–146.
7. Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P. K. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications // Endocr.Rev. — 2001. — Vol. 22. — P. 657–674.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научный журнал

UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 1(56)
Март 2019

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 66241 от 01.07.2016
Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Подписано в печать 11.03.19. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,25. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
125009, Москва, Георгиевский пер. 1, стр.1, оф. 5
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3