МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

В. В. ЖУКОВ, А. А. КОЖИН, В. А. ПОПОВА

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Монография

Ростов-на-Дону – Таганрог
Издательство Южного федерального университета
2022

УДК 539.1:615.849.19:574.24(035.3)
ББК 22.345+53.54+28.073.080я44
Ж86

Печатается по решению Комитета при Ученом совете Южного федерального университета по естественнонаучному и математическому направлению науки и образования (протокол № 8 от 06 июля 2022 г.)

Рецензенты:
главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации *А. А. Афонин*;

профессор кафедры квантовой радиофизики физического факультета Южного федерального университета, доктор физико-математических наук, профессор *И. Г. Иванов*

Жуков, В. В.
Ж86 Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии экологически обусловленных заболеваний : монография / В. В. Жуков, А. А. Кожин, В. А. Попова ; Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону ; Таганрог : Издательство Южного федерального университета, 2022. – 230 с.

ISBN 978-5-9275-4180-5
DOI 10.18522/801299964

В монографии рассмотрены актуальные проблемы использования низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии экологически обусловленных заболеваний. Проанализирована роль производственных и экологических факторов в развитии нарушений гомеостаза, обсуждаются механизмы биостимулирующего действия лазерного излучения. Представлены сведения о значении ряда химических элементов для оптимального развития организма детей и возникновения нейроэндокринных нарушений их онтогенеза. Экспериментально обосновано использование низкоинтенсивного лазерного излучения в их коррекции.

Предназначена для научных работников, преподавателей, аспирантов, занимающихся вопросами лазерной физики, лазерной медицины и экологической физиологии, а также работников здравоохранения (педиатров, эндокринологов, дерматологов, физиотерапевтов и др.).

УДК 539.1:615.849.19:574.24(035.3)
ББК 22.345+53.54+28.073.080я44

ISBN 978-5-9275-4180-5

© Южный федеральный университет, 2022
© Жуков В. В., Кожин А. А., Попова В. А., 2022
© Оформление. Макет. Издательство Южного федерального университета, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 5
Глава 1. Роль экологических факторов в развитии нарушений гомеостаза, проблемы их профилактики и реабилитации 11
1.1. Микроэлементозы в этиологии экологически обусловленных заболеваний человека. 11
1.2. Патофизиологические механизмы нейроэндокринных нарушений микроэлементозной этиологии и обоснование методов их терапии 20
Глава 2. Фундаментально-прикладные аспекты обоснования применения низкоинтенсивного лазерного излучения в реабилитационных технологиях 34
2.1. Современные лазерные терапевтические установки 35
2.2. Перспективы применения ионных лазеров на парах металлов в медицинских целях 37
2.3. Механизмы биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения различного спектрального диапазона . .51
Глава 3. Низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации часто болеющих детей из групп экологического риска 63
3.1. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у экспериментальных животных на фоне моделируемого астенического состояния 63
3.2. Способы клинико-лабораторного обследования часто болеющих детей и методика физиотерапевтического воздействия 71
3.3. Результаты применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексе реабилитационных мероприятий у часто болеющих детей 74
Глава 4. Функциональная задержка полового развития у подростков из групп экологического риска: вопросы этиологической диагностики и комплексной восстановительной терапии 84
4.1. Этиология и патогенез функциональной задержки полового развития у подростков 85
4.2. Технологии диагностики и прогнозирования функциональной задержки полового развития в детской эндокринологии и гинекологии 97
4.3. Комплексная терапия функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков 109

Глава 5. Гипофункция щитовидной железы у детей экологической этиологии и ее комплексная терапия 113
5.1. Анализ гормонально-микроэлементного гомеостаза у детей с гипофункцией щитовидной железы из групп экологического риска 114
5.2. Лечебно-профилактические аспекты йододефицитных состояний у детей из групп экологического риска 123
5.3. Ранняя диагностика и терапия железодефицитной анемии как осложнения гипофункции щитовидной железы у детей из групп экологического риска 143
Глава 6. Экологические аспекты этиологии сахарного диабета второго типа у подростков и его комплексная терапия 148
6.1. Патогенетическая схема сахарного диабета 2-го типа экологической этиологии у подростков. 149
6.2. Способ немедикаментозной терапии сосудистых осложнений сахарного диабета у подростков. 158
Глава 7. Нарушения функции гонад у женщин из групп производственно-экологического риска и их немедикаментозная терапия 163
7.1. Технологии обследования и немедикаментозного лечения женщин с патологией гонад 164
7.2. Результаты клинико-лабораторных обследований женщин с патологией гонад, получавших восстановительную терапию 169
7.3. Механизмы корригирующего воздействия восстановительной терапии. 178
Глава 8. Экологические аспекты этиологии нейродермита и его комплексная терапия *(соавт. А. В. Письменский)* 181
8.1. Механизмы нейродермита производственно-экологической этиологии 182
8.2. Комплексная озоно-лазерная терапия больных нейродермитом 194
8.3. Программа этиотропной сезонной профилактики и диспансеризации больных нейродермитом из групп производственно-экологического риска 200
Заключение 205
Литература 209

ВВЕДЕНИЕ

В «доковидную» эпоху среди населения индустриально развитых стран мира преобладали заболевания неинфекционного характера, так называемые болезни цивилизации. Их возникновение рассматривалось как проявление «поломок» регуляции, своеобразных «вегетозов», которые отличаются стертой клинической манифестацией, чаще всего полиорганного характера. Не случайно ведущими причинами смертности стали патология сердечно-сосудистой системы, злокачественные опухоли, нозологии обменного характера. Эти драматические медицинские тенденции имели социально-экономическую детерминированность, особенно наглядно проявившуюся в годы острых политических реформ.

Так, в результате издержек научно-технического прогресса в XX–XXI веках, человечество оказалось частью искусственно созданной биологической экосистемы, существование в которой, на фоне нарастающего перенаселения вследствие миграционных потоков, экономического кризиса, негативно отражалось на его здоровье. В нашей стране это усугублялось еще последствиями длительно существовавшего идеологического призыва к активному преобразованию природы, которая, как отмечал Ф. Энгельс, «всегда мстит за победы над ней». Парадоксально, но факт – прогресс фундаментальной и клинической медицины, обеспечивший успех таких антифизиологических, но профессионально престижных технологий, как экстракорпоральное оплодотворение, повышение уровня выхаживания детей с физическими недостатками, протезирование, клонирование и трансплантация органов, уменьшил актуальность влияния принципа естественного обора, изменил порог выживаемости вида, что отразилось на качестве биологической природы человека. Его эволюция отстала в выработке механизмов адаптации и резистентности к постоянно и быстро меняющимся условиям окружающей среды. К некоторым из них в организме нет эволюционно сложившихся механизмов защиты. Выявлены ингредиенты биосферы, пролонгированное воздействие которых на организм, даже в подпороговых дозах, повышает вероятность возникновения неинфекционных болезней, так называемые факторы риска [1].

Хроническая ксеноинтоксикация среды («царства случайностей» [2]) детерминирует развитие экологически обусловленных заболеваний человека. В настоящее время к ним относят патологии репродукции и новорожденных, онкологические, психические, аллергические, профпатологические и другие нозологические формы. Массовость этих процессов диктует необходимость, по мнению некоторых современных авторов, основания нового направления медицины – «экологическая патофизиология» [3].

В международной практике признание получил термин «заболевания, связанные с окружающей средой» (environmental diseases), который обозначает любое заболевание, возникающее непосредственно или опосредованно в результате воздействия факторов среды на человека. Кроме того, факторы среды могут играть роль триггеров, вызывающих ускорение уже имеющихся функциональных нарушений. Технологическое развитие общества и динамика урбанизации ведет к появлению множества антропогенных факторов, влияние которых на организм превышает возможности его адаптации. Для экологически обусловленных заболеваний характерны группы населения с повышенным риском их возникновения – дети, пожилые люди, работники определенных производств, отличающихся негативной спецификой технологических процессов. Прогрессирующая невротизация общества вследствие стремительных социально-экономических реформ конца XX века обусловила всплеск психосоматической заболеваемости всех слоев населения, особенно нейроэндокринного профиля, нарушений психического здоровья. Эта тенденция отразилась, в первую очередь, на состоянии здоровья молодежи. Не случайно на рубеже столетий педиатры сформировали понятие «синдром экологической дезадаптации или сенсибилизации» [4], отличающийся длительным латентным периодом.

В настоящее время окружающая среда представлена чрезвычайно разнообразной совокупностью природных, экономических, социальных факторов. В результате происходит их сочетанное влияние на организм человека. Причем негативное воздействие нескольких компонентов биосферы может обладать свойствами синергизма и взаимопотенцирования. Таким образом, их влияние, даже в минимальных дозах, приводит

к возникновению «букета» патологических реакций, отражающихся на репродуктивном потенциале, интенсивности старения, продолжительности жизни. Не случайно, по уже установившемуся положению, главным критерием оценки состояния качества среды региона является здоровье проживающего на данной территории населения, уровень его неинфекционной заболеваемости, которое рассматривается на базе анализа демографических исследований. Очевидно, что в связи с быстро меняющимися условиями среды и образа жизни, которым принадлежит наибольшая роль в сохранении здоровья, в существующих приемах диагностики и лечения недостаточно учтен «вклад» ксенобиотиков в этиопатогенез многих нозологических форм. Постепенное снижение резистентности населения обусловливает хронизацию патологических процессов, в связи с этим все большую актуальность приобретает разработка методов экологической диагностики. Они приобретают не меньшее значение, чем традиционные лабораторные обследования в клинических лабораториях.

Как показали многочисленные клинико-физиологические исследования состояния общественного здоровья [5–7], индуктором многих дизрегуляторных и метаболических нарушений гомеостаза, помимо ксеноинтоксикации, являются хронические неспецифические стрессовые состояния, приводящие к формированию доминанты возбуждения в мозговых структурах. Этот очаг является толчком к формированию отрицательных эмоций, обусловливающих истощение нейронных интеграций, обеспечивающих координацию психофизиологических процессов. Несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии патологии регуляции, эта проблема не теряет своей актуальности из-за нарастающей аллергизации населения. Это побуждает внедрять не вызывающие этого осложнения немедикаментозные приемы коррекции психовегетативных патологических процессов.

Проблема взаимосвязи «экология и здоровье» получила отражение в научной литературе в виде понятий «экологически обусловленная патология», «экотоксикология» и др. Термин «экологическая медицина» был введен в лексику здравоохранения еще в 1985 году американским иммунологом Т. Рэндольфом на базе исследований проблем пищевой аллергии.

Экологическая медицина стала новым самостоятельным направлением здравоохранения. В нашей стране стратегия исследований в этой отрасли базируется на положениях, изложенных в материалах федеральных документов «Основы государственной политики в области экологического развития Российской Федерации на период до 2030 года», утвержденных Президентом РФ 30 апреля 2012 года, а также «Основы государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», утвержденных Президентом РФ 11 марта 2019 года.

В частности, в России были разработаны направления исследований по экологической репродуктологии [8; 9], экологической педиатрии [4], экологической психиатрии [10] и др.

Как уже было отмечено выше, сенсибилизация населения ксенобиотиками и интенсивным применением многочисленных лекарственных средств привела к активному использованию в нашей стране физиотерапевтических технологий, в частности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Это связано с тем, что были обнаружены его биологические эффекты, аналогичные действию естественной гормональной стимуляции эффекторных систем организма, повышающие его адаптогенные возможности и неспецифическую резистентность (НР). В исследованиях [11; 12] установлено, что при нарушении вегетативного баланса, возникшего вследствие патологического процесса, формируются аномалии всей системы внутренней регуляции. Внутри клетки, в результате освечивания крови НИЛИ, возникает температурный градиент и повышение содержания ионов кальция, элиминирующих из внутриклеточного депо. В результате каскада реакций организма на внешнее воздействие восстанавливаются функции нейроэндокринной и иммунной систем, активируются адаптационно-компенсаторные процессы. Это позволяет реабилитировать дисфункции организма ксеногенной этиологии.

НИЛИ получило распространение в многочисленных областях медицины благодаря предварительным клинико-экспериментальным междисциплинарным исследованиям, в которых участвовали специалисты как физического, так и биомедицинского профилей. Так, в частности, в работах ро-

стовских радиофизиков и медиков были разработаны обоснования и методики применения НИЛИ в коррекции дисфункций репродуктивной системы женщин, эндокринных нарушений у детей, психических дисфункций, повышения НР у часто болеющих детей и др. В моделируемых условиях были изучены нейроэндокринные перестройки, возникающие на различных иерархических уровнях управления эндокринной системы подопытных животных [13–15]. Эти материалы служили основанием к проведению клинических исследований.

Помимо исследований в области применения НИЛИ в лечении патологии репродукции и онтогенеза была показана возможность совместного применения НИЛИ с другими видами физиотерапии – озонированным маслом при лечении профпатологии кожи.

Материалы исследований были изложены в многочисленных статьях, монографиях, отмечены патентами РФ. Они легли в основу нескольких диссертаций по различным медицинским специальностям.

В настоящей работе для знакомства читателя со смежными вопросами, имеющими близкое отношение к основной теме монографии (экспериментальное обоснование и результаты использования НИЛИ в коррекции патологических процессов экологической этиологии), приводятся сведения о роли хронически действующих экологических факторов малой интенсивности в возникновении нейроэндокринных заболеваний человека, механизмах биомодулирующего действия НИЛИ. Кратко изложены сведения о современных лазерных терапевтических установках, выпускаемых отечественной промышленностью, которые могут быть использованы в педиатрических и психоневрологических стационарах и физиотерапевтической практике, а также о лазерах на парах металлов, разработанных в Южном федеральном университете (ЮФУ), и возможном применении их в клинической медицине.

Целью настоящей монографии является знакомство специалистов различного профиля (педиатров, детских эндокринологов, дерматологов, физиотерапевтов, патофизиологов, биофизиков) с результатами применения НИЛИ в комплексной терапии экологически обусловленных заболеваний и перспективами его использования в практике здравоохранения.

Клинико-экспериментальные исследования были проведены на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (РНИИАиП), Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ), Ростовской городской студенческой поликлиники.

Авторы признательны сотрудникам РНИИАиП, РостГМУ и ЮФУ, способствующим появлению этой книги.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА, ПРОБЛЕМЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ

Репродуктивная система является основной функциональной интеграцией организма, обеспечивающей воспроизводство вида. В ее структуру входит несколько звеньев, связанных между собой сложными корреляциями взаимозависимого характера. В результате их согласованного взаимодействия поддерживается ритмика генеративных процессов, необходимая для сохранения репродуктивного здоровья. Этому способствует психосоциальное благополучие женщины, оптимальное состояние окружающих ее биогеохимических и технологических переменных. Резкие изменения социально-экономических парадигм приводят к срыву адаптационных механизмов, снижению репродуктивного потенциала.

Краткое описание механизмов нарушений регуляции функции яичников экологической этиологии и их последствия для репродукции и развития потомства подопытных животных в моделируемых условиях представлены ниже.

1.1. Микроэлементозы в этиологии экологически обусловленных заболеваний человека

Как показывают многочисленные клинико-гигиенические исследования последних десятилетий, техногенные загрязнения среды приводят к развитию разнообразных нарушений здоровья человека. Это связано с интенсивным загрязнением эколого-трофологических цепей различными ксенобиотиками, в том числе тяжелыми металлами, многие из которых отличаются способностью к кумуляции. Данная особенность обусловливает возможность риска отдаленных последствий их влияния на человека и животных.

Несмотря на то, что участие химических элементов (ХЭ) в процессах роста и развития млекопитающих хорошо известно, в реальной клинической практике реализация вопросов диагностики наличия дефицита эссенциальных или из-

бытка токсичных ХЭ (микроэлементозов) в организме далека от должного уровня. Часто это связано с отсутствием во многих стационарах соответствующей приборной базы и, главное, информации о нормативах их концентраций в различных биосубстратах организма с учетом его гендерных, возрастных, региональных биогеохимических особенностей.

Между тем эта проблема экологической физиологии, в связи с нарастающими глобальными социально-экологическими и климатическими переменами биосферы, приобретает все большую актуальность. До начала глобальных антропогенных воздействий на природу, начавшихся особенно активно после Второй мировой войны, организм человека и животных имел дело лишь со знакомыми для него сигналами среды [16]. Колебания параметров последних обычно не выходили за пределы размахов значений, установившихся в процессе эволюции, характерных для того или иного биогеоценоза.

Установлено, что в процессе эволюции живые организмы адекватно приспосабливаются к характерному для того или иного региона геохимическому составу воды и сельхозпродуктов. Существует точка зрения [17], что именно вода, минеральные вещества и симбиотические колонии микроорганизмов явились основой возникновения и эволюции растений и животных, включая человека. Эта исторически сложившаяся биологическая особенность стала условием нормального онтогенеза, для которого необходимо оптимальное и стабильное содержание в среде и организме перечисленных ингредиентов. Было высказано предположение, что элементная система стала первичной основой (базисом) для формирования всех механизмов регуляции в организме (эндокринных, иммунных, нервных, гуморальных и др.), которые являются по отношению к ней надстройкой.

Однако в настоящее время резервы микроэлементной адаптации во многих областях страны у населения исчерпаны. По данным [7; 18], около 2/3 взрослых и 1/4 количества детей в стране относятся к группе риска по гипоэлементозу, т. е. дефициту от одного до нескольких ХЭ одновременно. С проблемой микроэлементозов (МТОЗов) во многих отношениях связывают проблемы нарастающего демографического кризиса, а также повышение частоты бесплодного брака, особенно

среди населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах [19].

В работах [5; 20] указано, что адекватное содержание ХЭ в организме и их адекватное физиологическое действие во многом поддерживается вследствие определенных типов взаимодействия между ХЭ, находящимися в тканях организма. Этот феномен типа синергизма или антагонизма осуществляется в пищеварительном канале, а также в процессе тканевого и клеточного метаболизма. Более биологически значимыми являются ХЭ, находящиеся в антагонистических корреляциях. Антагонистами, по мнению указанных авторов, являются ХЭ, которые тормозят абсорбцию друг друга в пищеварительном канале, оказывают противоположное действие на какую-либо биохимическую функцию в организме. К явлениям антагонизма относят также свойство смягчать токсическое влияние тяжелых металлов, в частности свинца, кадмия, при добавке в рацион меди, цинка, селена. В плане антагонизма наиболее известны такие взаимодействия, как фтор-йод, свинец-медь, кадмий-цинк, свинец-селен, свинец-цинк и др.

Дети наиболее резко реагируют на МТОЗы в связи с возрастной незрелостью адаптивных механизмов [4]. Экологический стресс изменяет секрецию катехоламинов, которые, в свою очередь, влияют на способность симпатической нервной системы стимулировать высвобождение гонадотропинов, особенно в пубертатном периоде. Кроме того, ксенобиотики влияют на биологические эффекты половых гормонов путем изменения синтеза стероидов (блокада энзимных систем, метаболизирующих последние или препятствуя взаимодействию гормона с рецепторами).

Важное значение имеют данные о том, что определенную роль в сохранении здоровья играет наличие оптимального соотношения концентраций ХЭ-антагонистов в биосубстратах организма [18]. Эссенциальные ХЭ-антагонисты, в определенных пределах, лимитируют патогенное влияние токсичных ХЭ путем конкурентного влияния на ферментные системы.

Как установлено [21], выраженность токсического влияния некоторых ХЭ зависит и от гормональной насыщенности организма. Было показано, что молодые женщины в меньшей степени страдают от влияния токсичных ХЭ (свинец), поскольку

высокие концентрации эстрогенов, особенно в период овуляции, способствуют элиминации этих ХЭ из организма.

С учетом растущей актуальности для биомедицины рассматриваемого вопроса представляется целесообразным кратко охарактеризовать основные биологические эффекты некоторых наиболее распространенных ХЭ. Особенно важную роль в развитии функциональных систем организма в неонатальном периоде играют железо, медь, цинк, хром, селен, марганец. При их дефиците наблюдается задержка роста и развития организма человека, особенно его нервной, репродуктивной систем. По нашим данным [22; 23], дефицит цинка, селена, хрома детерминирует функциональную задержку полового развития мальчиков-подростков, их склонность к ожирению.

В работе [18] предложено условно разделять ХЭ на элементы с низкой, средней и высокой гомеостатической емкостью. Перечисленные выше эссенциальные ХЭ отличаются низкой гомеостатической емкостью, в связи с этим их девиации от оптимальных концентраций быстро приводят к морфобиохимическим нарушениям в организме. Это может произойти при эмиграции индивидуума в отдаленные или зарубежные регионы, отличающиеся от привычных условий жизни компонентами пищевого рациона.

Согласно данным литературы [19] и нашим наблюдениям [24; 25], неадекватные концентрации ХЭ в организме могут быть предикторами эндокринных нарушений. Так, например, как уже говорилось, дефицит хрома является одной из причин возникновения ожирения, способствующего задержке полового развития мальчиков. Это сопровождается нарушением секреции инсулина, функции сперматозоидов, повышением уровня холестерина. Установлено, что его хронический дефицит может явиться причиной сахарного диабета второго типа. Стимуляция поглощения глюкозы инсулином неэффективна в отсутствии этого ХЭ [26].

Был выделен содержащий 4 иона хрома и названный хромомодулином низкомолекулярный олигопептид, который оказался связывающейся с инсулином физиологически активной формой хрома [27]. По данным ВОЗ, установленное количество больных сахарным диабетом, вызванного дефицитом хрома, превышает 4 млн человек. Уровень хрома у новорожден-

ных довольно высокий и зависит от его содержания в материнском организме. Поскольку для нормального развития плода требуется много хрома, гестация может привести к истощению запасов хрома в организме матери и вызвать у нее сахарный диабет [27].

Некоторые публикации указывают на ведущую роль дефицита цинка в этиологии нарушений полового развития детей, возникновения бесплодия у мужчин [28–30]. По данным указанных работ, этот ХЭ обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток. К его дефициту наиболее чувствителен плод на ранних стадиях эмбриогенеза. Этот ХЭ необходим для функционирования многих металлоферментов, участвующих в антиоксидантных процессах (супероксиддисмутаза, каталаза и др.). Даже незначительный дефицит этого ХЭ влечет за собой активацию биологических эффектов его ХЭ-антагонистов (свинец, мышьяк, кадмий), которые негативно влияют в повышенных концентрациях на регуляторные комплексы организма, особенно в раннем периоде его развития. Цинк участвует в формировании антиоксидантного потенциала клеток в иммунном ответе и необходим для функционирования Т- и В-лимфоцитов. Важную роль он играет в утилизации организмом алкоголя, поэтому недостаток этого ХЭ повышает предрасположенность к алкоголизму, особенно у подростков [19].

Наряду с цинком одним из важнейших эссенциальных ХЭ, участвующим в обменных процессах в регуляции генеративной функции, является медь. Этот ХЭ входит в состав молекулы фермента антиоксидантной системы – церулоплазмина, который выполняет защитную роль в отношении липидных мембран от перекисного окисления при оксидативном стрессе [31]. При дефиците этого фермента, помимо общих гипофункциональных изменений (угнетение кроветворения, нарушение минерализации костей, гипотиреоза и др.), происходят выраженные сдвиги в созревании репродуктивной системы, развитие эндокринного бесплодия. Одним из главных пищевых источников меди является молоко. Его содержание в женском молоке является самым высоким по сравнению с молоком других млекопитающих.

Если физиологическая роль перечисленных выше ХЭ достаточно хорошо известна, то роль селена в процессах эндокринной регуляции организма еще не раскрыта. Известно, что его дефицит играет роль в возникновении болезни Кешана (мышечная дистрофия), имеющей эндемический характер (распространена в Забайкалье, Монголии). Этот ХЭ необходим для синтеза глутатионпероксидазы и еще ряда антиоксидантных ферментов. Он участвует в построении молекул тиреоидных гормонов, его рассматривают как фактор антистрессовой защиты организма [32]. Его дефицит может быть одной из причин возникновения гипофункции щитовидной железы, обусловливающей ретардацию онтогенеза ребенка [33]. Низкая концентрация селена обусловливает нарушения морфологии сперматозоидов, нарушения формирования функциональных систем плода [34].

В ферментах антиоксидантной системы содержится такой эссенциальный ХЭ, как марганец. Он оказывает влияние на процессы гликогенеза и регуляции уровня глюкозы в крови, необходим для секреции инсулина, при его недостатке задерживается овуляция.

Относительно мало изучена физиологическая роль рубидия, который относится к потенциально токсичным ХЭ, но в определенном диапазоне концентраций необходим для репродуктивных процессов. Его наиболее значимым биологическим эффектом является способность ингибировать продукцию простагландинов, а также антигистаминная активность. При его дефиците имеют место задержка роста и развития плода, самопроизвольные выкидыши [18].

На становление функциональных систем негативное влияние оказывают соединения тяжелых металлов. Наиболее широко распространенным техногенным загрязнителем среды является свинец. Он индуцирует самый распространенный гиперэлементоз в России. Свинцовое загрязнение в регионах происходит, главным образом, по вине автомобильного транспорта, использующего этилированный бензин. Свинцовая интоксикация существенно влияет на развитие функциональных систем, особенно ЦНС, кровь, половые органы. У детей, в крови которых концентрация свинца превышает 10 мкг/л, резко проявляется задержка психофизического развития [35].

Ионы этого ХЭ взаимодействуют с сульфгидрильными группами белков, блокируя энзимные соединения. Индуцированная влиянием этого ХЭ задержка психоэндокринного развития сопровождается вторичным иммунодефицитом. Этот контингент, постоянно контактирующий с соединениями свинца, находящимися в ингредиентах среды, большей частью относится к категории часто болеющих детей (ЧБД) [36].

Не менее распространенным экотоксикантом является кадмий. Этот ХЭ в повышенных концентрациях усиливает остеопоротические процессы, вытесняя цинк из процесса синтеза коллагена. Данный металл нефротоксичен, поражая эпителий канальцев почек, индуцирует протеинурию. Он может поступать в организм с табачным дымом, поэтому курильщики со стажем составляют группу риска по развитию кадмиевого токсикоза, потенцирующего процессы старения. Его повышенные концентрации в организме приводят к возникновению некротических изменений в простате, сопровождаются развитием анемии, вызванной усилением распада эритроцитов.

Клинически его выраженный токсикоз манифестируется в виде системного заболевания «итаи-итаи» (остеомаляция), которое распространено в странах Юго-Восточной Азии и рассматривается как одна из тропических болезней.

К токсичным ХЭ относится алюминий. Основным проявлением его избытка является нарушение функции ЦНС (склонность к депрессии, деменция). Органами-мишенями являются ЦНС, эндокринные железы, легкие. При депонировании этого ХЭ в головном мозге возникают нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера, Паркинсона). Токсичность во многом связана со свойством его антагонизма по отношению к кальцию, магнию, цинку, меди. Он активно образует соединения с белками нейронов, возникают характерные дегенеративные изменения клеток мозга, сопровождающиеся расстройствами памяти [31].

Установлено [37], что протектором токсичного влияния некоторых тяжелых металлов, в определенных пределах, является оптимальная физиологическая активность эпифиза, секретирующего мелатонин. Сам по себе этот гормон способствует снижению токсического влияния кадмия, свинца и ртути

на почки, а также ослабляет индуцируемые ими патоморфологические изменения во многих внутренних органах. Мелатонин и его синтетический аналог мелаксен оказывают положительное влияние в условиях окислительного стресса в моделируемых условиях. Его эффекты являются следствием взаимодействия с некоторыми регуляторными пептидами – соматолиберином, соматостатином, кортикоподобным пептидом. В качестве антиоксиданта данный гормон действует во всех тканях организма. Неадекватность продукции мелатонина, особенно при ярком свете, является причиной формирования дисрегуляторных нарушений, особенно в аспекте регуляции функции гонад.

Довольно распространенным МТОЗом среди населения является дефицит железа из-за недостаточного содержания белка в пище. В результате может возникнуть железодефицитная анемия, которая наиболее часто возникает у беременных при неадекватном питании [38].

Одним из наиболее известных МТОЗов является йоддефицит, приводящий к гипотиреозу, отставанию в психофизическом развитии. Однако в настоящее время установлено, что дефицит йода в трофологических цепях не единственный этиологический фактор. Возникновение гипотиреоза может быть обусловлено накоплением тяжелых металлов в организме, что нарушает поступление йода в тиреоциты вследствие блокирования специфических рецепторов. При этом происходит аномалия интратиреоидного синтеза йодтиронинов, наиболее часто этот процесс возникает в подростковом возрасте [39].

Изучение патогенеза заболеваний микроэлементозной этиологии показало, что для выяснения роли того или иного ХЭ в их возникновении необходимы комплексные исследования бионеорганического и морфобиохимического характера. Кроме непосредственного определения ХЭ в тканях, косвенно их уровень можно идентифицировать с помощью соответствующих биохимических маркеров (показатели специфических ферментов, пигментов, гормонов и других субстратов, в молекулы которых входит тот или иной ХЭ). Например, косвенно об уровне меди можно судить по концентрации церулоплазмина, селена – глутатионпероксидазы, железа – гемоглобина, марганца – супероксиддисмутазы, цинка – щелоч-

ной фосфотазы и т. д. Есть маркеры, отражающие уровень тяжелых металлов (свинец) в организме, – показатели дельта-аминолевулиновой кислоты в моче и др.

Уровни показателей ХЭ, в определенной степени, зависят от региональных геохимических особенностей, к которым при их стабильности у коренных жителей может вырабатываться адаптированность. В то же время у мигрантов они отсутствуют, поэтому возникают болезни дисрегуляции, в том числе МТОЗы. Установлено, что информативность определения концентрации ХЭ в биосубстратах меняется в зависимости от стадии течения патологического процесса. Наиболее четко регистрируемые сдвиги отмечаются в период резко выраженной стадии заболевания, особенно еще до проводимого лечения [40].

По нашим данным [41], изменения содержания ХЭ в биосубстратах в значительной степени связаны с сезоном года и функциональным состоянием человека. Возникновение избытка токсичных ХЭ более выражено у женщин, особенно в жаркое время года. Вероятно, это связано с тем, что по своим морфологическим особенностям их эпителиальные покровы более инвазивны для химических факторов среды, чем у мужчин.

Можно заключить, что накопленная информация об особенностях патологии репродукции и онтогенеза, возникающих под влиянием МТОЗов, индуцированных ксенобиотиками, является актуальной междисциплинарной проблемой фундаментального характера. Не случайно было создано новое специфическое направление «экологическая репродуктология». Именно репродуктивный потенциал населения и психосоматическое здоровье детей являются ведущими критериями оптимальной адаптированности населения к окружающим условиям среды и их соответствия для устойчивого развития популяции. Ведущим компонентом социальной и медицинской профилактики должно быть внедрение способов повышения адаптационных резервов организма в отношении пролонгировано действующих негативных условий окружающей среды. Особенно это важно для населения территорий экологического риска.

Для уточнения патогенетических особенностей развития экологически обусловленных заболеваний и разработки способов их диагностики, лечения и профилактики актуально проведение специфических патофизиологических исследований в моделируемых условиях эксперимента.

1.2. Патофизиологические механизмы нейроэндокринных нарушений микроэлементозной этиологии и обоснование методов их терапии

Для изучения схемы развития нарушений регуляторных процессов гомеостаза микроэлементозной этиологии были проведены исследования на примере особенностей морфофункциональных изменений в репродуктивной системе экспериментальных животных (самки крыс) при хроническом химическом воздействии, имитирующим условия производственной среды.

В наших исследованиях было изучено влияние свинецсодержащих соединений, поступающих в организм ингаляционным путем (порошок сухой краски «Сурик»), его концентрация в воздухе затравочной камеры достигала 0,01 мг/м^3. Эта концентрация была сопоставимой с реальным уровнем содержания ионов свинца в воздухе закрытых помещений во время масштабных покрасочных работ, связанных с обработкой крупногабаритных металлических поверхностей [42].

Индикаторами функционального состояния животных в динамике опыта были результаты цитологических исследований влагалищных мазков, клеточные особенности которых рассматривали уже через 2 дня после начала затравки, а также содержание суммарных НК в эндометрии и оболочках фолликулов (в дальнейших морфологических исследованиях).

Экспериментальным путем было показано, что уже спустя неделю после хронического химического воздействия (по 8 часов в день в течение месяца) у крыс резко изменялось поведение (отмечалась повышенная возбудимость, агрессивность). У всех животных снижалась масса тела на 15–20 %, в крови к этому времени развивалась гипохромная анемия, вакуолизация цитоплазмы эритроцитов, появление их патологических форм, наблюдалась тенденция к уменьшению количества лим-

фоцитов. Эти гематологические признаки указывали на развитие процессов ксеноинтоксикации организма, сопровождаемых стрессорными реакциями.

Одним из таких демонстративных показателей последних является динамика уровня малонового диальдегида (МДА) в крови, поскольку он отражает интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Обнаружено, что к концу месяца затравки животных его содержание в крови возросло более чем в 2 раза (до начала воздействия – 10,6 ± 0,5 мкМ/л, через 1 месяц – 24,1 ± 2,0 мкМ/л, $P < 0,05$).

Наряду с оценкой содержания МДА интенсивность развития ксеноинтоксикации оценивали по определению содержания токоферола и аскорбиновой кислоты. Уровень токоферола снизился на 20 %, а водорастворимого витамина – на 33 %. Эта динамика указывала на наличие оксидативного стресса в организме подопытных животных.

Параллельно с изучением показателей процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) рассматривалась динамика SH-групп белков, играющих важную роль в нейтрализации токсического влияния экотоксикантов. Вектор изменений этого показателя находился в обратной зависимости с тенденцией колебаний МДА, т. е. концентрация сульфгидрильных групп прогрессивно снижалась (0,52 ± 0,04 г/л до воздействия и 0,23 ± 0,01 г/л после завершения эксперимента, $P < 0,05$). Следовательно, на фоне повышенного в организме содержания свинца расход эндогенных антиоксидантов, какими являются сульфгидрильные группы белков, уменьшающих токсичное влияние тяжелых металлов путем образования нейтральных комплексов (хелаты), был повышен.

Таким образом, было очевидным, что под влиянием аэрозоля свинца в тканях организма крыс возникают интенсивные патохимические процессы, приводящие к тотальным нарушениям регуляторных и эффекторных систем, в том числе репродуктивном комплексе. На это указывало то обстоятельство, что более чем у половины самок после первой недели контакта с химическим фактором стал нарушаться эстральный цикл. К концу месяца анэструс имел место у большинства подопытных животных (70 %). Морфологические исследования, проведенные у части животных, показали, что в яич-

никах резко снижалось количество развивающихся фолликулов. В оболочках фолликулов яичников и эндометрии снижалось содержание суммарных НК.

Учитывая, что функции яичников находятся под регуляторным контролем гипоталамо-гипофизарных нейрогуморальных комплексов, очевидно, что патогенез отмечаемых патоморфологических перестроек ткани яичников имел центральный генез. Развитие нарушений эстрального цикла можно рассматривать как проявление известного феномена «задержки», которая распространена у самок всех видов млекопитающих, когда организм испытывает те или иные перегрузки, предъявляющие дополнительные требования к адаптационным резервам. Для уточнения этих изменений были проведены соответствующие функционально-морфологически исследования.

В качестве изучаемых структур были избраны супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса и нейрогипофиз, контактирующие с клетками аденогипофиза. Было выяснено, что к концу первого месяца воздействия имело место незначительное возрастание объемов клеток гипоталамических ядер, признаки их гипертрофии. Однако, в дальнейшем, к концу второго месяца эксперимента кариометрия показала, что размеры секреторных клеток ПВЯ, СОЯ значительно уменьшились. Имело место ослабление окрашивания клеток, нейросекрет перемещался в отростки клеток, в которых скапливался в виде крупных «капель». Задняя доля гипофиза характеризовалась уменьшением количества клеток, заполненных секретом, его гранулы содержались в крупных, расширенных волокнах. Ядра питуицитов большей частью были гипертрофированы.

Для оценки гонадотропной активности аденогипофиза в динамике химического воздействия были подвергнуты гистохимическому изучению дельта-базофилы, т. е. клетки, продуцирующие фолликулостимулирующий гормон. На ранних сроках химического воздействия были обнаружены небольшие увеличения количества дельта-базофилов по сравнению с контролем. Объемы клеток возрастали, в некоторых нейронах возникали разных размеров вакуоли. По истечении второго месяца наблюдения у животных отмечали уменьшение размеров нейросекреторных клеток и их ядер. Было отмечено появ-

ление большого количества дегенерирующих пикноморфных клеток с крупными каплями секрета.

Можно заключить, что комплексное влияние на организм переменных среды различной интенсивности активно способствует формированию преморбидного фона, временно метаболически компенсируемого, который сменяется состоянием декомпенсации, дисфункциональными реакциями. Это отражается на биоритмике физиологических функций, приводит к возникновению десинхронозов, болезней дисрегуляции, нейроэндокринных синдромов. Если действие стрессоров или МТОЗов продолжается, то дисфункция гипоталамо-гипофизарного комплекса сменяется выраженным гипофункциональным состоянием, которое в перспективе может привести и к бесплодию. Если же беременность все же наступает, то ее течение, вследствие развившихся вегетозов, может сопровождаться различными осложнениями. В клинической картине это проявляется, в той или иной степени выраженности, психовегетативной симптоматикой, обусловленной дисфункциями сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. Следствием последних является развитие аномалий родовой деятельности, перинатальных заболеваний, аномалий развития плода. В результате нарастающего каскада морфобиохимических девиаций растет число репродуктивных потерь.

Таким образом, морфофункциональные исследования показали, что используемый химический фактор индуцирует изменения как в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, так и в характере гонадотропной активности аденогипофиза. На ранних сроках воздействия имели место признаки повышения функциональной активности нейронных интеграций, интенсивное выведение нейросекреторных веществ в микроциркуляцию. В дальнейшем эти явления переходили в фазу угнетения секреторной деятельности гипоталамических и гипофизарных структур, развития в них патоморфологических изменений. Морфофункциональные перестройки в центральных регуляторных комплексах неизбежно отражались на секреторной активности периферических эндокринных желез, в частности гонад.

Учитывая общность принципов нейроэндокринной регуляции у всех видов млекопитающих, можно допустить, что раз-

витие функции яичников у женщин экологической этиологии развивается по аналогичной схеме.

Многообразие нозологических форм нарушений репродуктивной функции женщины и их сходство с деструктивными перестройками в половых органах, индуцированными факторами среды, затрудняет диагностировать специфические признаки влияния потенциально опасных компонентов среды. Это тем более сложно, если в этиологии и патогенезе заболевания репродуктивной системы факторы среды играют не ведущую роль, а являются условиями, способствующими возникновению патологического процесса. Исходный преморбидный фон может легко переходить в специфическое патологическое состояние при внезапном изменении условий среды в худшую сторону. В связи с этим возрастает значение постоянного контроля состояния среды и функционального состояния организма работающих. Эти мероприятия могут профилактировать возникновение перинатальной и неонатальной заболеваемости.

Для оценки значимости выявленных нарушений в нейроэндокринных интеграциях относительно функции репродукции, а также их последствий для внутриутробного развития потомства нами была проведена специальная серия исследований. Самок крыс, перенесших затравку и неиспользуемых в морфологических исследованиях, спаривали с интактными самцами. Беременность возникла только у 40 % самок. В большинстве случаев наблюдалось ее пролонгирование на 2–3 дня (длительность беременности у подопытных крыс достигала 25–26 дней, в то время как у контрольных – 22–23 дня).

Количество плодов у крыс, подвергшихся химической затравке до беременности, было значительно ниже по сравнению с таковым, характерным для животных контрольной группы (5–6 плодов у одной самки против 9–10 в контроле). Новорожденные животные опытной группы отличались более низкими показателями массы тела, что указывало на их гипотрофию. Потомство имело сниженную резистентность, о чем можно было судить по более высокому уровню мертворожденности, морфометрическим данным, которые отличались от контрольных (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели плодов, уровень мертворождаемости

Группа крыс	Показатели			
	Масса самок, г	Масса плодов, г	Длина плодов, см	Уровень мертворождаемости, %
Интактная	270,3 ± 8,1	4,28 ± 0,2	2,74 ± 0,02	10
Опытная	263,1 ± 7,7	3,41 ± 0,1*	2,66 ± 0,02	30*

* – достоверность различий, $P < 0,05$.

Более подробно о патофизиологических последствиях химической затравки, проведенной до беременности, для потомства можно судить по биохимическим показателям, приведенным в табл. 2.

Таблица 2

Изменения содержания МДА и сульфгидрильных групп белков (SH-группы) в крови крысят контрольных и подопытных групп

Группа крыс	Время наблюдения			
	Через 1 месяц после рождения		Через 2 месяца после рождения	
	МДА, мкМ/л	SH-группы, г/л	МДА, мкМ/л	SH-группы, г/л
Интактная	5,4 ± 0,2	0,49 ± 0,04	7,6 ± 0,4	0,45 ± 0,03
Опытная	25,8 ± 2,1*	0,22 ± 0,01*	23,2 ± 1,3*	0,25 ± 0,01*

* – достоверность различий, $P < 0,05$.

На основании данных табл. 2 очевидно, что повышенное содержание МДА, особенно в первый месяц после рождения, свидетельствует о наличии нейрообменных и цитотоксических нарушений, которые развивались у потомства во время перинатального дистресса, вследствие химической интоксикации организма беременной крысы. На это же указывало и сниженное содержание токоферола и аскорбиновой кислоты, что де-

монстрировало снижение функции антиоксидантной системы, снижение интенсивности анаболических процессов (табл. 3).

Таблица 3

Изменение содержания токоферола и аскорбиновой кислоты в крови у контрольных и подопытных животных

Группа крыс	Время наблюдения			
	Через 1 месяц после рождения		Через 2 месяца после рождения	
	Аскорбиновая кислота, мкг/мл	Токоферол, мкг/мл	Аскорбиновая кислота, мкг/мл	Токоферол, мкг/мл
Интактная	3,8 ± 0,2	5,9 ± 0,4	4,1 ± 0,3	6,7 ± 0,5
Опытная	2,2 ± 0,1*	4,1 ± 0,2*	3,5 ± 0,1	5,3 ± 0,3*

* – достоверность различий, $P < 0,05$.

О наличии интоксикации организма крысят подопытных животных свидетельствовали также показатели SH-групп белков. Их уровень был значительно ниже контрольных значений как к концу первого, так и к завершению второго месяца жизни потомства (см. табл. 2).

Морфологические исследования, проведенные на крысятах по истечении двух месяцев после рождения, позволили обнаружить отчетливые явления задержки полового развития. На срезах яичников число примордиальных и созревающих фолликулов у этих крысят подопытной группы было примерно на 30 % ниже, чем в контрольной группе (табл. 4).

Аналогичная тенденция, указывающая на замедленное развитие репродуктивного комплекса, имела место в динамике массы матки и яичников. Причем, если морфометрические показатели тела крысят подопытной группы незначительно отличались от контрольных значений, то разница в массе указанных органов была более значительной (96,5 ± 6,5 мг и 20,6 ± 2,5 мг в группе контроля и 77,3 ± 4,2 мг и 17,5 ± 1,7 мг у крысят подопытной группы, $P < 0,05$).

Таблица 4

Содержание генеративных элементов у крысят контрольных и подопытных животных (среднее количество на одном срезе)

Группа крыс	Тип фолликулов			
	Примордиальный	Созревающий	Атретический	Желтые тела
Интактная	6,5 ± 0,3	5,4 ± 0,3	2,3 ± 0,1	1,6 ± 0,05
Опытная	4,7 ± 0,2*	3,9 ± 0,2*	1,9 ± 0,1	1,1 ± 0,04

* – достоверность различий, $P < 0,05$.

Более уточненные данные об интенсивности гормоноактивности яичников крысят были получены при проведении цитофотометрических исследований содержания суммарных НК в цитоплазме клеток эндометрия и оболочек фолликулов (гранулезная и текальная ткань). Содержание суммарных НК в яичниках и эндометрии у подопытных крысят было значительно меньше, чем у контрольных животных (в среднем на 30 %). Как известно, содержание этих органических соединений коррелирует с интенсивностью секреции стероидных гормонов.

Подытоживая проведенные морфобиохимические исследования, позволяющие оценить степень токсического влияния используемого химического фактора на организм самки и плод в моделируемых условиях эксперимента, можно заключить, что оно оказывало выраженное негативное влияние как на регуляторные комплексы репродуктивной системы, снижающее фертильность самок, так и на физическое развитие потомства.

Выполненные исследования наводят на мысль о том, что используемый химический фактор (аэрозоль свинца), широко распространенный в производственной деятельности, обладает кумулятивным эффектом. На это указывают выраженные морфофункциональные сдвиги в структурах органов у плодов, родившихся у самок, контактирующих с вредным фактором производства еще до беременности. В данном случае имеет место отдаленный эмбриотоксический эффект. Подобные же наблюдения были сделаны при изучении эффектов свинца

на функции нервной системы по истечении нескольких недель после хронического эксперимента [43]. Был сделан вывод, что ионы свинца могут депонироваться в костной ткани и оказывать при этом хроническое токсическое влияние на биохимические системы.

Полученные результаты показали, что особенность механизмов процесса нарушений репродуктивной функции заключалась в своеобразной фазности их развития. Фазный характер течения моделируемого патологического процесса является проявлением общего принципа формирования реакций организма на повреждающее начало, результатом срыва адаптационно-компенсаторных перестроек, развивающихся в ответ на неблагоприятное воздействие.

Роль центральных нарушений в патогенезе аномалий, очевидно, будет увеличиваться вследствие все возрастающего влияния ксенобиотиков и психоэмоциональных стрессов на регуляторные системы организма. Хронические перегрузки и интоксикация после кратковременной фазы возбуждения приводят к угнетению секреции аденогипофиза, в том числе и гонадотропных гормонов, что, в свою очередь, отражается на гормонопродукции яичников, сопровождающейся нарушениями репродуктивного здоровья. Чем выше доза химических веществ или уровень физического фактора, тем быстрее фаза возбуждения переходит в фазу дистрофических, гипофункциональных изменений. Длительность периода «временной» компенсации нейроэндокринных флюктуаций, возникающих в ответ на негативный стимул за счет напряжения адаптационных механизмов, зависит от общей резистентности организма и имеет индивидуальный характер.

Учитывая, что первая фаза развития патологического процесса отличается гиперактивностью нейронов гипоталамо-гипофизарного комплекса, нами изыскивались адекватные терапевтические воздействия, которые могли бы нормализовать активность регуляторных интеграций. Так, известно, что целый ряд адаптогенов создают в организме состояние повышенной НР к внешним воздействиям. Это приводит к интенсификации обмена веществ и способствует защите от хронического влияния экотоксикантов. К группе препаратов, отличающихся этой способностью, относятся антиоксиданты.

Их механизм действия заключается во взаимодействии с активными радикалами, перекисями, блокировании катализаторов свободнорадикального окисления и, прежде всего, ионов металлов переменной валентности. Кроме того, по данным [44], введение в их состав витаминов А, Е, Д, С, помимо общего антитоксического действия, стимулирует функцию репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин.

Большое внимание уделялось разработке растительных препаратов для нейтрализации токсических эффектов соединений, содержащих свинец. В работе [45] обнаружена возможность снижать токсическое влияние этого металла путем ведения в организм плодовоовощных смесей с повышенным содержанием витаминов группы В и С в сочетании с антагонистами свинца – цинком, железом и селеном. Был сделан вывод, что использование данной смеси эффективно в лечении ЖДА средней тяжести, в том числе и во время беременности. Использование растительного препарата способствовало рождению здорового потомства, количество и качество которого не отличалось от такового у животных контрольных групп.

Не случайно для женщин, особенно из групп акушерского и экологического риска, разработаны витаминно-минеральные комплексы, позволяющие сбалансировать минеральный и другие виды обмена в период беременности.

В целях изыскания способа детоксикационной терапии свинцовой интоксикации в моделируемых условиях мы исследовали биологическое действие фруктово-овощных смесей с добавкой пектина из расчета 2 г на 100 г смеси. Эти растительные пищевые добавки, помимо сорбента пектина, содержали жиро- и водорастворимые витамины, а также эссенциальные ХЭ, главным образом, антагонисты свинца (цинк, селен). Выбор этих ХЭ был обусловлен данными о том, что цинк в сочетании с селеном (например, широко используемый препарат «Селцинк плюс», содержащий помимо указанных ХЭ витамины С, Е, А, каротиноиды) блокирует нарушения эмбрионального развития, вызываемые кадмием и свинцом [46]. В то же время в отношении мышьяка и ртути эти ХЭ протекторным свойством не обладают. Как выяснено, цинк – главный эссенциальный ХЭ, при недостатке которого не происходит оптимального течения репродуктивных процессов, поло-

вой дифференцировки органов. Однако его эффекты могут частично ослабляться ХЭ-антагонистами.

Было обнаружено, что у крыс, в рацион которых была введена фруктово-овощная добавка (ФОД) еще до наступления беременности, наблюдался более интенсивный прирост массы тела. Применение ФОД способствовало также появлению оптимальных показателей формулы крови. У всех животных был регулярный эстральный цикл. Таким образом, отмечено положительное влияние ФОД на функциональное состояние животных.

Следующая серия экспериментов заключалась в изучении возможности профилактики негативных последствий воздействия химического фактора на животных, которых предварительно кормили с применением ФОД. После месяца специального питания крысы подвергались химической затравке по указанной выше методике. В качестве контроля изучали морфофункциональные параметры у крыс, не получавших ФОД в рационе. Исследования показали, что после курса витаминизации химическое воздействие оказывало относительно незначительно выраженное патогенное влияние. В репродуктивной системе проявлялись менее заметные изменения в структуре генеративной ткани гонад и эндометрии.

Таким образом, на фоне профилактического курса влияние ксенобиотика не повлекло за собой резких негативных последствий. Изменения содержания НК в оболочках фолликулов и эндометрии крыс не имели достоверных отклонений от тех же показателей у интактных крыс.

В дальнейшем для оценки значимости нарушений, возникающих под влиянием химического фактора для эмбриогенеза, были проведены соответствующие исследования.

Как уже было отмечено, беременность у животных, контактирующих предварительно с химическим фактором, наступала у ограниченного количества животных (не более 40 %). Потомство рождалось функционально незрелым, со сниженной резистентностью, более низкими росто-весовыми показателями.

Применение ФОД до наступления и на фоне беременности позволяло существенно уменьшить токсическое влияние химической затравки на потомство (табл. 5).

Как видно из данных табл. 5, показатели потомства крыс в опытной группе 2 (получавших ФОД) достоверно не отличались от морфометрических данных потомства интактной группы. У животных опытной группы 1 аналогичные показатели были значительно хуже.

Таблица 5

Морфометрические показатели потомства подопытных животных, уровень мертворождаемости

Группа крыс	Показатели			
	Масса самок, г	Масса плодов, г	Длина плодов, см	Уровень мертворождаемости, %
Интактная	275,3 ± 9,2	4,45 ± 0,2	2,57 ± 0,02	10
Опытная 1	260,6 ± 8,2	3,23 ± 0,1*	2,51 ± 0,02	30*
Опытная 2	270,1 ± 8,8	4,18 ± 0,1	2,59 ± 0,02	10

* – достоверность различий, $P < 0,05$.

Однако, несмотря на благоприятные морфологические индикаторы физиологического развития у крысят, родившихся у животных, которые получали в качестве коррекции ФОД, спустя 3 месяца после рождения обнаруживали некоторые признаки задержки полового развития. На это указывали сниженные показатели массы половых органов по сравнению с контрольными данными. Имел место сниженный уровень суммарных НК в эндометрии и оболочках фолликулов яичников, что указывало на еще не установившуюся, в полной мере, гормонопродукцию гонад. Эстральный цикл был аритмичным.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное воздействие малых доз токсичных химических веществ приводит к астенизации нейроэндокринных регуляторных комплексов и, как следствие, развитию дистрофических изменений в фетоплацентарном комплексе при возникновении беременности. Несомненно, что длительные контакты с химическими факторами могут сопровождаться поражением многих систем, что приводит к развитию синдрома хронической ксеногенной интоксикации. При этом повреждающее действие ксенобиотиков на клеточные структуры и ферментные системы становятся необратимым. Временная кор-

рекция этого процесса путем курсового применения растительных антиоксидантов не в полной мере компенсирует формирующийся гормональный дефицит. Это находит свое отражение в отдаленных последствиях перенесенной ксеноинтоксикации организма, вызванной моделируемым техногенным МТОЗом.

Данные наблюдения подтвердили известные сведения о закономерностях реакции плода на хроническое негативное воздействие малой интенсивности. Соматическая гипертрофия эмбриона и плода сопровождается задержкой становления физиологических функций менее значимых для сохранения гомеостаза в текущий период жизни (репродукция).

Используемые ФОД с добавлением пектина в качестве сорбента способствовали вызыванию состояния «гетеростазиса», т. е. повышенной НР, что способствует восстановлению гомеостаза, нарушенного искусственно вызванным техногенным МТОЗом. Однако полностью восстановить специфическую, репродуктивную функцию нейроэндокринных комплексов с помощью ФОД не удалось.

Экстраполируя эти данные на человеческий уровень, можно заключить, что потомство, родившееся в подобных условиях, характерных для предприятий многих видов промышленности, относится к группе риска по возникновению нейроэндокринных дисфункций, вторичному иммунодефициту и нуждается в специальных реабилитационных мероприятиях, повышающих его НР, когнитивные способности, репродуктивный потенциал.

Необходимость этих действий подтверждается материалами [47], где указано, что в динамике эволюции биологические компоненты системы «организм – среда» постоянно увеличивают давление на среду обитания и в то же время относительно приспосабливаются к меняющимся условиям жизни. На эту социально-биологическую закономерность было указано еще в законе Вернадского – Бауэра: «любая биологическая или биокосная (с участием живого) система, находясь в подвижном (динамическом) равновесии с окружающей ее средой и эволюционно развиваясь, увеличивает свое воздействие на среду. Давление растет до тех пор, пока не бу-

дет строго ограничено внешними факторами, либо не наступит эволюционно-экологическая катастрофа».

Учитывая высокую степень аллергизации населения, сформировавшуюся у многих людей вследствие длительного применения разнообразных лекарственных препаратов, фармакорезистентность, в организации реабилитационных мероприятий нужно уделять большое внимание методам немедикаментозной биостимулирующей терапии.

ГЛАВА 2. ФУНДАМЕНТАЛЬНО-ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

Учитывая вышеназванные обстоятельства, немедикаментозные методы преформированного и природного характера нашли широкое применение в реабилитационных программах. Среди них большую популярность приобрели технологии лазерного воздействия, лишенные побочных эффектов в виде возникновения привыкания и сенсибилизации организма.

Развитие лазерной медицины эмпирически шло по трем направлениям: лазерная диагностика, лазерная хирургия и лазерная терапия. Этому способствовали экспериментальные исследования механизмов воздействия лазерного излучения на биологические ткани.

С конца 60-х годов XX века в практику немедикаментозной терапии вошло НИЛИ. Его источником являлись, главным образом, газовые лазеры (гелий-неоновый, аргоновый), полупроводниковые и жидкостные лазеры (на растворах органических соединений). Постепенно НИЛИ нашло применение, прежде всего, как биостимулирующий фактор во всех отраслях медицины. Было показано, что механизмы терапевтического влияния НИЛИ во многом обусловлены его стимулирующим эффектом на микроциркуляцию в тканях. Известны данные о том, что этот эффект базируется на его влиянии на миоциты гладких мышц и эндотелиальные клетки стенки микрососудов и активации состояния транспортных процессов в региональных васкулярных бассейнах. Улучшение трофики нейронных регуляторных центров, сниженную патогенными воздействиями, благодаря использованию НИЛИ, нормализует процессы гомеостаза.

Более подробно информация о характеристиках современных лазерных терапевтических установок, механизмах биостимулирующего действия НИЛИ различных спектральных диапазонов представлена в соответствующих разделах главы.

2.1. Современные лазерные терапевтические установки

Использование лазеров в медицине принципиально отличается от других многочисленных областей их технологического применения [48–52]. Созданию лазерных медицинских установок предшествовали исследования механизмов воздействия лазерного излучения на биологические объекты. Успехи лазерной медицины, в свою очередь, стимулировали дальнейшее изучение возможностей применения различных типов лазеров в медицинских целях.

Большое разнообразие применений лазерных технологий в медицине [53–56], широкий диапазон оптических и теплофизических свойств различных биологических тканей определяют разнообразие режимов, необходимых для их обработки, и, соответственно, большое разнообразие используемых лазеров. Для биологических тканей свойственен резонансный характер поглощения излучения, что часто требует возможности обеспечения точного подбора требуемой длины волны лазерного излучения. Поэтому вопрос выбора лазера для конкретного медицинского приложения является весьма принципиальным.

Лазеры можно классифицировать, например, по типу активной среды, используемой для генерации. В этом случае различают следующие основные виды медицинских лазеров [54; 55]:

- Твердотельные лазеры (рубиновый – 694,3 нм; неодимовый – 1064,0 нм; лазер на ионах титана в сапфире – 650,0–1000,0 нм и др.).
- Газовые лазеры (гелий-неоновый – 632,8 нм; аргоновый – 488,0 и 514,5 нм; CO_2-лазер – 10,6 мкм; азотный – 337,1 нм и др.).
- Эксимерные лазеры (ArF – 190,0 нм, KrF – 248,0 нм, XeF – 351,0 нм, XeCl – 309,0 нм и др.).
- Жидкостные лазеры (полиметиновые красители – 0,7–1,5 мкм, ксантеновые красители – 500,0–700,0 нм, кумариновые красители – 400,0–500,0 нм и др.).
- Полупроводниковые лазеры (GaAs – 0,85 мкм и др.).
- Лазеры на парах металлов (на парах меди – 510,6; 578,2 нм, на парах кадмия – 441,6; 325,0 нм и др.).

Широкое применение в клинической медицине получили терапевтические установки на основе гелий-неоновых лазеров с излучением в красной области спектра: УФЛ-1, АФЛ-1, АФЛ-2, «Раскос», «Алок-1», «Лазтер-03», ЛТ-92, «Ярило», «Спрут-1», «Лота» и излучением в ИК-области спектра: «Узор» и др. [54].

Кроме того, известно о создании целого ряда лазерных медицинских установок для целей терапии: аппараты серии АТКУС, КТР-лазер «Irradia» (используется излучение неодимового лазера с удвоением частоты и длиной волны излучения 532,0 нм); многофункциональная система LASEST (комплектуется лазерными излучателями: александритовым, неодимовым, эрбиевым и рубиновым).

Имеются сведения [57; 58] об использовании лазерной установки «Яхрома-Мед» на основе лазера на парах меди для лечения кожных заболеваний; многофункциональной медицинской установки «Кулон-Мед» и установки с двумя лазерами (непрерывном лазере на красителях «Аметист» и аргоновом лазере «Инверсия») для целей фотодинамической терапии; установки «Альфа-1МК» для лазерной терапии; аргоновом лазерном аппарате ARGUS для целей офтальмологии; медицинской лазерной установки на основе азотного лазера «Альмицин» и др.

Хорошо известны применяющиеся в терапевтических целях универсальные аппараты лазерной терапии серии «Матрикс» и ЛАЗМИК® [59], обеспечивающие при соответствующих лазерных излучающих головках (в том числе матричных) генерацию (в импульсном и непрерывном режимах) на большом количестве длин волн: 365,0; 405,0; 445,0; 525,0; 635,0; 650,0; 785,0; 808,0; 904,0 и 1300,0 нм. В различных областях медицины, в частности, широко используются аппараты «Матрикс», «Матрикс-ВЛОК», «Матрикс-Уролог», «Матрикс-МИНИ», «Матрикс-БИО», «Матрикс-ВМ», «Лазмик-Косметолог» и др.

Наличие современного лазерного оборудования обусловливает стремительное развитие лазерной терапии и ее широкое применение, особенно в условиях возрастания аллергизации населения и развития устойчивости к действию лекарственных препаратов.

2.2. Перспективы применения ионных лазеров на парах металлов в медицинских целях

Особое место среди газовых лазеров занимают лазеры на парах металлов (ЛПМ), активной средой которых является атомарный пар химического элемента, не существующий в газовой фазе при нормальных условиях. Наибольшее практическое применение получили гелий-кадмиевый лазер, лазер на парах меди и лазер на парах стронция.

Так как биологическое действие НИЛИ может вызываться излучением спектрального диапазона, которое эффективно поглощается молекулами или фоторецепторами определенных компонентов клеток, актуальными остаются исследования, направленные на изучение медико-биологических эффектов, возникающих при воздействии на биообъекты лазерного излучения различного спектрального состава. При этом интерес представляют исследования различных режимов работы лазеров: непрерывный, импульсный и их модификации. Энергетические параметры таких лазеров для биостимуляции, которая используется в терапевтических целях, должны быть такими, чтобы не вызывались деструктивные изменения в тканях. Как правило, в лазерной терапии используется НИЛИ с плотностью мощности 0,1–100 мВт/см^2 и плотностью энергии 1–10 Дж/см^2.

Для продолжения исследований по изучению биостимулирующего действия НИЛИ перспективными являются ионные ЛПМ, являющиеся хорошими источниками непрерывного и импульсного излучения в УФ, видимой и ИК-областях спектра.

Так как в качестве рабочего вещества этих лазеров используются пары большого ряда химических элементов, то набор длин волн оказывается весьма широким, а уровень мощности генерации вполне удовлетворяет различным задачам лазерной терапии.

Целенаправленные исследования по поиску новых лазерных переходов, изучению механизмов создания инверсии и созданию ЛПМ проводятся на кафедре квантовой радиофизики физического факультета и в ряде других научных подразделений ЮФУ и Южного научного центра РАН.

К настоящему времени получена и исследована генерация на около 200 лазерных переходах в ионах 22 химических элементов. В результате, например, созданы непрерывные лазеры с полым катодом и поперечным ВЧ-разрядом на парах кадмия, цинка, таллия и ртути, обладающие низким уровнем шумов, в том числе лазер «белого» света. Впервые созданы рекомбинационные газоразрядные лазеры, активной средой которых является смесь паров стронция или кальция с гелием, и импульсной генерацией в фиолетовой и ближней ультрафиолетовой областях спектра.

Многие исследования ионных ЛПМ, впервые выполненные в ЮФУ [60], в дальнейшем стимулировали подобные работы за рубежом (Великобритания, США, Австралия, Болгария, Япония, Китай и др.). Основные результаты исследований ЛПМ, реализованных в ЮФУ, приведены в изданных в РФ и за рубежом монографиях [61–65].

В табл. 6 содержится краткая информация о полученных и исследованных в ЮФУ 174 ионных лазерных переходах в спектрах 22 химических элементов.

Таблица 6

Ионные лазерные переходы в ЛПМ

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
	Бериллий	
467,5	Импульсный	66
527,2	Импульсный	66
1209,6	Импульсный	66
	Магний	
921,8	Импульсный	67
924,4	Импульсный	67
	Алюминий	
622,8	Импульсный	68
623,3	Импульсный	68
624,3	Импульсный	68
683,0	Импульсный	68
747,1	Импульсный	68
835,4	Импульсный	68
836,1	Импульсный	68
836,5	Импульсный	68

Продолжение табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
1063,3	Импульсный	68
1063,6	Импульсный	68
1063,9	Импульсный	68
Фосфор		
602,42	Импульсный	69
603,42	Импульсный	69
604,33	Импульсный	69
Кальций		
370,6	Импульсный	67
373,7	Импульсный	67
994,0	Импульсный	67
1183,9	Импульсный	70
1195,0	Импульсный	70
Медь		
467,35	Квазинепрерывный	71
780,77	Импульсный	71, 72
827,7	Квазинепрерывный	73
1743,8	Квазинепрерывный	73
1770,8	Квазинепрерывный	73
1800,4	Квазинепрерывный	73
1844,8	Квазинепрерывный	73
1915,4	Квазинепрерывный	73
1932,8	Квазинепрерывный	73
1948,0	Квазинепрерывный	73
1971,0	Квазинепрерывный	73
2000,6	Квазинепрерывный	73
Цинк		
491,16	Импульсный Квазинепрерывный	74, 75, 76
492,40	Импульсный Квазинепрерывный	74, 75, 76, 77
589,44	Импульсный Непрерывный	69, 74, 75, 76
602,13	Импульсный	74
610,25	Импульсный	74
747,88	Импульсный Непрерывный	69, 74, 75

Продолжение табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
758,85	Импульсный Квазинепрерывный Непрерывный	69, 74, 75, 77
761,29	Импульсный	74
773,25	Импульсный	74
775,79	Импульсный	74
2149,5	Импульсный	78
Галлий		
633,4	Импульсный	72, 79
719,8	Импульсный	72, 79
Мышьяк		
549,8	Непрерывный	69
555,81	Непрерывный	69
565,2	Непрерывный	69
617,03	Непрерывный	69
Селен		
484,496	Непрерывный	69
497,566	Непрерывный	69
499,275	Непрерывный	69
506,865	Непрерывный	69, 76
509,650	Непрерывный	69
514,214	Непрерывный	69
517,598	Импульсный Непрерывный	69, 76, 80
522,751	Непрерывный	69, 76
525,307	Импульсный Непрерывный	69, 80
525,363	Импульсный Непрерывный	69, 80
527,111	Непрерывный	69
530,535	Импульсный Непрерывный	69, 80
552,242	Непрерывный	69
556,693	Непрерывный	69
605,2	Непрерывный	69
605,596	Непрерывный	69

Продолжение табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
644,0	Непрерывный	69
644,425	Непрерывный	69
648,8	Непрерывный	69
649,048	Непрерывный	69
653,495	Непрерывный	69
Стронций		
416,2	Импульсный	67, 81
430,5	Импульсный	67, 81
870,0	Импульсный	67, 81, 82
1033,0	Импульсный	78
1087,6	Импульсный Непрерывный	68, 70, 82, 83, 84
1091,8	Импульсный	78
1123,0	Импульсный Непрерывный	67, 68, 70, 82, 84
1201,7	Импульсный Непрерывный	68, 70, 83, 84
1245,0	Импульсный	70
Серебро		
800,54	Импульсный	85
826,3	Квазинепрерывный	73
838,0	Квазинепрерывный	73
840,32	Импульсный	85
877,2	Непрерывный	73
1375,9	Квазинепрерывный	73
1598,0	Квазинепрерывный	73
1646,2	Квазинепрерывный	73
1665,6	Квазинепрерывный	73
1720,3	Непрерывный	73
1734,5	Непрерывный	73
1747,8	Квазинепрерывный	73
1766,4	Квазинепрерывный	73
1840,8	Непрерывный	73
1846,3	Непрерывный	73
1872,5	Квазинепрерывный	73
1879,5	Непрерывный	73
1897,9	Непрерывный	73

Продолжение табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
1971,4	Квазинепрерывный	73
1982,3	Квазинепрерывный	73
2079,6	Квазинепрерывный	73
Кадмий		
325,0	Импульсный Непрерывный	74, 75, 76
441,563	Импульсный Непрерывный	74, 86, 75, 76, 87
533,749	Импульсный Квазинепрерывный	74, 86, 75, 76, 87
537,804	Импульсный Квазинепрерывный	74, 86, 75, 77, 76, 87
635,48	Непрерывный	76
636,01	Импульсный	74, 76
723,69	Импульсный	74
728,4	Импульсный	74
806,7	Импульсный Квазинепрерывный Непрерывный	74, 77, 75, 69, 76
836,78	Импульсный	74
853,0	Импульсный	74
967,15	Импульсный	74
1804,7	Импульсный	74
1991,0	Импульсный	74
Олово		
558,9	Импульсный	88
579,9	Импульсный	88
1062,0	Импульсный	88
1074,0	Импульсный	88
Сурьма		
441,54	Импульсный	89
612,99	Импульсный	90
699,64	Импульсный	89, 90
Теллур		
545,4	Непрерывный	69
557,635	Непрерывный	69
564,05	Непрерывный	69

Продолжение табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
570,81	Непрерывный	69
575,59	Непрерывный	69
593,61	Непрерывный	69
597,47	Непрерывный	69
624,54	Непрерывный	69
634,97	Непрерывный	69
703,91	Непрерывный	69
Иод		
540,736	Непрерывный	69
567,808	Непрерывный	69
576,072	Непрерывный	69
612,749	Непрерывный	69
658,521	Непрерывный	69
Барий		
677,1	Импульсный	68, 83
687,6	Импульсный	68, 83
1109,2	Импульсный	68, 83
1158,1	Импульсный	68, 83
1193,5	Импульсный	68, 83
1247,8	Импульсный	67
Ртуть		
567,73	Импульсный	86
614,950	Импульсный Квазинепрерывный Непрерывный	75, 91, 76, 87
794,47	Импульсный	76
Таллий		
468,0	Импульсный	92
473,7	Импульсный	93, 79
482,0	Импульсный	92
498,1	Импульсный	79, 93, 94
507,8	Импульсный	93, 79
515,21	Импульсный	93, 79, 76
582,9	Импульсный	95
595,0	Импульсный	79, 93, 94, 76
695,0	Импульсный	79, 93, 94, 76
707,0	Импульсный	79

Окончание табл. 6

Длина волны, нм	Режим генерации	Литература
770,0	Импульсный	92
806,0	Импульсный	92
913,0	Импульсный	79
922,7	Импульсный	79
935,0	Импульсный	93
1135,0	Импульсный	79, 93, 94
1175,0	Импульсный	79, 93, 94
Свинец		
537,2	Импульсный	81
1162,8	Импульсный	81
1322,1	Импульсный	81
Висмут		
456,08	Импульсный	89
571,92	Импульсный Непрерывный	89, 90
759,9	Импульсный	89
806,89	Импульсный	89

Из табл. 6 видно, что длины волн лазерных переходов охватывают спектральную область от УФ до ИК ее части. Кроме того, анализ приведенных литературных источников свидетельствует о том, что энергетические характеристики рассмотренных ЛПМ вполне удовлетворяют требованиям к их применению, как минимум, в терапевтических целях. Потенциальные исследования биологической активности этих ЛПМ с большим набором дискретных длин волн могут способствовать пониманию механизмов лазерной терапии и созданию новых медицинских установок.

Возможности применения в медицине лазера на парах стронция с генерацией на самоограниченных переходах в ИК-области спектра уже обсуждались, например, для лазерной абляции биотканей [96; 97], с генерацией на рекомбинационных переходах в фиолетовой области спектра – в диагностических и терапевтических целях [61; 98].

В активной среде лазера на парах стронция реализуется как ионизационный, так и рекомбинационный механизм создания инверсии населенностей уровней. Самоограниченный режим генерации возможен на ряде ИК-переходов в спек-

трах как атомов, так и ионов стронция, а рекомбинационный режим – на ионных переходах стронция в фиолетовой области спектра. При этом существует возможность одновременной многоволновой генерации в широком диапазоне спектра за счет реализации обоих механизмов создания инверсии.

В ионизационном режиме генерация в лазере на парах стронция может осуществляться на следующих длинах волн: 6,45; 3,06; 3,01; 2,92; 2,69; 2,6; 1,09; 1,03 мкм. Частота следования импульсов в этом лазере может изменяться от единиц до десятков кГц, а средняя мощность генерации достигает более 10 Вт [61]. Рекомбинационный лазер на парах стронция обеспечивает генерацию на линиях 430,5 и 416,2 нм SrII [99].

Как уже отмечалось, генерация в лазере на парах стронция при определенных условиях носит многоволновый характер и может реализовываться на длинах волн 6,45 мкм, группе линий в области 3 мкм, 1 мкм, 430,5 нм и 416,2 нм. Лазерное излучение на группе линий 1 мкм и особенно 3 мкм (попадающее в один из максимумов полосы поглощения воды) может применяться в хирургических целях. В работе [100] был реализован режим одновременной генерации в ИК и фиолетовой областях спектра. При этом была достигнута суммарная энергия в импульсе 0,48 мДж при наличии генерации на всех лазерных переходах. Удельная мощность генерации на рекомбинационных линиях составила 11,7 мВт/см^3. Полученные характеристики свидетельствуют о том, что энергии излучения на ИК-переходах стронциевого лазера (по крайней мере, при использовании нескольких импульсов генерации) достаточно для превышения порога испарения биоткани и ее иссечения. Порог плотности энергии лазерного излучения для гемостаза составляет величину около 1 Дж/см^2. Для линии 430,5 нм, как показывают оценки, эта величина достигается при диаметре пятна излучения порядка 1 мм и использовании нескольких импульсов генерации. Следовательно, появляется реальная возможность одновременного использования излучения на длине волны 430,5 нм для гемостаза облучаемой области биоткани. Такой двойной эффект (гемостаз и иссечение) при использовании одновременной генерации на ИК и фиолетовых переходах лазера на парах стронция возможен в силу того, что ИК-излучение хорошо поглощается водой, содержащей-

ся в биотканях, а фиолетовое излучение сильно поглощается гемоглобином и практически не поглощается водой. Очевидно, что анализируемый способ лазерной хирургии может оказаться весьма полезным при операциях на органах с обильным кровоснабжением. Кроме того, излучение в фиолетовой области спектра может быть использовано для визуализации места облучения. Конечно, необходимы экспериментальные исследования по определению соотношения энергетических параметров ИК и фиолетового излучения для реализации предложенного механизма, времени воздействия, динамики процессов коагуляции и иссечения биоткани. В случае экспериментального обоснования обсуждаемого метода на базе лазера на парах стронция может быть создана многофункциональная медицинская установка.

Одной из актуальных проблем современной дерматологии и косметологии является лечение сосудистых заболеваний кожи, в том числе проведение операций для ликвидации патологических структур без повреждения целостности эпидермиса.

В настоящее время для лечения сосудистых заболеваний кожи широко используют различные лазеры: YAG-Nd лазер с удвоением частоты (λ = 532,0 нм), аргоновый лазер (λ = = 488,0 нм), лазер на парах меди (λ = 510,6 и 578,2 нм) и др. Применение, например, лазера на парах меди обусловлено тем, что его длина волны 578,2 нм соответствует максимуму желтой полосы спектра поглощения оксигемоглобина, а длина волны 510,6 нм попадает в зеленую полосу спектра поглощения оксигемоглобина. В то же время длина волны генерации рекомбинационного лазера на парах стронция (λ = = 430,5 нм) точно соответствует максимуму спектра поглощения гемоглобина в полосе Соре, а длина волны 416,2 нм практически соответствует максимуму спектра поглощения оксигемоглобина (в полосе Соре). Приведенные обстоятельства стимулировали исследование возможности применения He-Sr лазера, работающего в рекомбинационном режиме, для лечения сосудистых дефектов кожи [101].

Были проведены расчеты энергетических параметров излучения рекомбинационного лазера на парах стронция при взаимодействии с биообъектами с учетом особенностей их спек-

тров поглощения и динамики тепловой релаксации. При этом использовались данные экспериментально достигнутых характеристик He-Sr лазера с длиной волны 430,5 нм: средняя мощность 1,2 Вт, частота следования импульсов 5 кГц, импульсная мощность 1,2 кВт, энергия в импульсе 240 мкДж.

Полученные результаты показывают, что, например, при диаметре излучения 1 мм необходимая плотность энергии излучения рекомбинационного лазера на парах стронция (9 Дж/см^2), одинаковая по величине в случае применения лазера на парах меди (например, для удаления «винных пятен»), достигается при длительности «пакетного» воздействия 60 мс, сравнимой с длительностью воздействия в случае использования лазера на парах меди.

Таким образом, показана целесообразность экспериментального изучения возможностей применения рекомбинационного лазера на парах стронция с λ = 430,5 нм для лечения сосудистых дефектов кожи.

В частности, например, целесообразно изучить возможность применения рекомбинационного лазера на парах стронция для лечения кожных поражений, при которых в патологический процесс вовлечен меланин (веснушки, пигментные и родимые пятна). В этом случае излучение будет поглощаться меланином (для длины волны 430,5 нм его поглощение больше, чем для желтой и зеленой длины волны лазера на парах меди), а вместо абляции может использоваться термическая коагуляция и некроз пигментированных образований.

Актуальным направлением современной онкологии является использование фотодинамической терапии (ФДТ), основанной на фотосенсибилизации опухолей с последующим световым (в том числе лазерным) воздействием [102; 103]. При проведении ФДТ используются различные лазерные системы. Рабочий диапазон величин плотности мощности для ФДТ в онкологии составляет 0,1–0,5 Вт/см^2. Диапазон плотности энергии (световой дозы) составляет 20–1000 Дж/см^2 в зависимости от разновидностей опухоли. Для ФДТ используют как непрерывные, так и импульсные лазеры.

Диапазон спектра поглощения ряда известных типов фотосенсибилизаторов (ФС) охватывает длины волн от 300 до 730 нм. В этом диапазоне реализована генерация на большом

числе ионных переходов ряда металлов [61; 62]. Для оценки применимости лазерного излучения определенного спектрального состава и различного диаметра пятна были проведены расчеты требуемой мощности лазера и времени воздействия в зависимости от заданной плотности мощности и световой дозы.

Проведенный анализ [104] свидетельствует о том, что перспективными для целей ФДТ при определенных условиях являются следующие ионные ЛПМ с уже достигнутыми энергетическими характеристиками:

• He-Cd лазер: с длиной волны 325,0 нм при использовании в качестве ФС представителей фурокумаринов, «Фотогема» и «Фотосенса» и с длиной волны 441,6 нм при использовании в качестве ФС экстрактов лекарственных растений на основе хлорофилла и акридинов;

• He-Ca лазер: с длинами волн 370,6 и 373,7 нм при использовании в качестве ФС представителей фурокумаринов и с длиной волны 370,6 нм при использовании в качестве ФС «Фотосенса»;

• He-Sr лазер: с длинами волн 416,2 и 430,5 нм при использовании в качестве ФС экстрактов лекарственных растений на основе хлорофилла и акридинов; с длиной волны 416,2 нм при использовании в качестве ФС «Фотодитазина» и «Фотолона»;

• He-Se лазер: с длинами волн 506,86 нм, 509,65 нм, 514,21 нм, 515,2 нм, 517,59 нм, 522,75 нм, 525,3 нм, 525,36 нм, 527,11 нм, 530,53 нм при использовании в качестве ФС представителей феназинов; с длинами волн 506,86 нм, 509,65 нм, 514,21 нм, 515,2 нм, 517,59 нм, 522,75 нм, 525,3 нм, 525,36 нм, 527,11 нм, 530,53 нм, 552,24 нм, 556,69 нм при использовании в качестве ФС представителей цианинов и с длинами волн 644,0 нм, 644,42 нм, 648,8 нм, 649,04 нм, 653,49 нм при использовании в качестве ФС представителей фенотиазинов и хлоринсодержащих препаратов;

• He-Hg лазер с длиной волны 614,95 нм при использовании в качестве ФС представителей порфиринов.

Оценки, например, показывают, что при поверхностном облучении He-Sr лазером с мощностью 4 Вт возможно его применение при разумном времене облучения для всех значений

используемых плотностей мощности и световой дозы при диаметре излучения до 30 мм. Возможно применение и в случае внутриполостного и внутритканевого подведения излучения при диаметре излучения до 10 мм.

С учетом особенностей поглощения лазерного излучения различного спектрального диапазона можно рекомендовать применение лазеров с генерацией в УФ и фиолетово-голубой области спектра для лечения методом ФДТ поверхностных форм рака. При клинических состояниях, где требуется более глубокое проникновение лазерного излучения, целесообразно использовать лазеры с генерацией в более длинноволновом диапазоне спектра.

Таким образом, полученные результаты делают актуальным экспериментальную апробацию возможностей применения перечисленных ионных ЛПМ для целей ФДТ.

Актуальной проблемой медицины в настоящее время является лечение желтухи у новорожденных. Гипербилирубинемия привлекает внимание специалистов не только в связи с ее высокой частотой среди новорожденных, но и потому, что высокий уровень билирубина может стать опасным для ребенка, вызвав поражение ЦНС и другие не менее опасные осложнения и последствия [105].

Для фотоконверсии билирубина при лечении желтухи используется синий свет, так как билирубин имеет широкую полосу поглощения с максимумом в синей области (около 450 нм). Широкое применение при этом получили флуоресцентные лампы, основной длиной волны которых является 436,0 нм. Известен факт применения He-Cd лазера с длиной волны 441,6 нм.

Методы фототерапии гипербилирубинемии предполагают использование света при плотности мощности 0,1–5,0 мВт/см^2. Длительность фототерапии составляет от 12 до 24 ч в сутки при общей длительности светового воздействия до 96 или даже 200 ч и суммарной дозе до 200–900 Дж/см^2.

В этой ситуации представляет интерес анализ возможностей применения в целях фототерапии ионных ЛПМ. В полосу поглощения билирубина, например, попадает излучение He-Sr лазера с длиной волны 430,5 нм. Оценки показывают, что в случае лазера со средней мощностью 3 Вт, плотности

мощности 1–2 мВт/см^2 и суммарной дозе 200 Дж/см^2 общая длительность светового воздействия будет лежать в пределах от 36 до 52 часов. Это время значительно меньше, чем в случае использования традиционных ламп. При лазерном освечивании исключается возможный при облучении лампами перегрев ребенка, приводящий к нежелательным последствиям, и отпадает необходимость в использовании соответствующих фильтров для исключения УФ-излучения. Ответ о возможном влиянии экранировки гемоглобином излучения He-Sr лазера, соответствующего максимуму спектра поглощения гемоглобина в полосе Соре, конечно, может дать только эксперимент.

Недавно было рекомендовано использовать для целей фототерапии желтухи излучение, соответствующее спектру поглощения пигмента в сине-зеленой области спектра (400–530 нм). В указанный диапазон попадают, например, линии генерации 473,7; 498,1; 507,8; 515,21 нм ионного лазера на парах таллия. Приемлемый в целях фототерапии желтухи (при P_s = = 0,5 мВт/см^2) радиус пучка излучения (8 см) He-Tl лазера достигается при значениях его средней мощности генерации 100 мВт. Важно, что в спектре генерации этого лазера присутствует длина волны 473,7 нм, которая соответствует области (около 476,0 нм) минимального экранирующего действия гемоглобина в отношении билирубина.

Перспективным для фототерапии желтухи является лазерное излучение на ионных переходах селена с длинами волн: 460,434; 461,877; 464,844; 471,823; 474,097; 476,365; 476,552; 484,063; 484,496; 497,566; 499,275; 506,865; 509,650; 514,214; 517,5; 522,7; 530,5 нм. Мощность генерации этого лазера на 6 переходах в диапазоне длин волн (497,5–530,5) нм достигает 250 мВт. Оценки показывают, что в этом случае (при P_s = = 0,5 мВт/см^2) радиус излучения составляет около 13 см и вполне достаточен для практического применения.

Проведенные оценки характеристик генерации ряда ионных ЛПМ и анализ возможных процессов поглощения излучения [106] позволяет при определенных условиях рекомендовать к применению в целях фототерапии желтухи у новорожденных He-Sr лазер с длиной волны 430,5 нм, а также He-Tl и He-Se лазеры с генерацией в сине-зеленой области спектра.

Актуальной становится экспериментальная апробация применения перечисленных ионных ЛПМ для указанной цели.

Таким образом, краткий анализ возможностей применения ионных ЛПМ в медицинских целях (в том числе терапевтических) свидетельствует о целесообразности дальнейших экспериментальных исследований.

2.3. Механизмы биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения различного спектрального диапазона

Лазерное излучение является для живого организма неординарным искусственным раздражителем, не встречающимся в обычных условиях. Под биологическим действием лазерного излучения рассматривают совокупность структурных, функциональных и биохимических изменений, возникающих в клетках организма в результате влияния монохроматического света.

Одной из ранних гипотез о механизмах биостимулирующего влияния НИЛИ красного диапазона спектра были данные о наличии в клетках организма собственных электромагнитных полей биоплазмы и свободных зарядов, которые под действием фотонов излучения лазера пространственно перераспределяются [107]. Возникший процесс потенцирует энергетический потенциал клеток, т. е. возникает прямая энергетическая «подкачка» организма с помощью НИЛИ.

В работе [108] обосновано предположение о том, что в биологическом объекте мишенью для излучения гелий-неонового лазера (ГНЛ), кроме светочувствительных пигментов (родопсин), является фермент антиоксидантной системы – каталаза. Это связано с тем, что один из максимумов резонансного поглощения каталазы находится в красной области спектра, что очень близко к длине волны излучения ГНЛ. Освечивание им гомогенатов печени детерминирует активацию каталазы, особо выразительный эффект под действием ГНЛ выявляется, если непосредственно перед облучением вводить ингибитор этого фермента – аминотриазол. Активация каталазы под влиянием ГНЛ стимулирует образование АТФ в митохондриях и снижение интенсивности процессов свободно-радикального

окисления. Было обнаружено, что высокой чувствительностью к излучению ГНЛ обладают клеточные мембраны нервных клеток. Высказано предположение, что при недостаточности адекватных мишеней в организме вода может стать основным поглотителем энергии ГНЛ. В этом случае возрастает удельный вес теплового эффекта НИЛИ и теряется специфичность его действия.

По данным исследований [109], подтвердившим выводы работы [108], воздействие излучения ГНЛ индуцирует активацию антиоксидантных ферментов. В частности, была показана возможность протектировать влияние ионизирующего излучения на биологические объекты. В опытах на культуре клеток эмбриона человека установлено, что излучение ГНЛ с плотностью энергии 20 Дж/см^2 предотвращало мутагенное действие рентгеновского излучения и возникновение хромосомных аберраций. Было сделано заключение, что в основе наблюдаемого эффекта лежат морфофункциональные перестройки мембран клеток и внутриклеточных органелл, обусловленные резонансным поглощением энергии НИЛИ специфическими акцепторами, изменением интенсивности перекисного окисления липидов.

В работе [110], с учетом положения о том, что в процессе эволюции красный свет стал ярко выраженным биотическим фактором, объяснено стимулирующее влияние его действием на специфические системы фоторегуляции, присущие всем живым организмам. В пользу этого предположения свидетельствует сходство между характером проявления биологической активности излучения ГНЛ и особенностями функционирования фоторегулирующих систем растений и микроорганизмов.

Существует мнение [111], что биостимулирующее влияние ГНЛ складывается из трех составляющих. К ним относятся первичные эффекты (изменение энергетического содержания электронных уровней молекул живого вещества, стереохимические перестройки его молекул, коагуляция белковых структур). К вторичным эффектам относятся фотодинамический эффект и эффект фотореактивации, реакция стимуляции биопроцессов или их угнетения. К третьим – эффекты последействий (образование токсических продуктов тканевого обмена). При этом подчеркивается, что при анализе комплекса вторич-

ных эффектов необходимо учитывать вторичные факторы лучевого воздействия, которые генерируются облученными тканями. Выяснено, что при освечивании в красной области спектра тканевые субстраты начинают излучать в УФ-диапазоне, обладающим выраженным биогенным действием.

В работе [112] приведены данные, указывающие на то, что в нервной ткани человека расположены акцепторы монохроматического излучения – родопсикиназа. В коже также есть хромофоры с собственным спектром поглощения. Взаимодействуя с ними, лазерное излучение изменяет функциональное состояние нервных клеток. При этом ответная реакция клеток на НИЛИ носит фазный характер.

Выделяют элементарный уровень (молекулярный), который сопровождается возбуждением акцепторов, активацией свободных радикалов, хромофоров и ферментных систем. Субклеточный уровень заключается в изменении скорости синтеза белков, нуклеиновых кислот, изменении функциональной активности мембран и митохондрий в клетках. Клеточный – характеризуется изменением величины и напряженности заряда электрического поля клетки, мембранного потенциала. Тканевый – заключается в изменении микроциркуляции, дренажной функции лимфатической системы, регенеративного потенциала ткани, химизма межклеточной жидкости. Органный – в повышении функциональной активности какого-либо органа. Системный – в возникновении комплекса ответных реакций, сопровождающегося активацией нейрогуморальных реакций и повышением адаптационного потенциала организма.

В пользу высказанной гипотезы говорят данные о том, что в основе механизма действия НИЛИ лежат эффекты, вызывающие неспецифическую структурную альтерацию биологических жидкостей организма, активацию механизмов НР, повышающей стабильность гомеостаза [113–115].

Кроме того, представлены доказательства, что первичными акцепторами НИЛИ красного и инфракрасного диапазонов спектра являются ферменты дыхательной цепи митохондрий. При этом часть энергии лазерного излучения поглощается также макромолекулами и мембранными комплексами клеток, которые подвергаются конформационным изменениям.

При поглощении кванта энергии НИЛИ на атомном уровне электроны приобретают высокую реакционную способность к физическим воздействиям, что содействует их более активному участию в процессах клеточного метаболизма [116].

С учетом сведений о влиянии НИЛИ на клеточные структуры в работе [117] предложена теория о системном действии НИЛИ. Предполагается, что когерентный источник, воздействуя на рецепторные поля кожи и слизистой, разрушает не молекулы, а связи, возбуждая обменные процессы в клеточных структурах. Это индуцирует возрастание рецепторного потенциала, который, в свою очередь, при распространении изменяет состояние органов-мишеней. Впоследствии за счет выработки биологически активных веществ (нейрогормонов, медиаторов) происходит активизация гомеостаза в целом. Сделано заключение о том, что так как излучение в красном и инфракрасном диапазонах наиболее глубоко проникает в ткани, являясь при этом специфическим стимулятором клеточных структур, то его применение целесообразно для модулирования функционального состояния нейроэндокринных интеграций.

В работе [118] было показано, что повышению трофики тканей под влиянием НИЛИ способствует также стимуляция внутриклеточных энзимных процессов, образование синглетного кислорода и активных продуктов фотолиза. При этом в основе корригирующего воздействия НИЛИ на микроциркуляцию лежат два главных процесса: усиление сосудистого кровотока и индукция ангиогенеза. Прекапиллярные артериолы отличаются более высокой чувствительностью к НИЛИ, чем венулы. Главными звеньями, воспринимающими и опосредующими влияние НИЛИ на микроциркуляторные капилляры, являются сократительный аппарат гладких миоцитов эндотелия, эндотелиоциты и рецепторный аппарат клеток крови.

Одним из ведущих компонентов биостимулирующих эффектов НИЛИ является его гормоностимулирующее действие [119]. Оно наглядно проявляется в отношении влияния излучения ГНЛ на репродуктивную систему. В его основе лежит возрастание синтеза в гранулезной оболочке гонад АМФ-связывающих рецепторных белков, опосредующих модулирующее влияние гонадотропных гормонов.

В работе [120] обращено внимание на то, что импульсное НИЛИ более эффективно в отношении биологических реакций, чем постоянное. При этом установлено, что импульсный режим способствовал увеличению глубины воздействия, тем самым достигать положительный эффект удавалось с меньшими энергетическими тратами. Этому могло способствовать постепенное возрастание экспозиции сеанса НИЛИ. Отмечено, что позитивные адаптационные изменения в организме возникали при его многократном, но непродолжительном воздействии. Еще раньше [107] было показано, что фотобиологический эффект зависит от всех параметров: интенсивности воздействующего фактора, экспозиции и площади засветки.

Особые биофизические свойства НИЛИ, а именно оптимальное соотношение коэффициентов поглощения и отражения при взаимодействии с тканями организма, позволили его широко применять в практике акупунктуры [48]. Точечное воздействие и малая интенсивность стимуляции рецепторного аппарата в области биологически активной точки (БАТ) благодаря пространственной и временной суммации раздражения способствует развитию рефлекторных и нейрогуморальных реакций организма, что способствует нормализации гомеостаза. Общая реакция на лазерное воздействие при этом осуществляется двумя путями: нейрогенным и гуморальным. НИЛИ обусловливает стимуляцию синтеза АКТГ, глюкокортикоидов и других гормонов, также возрастает синтез простагландинов и катехоламинов.

Гуморальные изменения зависят от особенностей исходного фона организма, в большинстве случаев НИЛИ вызывает нормализацию состава крови и усиление микроциркуляции. При использовании НИЛИ с длиной волны 635 нм для нормализации различных показателей оптимальными параметрами являются: мощность на торце акупунктурной насадки 1–2 мВт, частота модуляции излучения 2–4 Гц, экспозиция на экстракорпоральную БАТ 15–30 с. Эффекты аккумулируются и достигают максимума к 7–8 процедурам.

В клинико-экспериментальных исследованиях [13; 121] показано, что терапевтическое действие лазерного излучения в красном диапазоне наиболее четко проявляется на исходно сниженном функциональном фоне организма. Причем активи-

рующий эффект манифестируется не сразу, а через 3–5 ежедневных процедур, что позволяет сделать заключение об адекватности подобранных параметров используемого физиотерапевтического воздействия. В то же время лазерное влияние на фоне исходно повышенного функционального состояния яичников (моделируемый постоянный эструс) стимулировало гиперпластические процессы в эндометрии, переходящие в дальнейшем в железистую гиперплазию оболочки матки патодеструктивного характера.

Экстраполируя экспериментальные данные на клинический уровень, можно заключить, что лазерное освечивание оправдано для стимуляции менструальной функции, когда не исчерпаны компенсаторные возможности гипоталамо-гипофизарного комплекса к секреции либеринов. Поскольку воздействие на гонады осуществляется через изменения функционирования центральных механизмов регуляции, то перед и после использования необходимо проведение исследований, оценивающих состояние специфических образований диэнцефальной области, а также, очевидно, функции эпифиза, который является важным компонентом нейрогуморального ансамбля регуляции функции яичников.

На сниженном исходно функциональном фоне организма биостимулирующий эффект возможно получить при применении НИЛИ в ИК-диапазоне спектра [122]. В работе была продемонстрирована возможность эффективного использования излучения ИК-лазера в лечении больных с астено-депрессивным синдромом как преморбидного фона к возникновению заболеваний нейроэндокринного профиля. К числу новых способов относится разработанный в этой работе метод эндоназальной лазерной коррекции нейроэндокринных функций организма [123].

Большой вклад в представления о механизмах биологического действия НИЛИ внесли исследования [124–126]. Было доказано, что лазериндуцированные эффекты могут быть вызваны только термодинамическими процессами при поглощении световой энергии внутриклеточными компонентами. При воздействии НИЛИ возможен локальный нагрев акцепторов на десятки градусов. Хотя процесс длится короткий промежуток времени (миллисекунды), этого достаточно для возникно-

вения термодинамических изменений как в группе хромофоров непосредственно, так и в окружающих областях, что приводит к существенным изменениям свойств молекул. Это является триггером вызванной лазерным излучением биохимической реакции. В качестве акцептора может выступать как любой внутриклеточный компонент, поглощающий на данной длине волны, так и вода, обладающая сплошным спектром поглощения. Таким образом, пусковым моментом действия НИЛИ на организм является не фотобиологическая реакция, а образовавшийся локальный температурный градиент.

Биомодулирующий механизм лазерного света представляется в виде определенной последовательности биофизических процессов. Вследствие освечивания НИЛИ внутри клеток возникает температурный градиент и кратковременное повышение концентрации ионов кальция, высвобождаемых из внутриклеточного депо, с развитием каскада ответных реакций организма на внешнее воздействие, нормализуется работа иммунной и сосудистой систем, активизируются пролиферативные процессы, восстанавливающие клеточный гомеостаз.

Важнейшей информацией является тот факт, что повышение концентрации Ca^{2+} при различных раздражающих факторах происходит исключительно из внутриклеточных депо, а не за счет поступления ионов извне. Это приводит к повышению интенсивности работы митохондрий [127; 128].

Несомненно, что в работе [126] впервые было обосновано предположение, что увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле является именно основным механизмом, запускающим в дальнейшем вторичные лазериндуцированные процессы, а также замечено, что все физиологические изменения, происходящие вследствие этого на самых различных уровнях, кальций-зависимые. Ионы кальция, высвобождаемые одним кластером специализированных канальцев, диффундируют к соседним и активируют их. Этот механизм скачкообразного распространения позволяет начальному местному сигналу запустить глобальные волны и колебания концентраций Ca^{2+} [129].

Поскольку кальций-зависимым является экоцитоз [130] и, в частности, высвобождение нейромедиаторов из синаптических везикул, процесс нейрогуморальной регуляции полностью контролируется концентрацией Ca^{2+}, следовательно, под-

вержен влиянию НИЛИ. Кроме того, известно, что Ca^{2+} является внутриклеточным посредником действия ряда гормонов, в первую очередь, медиаторов ЦНС, что также предполагает участие лазериндуцированных эффектов в изменениях нейрогуморальной регуляции [131].

В работе [125] показано, что НИЛИ следует рассматривать как неспецифический фактор, действие которого направлено не против воздействия или симптомов болезни, а на повышение сопротивляемости организма. Это свойство позволило использовать НИЛИ в качестве биорегулятора функций нейроэндокринной, сосудистой, иммунной систем.

В наших исследованиях [13; 14; 98] были изучены биологические эффекты НИЛИ различного спектрального диапазона: 632,8 нм непрерывного ГНЛ; 615,0 нм импульсного гелий-ртутного лазера (ГРЛ); 441,6 нм непрерывного гелий-кадмиевого лазера (ГКЛ) и 430,5 нм импульсного гелий-стронциевого лазера (ГСЛ).

Было выяснено, что излучение ГРЛ было намного биологически активнее, чем ГНЛ, как по быстроте проявления физиологических сдвигов, так и по интенсивности функционально-морфологических перестроек. При воздействии лазеров, работающих в фиолетово-синих областях спектра, в эндокринных органах крыс развивались структурно-функциональные изменения, которые расценивались как угнетение активности специфических гормонообразующих клеточных структур. Сравнительный анализ позволил заключить, что излучение ГНЛ индуцирует довольно мягкий физиологический эффект, отличающийся акселерацией гормонопродукции, в то время как излучение других указанных лазеров вызывало резкие морфологические сдвиги, граничащие с патодеструктивными явлениями.

Интерпретация наблюдаемых неоднородных реакций биологической системы на освечивание НИЛИ различного спектрального состава довольно сложна. Угнетающее действие фиолетового и отчасти синего участка спектра можно объяснить большей степенью его поглощения клетками. Кроме того, с уменьшением длины волны снижается коэффициент отражения тканей. В силу чего можно предположить, что величина поглощенной энергии при освечивании синим лазерным све-

том больше, чем красным. Поэтому при равенстве мощностей генерации используемых лазеров эффективность более коротковолнового излучения выше и это приводит к патологическим сдвигам в нейроэндокринных комплексах при воздействии на них рефлекторно по афферентным путям от интерорецепторов влагалища.

Не исключена возможность того, что наблюдаемые патодеструктивные изменения обусловлены двухфазной реакцией нейроэндокринных регуляторных механизмов на применяемое воздействие. Можно предположить, что после первой фазы кратковременной и резкой, не зарегистрированной в наших морфологических исследованиях, развивались изменения, превышающие порог адаптации и детерминирующие угнетенное функциональное состояние половой системы. Длительность фаз возбуждения и торможения гормональной продукции может быть неодинаковой и их временные соотношения зависят от параметров используемого физического фактора. Сравнивая наблюдаемые реакции биологической системы на применяемый лазерный источник, можно убедиться в значительной физиологической активности излучения с длиной волны 615,0 нм, генерируемого в импульсном режиме, как более агрессивного раздражителя рецепторных структур во влагалище крыс, чем непрерывным излучением. Поэтому методология применения лазеров импульсного типа в клинической практике должна иметь иные особенности по сравнению с работой посредством ГНЛ.

Таким образом, наши экспериментальные исследования [132] позволили установить значительную биологическую активность лазерного излучения, приходящегося на фиолетовую, синюю и оранжево-красную область спектра, выявить существенные различия в биомодулирующих эффектах непрерывного и импульсного НИЛИ. Обнаруженные биологические закономерности в реакциях половой системы на лазерные воздействия различного спектрального диапазона могут способствовать разработке тактики их использования в клинике и должны учитываться при анализе механизмов взаимодействия НИЛИ с биологическими объектами.

Возможности применения ГНЛ в коррекции сосудистых нарушений способствовали его широкому внедрению во всех

областях медицины, в том числе акушерстве. Например, еще в работах 80-х годов была показана возможность применения ГНЛ в целях метаболической и гемоциркуляторной коррекции фетоплацентарной системы при развивающейся гипотрофии плода у женщин из групп акушерского риска [133]. С этой целью луч лазера направляли на участок кожи передней брюшной стенки, находящейся над местом прикрепления плаценты в матке. В результате курса сеансов были диагностированы отчетливые гемодинамические, метаболические эффекты. Имело место возрастание пульсового притока и интенсивности кровообращения, снятие спазма артериол. В биохимических исследованиях была зарегистрирована положительная динамика уровня плацентарных гормонов, снижение внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови. Благодаря немедикаментозной терапии с помощью ГНЛ наблюдалась положительная динамика фетометрических показателей, исчезновение признаков дистресса плода.

Большую популярность, благодаря легкой реализации, получили методы применения НИЛИ путем освечивания крови как инвазивным, так и неинвазивным путем [134]. Было установлено, что применение излучения ГНЛ, направленного на проекцию локтевой вены, позволяло улучшить фосфолипидный обмен, реовазографические показатели кровотока на конечностях у детей с ангиопатиями. Курс состоял из 10–12 процедур при плотности мощности излучения 200 мВт/см^2. Положительный эффект был получен более чем у 70 % пациентов и держался около 6–7 месяцев.

В большом количестве исследований продемонстрировано широкое распространение ФДТ, в частности, в онкологической практике, что обусловлено разработкой специальных фотосенсибилизаторов. Их применение позволяет бороться с ростом новообразований, а также колониями патогенных микроорганизмов в слизистых оболочках полостей тела [135; 136]. В работе [137] рекомендовано использовать в этих целях лазерное воздействие с длиной волны 662,0 нм и мощностью до 3 Вт. Для проведения сеанса целесообразно применение световода диаметром 600 мкм.

Поскольку в координации вегетативных функций участвуют несколько звеньев регуляторной цепи, в практике физио-

терапии стали использовать одномоментно несколько физических факторов. Так, показана эффективность применения магнитолазерной терапии с помощью комплекса «Андро-Гин», специально разработанного для акушерско-гинекологической практики, в лечении нейроэндокринных нарушений менструальной функции [138]. В исследованиях [139] была отмечена возможность применения НИЛИ для стимуляции миграции и регуляции активности мезенхимальных стволовых клеток. Излучение ИК-лазера усиливало миграцию стволовых клеток в 3–4 раза. Полученные данные позволили установить принципиальную возможность хоуминга мезенхимальных стволовых клеток преимущественно в поврежденные, а не в интактные клетки органов и тканей. Сделано заключение, что с учетом высокой обратимости феноменов, возникающих при воздействии физических факторов, выраженной клинической эффективности последних, отсутствии серьезных противопоказаний для проведения процедур, методы физиомодифицированной и клеточной терапии имеют многообещающие перспективы в программах развития клеточной медицины. Доказана возможность применения нескольких источников физического воздействия одновременно для повышения адаптационного потенциала организма.

Таким образом, накоплен значительный материал, демонстрирующий перспективные возможности применения НИЛИ для коррекции психовегетативных расстройств, индуцированных различными этиологическими факторами. В этом плане актуально проведение исследований по применению НИЛИ в коррекции нарушений функционального состояния детей и подростков, которые в силу незрелости адаптационных механизмов отличаются сниженной резистентностью, повышенной чувствительностью ко все более возрастающей ксеногенной агрессии. Кумуляция ксенобиотиков в тканях организма оказывает повреждающее действие на микроциркуляцию с преимущественной локализацией в каком-либо сосудистом бассейне. Ранние этапы этих процессов с точки зрения психовегетативного статуса протекают бессимптомно, однако начальные дисрегуляторные вегетативные проявления, которые возникают через значительный латентный период, могут стать неспецифическими признаками функционально-

морфологических изменений, которые могут привести к ретардации онтогенеза и развитию хронических заболеваний обменно-эндокринной природы, вторичных иммунодефицитов. Механизмы возникновения астенических состояний во многом связывают с нарушениями деятельности симпато-адреналовой системы [140]. В этой работе указано, что у больных с повышенной частотой заболеваемости наблюдается снижение уровня дофамина и адреналина, прямо коррелирующее с выраженностью и длительностью клинических проявлений астено-вегетативного синдрома. Очевидно, что хроническая ксеноинтоксикация создает предпосылки для попадания ребенка в категорию ЧБД.

Учитывая биостимулирующий эффект, создаваемый НИЛИ в оранжево-красной и ИК-областях спектра, применение этого вида физиотерапии является патогенетически обоснованным в целях реабилитации детей из групп экологического риска. Актуальность указанной проблемы обусловила проведение нашего клинико-экспериментального исследования, направленного на разработку способа управления функциональном состоянием нейроэндокринных комплексов, координирующих адаптационную деятельность человека.

ГЛАВА 3. НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В РЕАБИЛИТАЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Целью следующего этапа исследований была отработка тактики применения НИЛИ в комплексной реабилитации часто болеющих детей из групп экологического риска и проверка эффективности корригирующих мероприятий. Для ее реализации проводились разноплановые клинико-лабораторные методы обследования детей как иммуно-биохимического, так и бионеорганического характера, которые позволяли определить причину сниженной неспецифической резистентности.

В реабилитации детей широко применяют сорбенты и иммуностимуляторы, однако быстро возникающая их повышенная сенсибилизация и гиперчувствительность к назначаемым препаратам ограничивает лекарственные воздействия, тем самым повышается актуальность разработки немедикаментозных приемов восстановительной терапии.

В связи с этим нами были проведены предварительные экспериментальные исследования для изучения механизмов воздействия НИЛИ на регуляторные комплексы организма, а также выявления эффективности используемых параметров на фоне сниженного функционального состояния животных.

3.1. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у экспериментальных животных на фоне моделируемого астенического состояния

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях [122] была показана возможность индуцировать астеническое состояние у подопытных животных путем их хронического стрессирования в условиях искусственно вызванной гипокинезии животных. Оно характеризовалось фазно развивающимися морфофункциональными изменениями в центральных нейроэндокринных интеграциях (гипоталамус-гипофиз, эпифиз), координирующих деятельность периферических эндокринных желез, а также снижением функциональной актив-

ности гонад. Длительное стрессирование приводило к развитию деструктивных изменений в половых органах самок-крыс, исключающих возможность их репродуктивной способности. Моделируемые изменения имели характер поликистозной дегенерации ткани яичников, сопровождающихся атрофическими процессами в эндометрии матки.

Структурно-функциональные сдвиги в центральных и периферических звеньях репродуктивной системы сопровождались изменениями в картине крови, указывающими на снижение резистентности организма лабораторных крыс.

Результаты морфобиохимических исследований позволили заключить, что избранный прием моделирования патологического процесса был адекватен для решения задачи следующего этапа исследований – отработки способа немедикаментозной терапии, позволяющего корригировать состояние нейроэндокринных интеграций человека в клинических условиях.

В качестве фактора немедикаментозного воздействия было избрано НИЛИ. Его источниками были ГНЛ и полупроводниковый лазер на арсениде галлия. В первом случае была использована довольно широко распространенная физиотерапевтическая установка АФЛ-01 на базе ЛГ-75 (длина волны 632,8 нм), во втором – аппарат «Узор», работающий в ИК-области спектра (длина волны 890,0 нм) [141].

На основании результатов предыдущих экспериментальных исследований по отработке тактики биостимулирующего воздействия на нейроэндокринные интеграции организма [14] были избраны следующие параметры излучения: для ГНЛ – плотность мощности 100 мВт/см^2, экспозиция 2 мин. Для «Узора» – частота следования импульсов 3,0 кГц, мощность одного импульса – 2,5 Вт, экспозиция 2 мин. Курс экспериментальной терапии состоял из 5 сеансов, проводимых ежедневно. Лазерное воздействие посредством световода осуществлялось на слизистую носа во время временного пребывания крысы в специальной клетке-пенале.

В восстановительной медицине широко распространены физические воздействия на слизистую носа (электрофорез, УФ-облучение и др.). Данная область обильно иннервируется волокнами черепно-мозговых нервов (тройничный), в эпителии носа высокая плотность рецепторных полей, поэтому при-

меняемые физические раздражители реализуют свои стимулирующие эффекты посредством афферентного возбуждения аксонов нервных клеток. Активация рецепторных полей сопровождается повышением нейросекреторной деятельности диэнцефальной области, контролирующей периферические эндокринные органы.

Как показано в работе [142], раздражения рецепторного аппарата малой интенсивности приводят к развитию многоуровневых рефлекторных и нейрогуморальных реакций, способствующих нормализации гомеостаза. Направленность гуморальных изменений, влияющих на состояние гомеостаза, зависит от особенностей исходного функционального состояния организма.

Сведения о механизмах биостимулирующего действия НИЛИ делают обоснованным его применение в реабилитации людей, находящихся в постстрессовых состояниях, перенесших интоксикации, длительные заболевания различной этиологии.

К этой категории населения относятся и ЧБД, страдающие вторичными иммунодефицитными состояниями, которые могли возникнуть после перенесенных заболеваний, дефицита белка в организме, хронической ксеноинтоксикации (например, микроэлементоз, обусловленный избытком свинца в окружающей среде и тканях организма).

Указанные выше источники лазерного излучения применялись как на фоне нормального функционального состояния животных (контрольная группа), так и индуцированных морфофункциональных перестроек астенического характера (опытная группа).

Тест-объектом для проведения сравнительного анализа служили крупноклеточные ядра гипоталамуса – паравентрикулярные, супраоптические (ПВЯ, СОЯ) как первичное звено рефлекторного ответа на физический стимул и эндометрий матки, относительно просто морфологически устроенный орган, имеющий четкую «вертикальную» нейрогуморальную регуляцию и коррелятивные связи с другими периферическими эндокринными органами [143]. Так, например, по гистохимической картине эндометрия можно судить об интенсивности

функциональной активности репродуктивной системы и, соответственно, центральных звеньев цепи регуляции [144].

Широко известны корреляции между гормональной активностью яичников и выраженностью железисто-кистозной деформации эндометрия. Именно на этой биологической особенности в клинике базируется цитологическая диагностика гормональных нарушений у женщин при различных формах патологии репродуктивных органов.

Под влиянием используемых источников лазерного воздействия в гипоталамо-гипофизарной системе крыс контрольной группы возникали признаки усиления секреторной активности. Были обнаружены изменения соотношения нейросекреторных клеток с различным содержанием нейросекреторного вещества (НСВ) полипептидной природы в перикарионах. В процентном отношении преобладали клетки с малым содержанием НСВ (более 70 %), т. е. оно усиленно выводилось в систему микроциркуляции. Эти изменения расценивали как реакцию активации секреторной продукции СОЯ и ПВЯ на применяемое воздействие.

Более лабильная цитологическая «перестройка» отмечалась под влиянием ИК-лазера.

При изучении динамики содержания суммарных НК в эндометрии как показателя рефлекторного эстрогенного ответа на раздражение рецепторных полей достоверных изменений обнаружено не было. Имела место лишь тенденция к некоторому возрастанию содержания НК под влиянием ИК-лазера. Видимо, при нормальной функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у контрольных животных используемые параметры излучения не вызывали пролиферативной реакции в эндометрии. Это указывало на относительно незначительную реакцию нейроэндокринной системы крыс в целом на источники НИЛИ.

В дальнейших исследованиях указанные типы лазерного воздействия применялись на фоне моделируемого патологического процесса в репродуктивной системе (опытная группа животных). Параметры излучения и условия опыта были аналогичными.

Цитофотометрический анализ гистологических препаратов подготовленных при обследовании крыс после курса сеансов

показал, что применение установок АФЛ-01 и «Узор» вызывало в этих структурах более резкие реакции по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Как можно видеть из данных табл. 7, более выраженные клеточные реакции имели место при воздействии ИК-лазера. Параметры объемов нейронов и их ядер гипоталамуса у крыс опытной группы (1-а, 1-б) значительно превышали контрольные значения (возникающие при применении ИК-лазера у интактных животных, вызывающего наиболее выраженный биостимулирующий эффект).

Таблица 7

Объемы нейронов и их ядер в гипоталамических ядрах у крыс на фоне патологического процесса после курса эндоназального лазерного воздействия, мкм^3

Группа крыс	Источник НИЛИ	СОЯ		ПВЯ	
		Объем нейронов	Объем ядер	Объем нейронов	Объем ядер
Контрольная	«Узор»	3070,0 ± 15,5	456,1 ± 4,2	1763,3 ± 11,2	240,2 ± 4,8
1-а	АФЛ-01	4510,7 ± 22,1*	670,5 ± 6,8*	3005,3 ± 15,1*	497,3 ± 5,2*
1-б	«Узор»	5140,1 ± 24,3*	725,5 ± 7,1*	3882,2 ± 15,9*	538,8 ± 5,4*

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных, $P < 0,05$.

Изменялось соотношение нейросекреторных клеток с различным содержанием нейросекрета в перикарионах. В клетках в основном преобладали нейроны с умеренным и малым содержанием (по степени окраски) данного вещества, что указывало на его интенсивное выведение в систему микроциркуляции.

Следовательно, функциональная активность нейронов была повышенной. Наиболее резкие перестройки морфометрических показателей имели место в СОЯ.

Можно было заключить, что под влиянием излучения, направленного на рефлекторную зону носа, происходила значительная «перестройка» секреторной активности гипоталамо-гипофизарного комплекса, ранее сниженная моделируемым стрессорным воздействием.

В результате центральных изменений в эндометрии также стали происходить структурно-функциональные трансформации, указывающие на акселерацию пролиферативных процессов. Существенно возросло количество суммарных НК. Этот феномен, как известно, прямо коррелирует с интенсивностью выработки стероидных гормонов яичников (табл. 8).

Таблица 8

Содержание суммарных НК в клетках эндометрия крыс до и после воздействия НИЛИ, отн. ед.

Группа крыс	Источник НИЛИ	Содержание суммарных НК	
		До воздействия	После курса сеансов
Контрольная	«Узор»	360,2 ± 5,2	438,4 ± 4,9
1-а	АФЛ-01	355,8 ± 5,1	587,3 ± 7,1*
1-б	«Узор»	347,2 ± 4,4	710,4 ± 8,2*

* – отличия достоверны от контрольных, $P < 0,05$.

Из данных табл. 8 видно, что под влиянием НИЛИ повышение секреции НК происходило в большей степени у животных (группы 1-а и 1-б) с исходно сниженным уровнем содержания этих соединений, вследствие моделируемого стрессорного воздействия. Их возрастание указывало на то, что резервные возможности гормонообразующих клеток гонад на фоне перенесенного стресса были еще не исчерпаны.

Количественные гистохимические исследования обнаружили, что более значимым для нейроэндокринной системы является излучение ИК-лазера, что подтверждает данные литературы о его более глубоко проникающем эффекте в тканевых структурах и, как следствие, более значимом стимулирующем воздействии на микроциркуляцию и обменные процессы органов [145].

Для подтверждения заключения о более интенсивном биологическом влиянии ИК-лазера были проведены исследования, в основе которых лежал анализ лейкоцитарной формулы крови животных до и после сеансов НИЛИ. Учитывая, что НИЛИ по своим биологическим эффектам является своеобразным адаптогеном, в целях оценки его значимости для гомеостаза использовали те биохимические показатели, которые, по современным представлениям, отражают уровень адаптационных возможностей организма [146].

Общие неспецифические адаптационные реакции, развивающиеся в ответ на разные по качеству слабые раздражители, названы реакциями «тренировки». Более интенсивные стимулы индуцируют реакции «активации», а еще более мощные – реакции «оксидативного» стресса. Разработанные градации характера адаптационных реакций находят свое отражение в особенностях картины формулы крови. Ее параметры используют в качестве ориентира для валидизации адаптационных резервов организма. Они позволяют судить об эффективности проводимого лечения или реабилитационных мероприятий курсового характера.

В наших исследованиях мазки крови брались при взятии морфологического материала для гистохимических анализов, т. е. после курса НИЛИ. При изучении картины крови крыс было показано, что данные лейкоцитарной формулы контрольных крыс имели нормативный характер, а у крыс на фоне хронического стрессорного воздействия изменения в соотношениях ее форменных элементов указывали на реакцию повышенной активации. Число лимфоцитов было значительно ниже нормы, сегментоядерных нейтрофилов меньше, чем в контроле. У животных отмечался выраженный лейкоцитоз, количество лейкоцитов в ряде случаев достигало 30–35 тысяч.

После курса НИЛИ, направленного на слизистую носа, показатели крови подопытных крыс, т. е. животных с дистрофическими проявлениями в нейроэндокринных структурах, имели тенденцию к нормализации. Следовательно, используемые параметры НИЛИ способствовали восстановлению саморегулирующегося процесса поддержания гомеостаза.

Излучение ГНЛ индуцировало более мягкий физиологический эффект, потенцирование гормонопродукции не сопровождалось выраженными морфологическими сдвигами. Можно было заключить, что реакция активации адаптационных механизмов была нерезко выраженной.

Более глубоко проникающее в ткани излучение ИК-диапазона в импульсном режиме и, следовательно, более биологически активное, индуцировало резкую неспецифическую адаптационную реакцию у всех подопытных животных.

Любые стимулы импульсного характера вызывают более глубокие реакции, чем монотонное раздражение. Однако в данном случае выраженность реакции зависела еще от исходного состояния организма. При анализе полученных данных выявлено наглядное проявление правила Лейтеса, согласно которому биологическая система может реагировать на один и тот же стимул противоположными реакциями, в зависимости от того, в каком состоянии она находится (торможении или возбуждении). Показано, что для получения лечебного эффекта НИЛИ необходимо применять на фоне предварительно сниженного, в силу каких-либо причин, функционального состояния биологической системы, когда она еще не перешла в фазу необратимых патоморфологических изменений органов.

Механизм терапевтического влияния НИЛИ заключается в том, что вследствие активации рецепторных зон слизистой носа, возбуждения микроциркуляторных гемодинамических реакций НИЛИ через оптико-вегетативные связи стимулирует секрецию гипоталамических рилизинг-гормонов. По экспериментальным данным [147], излучение ГНЛ, направленное эндоназально, оказывает влияние на стволовые структуры мозга. Фотоколориметрическим методом реакции на него удавалось зарегистрировать в области турецкого седла, т. е. в области локализации гипофизарного комплекса. Его раздражение приводит к акселерации гонадотропных гормонов аденогипофиза, которые, в свою очередь, активируют фолликулярный аппарат яичников. Это приводит к восстановлению биоритмики органа, адекватной выработки гормонов гонад.

Таким образом, экспериментальные исследования патофизиологического характера показали принципиальную возможность восстанавливать функциональное состояние регуляторных комплексов организма, ранее нарушенное хроническим стрессорным воздействием различной этиологии. Оно могло быть обусловлено, как показано в наших материалах, представленных выше, и ксеноинтоксикацией организма, вследствие кумуляции в нем некоторых токсичных ХЭ, в частности свинца, кадмия и др. Это дало основание к использованию способа эндоназальной лазерной терапии в клинике у больных с низкой НР, нарушениями менструальной функции, иммуно-

дефицитом, астеническим синдромом, у подростков с астеноневротическими нарушениями нейроэндокринного характера [14; 15].

Данный метод не инвазивен и это является его важным преимуществом перед известными способами применения НИЛИ, отличающимися внутрисосудистым освечиванием крови. Это особенно важно при работе с детским контингентом ввиду его эмоциональной лабильности, тем более что необходимость курсового применения физического фактора делает его применение инвазивным путем крайне затруднительным.

3.2. Способы клинико-лабораторного обследования часто болеющих детей и методика физиотерапевтического воздействия

Объектом исследований были дети из групп экологического риска, проживающие в различных по степени техногенного загрязнения районах. Медосмотры были проведены в детских садах г. Шахты Ростовской области, отличающегося, по данным Роспотребнадзора, выраженной ксеногенной нагрузкой территории. Степень эколого-гигиенического напряжения в течение нескольких лет расценивали как кризисную. Наиболее распространенными токсичными загрязнителями окружающей среды были тяжелые металлы (свинец, мышьяк, олово). Их содержание в почве превышало предельно допустимые концентрации (ПДК).

Были обследованы дети 6–7 лет (160 человек). Из них, по данным осмотра, у 110 человек (69 %) анамнестически отмечалась повышенная частота заболеваемости верхних дыхательных путей в течение последних 2–3 лет (более 5 раз в год). На момент осмотра дети жалоб не предъявляли. Согласие родителей на проведение осмотров и обследований детей было получено.

После проведения углубленного исследования из отобранного контингента, отличающегося повышенной частотой заболеваемости, были сформированы следующие группы:

• 1-я группа – дети (24 человека), семьи которых на момент обследования в течение не менее двух лет проживали в техногенно загрязненном районе, поблизости от предприятия угле-

добывающей промышленности (шахта). Воздушная среда отличалась содержанием множества видов ксенобиотиков (аэрозоли солей тяжелых металлов, сероводород, метан, нефтепродукты, неорганическая пыль и др.). Концентрация перечисленных ингредиентов производственной среды данного предприятия превышала ПДК, особенно в зимнее время года. Беременность матерей проходила без осложнений.

• 2-я группа – дети (20 человек), семьи которых проживали в относительно благополучном по техногенной нагрузке районе по сравнению с территорией, указанной выше. В анамнезе этих детей было указано, что у матерей во время беременности имели место осложнения в виде железодефицитной анемии (ЖДА), гестозов. Роды прошли в срок, без патологических проявлений. Однако масса новорожденных была несколько ниже, чем у детей группы сравнения.

• Группа сравнения – дети (10 человек), относящиеся к 1-й группе здоровья. Они жили в «чистом» сельском районе, удаленном от промпредприятий. У их матерей в динамике гестации осложнений не было. Роды прошли благополучно.

Дети всех обследуемых групп были доношенными, оценка при рождении по шкале Апгар составляла 7–8 баллов. Клинико-лабораторные обследования включали следующие исследования:

– анализ данных анамнеза, антропометрические измерения, изучение антропометрических показателей с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по Кетле;

– спирометрические исследования с использованием аппарата «Spiroset-3000»;

– гормональные исследования: определение в плазме крови концентрации кортизола, тироксина, лептина иммуноферментным методом с помощью биохимического полианализатора;

– определение в плазме крови концентрации МДА, глюкозы, общего холестерина, липопротеинов, активности каталазы, общей щелочной фосфотазы;

– общий анализ крови;

– определение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и общего IgE;

– анализ концентрации ХЭ в утренней моче атомно-абсорбционным методом на спектрометре «КВАНТ.Z».

Последний фрагмент исследований был обусловлен кумуляцией многих ХЭ в тканях организма, следовательно, анализ их концентраций в моче отражает степень загрязнения химическими веществами внутренней среды организма.

В курсах реабилитации использовали витаминно-минеральный комплекс «Селцинк плюс», препарат-сорбент «Ксидифон» и НИЛИ в ИК-диапазоне спектра. «Селцинк плюс», отличающийся антиоксидантными свойствами, потенцировал нейтрализацию эффектов токсичных ХЭ, их элиминации способствовал также сорбент «Ксидифон».

Лазерную терапию осуществляли ежедневно в утренние часы. Длительность курса составляла 10 процедур. В качестве источника излучения служила установка «Узор» с ИК-лазером на арсениде галлия. Данная физиотерапевтическая установка портативна и может быть установлена в любом помещении, что делает ее применение более доступным по сравнению с лазерными установками на базе ГНЛ, для которых требуется специально подготовленная комната.

Эндоназальное облучение проводили с помощью специального наконечника-световода, который вводился в носовой ход на глубину около 2 см. Лазерное излучение имело следующие параметры: длина волны – 0,89 мкм, мощность одного импульса – 2,5 Вт, частота следования импульсов – 3,0 кГц, экспозиция 2 мин.

При проведении процедуры ребенок находился в сидячем положении, сам контролировал введение световода и держал его во время процедуры. Ежедневно облучали один, а на следующий день другой носовой ход.

Использованные параметры освечивания слизистой носа детей не вызывали каких-либо субъективных негативных реакций. Применение лазерного воздействия при более длительной экспозиции сопровождалось цефалгией после сеанса. Кроме того, более длительное время детям держать световод самостоятельно было утомительным, поэтому большую экспозицию сеанса не применяли. После каждого сеанса проводили опрос детей и их родителей об ощущениях во время процедуры и после ее завершения.

После каждого сеанса наконечник-световод выкручивали из кабеля, мыли и обрабатывали спиртом. Каких-либо осложнений после сеанса не отмечали ни в ближайший, ни в отдаленный период. ИК-излучение невидимо, что упрощало проведение процедуры, так как не вызывало испуга у пациента дошкольного возраста.

Клинико-лабораторное обследование проводили до и после курса комплексной реабилитации, что давало возможность объективно оценить ее эффективность.

3.3. Результаты применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексе реабилитационных мероприятий у часто болеющих детей

По анамнестическим данным, собранным из историй болезни, была изучена структура общей заболеваемости детей за последние 2 года. Установлено, что частые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей простудного характера (более 5 раз в год) доминировали во всех обследуемых группах (1-я, 2-я). Второе место по частоте встречаемости у детей 1-й и 2-й групп занимали ЛОР-патология (тонзиллит) и аллергические заболевания носоглотки, трахеи и бронхов. На 3-м месте у детей 1-й группы была патология эндокринной, а у детей 2-й группы – мочевыделительной системы.

В группе сравнения на 1-м месте в структуре заболеваемости были также острые респираторные заболевания с частотой 3–4 раза в год, на 2-м – аллергические болезни, на 3-м – патология опорно-двигательного аппарата (артриты).

В 1-й и 2-й группах ИМТ в большинстве случаев отличался несколько сниженными значениями (18–20 кг/м^2), что указывало на дефицит массы тела. Рост детей при этом был в пределах возрастных разбросов нормы. У большинства детей группы сравнения (80 %) при нормальном росте показатели ИМТ демонстрировали относительно избыточную массу тела (ИМТ – 25–28 кг/м^2).

Со стороны дыхательной системы признаков морфологических поражений не было. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) детей 1-й и 2-й групп была на нижней границе нормы, пока-

затели ЖЕЛ группы сравнения соответствовали возрастным нормативам.

Для расширения информации о функциональном состоянии детей и их адаптационных ресурсах были проведены специальные биохимические исследования. В лейкоцитарной формуле были обнаружены более низкие значения показателей лимфоцитов у детей 1-й группы по сравнению с таковыми как у детей 2-й группы, так и группы сравнения (17,7 ± 1,2 % против 31,78 ± 1,8 % и 34,7 ± 2,2 % соответственно, $P < 0,05$). Содержание других форменных показателей крови было в пределах колебаний нормы.

В момент обследования у детей не было обострения хронических заболеваний. Относительная лимфопения у детей 1-й группы, очевидно, указывала на пролонгированное стрессорное состояние организма. На наличие остаточных явлений оксидативного стресса у этой группы детей, как следствие ксеноинтоксикации, наличия МТОЗа, указывали и биохимические показатели.

Так, при изучении показателей липидного обмена были обнаружены более высокие значения общего холестерина у детей 1-й группы ($P < 0,05$). Они достигали 5,5 ± 0,4 мМ/л, что соответствовало показателям группы риска для этого возраста. Интересно, что показатели ИМТ у детей при этом, как указано выше, были снижены. Косвенно это указывало на повышенную секрецию катехоламинов, свидетельствующую о напряжении регуляторных систем организма. У детей 2-й группы уровень общего холестерина был также несколько выше оптимальных значений (5,1 ± 0,3 мМ/л). В группе сравнения этот биохимический показатель липидного обмена был в пределах возрастной нормы – 3,1 ± 0,1 мМ/л.

У детей 1-й группы был также незначительно повышен уровень липопротеинов низкой плотности по сравнению с группой сравнения (3,87 ± 0,3 ммоль/л против 1,7 ± 0,1 ммоль/л, $P < 0,05$). Это также указывало на наличие в организме стрессорных реакций, вызвавших акселерацию липидного обмена для компенсации энергозатрат вследствие напряжения адаптационных механизмов. У детей 2-й группы параметры липидного обмена отличались от контрольных данных недостоверно.

Об изменениях липидного обмена ксеногенной этиологии у детей из групп экологического риска указывали и показатели лептина. Они были значительно ниже контрольных значений (1-я группа – 5,7 ± 0,3 нг/мл; 2-я – 7,2 ± 0,5 нг/мл; группа сравнения – 9,2 ± 0,8 нг/мл, $P < 0,05$ между показателями 1-й группы и данными из группы сравнения).

Избыток или недостаток этого гормона в ранние стадии онтогенеза, особенно в период полового созревания, индуцирует изменения гонадотропной функции гипофиза и, следовательно, может вызвать задержку наступления пубертата [148–150]. Полученные данные наводили на мысль о том, что наблюдаемые дети в дальнейшем могли столкнуться с таким осложнением МТОЗа, как функциональная задержка полового развития. По данным [151], до 5 % детей в популяции отличаются этим осложнением психофизиологического развития экологической этиологии.

О высоком уровне стрессовых реакций у детей 1-й и в меньшей степени 2-й групп указывали и повышенные показатели концентрации МДА: 5,8 ± 0,7 мкМ/л (1-я группа) против 2,6 ± 0,2 мкМ/л у детей группы сравнения и 3,5 ± 0,3 мкМ/л (2-я группа) против 2,6 ± 0,2 мкМ/л соответственно. Как известно, повышение МДА происходит при патологических состояниях – гипоксия, интоксикации различного генеза, шоки, радиационные поражения и др.

На значительную интенсивность процессов ПОЛ указывала также сниженная активность каталазы, которая является одним из информативных показателей антиоксидантной защиты организма. У здоровых детей (группа сравнения) ее активность составляла 380,2 ± 5,5 МЕ/мл, в то время как у детей 1-й группы – 230,1 ± 3,4 МЕ/мл, $P < 0,05$, а у детей 2-й группы – 298,5 ± 3,9 МЕ/мл, $P < 0,05$.

Для повышения информативности данных о признаках ксеноинтоксикации организма детей были проведены определения активности щелочной фосфотазы (ЩФ). Было обнаружено, что у детей имела место тенденция к снижению активности данного фермента (1-я группа – 175,2 ± 4,1 Ед/л, 2-я группа – 220,5 ± 4,8 Ед/л, группа сравнения – 406,1 ± 7,3 Ед/л, $P < 0,05$ в обоих случаях).

Как было показано в наших исследованиях по медико-экологической тематике [152; 153], это явление неспецифично, оно характерно для любых гипофункциональных состояний – гипотиреоза, химических токсикопатий, постстрессовых реакций, сахарного диабета и др.

В дальнейшем, с целью выяснения состояния нейроиммуноэндокринного гомеостаза и его адаптационных возможностей, были проведены соответствующие иммуно-гормональные исследования. Было показано, что уровень кортизола был ниже у детей 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми детьми (табл. 9), что свидетельствовало о более высокой резистентности детей группы сравнения, проживающих в экологически благоприятных районах. Не случайно в этих районах количество ЧБД было гораздо меньше. Сниженный уровень кортизола, с одной стороны, мог быть связан с пролонгированным влиянием ксенобиотиков, а с другой – осложнениями беременности у матери, которые могли обусловить явления дезадаптированности у детей 2-й группы. Ее признаками была повышенная частота заболеваемости ОРЗ, характерная для этой группы детей. Высокая частота ОРЗ у детей, наряду с частыми осложнениями герпеса, обострениями ринита, тонзиллита, представляет собой маркер синдрома вторичной иммунной недостаточности, что было подтверждено в соответствующих лабораторных исследованиях (табл. 9). В табл. 9 проиллюстрированы иммунно-биохимические показатели состояния обследуемых детей. Обращал на себя внимание тот факт, что дети с наиболее низкими показателями кортизола отличались резко пониженным уровнем IgM.

Таблица 9

Показатели уровней кортизола (нмоль/л), иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (г/л) и общего IgE (мЕ/мл)

Группа	Кортизол	IgA	IgM	IgG	Общий IgE
1-я	286,5 ± 5,6*	3,0 ± 0,3*	0,8 ± 0,02*	4,1 ± 0,3	212,5 ± 5,1
2-я	267,8 ± 5,1*	3,2 ± 0,4*	0,5 ± 0,01*	3,9 ± 0,3	226,9 ± 5,4
Сравнения	472,5 ± 7,1	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,1	193,5 ± 3,6

* – значения, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения, $P < 0,05$.

Можно заключить, что гуморальное звено иммунитета детей характеризовалось повышенным уровнем сывороточного IgA, достоверно сниженным IgM. Показатель IgG изменялся в меньшей степени и отличался от контрольного недостоверно. Уровень общего IgE был незначительно повышен по сравнению с показателями группы сравнения.

Наблюдаемые иммунологические изменения и особенно повышенный уровень сывороточного IgA свидетельствовали о признаках гиперергической реакции слизистой дыхательных путей, детерминированной ксеносенсибилизацией организма детей аллергенами самой различной природы. Выраженные изменения продукции иммуноглобулинов имели место на фоне резкого снижения продукции кортизола, что указывало на снижение НР детей обследуемых групп.

Надо отметить, что у детей из групп экологического риска (1-й и 2-й), наряду со сниженными концентрациями кортизола, были более низкие показатели свободного тироксина (cT4). У детей 1-й группы – 10,8±0,3 пМ/л, 2-й – 12,3±0,4 пМ/л, группы сравнения – 14,6±0,6 пМ/л. Это, возможно, связано с кумуляцией в тканях щитовидной железы ксенобиотиков неорганического характера (соединения тяжелых металлов и других ХЭ). На это указывают данные [154], где изучались особенности структуры хронической патологии у детей, проживающих в районах локализации эндемического зоба. Депонирование ксенобиотиков в тканях железы приводит к нарушению синтеза йодаз, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов.

Как было показано в наших исследованиях [24; 155], причиной сбоев гормональной секреции, вторичной иммунной недостаточности и повышенной частоты заболеваемости являются декомпенсированные изменения баланса ХЭ в организме. Для оценки роли указанного фактора в этиологии снижения НР у детей был проведен анализ концентрации в утренней моче ХЭ, принимающих участие в регуляции нейроиммуноэндокринных интеграций.

Было установлено, что в утренней моче детей 1-й группы уровень концентрации токсичного ХЭ (свинца) был значительно выше, чем у детей 2-й группы и группы сравнения (табл. 10). Вероятно, это было связано с его кумуляцией в био-

субстратах организма. По мнению авторов [19], местами его депонирования чаще всего являются волосы, кости, почки.

Таблица 10

Показатели концентрации ХЭ в утренней моче обследуемых групп детей (мкг/л)

Группа	Свинец	Селен	Цинк	Хром	Марганец
1-я	15,1 ± 3,1*	12,2 ± 1,8*	229,2 ± 6,2*	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3
2-я	10,2 ± 2,4	16,3 ± 1,9	388,2 ± 6,9*	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,3
Сравнения	6,2 ± 1,6	19,3 ± 2,1	449,5 ± 8,5	3,1 ± 0,4	2,9 ± 0,3

* – значения, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения ($P < 0,05$).

У детей 1-й группы уровень концентрации цинка в моче был наиболее низким, что, очевидно, связано с геохимическими особенностями региона. Как известно, этот эссенциальный ХЭ играет ведущую роль в онтогенезе физиологических систем организма (ЦНС, иммунной, эндокринной). Его недостаток обусловливает задержку психофизиологического развития, адекватного становления метаболических процессов [156].

Помимо низкого содержания цинка у детей 1-й и 2-й групп имели место более низкие, чем в группе сравнения, концентрации ряда эссенциальных ХЭ – селена, марганца, хрома. Эти ХЭ, как и цинк, необходимы для оптимального функционирования антиоксидантной системы, превентирующей развитие в организме оксидативного стресса, токсикопатий различной этиологии. Данный эффект связан с тем, что селен входит в структуру молекулы энзима глутатионпероксидазы, марганец – супероксидисмутазы. Хром играет важную роль в обмене инсулина, обеспечивая адекватный обмен углеводов и оптимальный уровень энергоресурсов.

Наличие оксидативного стресса у детей, особенно 1-й группы, могло быть связано с повышенным содержанием свинца в организме. Свинец является одним из мощных биологических антагонистов указанных эссенциальных ХЭ и его избыток мог обусловить блокировку их участия в синтезе перечисленных выше энзимов, необходимых для осуществления антиоксидантных процессов.

Следовательно, резистентность к хроническому стрессу ксеногенной этиологии у детей этих групп была значительно сниженной. В связи с тем, что снижение НР у обследуемых групп дошкольников было обусловлено неоднородными этиологическими факторами, в восстановительной терапии детей использовали различные фармакофизиотерапевтические приемы.

Дети 1-й группы (экологического риска) были разделены на 2 подгруппы (А и Б, по 12 человек). Обе подгруппы получали препарат «Селцинк плюс», а также сорбент «Ксидифон», способствующий элиминации ксенобиотиков из организма. Препараты применяли в течение одного месяца. После завершения курса этиотропной сорбционной терапии дети дополнительно проходили 2-недельный курс биостимулирующего воздействия. Одна подгруппа (А) получала комплекс поливитаминов, другая (Б) – курс лазерной терапии по указанной выше методике.

После завершения курса восстановительной терапии был произведен анализ крови детей для определения динамики кортизола и IgM, как маркеров адаптационных способностей организма, его резистентности. Это позволяло предварительно оценить адекватность применяемых терапевтических факторов и сравнить эффективность их применения в реабилитационных мероприятиях у А и Б подгрупп детей. Результаты иммуно-биохимического обследования детей до и после корригирующего воздействия представлены в табл. 11.

Таблица 11

Показатели кортизола (нмоль/л) и IgM (г/л) до и после восстановительной терапии

Группа		Показатели			
		До лечения		После лечения	
		Кортизол	IgM	Кортизол	IgM
1-я	А	290,2 ± 6,2	0,8 ± 0,02	341,5 ± 5,5	1,1 ± 0,03
	Б	290,2 ± 6,2	0,8 ± 0,02	407,1 ± 6,9*	1,4 ± 0,05*
2-я	А	256,8 ± 5,9	0,5 ± 0,01	303,8 ± 6,3	0,8 ± 0,02
	Б	256,8 ± 5,9	0,5 ± 0,01	428,7 ± 7,1*	1,6 ± 0,1*
Сравнения		470,1 ± 7,2	1,0 ± 0,1		

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от тех, которые были до лечения ($P < 0,05$).

Дети 2-й группы, у которых снижение НР было менее выраженным и имело, в отличие от детей 1-й группы, перинатальную этиологию, также были разделены на 2 подгруппы (А и Б по 10 человек). В одном случае в целях стимуляции нейроэндокринных комплексов применяли только препарат «Селцинк плюс» (1 месяц), в другом – курс лазерной терапии по указанной схеме. Предварительной сорбционной терапии, как у детей 1-й группы, у них не проводили. После завершения курса были выполнены аналогичные лабораторные обследования.

Было показано, что после курса восстановительной терапии тенденция к улучшению показателей наблюдалась у детей во всех группах (табл. 11), но наиболее четкой она была в случаях последовательного применения «Селцинк плюс» и «Ксидифон», а также НИЛИ (1-я группа, подгруппа Б).

Во 2-й группе (подгруппа Б) также после применения НИЛИ имели место более выраженные, чем в подгруппе А этой же группы, позитивные изменения рассматриваемых иммуно-биохимических показателей.

На основе сравнительного анализа полученных данных было очевидным, что комплексное фармакофизиотерапевтическое воздействие эффективнее потенцирует восстановление иммуно-биохимических показателей, свидетельствующее об улучшении функционального статуса детей.

Для подтверждения наблюдаемой позитивной динамики лабораторных параметров, среди которых более наглядными были изменения, вызванные влиянием НИЛИ, проведены катамнестические наблюдения в течение 6 месяцев. Периодические медосмотры показали очевидную стабилизацию полученного эффекта в обеих группах детей. У детей 1-й группы (подгруппа Б) в течение 6 месяцев ОРВИ не отмечали (эффективность реабилитации 100 %). В 1-й группе (подгруппа А) – ОРВИ дважды была у двух человек (эффективность – 83,3 %). У детей 2-й группы результаты эффективности были несколько менее заметными (А – 60 %, Б – 70 %).

На основании клинико-лабораторных данных можно заключить, что осложнения беременности, сопровождающиеся относительной гипоксией плода, у матерей детей 2-й группы способствовали возникновению глубоких структурно-

функциональных сдвигов в морфогенезе регуляторных комплексов, контролирующих адаптационные реакции организма. Возникновение нейроэндокринных дисфункциональных изменений еще в перинатальном периоде онтогенеза обусловили в дальнейшем быстрое истощение адаптационно-компенсаторных механизмов у обследуемых детей уже в дошкольный период жизни. Этому способствовали постоянные контакты с ксенобиотиками и, в какой-то степени, развитие техногенного МТОЗа, вызывающего системные дисрегуляторные перестройки.

Общепризнано, что поступление, метаболизм, специфические накопления и выделение ХЭ из организма регулируются специальной биологической системой микроэлементозного гомеостаза (БСМГ). На нее влияет ряд физиологических интеграций: генетические программы в клетках, эндокринные железы, гипоталамо-гипофизарный комплекс и эпифиз, иммунная система организма. Механизмы саморегуляции БСМГ полностью не выявлены, но есть основания считать, что их реализация осуществляется с помощью корреляций, взаимодействующих по принципу обратной связи [31].

Несомненно, что развитие МТОЗа вследствие ксеноагрессии может быть как индуктором, так и акселератором развития дисрегуляторных аномалий в организмах детей. Своевременная коррекция этого феномена, с учетом его последствий для сохранения функции регуляторных механизмов гомеостаза, крайне важна. Даже при его своевременном выявлении достаточно сложно подобрать соответствующие приемы реабилитационного воздействия. Стимуляция лекарственными препаратами, детоксицирующими различные патогены энзимов (трансферазы, монооксигеназы, цитохромы и др.), может привести к ускоренной инактивации эндобиотиков, таких как половые стероиды, с соответствующими последствиями в дальнейшем для репродуктивной функции.

В этой ситуации особую актуальность приобретают способы повышения резистентности организма немедикаментозными методиками, в том числе НИЛИ, учитывая возрастающую ксеносенсибилизацию населения, возникновение относительной толерантности к экотоксикантам за счет развития гиперадаптозов или так называемых болезней адаптации.

Несомненно, что назначение НИЛИ должно осуществляться после предварительной элиминации экотоксикантов из организма. Очевидно, что дальнейшее внедрение разработанного реабилитационного комплекса для ЧБД особенно актуально в районах с высоким техногенным загрязнением среды. Полученные результаты, свидетельствующие о достаточно высокой эффективности предложенных реабилитационных мероприятий, являются основанием для активного применения НИЛИ в восстановительной терапии экологически обусловленных заболеваний.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ГРУПП ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Токсичное влияние ксенобиотиков на гомеостаз, приводящее к возникновению техногенных МТОЗов, снижению резистентности членов популяции, сопровождается разнообразными нарушениями процессов онтогенеза и своевременного развития функциональных интеграций. Одним из наиболее распространенных аномалий этого профиля является задержка развития пубертата, ярким проявлением которой можно рассматривать снижение репродуктивного потенциала или эндокринного бесплодия в дальнейшем.

Функциональная задержка полового развития (ФЗПР) является одним из распространенных осложнений у мальчиков. Нарушения полового развития у мальчиков встречается в 9 раз чаще, чем у девочек [151]. Это обусловлено меньшими адаптационными возможностями мужского организма по сравнению с женским. Демографические показатели РФ свидетельствуют о возрастании частоты инфертильности мужчин, которая в отдельных регионах встречается в 25–30 % случаев изучения пар, обследующихся по поводу бесплодного брака. Клинико-патофизиологические аспекты этой проблемы имеют важное медико-демографическое значение, особенно в период негативных тенденций народонаселения и состояния его здоровья в целом. Вопросы ранней диагностики эндокринных нарушений, приводящих к ингибированию пубертата, и разработка способов их коррекции представляют собой междисциплинарную проблему, крайне актуальную для современной биомедицины и социологии.

4.1. Этиология и патогенез функциональной задержки полового развития у подростков

Изучение особенностей формирования репродуктивной функции у мальчиков-подростков и ее нарушений приобретает все большую актуальность, поскольку показатель мужского фактора в бездетном браке достигает 30 % и имеет тенденцию к дальнейшему росту [157]. Как известно, адекватность пубертатного периода во многом зависит от оптимально сформировавшихся диэнцефально-лимбических механизмов регуляции гомеостаза, генетических особенностей индивида. Нередко нарушения этих механизмов сопровождаются ожирением разной этиологии, наиболее легкая форма которого – алиментарно-конституциональная, при которой имеют место начальные формы эндокринных дисфункций [158]. Она связана с нарушением питания, избытком потребляемой пищи, а также с хроническими системными заболеваниями (гипотиреоз и др.).

Функциональная задержка полового развития (ФЗПР) является одной из распространенных форм осложнений ожирения у мальчиков. При избытке ИМТ в патогенезе ФЗПР ведущую роль отдают лептину, биологическое влияние которого возникает вследствие активации специфических лептиновых рецепторов. Этот гормон рассматривается как один из составляющих компонентов каскада регуляторной системы пубертата. Он вырабатывается клетками жировой ткани (адипоциты), регулирует расход энергии и потребляемой пищи. Лептин необходим для нормального функционирования половой системы. Несомненно, как недостаточный уровень лептина (при анорексии), так и избыточный (при ожирении) индуцирует снижение гонадотропной функции и задержку пубертата. При этом лептин обеспечивает поддержание обратной связи между ЦНС и жировой ткани, в которой он играет роль адаптивного регулятора основного обмена.

Его уровень повышается в крови при увеличении количества жировой ткани и адипоцитов. Он отражает не только количество накопленного жира, но и нарушения жирового обмена. Вероятно, нарушения в развитии половой системы мальчиков могут быть обусловлены как изменениями в централь-

ных регуляторных механизмах, так и дефектами в синтезе половых стероидов на периферии, в частности в жировой ткани [159].

Об участии избыточной массы тела в возникновении ФЗПР свидетельствуют факты о том, что у детей с ФЗПР, помимо ожирения, имеет место отличие костного возраста от паспортного на год. У пациентов имеются жалобы на существенный избыток веса, отсутствие вторичных половых признаков, гинекомастию. Средние объемы яичек, по данным УЗИ, а также показатели тестостерона соответствуют допубертатным значениям [160].

С возрастанием количества жира мужской организм начинает работать по женскому фенотипу, поскольку в нем повышается уровень эстрогенов и лептина, что значительно подавляет выработку тестостерона, синтез которого напрямую связан с периодами половой дифференцировки в неонатальный период, активностью мужской репродуктивной системы во взрослом состоянии [151]. При этом тестостерон (ТС) синтезируется клетками Лейдига в яичках и путем последовательного превращения холестерина и липопротеинов низкой плотности в прегнолон, дегидроэпиандростендион и андростендион.

Помимо лептина адипоциты секретируют адипонектин, который, кроме регуляции пищевого поведения, влияет на продукцию гонадотропинов, а также на углеводный и жировой обмен. Этот гормон прогрессивно снижается при возрастании степени ожирения [161]. Для него характерна отрицательная обратная связь с ИМТ. Установлено [162], что адипонектин связывается с клеточными рецепторами Adipo R-1 и Adipo R-2. Во всех тканях он оказывает антипролиферативный эффект, задерживает апоптоз. Он регулирует уровень глюкозы, разрушает жирные кислоты, увеличивает скорость, с которой организм расщепляет жиры, усиливая обмен веществ.

Помимо указанных выше изменений в секреции гормонов, по данным [22], в динамике ФЗПР отмечается нарушение секреции ингибина В и антимюллерова гормона. Их концентрации отражают количество и качество клеток Сертоли у мальчиков до начала полового созревания. Ингибин В является основным фактором, обеспечивающим контроль секреции

ФСГ, вследствие чего он используется в качестве показателя дефектов сперматогенеза.

К биологически активным веществам, участвующим в процессах пубертата, относится сравнительно недавно открытый нейромедиатор кисспептин (KISS-1) и его рецептор KISS-1R. Есть мнение, что он имеет решающее значение для гендерного созревания и развития репродуктивной системы [163; 164]. При этом мутация у пациентов интеграции системы KISS-1/KISS-1R вызывает развитие идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма – состояния, характеризующегося низким содержанием половых стероидов и гонадотропных гормонов.

На основании проведенных исследований было показано, что при взаимодействии кисспептина с рецептором возникает сигнал к необходимости размножения особи. Около 40 % кисспептин-экспрессирующих нейронов регулируется активной формой рецептора лептина Ob-Rb, обеспечивая тем самым потенциальную связь между питанием и функцией воспроизводства [165]. Активность указанных нейронов зависит от массы тела, питания, обмена веществ и гормональных сигналов.

Кисспептин является мощным стимулом для секреции Гн-РГ у всех млекопитающих, включая подростков 12–14 лет. Он является посредником между лептином и Гн-РГ-секретирующим центром гипоталамуса, осуществляющим процесс прямой и обратной связи в пределах гонадной оси. Его показатели сигнализируют об энергетическом балансе в указанном центре. Указанный нейромедиатор контролирует секрецию гонадотропинов, сексуальную дифференциацию мозга, старт пубертата и активацию фертильности [166]. Кисспептин, в тесном взаимодействии с лептином, рассматривается как один из составляющих комплексов каскада регуляторных компонентов пубертата. Избыточный уровень лептина в молодом возрасте индуцирует снижение гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы и, следовательно, задержку пубертата.

Помимо указанных гормональных продуктов в становлении пубертата принимают участие некоторые эссенциальные ХЭ, дисбаланс которых приводит к дисфункции нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Микроэлемен-

тозы могут индуцировать как дефицит, так и избыток массы тела, сопровождающиеся целым рядом метаболических осложнений [22]. Токсичные ХЭ (свинец, кадмий и др.) являются физиологическими антагонистами целого ряда эссенциальных ХЭ (цинк, селен, медь, хром и др.), нарушение баланса которых приводит к ФЗПР и ожирению разной степени выраженности. Особенно важную роль в развитии избыточной массы тела принадлежит хрому, который нормализует проницаемость клеточных мембран для глюкозы, процесс ее использования клетками.

Реакция утилизации глюкозы инсулином неэффективна при содержании хрома в организме в неадекватных количествах [19]. Уточнение роли перечисленных гормональных веществ, а также микроэлементозов в процессах регуляции полового развития подростков и возникновении его аномалий представляет важную задачу клинической эндокринологии, раскрытие которой способствует расширению ограниченного круга терапевтических средств для коррекции ретенций пубертата.

Таким образом, в подростковом периоде необходимо уделять внимание предикторам репродуктивных расстройств, т. е. факторам, предрасполагающим к формированию тех или иных сдвигов в механизмах регуляции генеративной системы. Актуальны исследования коррелятивных связей между гормональными показателями и данными аналитических исследований по определению ХЭ в биосубстратах организма при его разных функциональных состояниях.

Учитывая изложенную информацию, нами были выполнены комплексные клинико-лабораторные обследования детей определенного возраста с соответствующим дизайном плана исследований.

В наших исследованиях при диспансерном осмотре школьников г. Ростова-на-Дону были отобраны мальчики-подростки 13–14 лет с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) 1–2-й степени. Мальчиков разделили на 2 группы. Обследование подростков осуществляли при разрешении локального этического комитета и с информированного согласия родителей.

Первую группу составили 20 подростков в возрасте 13 лет, у которых еще не было вторичных половых признаков полового созревания – объем тестикул был менее 3–4 мл. Во вторую группу входили 24 подростка с КЭО второй степени в стадии 2–4 полового созревания по Таннеру. Группа сравнения состояла из 15 здоровых мальчиков аналогичного возраста с нормальной массой тела, находящихся во 2–4-й стадии полового созревания по шкале Таннера. При обследовании школьников изучались семейный анамнез, характер пищевого поведения и физических нагрузок. Также вычисляли ИМТ.

У детей 1-й группы обследовали мошоночную область с помощью УЗИ с целью исключения морфологических нарушений репродуктивной системы и определения размеров тестикул. Подростков с явлениями крипторхизма и гипогонадизма, в этиологии которых могли участвовать хромосомные мутации, в обследование не брали, как и мальчиков с эндокринными заболеваниями, способствующими развитию ФЗПР (сахарный диабет, гипопитуитаризм, гипотиреоз и др.).

При сборе семейного анамнеза с участием родителей установлено, что во время беременности матери не страдали поздними гестозами и другими осложнениями беременности и родов.

Гормональные исследования включали в себя определение в сыворотке крови уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона (Т), инсулина, лептина, кисспептина, адипонектина методами иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) предприняли вычисление индекса Caro, который в норме должен быть более 0,3 отн. ед.

Биохимические исследования касались определения глюкозы, липидных фракций и выполнялись методами ИФА. Кроме того, в утренней моче обследуемых мальчиков с помощью атомно-абсорбционного метода проводили определение уровня ХЭ – хрома, селена, цинка, ванадия, свинца, выбор которых базировали на литературных данных об их участии в регуляции углеводного и жирового обменов, а также развития репродуктивной системы у мальчиков [22; 23].

Результаты биомедицинских исследований обрабатывали с помощью лицензионного пакета программ Statistica 6.0, при-

меняя непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определяли по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0{,}05$.

На основании данных анамнеза была изучена структура общей заболеваемости детей за последние 2 года. Установлено, что патология органов дыхания встречалась чаще всего у детей 1-й и 2-й групп. Второе место занимали болезни органов пищеварения в 1-й группе и болезни ЛОР-органов аллергической этиологии во 2-й. На 3-м месте были заболевания мочевыделительной системы (пиелонефрит) в обеих группах. Около половины детей 1-й и 2-й групп относились к категории ЧБД. В группе сравнения на 1-м месте были ОРВИ с частотой 2–3 раза в год, на 2-м – аллергические риниты, на 3-м месте – заболевания пищеварительной системы.

При проведении антропометрических обследований было показано, что в 1-й группе у 60 % детей распределение подкожно-жировой клетчатки было равномерным, у 10 % имел место гиноидный тип ожирения, у 30 % – андроидный. У мальчиков второй группы распределение подкожно-жировой клетчатки у всех имело равномерный характер.

У детей 1-й и 2-й групп ИМТ варьировал от 27 до 34 кг/м^2. В группе сравнения детей с избыточной массой тела не было, ИМТ не превышал 24 кг/м^2. У 60 % пациентов первой группы и 33,3 % детей второй группы часто отмечались повышенная потливость, гипергидратоз ладоней и стоп.

Вегетососудистая дистония в виде неустойчивого АД определялась у 80 % пациентов 1-й группы и 41,6 % подростков 2-й группы. При оценке состояния кожных покровов стрии были обнаружены у 40 % детей первой группы и у 25 % – второй. У 60 % мальчиков первой группы и 20,8 % второй была ложная гинекомастия.

Анализ данных исследования углеводного обмена позволил установить, что у мальчиков 1-й группы уровень инсулина в крови натощак был несколько выше, чем у подростков группы сравнения ($19{,}9 \pm 3{,}3$ мМЕ/л против $11{,}6 \pm 2{,}2$ мМЕ/л). У мальчиков как первой, так и второй группы значение индекса Caro было снижено по сравнению с контролем ($0{,}31 \pm 0{,}02$; $0{,}35 \pm 0{,}03$ и $0{,}4 \pm 0{,}07$ соответственно). Тенденция к ИР возникает в результате модификации рецепторов

инсулина, что обусловливает нарушение взаимодействия инсулина со своими рецепторами.

Как известно, гиперинсулинемия усиливает синтез холестерина, липопротеинов низкой плотности и тормозит процесс липолиза, что ведет к развитию липотоксемии и ИР.

Для мальчиков обеих групп была характерной тенденция к некоторому повышению уровня общего холестерина по сравнению с контролем (5,46 ± 0,42 против 5,10 ± 0,21 мМ/л), а также достоверное повышение липопротеинов низкой плотности (до 3,81 ± 0,32 против 2,7 ± 0,11 мМ/л).

У мальчиков как первой, так и второй группы уровень лептина был значительно повышен (табл. 12). Избыточный уровень этого гормона в детском возрасте индуцирует снижение гонадотропной функции гипоталамуса-гипофиза и, следовательно, задержку пубертата.

Таблица 12

Гормональный профиль крови мальчиков обследуемых групп

Группа	Показатели				
	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, мЕД/мл	Кисспептин, нг/мл	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл
Сравнения	16,2 ± 1,8	5,2 ± 0,5	10,6 ± 1,2	8,8 ± 1,1	19,7 ± 1,6
1-я	4,8 ± 0,3*	1,8 ± 0,1*	28,4 ± 1,8*	15,9 ± 2,2*	10,3 ± 1,1*
2-я	12,8 ± 1,5	4,5 ± 0,3	20,1 ± 1,7*	13,4 ±1,4*	11,8 ± 1,3*

* – значения, достоверно отличающиеся от контрольных ($P < 0,05$).

Морфометрия тестикул указывала на их значительное уменьшение в 1-й группе по сравнению с контролем и второй группой (2,7 ± 0,3; 13,5 ± 3,1 и 11,2 ± 2,5 мл соответственно).

Обнаружено снижение уровня ЛГ и тестостерона особенно у пациентов первой группы по сравнению с контролем и второй группой (см. табл. 12). Низкая концентрация тестостерона, очевидно, обусловлена повышенным содержанием в крови лептина, который оказался значительно выше у детей с избыточным ИМТ, особенно в 1-й группе, которая отличалась наиболее низким уровнем полового развития (показатели шкалы Таннера).

Значения адипонектина были более низкими у детей 1-й и 2-й групп. Как показали наши исследования, уровень этого гормона коррелировал со степенью ожирения.

Что касается содержания кисспептина в крови обследуемых детей, то его значения в группе сравнения были значительно ниже, чем в 1-й и 2-й группах.

Это свидетельствует о задержке активации системы «кисспептин-гипоталамус-гипофиз-гонады». Можно полагать, что имело место снижение чувствительности кисспептиновых рецепторов KISS-IR у мальчиков с ФЗПР и ожирением.

Исследования [166] подтверждают наши данные, показавшие, что при физиологических для возраста вариантах полового развития, кисспептиновый уровень был невысоким и не имел существенных различий при разных стадиях пубертата (Таннер 4,5), в то время как при ФЗПР имел выраженную тенденцию к повышению.

Важная роль в половом созревании мужского организма принадлежит антимюллеровому гормону (АМГ) и ингибину В. Уровень последнего у мальчиков 1-й и 2-й групп, с разной степенью ожирения, был значительно ниже показателей группы сравнения (табл. 13).

Таблица 13

Клинико-гормональные показатели у обследуемых детей

Группа	ИМТ, кг/м^2	АМГ, нг/мл	Ингибин В, пг/мл
Сравнения	22,9 ± 1,6	15,9 ± 2,3	227,8 ± 9,5
1-я	34,1 ± 3,1*	39,1 ± 3,3*	165,8 ± 6,6*
2-я	27,1 ± 2,6	21,8 ± 2,8	190,6 ± 7,3

* – отличия, достоверно отличающиеся от контрольных, $P < 0,05$.

Уровень АМГ у мальчиков 1-й группы более чем в 2 раза превышал контрольные значения, что, вероятно, обусловлено дефицитом андрогенов. При анализе корреляционных связей между гормонами была выявлена отрицательная зависимость между уровнем АМГ и тестостероном. Высокая концентрация АМГ в крови при снижении уровня тестостерона указывала на наличие ФЗПР у обследуемых детей.

Дальнейшим этапом исследований было изучение содержания в утренней моче детей ряда ХЭ, участвующих в становлении и регуляции репродуктивных процессов (табл. 14).

Таблица 14

Концентрация химических элементов в моче обследуемых мальчиков

Группа	Показатели ХЭ, мкг/л					
	Свинец	Цинк	Селен	Хром	Марганец	Ванадий
Сравнения	6,1 ± 1,2	289,1 ± 5,3	18,2 ± 1,5	3,4 ± 0,3	3,5 ± 0,3	2,4 ± 0,2
1-я	11,3 ± 1,9*	136,8 ± 4,1*	10,1 ± 1,1*	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1*
2-я	9,4 ± 1,5	205,6 ± 5,1*	13,8 ± 1,3	2,7 ± 0,2	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,1

* – отличия, достоверно отличающиеся от контрольных, $P < 0,05$.

Анализ концентрации ХЭ выявил значительно более высокое содержание наиболее распространенного экотоксиканта – свинца в моче у подростков 1-й группы с наиболее высокими показателями ИМТ. Его повышенное содержание могло быть связано с техногенными поллютантами окружающей среды, особенностями питания. Известна патогенетическая роль повышенного содержания свинца в организме при ожирении, ИР, нарушении толерантности к глюкозе и развитии сахарного диабета второго типа путем прямой стимуляции печеночного глюкогенеза [19]. В наших исследованиях [22] также указывалось на снижение уровня тестостерона и ингибина В у детей с повышенным содержанием этого токсичного ХЭ в организме. Повреждающее действие свинца на репродуктивные процессы происходит вследствие возникающей дисрегуляции сопряженной работы звеньев гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси.

В наших исследованиях в первой группе мальчиков зафиксирована обратная корреляционная связь между содержанием свинца в моче с уровнем тестостерона в крови, а также прямая корреляция с уровнем АМГ. У детей 2-й группы существенная связь между этими показателями отсутствовала.

Наличие высокого уровня свинца в моче детей 1-й группы сопровождалось низкими показателями концентрации цинка по сравнению не только с контрольной группой, но и данными второй группы (см. табл. 14). Следовательно, регулирующее

влияние цинка на развитие половых органов у детей 1-й группы было нарушено. Наше заключение подтверждается сведениями [20] об участии цинка в становлении репродукции. Его самые высокие концентрации обнаружены в простате. Цинк входит в состав семенной жидкости, обеспечивающей функциональную активность сперматозоидов. При его дефиците возникает мужское бесплодие.

Одной из гипотез, объясняющих благоприятное влияние оптимального содержания цинка на коррекцию массы тела (ожирение), является его свойство вызывать уменьшение лептинорезистентности. Нами выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией цинка в моче и уровнем инсулина и лептина у мальчиков с ожирением по сравнению с контролем. Цинк, концентрируясь в органах половой системы, стимулирует развитие вторичных половых признаков. Ограничение поступления цинка в адекватных количествах даже у здоровых молодых людей сопровождается уменьшением концентрации тестостерона в крови. Лечение цинксодержащими препаратами мужчин в течение 6 месяцев приводило к росту количества половых гомонов в крови [30].

Нами установлены прямая связь концентрации цинка в моче с уровнем тестостерона и обратная корреляция с уровнем АМГ в крови подростков 1-й группы при отсутствии существенной связи между этими показателями у обследуемых подростков из 2-й группы.

Выявлено более низкое содержание селена в моче обследуемых по сравнению с контролем. При этом установлена обратная корреляционная связь содержания селена в моче с уровнем инсулина и лептина в крови. Снижение уровня селена при ожирении у детей, не зависящее от пола и возраста, было показано также в результатах и других исследователей [167]. В них были получены сведения, указывающие на наличие обратной корреляционной зависимости между уровнем селена и ИР.

Нами выявлена положительная корреляция между показателями тестостерона крови и селена в моче у мальчиков 1-й группы и отрицательная корреляция с уровнем АМГ. В то же время существенной связи между этими показателями у обследуемых мальчиков 2-й группы не наблюдалось. Также опре-

делены положительные корреляции между кисспептином, тестостероном и цинком, селеном у мальчиков группы сравнения при снижении выраженности этой связи между указанными показателями у детей первой и второй групп.

Судя по нашим и литературным данным, оптимальный уровень цинка и селена в эпителиальных клетках тестикул – основа развития мужской репродуктивной ткани. Указанные ХЭ являются составной частью белков-протекторов, предохраняющих сперматозоиды от окислительных процессов, т. е. селенопротеинов, которые являются структурными компонентами зрелых сперматозоидов. Этим подчеркивается актуальность адекватного содержания данного микроэлемента в биосубстратах, особенно в период становления половых функций.

Обнаружена существенная корреляционная связь между содержанием селена, цинка и показателями кисспептина, обеспечивающими физиологическую фертильность. Данные гормоны, как уже было сказано, осуществляют регуляцию секреции гонадотропин-рилизинг-фактора.

В 1-й группе пациентов с ожирением и ФЗПР выявлено значительно более низкое содержание хрома в моче по сравнению с контролем. При этом значимой корреляции между уровнем хрома и показателями инсулина и лептина в крови не выявлено. Однако показана связь ИР с уровнем хрома и выявлен положительный эффект от включения в диету хрома при лечении ожирения вследствие улучшения метаболических эффектов инсулина.

У мальчиков обеих групп регистрировали более низкое содержание марганца в моче по сравнению с показателями группы сравнения (см. табл. 14). Функция этого ХЭ заключается в участии в обмене липидов, обеспечении как мужского, так и женского полового созревания. Его дефицит может возникнуть на фоне эмоциональных перегрузок, а также неадекватного питания. Кроме того, это возможно при накоплении в организме его биологических ХЭ-антагонистов, в частности ванадия. Неадекватное содержание последнего ХЭ в организме может, по данным [19], спровоцировать повышенное содержание триглицеридов, что было обнаружено нами ранее в биохимических исследованиях.

Марганец является одним из антиоксидантных веществ, которое входит в состав металлоферментов и участвует в метаболизме углеводов и жиров. Есть данные о связи марганца в крови с наличием ожирения и ФЗПР, хотя патогенез этого феномена не изучен [33].

Было отмечено, что для подростков 1-й группы характерным было наличие низких концентраций цинка, селена, хрома, марганца. Содержание ванадия мало отличалось от уровня этого ХЭ в контрольной группе. На фоне низкого уровня эссенциальных ХЭ имели место повышенные показатели свинца. Можно предположить, что недостаток перечисленных эссенциальных ХЭ, отличающихся низкой гомеостатической емкостью, может индуцировать активацию токсических влияний тяжелых металлов, которые при оптимальном рационе питания компенсируются биологическими свойствами ХЭ-антагонистов и толерантностью элементного гомеостаза.

На примере данного случая можно проследить за проявлением общего универсального принципа саморегуляции гомеостаза – принципа антагонистических отношений. Как известно, антагонистический характер регуляций функций, основанный на сбалансировании взаимно противоположных влияний, в процессе эволюции оказался эффективнее всех других для поддержания равновесия в гомеостазе. Возникновение дисбаланса ХЭ вследствие самых разнообразных факторов является триггером возникновения каскада полиморфных нейроэндокринных перестроек.

Проведенными комплексными бионеорганическими исследованиями установлено, что у детей 1-й группы были яркие признаки МТОЗа техногенного происхождения, так как дети проживали в районах с высокой ксеногенной нагрузкой. Она была создана, по данным Роспотребнадзора, главным образом, соединениями тяжелых металлов, выделяемых в окружающую среду промышленными производствами. Развитие МТОЗа, несомненно, отразилось на возникновение эндокринных нарушений, манифестируемых развитием ожирения и ФЗПР.

У детей 1-й группы развитие ФЗПР в результате ожирения отличается этапным характером по принципу порочного круга. МТОЗ способствует поломке метаболических реакций,

компенсирующих нарушения углеводного и жирового обменов, приводя к активации лептина, потенцирующего негативное влияние дефицита цинка и селена. В то же время относительно оптимальное содержание и соотношение ХЭ, установленное у мальчиков 2-й группы, корригирует, в определенных пределах, возможные девиации нейроэндокринной регуляции обмена веществ и гормональных функций. Можно заключить, что микроэлементозный дисбаланс у мальчиков с КЭО является важным стимулирующим фактором ФЗПР и неблагоприятным прогностическим маркером возможного развития нарушений репродуктивной функции детей в более старшем возрасте.

Выясненные особенности этиопатогенетических парадигм ФЗПР у мальчиков с избыточной массой тела являются обоснованием к разработке модификации алгоритмов скринингового обследования детей для раннего выявления этиологических аспектов ФЗПР. В него необходимо включать определение концентрации репротропных эссенциальных и токсичных ХЭ в биосубстратах, при этом важно иметь данные об их региональных особенностях геохимического характера. Разработка указанного биомедицинского направления станет способствовать минимизации рисков развития репродуктивных расстройств в зрелом возрасте.

4.2. Технологии диагностики и прогнозирования функциональной задержки полового развития в детской эндокринологии и гинекологии

Проанализировав данные, представленные выше, можно убедиться, что в этиологии ФЗПР могут играть роль самые различные факторы. Установлено, что она может возникать вследствие соматогенной задержки пубертата алиментарной природы. Это может быть обусловлено дефицитом в рационе питания белка и различных ХЭ. Подобное состояние может иметь место и в результате длительного влияния негативных экономических и психосоциальных парадигм. ФЗПР развивается также у детей с ожирением, которое протекает на фоне повышенного уровня лептина. Как было описано выше, гиперпродукция этого гормона индуцирует снижение гонадотроп-

ной функции аденогипофиза и, соответственно, гормоносекреции гонад в мужском и женском организме. Очевидно, что этот синдром имеет полиэтиологический характер, затрудняющий определение тактики его адекватной терапии.

Помимо указанных причин, была приведена информация о том, что в возникновении ФЗПР могут играть МТОЗы. Патогенез их развития имеет этапный характер, в начале возникают временно компенсируемые функциональные изменения в регуляторных гормоносекретирующих комплексах, которые сменяются специфическими патоморфозами в определенных органах, в том числе репродуктивной системе. Возникновение патологического процесса отличается латентным периодом и медленным развитием, что затрудняет этиологическую диагностику.

Некоторые МТОЗы приводят как к ФЗПР, так и могут провоцировать появление избыточной массы тела, предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа (это возникает при дефиците хрома), что сопровождается гипергликемией. Биологическая роль хрома состоит в регуляции углеводного обмена и уровня глюкозы в крови. Как уже говорилось, он нормализует процесс утилизации глюкозы клетками. Его дефицит способствует пролиферации адипоцитов, снижению секреции тестостерона.

Дифференциация ФЗПР микроэлементозного генеза от аналогичной патологии обменной или генетической этиологии является недостаточно разработанным вопросом детской эндокринологии. В связи с этим на основании проведенных исследований был разработан способ ранней этиологической диагностики ФЗПР неинвазивного характера, учитывая новые сведения о патофизиологических особенностях данной нозологии.

В основе метода лежит определение в утренней моче концентрации определенных ХЭ атомно-абсорбционным методом с использованием спектрометра типа «Квант-Z». Определения проводят у мальчиков в возрасте 12–13 лет, у которых при медосмотрах по морфологическим данным (шкала Таннера) были обнаружены признаки ФЗПР, этиология которой была недостаточно ясной, что не позволяло избрать тактику терапии.

Мочу для определения концентрации ХЭ собирают утром. Срок хранения мочи при температуре 2 °С до проведения пробоподготовки и спектрометрирования не более 24 часов. Для анализа по определению ХЭ непосредственно перед работой обирают 1 мл мочи в одноразовый полиэтиленовый резервуар. Чувствительность метода позволяет определять концентрации на наноуровнях. После спектрометрии и регистрации параметров искомых значений рассчитывают индексы соотношений пар ХЭ-антагонистов свинец/цинк, свинец/селен. Наиболее известные элементы-антагонисты приведены в работе [18].

Помимо сбора мочи у мальчиков вычисляют росто-весовой индекс (отношение массы тела в граммах к росту в сантиметрах). За норму для указанного возраста принимают значения этого показателя (РВИ) в пределах 350–400 г/см.

Технология способа диагностики заключается в том, что если РВИ менее 340 г/см, а индекс соотношений пар ХЭ не менее чем в 2 раза выше разработанных нормативов (свинец/цинк – 0,031 ± 0,004 и свинец/селен – 0,47 ± 0,07), то диагностируют ФЗПР полимикроэлементозного генеза.

Если у мальчика РВИ более 400 г/см, дополнительно определяют концентрацию хрома в моче, и если его уровень не менее чем в 2 раза ниже установленного норматива для этого возраста (4,3 ± 0,7 мкг/л), то диагностируют ФЗПР мономикроэлементозной этиологии [168].

Работоспособность метода дифференциальной этиологической диагностики ФЗПР подтверждают следующие клинические примеры.

Пример 1

Больной П-ев, 12 лет. При медосмотре эндокринологом был установлен низкий уровень РВИ – 312,3 г/см, т. е. дефицит массы тела. Данное состояние в ряде случаев сопровождается соматогенной задержкой пубертата, что может отражаться на развитии половых органов. Это предположение было верифицировано результатом определения концентрации ХЭ в моче: свинец – 16,2 мкг/л, цинк – 210,8 мкг/л, селен – 10,3 мкг/л с последующим подсчетом индексов их соотношений. Свинец/цинк – 0,077, свинец/селен – 1,61, т. е. вычисленные показатели более чем в 2 раза выше парадигмы нормы. Следовательно, полученная информация подтвердила предва-

рительный диагноз – ФЗПР полимикроэлементозной этиологии. Наличие этого синдрома у подростка было подтверждено в дальнейшем при гормональном обследовании в стационаре.

Проведенная этиологическая диагностика дала основание ввести в комплексную терапию дополнительно сорбенты, а также препарат «Селцинк плюс». Такая модифицированная схема позволила добиться положительного эффекта при завершении курса восстановительной терапии в течение 3 месяцев, что было подтверждено биохимическими анализами и наблюдениями в катамнезе. Положительные «перестройки» также были обнаружены при определении количества ферментов, которые являются элементспецифическими индикаторами (глутатионпероксидаза, щелочная фосфотаза) содержания селена и цинка, поскольку эти ХЭ входят в структуру их молекулы.

Пример 2

Больной А-ян, 11 лет. Во время медосмотров пожаловался педиатру на потливость, избыточную массу тела, которую не удается снизить. На наличие у подростка ожирения 1-й степени указывал и повышенный уровень РВИ – 424,4 г/см, т. е. выше верхнего предела нормы. Этот параметр явился основанием к проведению элементного анализа мочи. Содержание эссенциальных ХЭ и свинца было в пределах нормы. Однако было обнаружено, что концентрация хрома была 2,1 мкг/л, что в 2 раза ниже норматива (4,3 ± 0,7 мкг/л). Данное значение указывало на возможное развитие у подростка ФЗПР мономикроэлементозной этиологии. Этот предварительный диагноз был подтвержден впоследствии при гормональном обследовании в диагностическом центре. Проведенная этиологическая диагностика дала основание ввести в курс восстановительной терапии препарат «Хромохел». Такая модифицированная схема позволила добиться положительного эффекта при завершении курса восстановительной терапии, что было подтверждено биохимическими анализами в катамнезе. Технический результат, достигаемый данным методом, состоит в том, что его применение позволяет объективизировать этиологическую диагностику ФЗПР у мальчиков как с дефицитом массы тела, так и с его избытком. Применение данного способа позволяет исключить проведение специфических инвазив-

ных дорогостоящих биохимических анализов гормонов репродуктивной системы.

По сравнению с известными предлагаемый метод можно отнести к технологиям экспресс-анализа. Он информативен в аспекте этиологии патологического процесса, способствует назначению целенаправленной восстановительной терапии. Разработанный способ этиологической диагностики может быть реализован как в клинических, так и в амбулаторных условиях.

Помимо указанного способа диагностики на основании гормональных исследований разработан метод прогнозирования репродуктивных нарушений у мальчиков с ожирением, находящихся в препубертатном периоде (10–11 лет). Он осуществляется путем определения уровня лептина в крови с параллельным проведением антропометрических измерений и вычислением ИМТ. Затем рассчитывают соотношение лептин/ИМТ, и если оно превышает 0,44 нг/мл/кг/м^2, то дополнительно определяют в крови уровень гормона кисспептина. При его уровне менее 11,8 нг/мл с высокой степенью достоверности прогнозируют ФЗПР в пубертатном периоде. Метод прошел клиническую апробацию, на него получен патент РФ [169].

Комплексный прием этиологической диагностики, осуществляемый на основании сопоставления гормональных и неорганических (микроэлементных) показателей, нашел свое применение и в детской гинекологии. Распространенным нейроэндокринным заболеванием среди девушек является нарушение становления менструальной функции [170], которую рассматривают как частный случай ФЗПР. В наших исследованиях было показано, что существует зависимость между развитием аномалий менструальной функции у девочек-подростков и степенью отклонения от контрольных значений соотношений концентраций ряда ХЭ-антагонистов. На основании большого количества литературных данных, наших исследований, посвященных анализу причин возникновения нарушений менструального цикла (НМЦ), можно заключить, что эта патология в ряде случаев может отличаться микроэлементозной этиологией [171; 172].

Для подтверждения этого заключения нами были проведены исследования ряда биохимических маркеров ХЭ в биосубстратах девушек с нормальным и нарушенным менструальным циклом, проживающих в районах с различным загрязнением окружающей среды ксенобиотиками.

Обследованные девушки были разделены на 2 группы. Первую составили 30 человек, проживающих в экологически благополучных районах Ростова-на-Дону. Вторую группу – 26 жительниц техногенно загрязненных территорий (промышленный пригород Ростова-на-Дону – Батайск). В качестве контингента сравнения были обследованы девушки того же возраста (15–17 лет) с нормальным менструальным циклом, проживающие в аналогичных районах (по 7 человек в каждой группе).

Данные о степени и особенностях загрязнения мест проживания собраны по материалам Роспотребнадзора. Хронических заболеваний ни у кого из обследуемых выявлено не было.

О состоянии функции яичников судили по результатам анализа в крови половых гормонов методами ИФА. Уровень адаптированности рассматривали по показателям кортизола. С помощью теста Спилберга оценивали выраженность тревожности обследуемых, что информировало о наличии у них стрессовых реакций, индуцированных психоэмоциональным напряжением.

В качестве биохимических маркеров уровня ХЭ в организме определяли в крови содержание церулоплазмина (ЦП) – индикатор уровня меди, глутатионпероксидазы (ГЛуП) – индикатор уровня селена, щелочной фосфотазы (ЩФ) – индикатор уровня цинка, толерантность к глюкозе (ГТ-тест) – индикатор уровня хрома, гемоглобина (Hb) – уровень железа общепринятыми методами [18]. Помимо этого, в моче определяли содержание дельта-аминолевулиновой кислоты (дельта-АЛК) – маркер токсичных эффектов свинца, кадмия, нитросоединений [173].

Исследование в крови половых гормонов и кортизола показали их более низкие значения у девочек 2-й группы. Снижение уровня кортизола указывало на признаки дезадаптированности этого контингента обследуемых (табл. 15). Показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, удлиненный межменструальный период позволяли предположить

наличие у обследованных недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) цикла. Ее возникновение могло быть связано с негативными условиями среды, психоэмоциональным напряжением, вызвавшими сбой регуляторных механизмов функции гонад у обследуемых девушек.

Таблица 15

Гормональные показатели у девушек обследуемых групп

Группа	Показатели				
	Кортизол, нмоль/л	ЛГ, мЕД/мл	Прогестерон, нМ/л	ФСГ, мЕД/мл	Эстрадиол, пг/мл
1-я	286,1 ± 7,7	4,0 ± 0,2	1,2 ± 0,1	2,4 ± 0,3	215,5 ± 9,1
Сравнения	311,8 ± 8,7	4,4 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3	227,2 ± 9,2
2-я	259,3 ±7,2*	3,2 ± 0,1*	0,9 ± 0,1*	1,9 ± 0,1	156,2 ± 7,1*
Сравнения	318,7 ± 9,1	4,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,3 ± 0,2	198,8 ± 8,1

* – отличия достоверны от показателей групп сравнения, $P < 0,05$.

Было обнаружено, что у девушек 2-й группы, имеющих НЛФ, были более заметно снижены показатели биохимических маркеров, отражающих уровни в организме эссенциальных ХЭ – показатели концентрации церулоплазмина, глутатионпероксидазы, щелочной фосфотазы (табл. 16). Индикаторы уровня показателя толерантности к глюкозе, гемоглобина существенно не менялись. Однако уровень гемоглобина у этого контингента обследованных был ниже, чем у таковых в 1-й группе. В то же время во 2-й группе был повышен уровень дельта-АЛК в моче, что указывало на наличие в организме более высоких концентраций свинца. Последнее характерно для населения, проживающего в местах техногенного загрязнения территорий, и отмечалось многими авторами в эколого-гигиенических исследованиях [174; 175].

Таблица 16

Биохимические маркеры ХЭ у девушек обследуемых групп

Группа	Показатели					
	ГЛуП, Ед/л	ГТ-тест, мМ/л	ЩФ, Ед/л	Hb, г/л	ЦП, мг/л	Дельта-АЛК, мкМ/сут
1-я	28,7±3,0	4,0±0,2	62,7±5,4	117,2±5,7	2,5±0,3	17,8±3,1
Сравнения	31,8±3,1	4,1±0,2	60,1±5,2	122,5±5,8	2,3±0,3	15,7±2,4
2-я	18,7±1,8*	4,2±0,3	38,8±3,1*	110,2±5,1	1,2±0,1*	42,1±4,2*
Сравнения	30,1±2,7	4,3±0,3	57,1±4,6	118,2±5,7	2,2±0,3	16,7±2,4

* – отличия достоверны от показателей групп сравнения, $P < 0,05$.

Концентрации биохимических маркеров ХЭ-статуса колебались в динамике нормального менструального цикла у девушек из групп сравнения. Во вторую фазу цикла они имели тенденцию к незначительному возрастанию. Это могло быть обусловлено общими волнообразными колебаниями констант физиологических показателей, характерных для здорового женского организма.

Поскольку многие эссенциальные ХЭ входят в структуру молекул энзимов и других биогенных веществ, они подвержены общим перестройкам биоритмологического характера. В то же время параметры маркера свинцовой интоксикации (дельта-аминолевулиновая кислота) в динамике менструального цикла не изменялись, что указывало на постоянную концентрацию в организме этого ХЭ, который депонируется в соединительной ткани и волосах.

Как известно, наличие в организме неадекватных концентраций эссенциальных и токсичных ХЭ снижает адаптационные возможности человека. Результатом этого явления, видимо, явились более значительные изменения гормональной секреции у девушек, проживающих в очагах значительного загрязнения местности. Из особенностей содержания в крови биохимических маркеров обращало на себя внимание резкое снижение ЦП (индикатор уровня меди) у девушек с НЛФ. Видимо, концентрация этого ХЭ существенно менялась как на фоне физиологических перестроек вследствие участия в антиоксидантных процессах, так и при развитии МТОЗа, по-

скольку с некоторыми токсичными ХЭ этот металл находится в антагонистических отношениях. Не случайно целый ряд эссенциальных ХЭ применяют в гинекологии с помощью электрофореза для активации репродуктивных процессов [176].

К факторам, которые могли усугублять сниженное функциональное состояние организма, относится эмоциональное перенапряжение. Эти причины индуцируют более или менее выраженный оксидативный стресс, который может потенцировать метаболические сдвиги, уже ранее «подготовленные» латентным МТОЗом. Очевидно, что факторы, индуцирующие напряжение нейроэндокринных и иммунных механизмов, участвующих в регуляции обмена веществ, в том числе ХЭ, способствуют флюктуациям эссенциальных ХЭ в биосредах. Эти особенности мы наблюдали при изучении колебаний биохимических индикаторов ХЭ в динамике нормального менструального цикла и при его нарушениях различной этиологии. Для их адекватной коррекции необходима диагностика не только статуса ХЭ, но и оценка выраженности хронических стрессовых реакций. Их длительное течение приводит к нейротизму, сопровождаемому вегетативными аномалиями (так называемые «вегетозы»).

Выраженность невротических реакций у девушек была определена с помощью психологического теста Спилберга, оценивающего тревожность. При анализе полученной информации было установлено, что имело место повышение показателей реактивной и личностной тревожности более чем у половины обследуемых. В 1-й группе показатель личностной тревожности $55{,}6 \pm 2{,}3$, во 2-й – $69{,}2 \pm 3{,}5$ балла. В группах сравнения этот показатель не превышал 40 баллов. Анализируя приведенные данные, можно заключить, что у девушек 2-й группы девиации в психофизиологических параметрах были более выраженными.

Таким образом, проведенные исследования дали основание заключить, что рассматриваемые биохимические маркеры ХЭ флюктуируют вместе с другими физиологическими константами в динамике менструального цикла. Психоэмоциональное напряжение на фоне признаков МТОЗа сопровождается тенденцией к изменению маркеров эссенциальных ХЭ, особенно на фоне повышенного индикатора токсичного ХЭ – свин-

ца. Регистрируемые биохимические и психологические показатели находились в обратной зависимости. Раннее выявление МТОЗов актуально для проблем детской эндокринологии и гинекологии, их выявление позволит правильно определять тактику этиотропной и патогенетической терапии.

На основании представленных исследований был разработан способ диагностики нарушений функции яичников микроэлементной этиологии, косвенно позволяющий определить группу риска девушек, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, по возникновению нарушений менструального цикла по типу НЛФ. В его основу легло определение концентраций «репротропных» ХЭ, отличающихся высокой гомеостатической емкостью, соотношения пар функциональных антагонистов и сопоставления неорганического показателя (свинец) с уровнем его элементспецифического маркера – дельта-аминолевулиновой кислоты. Этот анализ является ведущим биохимическим тестом при нарушениях обмена, вызванных интоксикацией свинца, бензола, кадмия и других химических веществ. Для уточнения причины изменения уровня АЛК целесообразно исследование уровня ряда тяжелых ХЭ. Таким образом, бионеорганическая диагностика, впервые предложенная для решения проблем детской гинекологии, позволяет уточнить этиологическую особенность нарушения менструального цикла. Отсюда возникают обоснования модификации схем его лечения.

Сущность метода заключалась в том, что у девушек, проживающих на территории с высокой ксеногенной нагрузкой, определяют в моче уровень дельта-АЛК, и если он превышает значение $53{,}2 \pm 1{,}5$ мкМ/сут, то дополнительно проводят обследование проб волос, в которых рентгенофлуоресцентным методом определяют концентрацию таких ХЭ-антагонистов по своим биологическим эффектам, как медь, цинк, селен, марганец и свинец (антагонист). Вычисляют коэффициенты соотношения пар ХЭ-антагонистов. При обнаружении отклонений перечисленных показателей не менее чем в 2 раза от нормативов диагностируют у данной девушки нарушение менструальной функции микроэлементозной этиологии.

Ниже приводятся примеры реализации предлагаемого способа этиологической диагностики нарушений менструальной функции у девушек из групп экологического риска.

Пример 3

Подросток Н-я, 15 лет, обратилась по поводу неустановившегося в течение 6 месяцев менструального цикла. Проведено определение уровня дельта-АЛК в моче, которое было 19,8 мкМ/сут, что входит в разброс нормы (9,9–53,5 мкМ/сут) по данным [177]. Следовательно, думать о наличии микроэлементоза, возникшего вследствие повышенного содержания свинца и недостаточного количества эссенциальных ХЭ, как о причине аномалии менархе, не было оснований. Это было подтверждено результатами исследований концентраций ХЭ в волосах с последующим вычислением коэффициентов их соотношений (свинец/цинк – 0,012; селен/свинец – 0,42; свинец/медь – 0,10), что соответствовало норме. Проведенные дополнительные клинико-лабораторные исследования позволили диагностировать психоэмоциональную этиологию задержки становления менструальной функции (частный случай ФЗПР). Назначенная психорелаксирующая терапия в сочетании с общеукрепляющими физиотерапевтическими процедурами (НИЛИ), витаминными препаратами позволила быстро добиться желаемых лечебных результатов. Через 2 месяца у девушки установился двухфазный менструальный цикл.

Пример 4

Пациентка Г-ева, 15 лет, обратилась по поводу дизритмии менструальной функции в течение последних 3 месяцев (менструации начались годом раньше). Определение уровня дельта-АЛК в моче выявило значительно повышенный уровень – 70,8 мкМ/сут. Это указывало на микроэлементную этиологию нарушения менструального цикла. Дополнительно проведено исследование ХЭ в волосах. В результате было выявлено снижение уровня концентраций меди, цинка, селена, концентрация марганца была в пределах разброса биологически допустимых значений.

Соотношения пар ХЭ-антагонистов было: свинец/цинк – 0,049; селен/цинк – 0,08; свинец/медь – 0,0358, что резко выходило за пределы нормативных разбросов данных коэффициентов для здоровых девушек с нормальным менструальным

циклом. Следовательно, можно заключить, что в данном случае эндокринная патология имела экологическую обусловленность. Последствием МТОЗа явилось снижение секреции половых гормонов (прогестерона, эстрадиола). Был поставлен диагноз – недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла микроэлементозной этиологии. Девушке была назначена соответствующая этиопатогенетическая терапия. В ее состав входили гормональные препараты, витаминно-минеральные комплексы, физиотерапевтические процедуры. Такая модификация схемы позволила добиться терапевтического эффекта после завершения месячного курса лечения. Наблюдения в катамнезе (6 месяцев) показали стабильность полученных результатов.

Преимуществом предложенного способа является также то, что образцы проб биосубстратов (в данном случаев – волосы) могут быть доставлены на исследование любым видом доставки в аналитическую лабораторию. Это особенно актуально для обследования населения в удаленных, труднодоступных районах. Срок хранения биоматериалов неограничен, возможен анонимный характер исследований. На предложенный способ получен патент РФ [178].

Проведенные клинико-лабораторные исследования дали основание заключить о целесообразности внедрения в систему клинико-лабораторных обследований, направленных на проблемы охраны материнства и детства методов атомно-абсорбционного и рентгенофлуоресцентного анализов для определения ХЭ в биосубстратах с дальнейшим вычислением соотношений пар ХЭ-антагонистов, участвующих в процессах регуляции репродукции. Этому будет способствовать создание банков данных о региональных биогеохимических особенностях, количественных параметрах содержания тех или иных ХЭ в окружающей среде, а также в биосубстратах человека и домашних животных, постоянно находящихся на данной территории.

Развитие комплексной бионеорганической диагностики и прогнозирования будет новым шагом в диспансеризации населения из групп экологического риска, что может быть актуальным для оптимизации корригирующих мероприятий, способствующих снижению частоты случаев бесплодного брака.

4.3. Комплексная терапия функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков

В исследование были включены 38 мальчиков в возрасте 12–13 лет, проживающих в разных районах Ростова-на-Дону. Дети с признаками ФЗПР (выявленными при визуальном осмотре) были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с ФЗПР на фоне недостаточного питания, с дефицитом массы тела, без симптомов соматической патологии (18 человек); 2-я – обследованные с ФЗПР (20 человек), страдающие ожирением 1–2-й степени. В группу сравнения вошли мальчики с нормальным половым и физическим развитием, проживающие в «чистом» районе города (10 человек).

При обследовании было выявлено, что самые низкие показатели гонадотропных гормонов и тестостерона наблюдались в 1-й группе, что соответствовало наиболее низким параметрам наружных половых органов, в то время как достоверных различий между показателями 2-й и группой сравнения не было. Кроме того, был обнаружен более низкий уровень тироксина у детей 1-й группы, что наводило на мысль о снижении у них функциональной активности гипоталамуса и аденогипофиза.

В дальнейшем были проведены определения репротропных эссенциальных ХЭ и ряда токсичных ХЭ в утренней моче, проанализированы соотношения ряда ХЭ-антагонистов, которые, вследствие особенностей взаимовлияния, могут ослаблять эффекты друг друга в отношении тех или иных физиологических функций (цинк/свинец, свинец/селен, кадмий/селен и др.). Перечисленные эссенциальные ХЭ, прежде всего цинк, селен, участвуют в становлении половых функций, особенно в мужском организме.

Было выяснено, что наиболее резкие отличия этих показателей от контрольных были у детей 1-й группы. Во 2-й группе детей с ожирением рассматриваемые соотношения ХЭ достоверно не отличались от таковых в группе сравнения, что подчеркивало возможную роль лептина в этиологии ФЗПР у этой группы обследованных.

С учетом собранной диагностической информации была разработана тактика лечения данного процесса при использо-

вании препарата «Селцинк плюс», а также сорбентов, способствующих элиминации токсичных ХЭ из организма. Таким образом, на 1-м этапе восстановительная терапия отличалась этиотропным характером.

Как известно, «Селцинк плюс» содержит такие активные компоненты, как цинк – 8 мг, витамин С – 180 мг, селен – 0,05 мг, токоферол – 35 мг, бета-каротин – 7 мг. Перечисленные ингредиенты обусловливают его мощное антиоксидантное действие, предохраняющее организм от влияния негативных внешних факторов как физико-химической, так и инфекционной природы, угнетающих метаболизм, ингибирующих иммунорезистентность, процессы роста и развития. Препарат принимали по 1 таблетке 1 раз в течение 1 месяца. Детям с избыточной массой тела подбирали соответствующую диету.

После курса приема микронутриентов был проведен элементный анализ мочи, а также определение некоторых гормонов в крови. Кроме того, были выполнены рутинные биохимические тесты по определению НР организма. Специфические показатели, позволяющие диагностировать ФЗПР и их изменения после проведенной терапии, приведены в табл. 17.

Таблица 17

Бионеорганические показатели у детей до и после курса восстановительной терапии

Группа	Zn/Pb	Pb/Se	Общий тестостерон, нмоль/л	Zn/Pb	Pb/Se	Общий тестостерон, нмоль/л
	До лечения			После лечения		
1-я	5,95 ± 0,5	2,07 ± 0,2	9,8 ± 0,7	14,8 ± 0,8*	1,03 ± 0,01*	15,2 ± 1,8*
2-я	30,1 ± 1,8	0,47 ± 0,01	12,7 ± 1,5	33,2 ± 1,9	0,41 ± 0,01	13,6 ± 1,6
Сравнения	35,2 ± 2,1	0,43 ± 0,01	17,8 ± 2,3			

* – различие достоверно по сравнению с показателями до лечения, $P < 0,05$.

Как видно из табл. 17, лучший результат получен в 1-й группе мальчиков. Позитивное изменение соотношений концентраций ХЭ сопровождалось возрастанием секреции тестостерона. Динамика этого процесса намного ярче выражена,

чем во 2-й группе. Выявленный феномен является частным подтверждением правила Лейтеса, описывающего ответные реакции физиологических систем на корригирущее воздействие в зависимости от исходного функционального состояния.

Постепенное нарастание уровня тестостерона, тироксина и гонадотропинов у детей этой группы в пределах разброса возрастной нормы сохранялось в течение 3 месяцев наблюдения в катамнезе. Иммуно-биохимические показатели крови также отличались положительной динамикой.

С учетом векторов тропизма биологической активности компонентов препарата можно думать, что механизм его действия включает в себя полиморфные влияния на регуляторные составляющие биологической системы микроэлементного гомеостаза.

Во 2-й группе (мальчики с ФЗПР на фоне ожирения) назначение указанного препарата в течение 1 месяца не вызвало достоверных изменений в регистрируемых показателях, хотя имела место их нерезко выраженная положительная динамика. В связи с этим курс приема был продолжен в сочетании с диетой. Такой сочетанный курс позволил добиться ожидаемого результата – регистрируемые показатели вплотную приблизились к параметрам, характерным для здоровых. Детям было рекомендовано придерживаться назначенной диеты и через полгода сделать повторные контрольные анализы, включающие определение биомаркеров, специфических для тех или иных ХЭ (энзимы), в данном случае – щелочную фосфотазу (Zn) и глутатионпероксидазу (Se).

Таким образом, модификация этиотропной диагностики ФЗПР позволила разработать схему патогенетической терапии, которая способствовала повышению эффективности коррекции данного патологического процесса у мальчиков-подростков.

Из проделанных исследований можно заключить, что начальные формы ФЗПР можно лечить путем этиотропной терапии, которая заключается либо в коррекции микроэлементного баланса организма, либо в нормализации массы тела путем назначения диеты, физической нагрузки и специфических медикаментозных препаратов.

В настоящее время медикаментозная терапия ожирения у подростков довольно ограничена. Единственный препарат, рекомендованный официально для лечения ожирения у детей

старше 12 лет в РФ, – это орлистат. Данный препарат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходим для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате его действия нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается и активность ферментов восстанавливается.

Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета второго типа. Данный препарат эффективен также у подростков с ожирением при доказанной инсулинорезистентности, даже в отсутствии диабетических нарушений углеводного обмена. Препарат способствует снижению аппетита, тормозит всасывание глюкозы, оказывает гиполипидемическое действие, снижая уровень холестерина, триглицеридов в крови. Он способствует также снижению АД.

В терапии подростков с жировым гепатозом оправдано применение эссенциальных фосфолипидов в составе препаратов типа Фосфоглив, Эссенциале, Эслидин и др. Препараты способствуют накоплению гликогена в клетках и увеличению их энергетического баланса [179].

Поскольку, как уже отмечалось, ожирение в пубертатном возрасте, индуцирующее ФЗПР, часто сопровождается проявлениями гипоталамической дисфункции, целесообразно применение технологий, способствующих улучшению функционирования этой зоны мозга. Для этого могут быть использованы как медикаментозные средства (ноотропы), так и физиотерапевтические процедуры (эндоназальное применение НИЛИ, электрофорез с репротропными эссенциальными ХЭ (цинк, медь, селен) и др.).

Как показывает опыт, правильное сочетание вышеприведенных немедикаментозных и медикаментозных методов лечения подростков с избыточной массой тела и ожирением способствует положительной динамике потери веса и инициации полового созревания практически в 100 % случаев, что позволяет улучшить показатели как общего здоровья, так и его репродуктивной составляющей в дальнейшем периоде жизни.

ГЛАВА 5. ГИПОФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕЕ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

Как уже отмечалось в предыдущей главе, нарастающая ксеногенная насыщенность биосферы индуцирует необратимые перестройки нейро-обменно-эндокринного гомеостаза, что приводит к разнообразным патоморфологическим девиациям в эндокринных органах. Особенно чувствительными к этому процессу являются дети в силу незрелости их адаптационных механизмов. Негативное влияние ксенобиотиков среды существенно отражается на процессах психофизиологического развития. При анализе темпов онтогенеза детей в экологически неблагоприятных регионах выявлено отставание в развитии более чем у 1/4 обследованных. Обращает на себя внимание повсеместное уменьшение числа детей в популяции, имеющих уровень биологического развития, адекватный возрасту.

Важную роль в организации адекватного течения онтогенеза играет оптимальное функционирование щитовидной железы (ЩЖ) – органа, который одним из первых реагирует на быстро меняющиеся биогеохимические парадигмы среды, ее радиоактивный фон. Было доказано, что именно функциональное состояние ЩЖ детерминирует в целом темпы динамики психофизиологического развития, подготовленность организма ребенка к его хронологически адекватной оптимальной социализации.

Учитывая важную роль ЩЖ в адаптации индивида, особенно детского возраста, к техногенным и климатогеографическим параметрам окружающей среды, мы осуществляли соответствующие медико-экологические исследования. Они заключались в изучении содержания ХЭ, гормонов, ряда иммуно-биохимических показателей функционального состояния организма детей дошкольного возраста с гипофункцией ЩЖ из групп экологического риска. Такие данные были необходимы для разработки системы организации лечения и профилактики этой патологии, ее основных осложнений. Такой дизайн исследований является базисом для модификации диагностики этиологической составляющей патологии и системы реабилитационных мероприятий.

5.1. Анализ гормонально-микроэлементного гомеостаза у детей с гипофункцией щитовидной железы из групп экологического риска

Этиологию гипофункции ЩЖ, сопровождающуюся развитием эндемического зоба, давно принято считать следствием дефицита йода в окружающей среде и в самом организме. Зоб можно рассматривать как болезнь адаптации, обусловленную истощением защитно-приспособительных механизмов организма [134]. Перестройки в морфофункциональной организации ЩЖ, возникающие в рамках общего адаптационного синдрома, постепенно приводят к угнетению функциональной активности органа, патоморфологическим девиациям и его выключению из системы нейроэндокринной регуляции с формированием тиреопатии. Данная трактовка развития этого феномена, с одной стороны, объясняет гетерогенность тиреоидной гиперплазии, а с другой – недостаточную эффективность антизобных программ, направленных только на ликвидацию йоддефицита. Эта теория устарела, так как к концу XX века стало доказанным, что йоддефицит далеко не единственный этиологический фактор тиреоидной патологии. Например, кумуляция в ткани железы тяжелых металлов (свинец, кадмий, мышьяк и др.) ограничивает поступление йода в тиреоциты, вследствие блокады их специфических рецепторов.

Для нормального функционирования ЩЖ необходима адекватная концентрация селена в организме, поскольку этот ХЭ участвует в синтезе тиреоидных гормонов [45; 180]. Оптимальный уровень этого ХЭ, входящего в структуру антиоксидантного энзима – глутатионпероксидазы, может быть протекторным фактором в отношении патологии ЩЖ.

Установлено, что гипофункция ЩЖ микроэлементозного генеза обусловливает замедление онтогенеза ребенка. Возникновение МТОЗ чаще всего связано с дисбалансом в организме пар ХЭ-антагонистов (свинец-селен, свинец-цинк, свинец-йод и др.), формирующегося вследствие продолжительного насыщения среды и в дальнейшем организма ксенобиотиками техногенного происхождения. При физиологических концентрациях указанных ХЭ в тканях организмов коренных жителей их влияния на процессы метаболизма эволюционно сбалансированы. При скоротечных изменениях экзогенных биогеохимических парадигм антропогенной природы их соотноше-

ния резко меняются, что влияет на синтез энзимных и гормональных систем, в структуру молекулы которых входят цинк, медь, железо, селен и другие эссенциальные ХЭ. Возникший дефицит выработки гормонов ведет к стимуляции гипоталамо-гипофизарного комплекса компенсаторного характера и, соответственно, по принципу обратной связи, его гиперактивного влияния на периферические эндокринные железы, в том числе ЩЖ. В последней возникают пролиферативные изменения.

Для уточнения роли техногенных экологических факторов в этиологии гипотиреоза нами были проведены медосмотры в детских садах Шолоховского района Ростовской области, Новочеркасска и промышленной зоны Ростова-на-Дону. Были обследованы дети 6–7 лет (340 человек).

В Шолоховском районе было осмотрено 105 человек (1-я группа), в Ростове-на-Дону – 125 человек и Новочеркасске – 110 человек (2-я и 3-я группа соответственно). Количество мальчиков и девочек в перечисленных группах было примерно одинаковым. Группу сравнения составили здоровые дети того же возраста (10 человек), проживающие в «спальном» районе Ростова-на-Дону. Согласие родителей на клинико-лабораторное обследование было получено. Было установлено, что все дети родились доношенными, врожденной патологии ни у кого обнаружено не было. Обследование включало осуществление следующих мероприятий:

– изучение информации Ростпотребнадзора о техногенной нагрузке территории проживания детей;

– анализ данных анамнеза, регистрация и изучение антропометрических показателей, вычисление ИМТ;

– изучение по медицинской документации структуры общей заболеваемости детей обследуемых групп;

– гормональные исследования: определение в сыворотке крови кортизола, свободного тироксина (сТ4) с помощью общепринятых методов ИФА;

– определение в крови уровня сывороточных иммуноглобулинов A, E, M, G;

– биохимические исследования в крови содержания МДА, активности каталазы, общего холестерина, щелочной фосфотазы методами ИФА;

– общий анализ крови;

– ультразвуковые (УЗ) исследования ЩЖ.

Анализ эколого-гигиенической информации позволил заключить, что наиболее интенсивная ксеногенная нагрузка территории имела место в Новочеркасске. Степень экологического напряжения городской среды стабильно несколько лет расценивали как кризисную. В Ростове-на-Дону (в местах локализации детсадов) степень ксеногенной нагрузки местности была признана напряженной. Наиболее распространенными поллютантами среды были токсичные ХЭ (свинец, олово, мышьяк, кадмий) и их соединения. Их содержание в почве превышало ПДК в 1,5–2 раза, особенно в зимний период. В водоемах и почвах сельскохозяйственного Шолоховского района обнаружено незначительно превышающее ПДК содержание ионов фосфора, нитратов, соединений хлора, входящих в структуру некоторых пестицидов. Степень экологического напряжения территории района рассматривали как удовлетворительную.

Содержание йода в питьевых источниках городов было в рамках умеренного йоддефицита, а концентрация йода в воде Шолоховского района была незначительно меньше нижней границы нормы (нормативная концентрация йода в воде 20–25 мкг/л). В указанных городах его показатели колебались от 12 до 18 мкг/л.

На фоне стабильно неблагоприятной эколого-гигиенической ситуации во всех обследуемых территориях в течение последних лет происходил неуклонный рост заболеваемости населения, особенно детей.

При изучении ее структуры, по данным медицинской документации органов здравоохранения, обнаружено, что болезни респираторной системы превалировали у детей всех рассматриваемых групп и занимали 1-е ранговое место в структуре нозологических форм. Второе ранговое место у детей из Новочеркасска занимала аллергическая патология, у детей Ростова-на-Дону – болезни мочевыделительной системы, у детей Шолоховского района – заболевания печени и желудочно-кишечного тракта. На 3-м ранговом месте у детей из Новочеркасска были патологические процессы в эндокринной системе, в Ростове-на-Дону на 3-м месте были инфекционные заболевания носоглотки и в Шолоховском районе – аллергическая патология дыхательной системы и кожи.

Обнаружено, что во всех группах детей отставаний по ростовесовым параметрам не было. ИМТ более 26 кг/м^2 имел место у 24 % обследованных детей 2-й группы и у 18,2 % детей 3-й группы. В 1-й группе избыточная масса тела была гораздо ниже только у 3,8 % детей.

При рассмотрении УЗ показателей с учетом региональных нормативов объема ЩЖ зарегистрированы признаки ее возрастания в размерах у 11,4 % из обследованных детей 1-й группы, 12,8 % детей – 2-й группы и 20,9 % детей 3-й группы.

Для верификации морфометрических данных о функциональном состоянии детей выполнены биохимические исследования. Было обнаружено, что у детей 2-й и 3-й групп имело место значительное снижение активности щелочной фосфотазы (ЩФ). Это неспецифический признак, свойственен для гипофункциональных состояний физиологических систем любой этиологии – гипотиреоза, токсикопатии, постстрессовых реакций, гипогонадизме и др. В 1-й группе была зафиксирована лишь тенденция к уменьшению активности этого фермента (1-я группа: 208,5 ± 5,6; 2-я группа: 172,2 ± 4,5*; 3-я группа: 153,4 ± 3,8*; группа сравнения: 243,5 ± 6,6 Ед/л). Знаком * здесь и далее маркированы значения, достоверно отличающиеся от контрольных ($P < 0,05$). При изучении в крови детей показателей липидограммы обнаружено, что в 3-й группе они были значительно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Особенно это было наглядным для показателя общего холестерина (1-я группа: 4,3 ± 0,3; 2-я группа: 5,9 ± 0,5*; 3-я группа: 6,6 ± 0,7*, группа сравнения: 4,0 ± 0,3 мМ/л).

На выраженные стрессовые реакции у пациентов с гипофункцией ЩЖ указывали также более повышенные значения концентрации МДА и сниженная активность каталазы. В большей степени эти изменения (относительно группы сравнения) наблюдались у детей 3-й группы (МДА: 5,6 ± 0,7* против 2,7 ± 0,3 мкМ/л; активность каталазы: 10,8 ± 1,6* против 17,3 ± 2,1 мкЕД/эритр.).

Для более информативной оценки состояния нейроэндокринного гомеостаза осуществлены соответствующие гормональные исследования. Было показано, что уровень кортизола был ниже у детей 2-й и 3-й групп по сравнению с таковым у больных 1-й группы и группы сравнения (табл. 18). Это демонстрировало повышенную резистентность детей с нормаль-

ной массой тела (1-я группа) и незначительным изменением у них гормонопродукции. Надо подчеркнуть, что у детей с наиболее высоким ИМТ показатели сТ4 были более снижены, что, вероятно, связано с депонированием в тканях железы ксенобиотиков (сТ4 – 1-я группа: 9,2 ± 0,2; 2-я группа: 8,5 ± 0,1*; 3-я группа: 7,8 ± 0,1*; группа сравнения: 13,8 ± 0,3 пМ/л). Это могло повлиять на образование гормонов ЩЖ. Приведенные материалы свидетельствовали о снижении адаптационного потенциала у детей с гипофункцией ЩЖ на фоне повышенного ИМТ. Очевидно, вследствие этого значительная часть детей в Новочеркасске входила в категорию ЧБД.

Таблица 18

Показатели уровней кортизола (нмоль/л) и иммуноглобулинов (г/л) в крови обследованных групп детей

Группа	Показатели			
	Кортизол	IgA	IgM	IgG
1-я	312,5 ± 6,5*	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,1	5,7 ± 0,4
2-я	275,6 ± 5,2*	2,5 ± 0,4	1,4 ± 0,06*	6,0 ± 0,3
3-я	287,8 ± 5,5*	2,7 ± 0,3	1,2 ± 0,07*	5,4 ± 0,5*
Сравнения	410,2 ± 8,9	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,2	6,6 ± 0,8

* – отличия достоверны от контрольных ($P < 0,05$).

В лейкоцитарной формуле привлекали внимание более высокие показатели лимфоцитов у детей 3-й группы по сравнению с таковыми у детей 2-й и 3-й групп, а также группы сравнения (45,5 ± 2,4 %, 37,8 ± 2,1 %, 30,3 ± 1,8 % и 22,8 ± 1,2 % соответственно). Клинических проявлений воспалительных процессов у детей всех групп на момент обследования не было. Несколько повышенный уровень лимфоцитов у детей 3-й группы, вероятно, указывал на последствия имевших место в недавнем прошлом респираторных инфекций.

При оценке состояния гуморального звена иммунного статуса было установлено, что в 1-й, 2-й и 3-й группах была очевидной тенденция к возрастанию уровня сывороточного IgA, уменьшению уровня IgM; при этом показатель IgG незначительно отличался от контрольных величин (отличие только в 3-й группе), колебаний уровня IgE обнаружено не было. Данная особенность, наряду с ростом уровней сывороточного IgA, может свидетельствовать об относительно невысокой сте-

пени выраженности аллергического воспаления дыхательных путей у детей. Наиболее заметное изменение уровней иммуноглобулинов наблюдалось у ЧБД с пониженной секрецией кортизола.

Одной из вероятных причин гипофункции ЩЖ, угнетения НР может быть дисбаланс ХЭ в организме. Для верификации этой гипотезы был проведен анализ содержания в утренней моче ХЭ, участвующих в регуляции иммунной системы, нейроэндокринного гомеостаза и, в частности, функции ЩЖ (табл. 19).

Таблица 19

Показатели концентрации ХЭ (мкг/л) в утренней моче обследуемых групп детей

Группа	Показатели			
	Свинец	Селен	Цинк	Хром
1-я	10,9 ± 1,7	3,2 ± 1,5	310,5 ± 11,2	2,5 ± 0,3
2-я	13,8 ± 1,9	9,8 ± 1,7*	278,8 ± 10,3*	2,3 ± 0,3
3-я	18,5 ± 2,2*	7,2 ± 0,8*	255,3 ± 9,5*	1,6 ± 0,1*
Сравнения	9,1 ± 1,3	18,8 ± 2,5	326,0 ± 11,8	3,1 ± 0,4

* – отличия достоверны ($P < 0,05$).

Во время исследования уровня ХЭ было обнаружено, что у детей 2-й и 3-й групп содержание свинца, высокие концентрации которого оказывают токсическое влияние на нейроэндокринные функции, было значительно выше, чем у детей 1-й группы и группы сравнения. У детей 3-й группы был резко снижен, по сравнению с контрольными данными, уровень селена, который нужен для адекватного синтеза тиреоидных гормонов. Соотношение концентраций селен/свинец, как ХЭ-антагонистов, у детей 3-й группы было значительно меньше, чем у детей 1-й, 2-й групп и группы сравнения (3-я группа – 0,38; в то время как 1-я группа – 1,02, 2-я группа – 0,71 и группа сравнения – 2,06 отн. ед.). Отчетливо наблюдаемый дисбаланс селена и свинца мог негативно влиять на синтез гормонов ЩЖ.

В отношении цинка, который также является биологическим антагонистом свинца, можно предположить, что этот феномен (дисбаланса) имел аналогичную тенденцию, так как это соотношение было наиболее низким у детей 3-й группы (1-я

группа – 31,0 отн. ед.; 2-я группа – 21,3 отн. ед.; 3-я группа – 14,1 отн. ед.; группа сравнения – 36,2 отн. ед.). У детей 3-й группы был более низкий по сравнению с другими группами показатель концентрации цинка. Как показывают клинические наблюдения, его дефицит характерен для лиц со сниженной НР.

При изучении показателей ХЭ в моче было обращено внимание на более низкое значение содержания хрома у детей обследуемых групп. Этот ХЭ играет важную роль в углеводном и жировом метаболизмах. Более низкие значения его содержания в организме могли повлиять на развитие повышенной массы тела у некоторых детей с признаками гипофункции ЩЖ.

Учитывая этиологические особенности патологии ЩЖ у детей, был обоснован метод комплексной терапии. В этих целях применили витаминно-минеральный комплекс «Селцинк плюс», «Йодомарин» (Берлин-Хеми), препарат «Ксидифон». Для стимуляции адаптационных возможностей организма, одновременно с медикаментозным лечением, была использована рефлексотерапия посредством НИЛИ в ИК-диапазоне (аппарат «Узор», длина волны 0,89 мкм, частота импульсов 3,0 кГц, мощность импульса 2,5 Вт, экспозиция сеанса 2 мин эндоназально, 15 сеансов).

«Ксидифон» индуцировал элиминацию ксенобиотиков из организма, «Селцинк плюс» также способствовал нейтрализации токсичных ХЭ. Это связано с тем, что комплексы селенопротеинов участвуют в синтезе глутатионпероксидазы – ведущего фермента антиоксидантной системы [181].

Эндоназальное применение НИЛИ на рефлексогенную зону, как уже было отмечено выше (глава 3), индуцировало активацию гипоталамо-гипофизарной секреции, что обусловливало повышение секреции гормонов, повышающих адаптационный потенциал детей.

Указанный лечебный комплекс применяли детям 2-й и 3-й групп. Детям 1-й группы, у которых параметры кортизола и IgM были незначительно снижены по сравнению с показателями 2-й и 3-й групп и, следовательно, иммунодефицит у них был менее выражен, НИЛИ не применяли.

До и после курса лечения (длительность 1 месяц) осуществлялись определения уровня селена, тироксина, кортизола. Было обнаружено, что после комбинированного курса восстановительной терапии улучшение показателей имело место у всех обследуемых детей, но достоверными их изменения были преимущественно у детей 2-й группы.

Для верификации надежности клинико-лабораторных результатов проведены катамнестические наблюдения в течение 6 месяцев, которые подтвердили стабилизацию достигнутого эффекта во 2-й группе детей.

У детей 3-й группы после первого курса комплексной терапии результаты лечения были менее заметными. Возможно, что пролонгированные контакты родителей до и во время беременности с ксенобиотиками на производстве, а также жизнь с момента рождения в условиях интенсивного загрязнения местности экотоксикантами индуцировали у детей аномалии развития регуляторных комплексов, повлиявших на становление функциональных систем в ранний период онтогенеза.

После проведенного курса лечения у детей 1-й группы (без использования НИЛИ) появлялась тенденция к повышению уровня тироксина, но со стороны уровня концентрации кортизола существенных изменений не выявлено (табл. 20).

Таблица 20

Показатели селена (мкг/л), свободного тироксина (пМ/л) и кортизола (нмоль/л) в крови детей до и после курса восстановительной терапии

Группа	Показатели					
	До лечения			После лечения		
	Селен	сТ4	Кортизол	Селен	сТ4	Кортизол
1-я	13,2 ± 1,5	9,2 ± 0,2	312,2 ± 6,5	14,5 ± 1,8	10,6 ± 0,3	340,1 ± 7,3
2-я	9,8 ± 1,7	8,5 ± 0,1	275,6 ± 5,2	17,2 ± 2,1*	13,1 ± 0,2*	405,8 ± 7,8*
3-я	7,2 ± 0,8	7,8 ± 0,1	287,8 ± 6,5	13,5 ± 2,1*	8,8 ± 0,1	325,1 ± 7,2
Сравнения	18,8 ± 2,5	13,8 ± 0,3	410,2 ± 8,9			

* – отличия от контрольных (до лечения) достоверны ($P < 0,05$).

В течение 6 месяцев катамнестических наблюдений изменений частоты случаев респираторных инфекционных заболеваний у детей 1-й группы в лучшую сторону не было. Оче-

видно, что отсутствие НИЛИ в комплексной терапии снизило ее эффективность в отношении повышения НР обследуемых. Информация об изменениях содержания селена в моче, кортизола, тироксина, возникших в крови детей после курса терапии, представлены также в табл. 20.

Из данных табл. 20 видно, что после завершения курса терапии ближе всех приблизились к показателям группы сравнения параметры лабораторных парадигм у детей 2-й группы. Следовательно, признаки МТОЗа у них становились менее выраженными (например, соотношение селен/свинец стало 1,24 против 0,71 до лечения, в то время как у здоровых детей – 2,06). Эти данные подтверждают информацию ряда авторов [182–184] о важной роли селена в синтезе гормонов ЩЖ.

Очевидно, что при лечении детей 2-й группы параметры применяемого комплексного лечения были достаточно оптимальными для того, чтобы восстановить механизмы регуляции ЩЖ. В конце катамнестического срока наблюдения установлено, что ультразвуковые показатели достигли верхних границ возрастной нормы, что указывало на восстановительные процессы в ткани органа.

Детям 1-й и 3-й групп был назначен повторный курс комплексной терапии с последующим аналогичным обследованием.

Таким образом, примененный комплекс средств фармакофизиотерапии позволил стабильно улучшить состояние НР, уменьшить признаки гипофункции ЩЖ у детей. Это дало основание рекомендовать внедрение разработанного приема комплексного лечения [152; 185] в практику оздоровительных мероприятий у ЧБД с гипофункцией ЩЖ, проживающих на территориях экологического риска.

В результате обследований детского населения в указанных пунктах области было выдвинуто обоснование для модификации классификации патологии ЩЖ. Поскольку существует тенденция прогрессивно возрастающего в России количества территорий как дефицитных по йоду, так и экологически неблагоприятных регионов, логично выделение в классификации типов патологии ЩЖ самостоятельной нозологической формы данного заболевания [134]. Ее можно назвать как «диффузный эндемический зоб смешанного генеза». Такое уточнение может нацелить эндокринологов, лабораторных

специалистов на более тщательное выяснение этиологических факторов обнаруженного увеличения объема ЩЖ. Вследствие этого, терапия процесса будет с самого начала носить комплексный полиэтиотропный характер. Она будет включать в себя применение широкого спектра сорбентов, адаптогенов, а также физиотерапевтических средств, стимулирующих иммунологическую реактивность организма, в том числе комплексных фармако-физиотерапевтических воздействий.

5.2. Лечебно-профилактические аспекты йододефицитных состояний у детей из групп экологического риска

В последнее время очаги зобной эндемии обнаружены в регионах, где природного дефицита йода никогда не было. Проведение йодопрофилактики, хотя и уменьшает напряженность эндемии, но не ликвидирует ее полностью, а терапия эндемического заболевания бывает эффективной, т. е. позволяет нормализовать размеры ЩЖ лишь у половины пациентов [186]. В связи с этим очевидна необходимость выяснения роли различных струмогенов, кроме йода, в формировании зобной эндемии, а также причин возникновения зоба в регионах с нормальным йодным обеспечением. Актуальной задачей является комплексное исследование сочетанного влияния природного дефицита йода и техногенного загрязнения окружающей среды на психофизиологические и эндокринные функции организма.

В некоторых эндемических районах, например в ряде государств Средней Азии, пролиферация щитовидной железы является гиперадаптационной реакцией неадаптированного (приезжего) населения и особо чувствительных аборигенов на относительную недостаточность йода в природной среде. С возвращением представителей приезжего населения, например Таджикистана, Азербайджана, Киргизстана, Казахстана и др., в районы средней полосы РФ явления увеличения размеров железы исчезают. Однако признаки ранней стадии зоба остаются у тех индивидуумов, которые жили в указанных республиках много лет либо сменили один струмогенный очаг на другой. Частые переезды в этих районах впоследствии мо-

гут дать всю палитру параструмальных заболеваний, включая вторичный тиреотоксикоз с характерными для него поражениями сердца или надпочечников [187].

Как известно, значение йода для человека определяется тем, что он является эссенциальным структурным компонентом гормонов щитовидной железы – тироксина и трийодтиронина. Однако гипотиреоз может возникнуть (как показали наши и зарубежные исследования) и вследствие блокады йодорецепторов ионами ХЭ-антагонистов – свинца, хрома и других соединений [134]. Вследствие этого процесса может возникнуть относительный йоддефицит, лечение которого должно отличаться от такового, используемого в терапии обычного абсолютного йоддефицита (недостаточное поступление йода в организм с пищей).

Для оптимального функционирования ЩЖ необходимо также адекватное содержание селена в организме. Этот ХЭ необходим для синтеза тиреоидных гормонов [180, 188; 189].

Образованию зоба, помимо тяжелых металлов, способствуют:

– возрастание содержания в воде гуминовых веществ, препятствующих усвоению йода;

– использование продуктов, содержащих тиоционаты;

– ослабление реутилизации йода при хронической патологии желудка и печени;

– гипоталамо-гипофизарная стимуляция ЩЖ при неадекватном биосинтезе тиреоидных гормонов, обусловленном дефектами энзимных систем;

– особенности йодного обмена в организме (усиление утилизации йода щитовидной железой, повышение экскреции этого ХЭ мочой, снижение концентрации йодидов в плазме), что обусловливает относительную йодную недостаточность даже при нормальном поступлении йода извне.

Неблагоприятную роль в возникновении йододефицитных состояний (ЙДС) за последние годы сыграли значительные перемены в характере питания популяций России: снижение в рационе питания морской рыбы, морепродуктов, богатых йодом, а также мяса, содержание йода в котором довольно высоко. Кроме того, дефицит исходного субстрата (тиреоглобулина) для синтеза гормонов щитовидной железы также может быть причиной гипотиреоза [190].

Гипотиреоз может развиться в результате аутоиммунной агрессии против щитовидной железы и ее гормонов.

Эндемический зоб, с последующим возникновением гипотиреоза, является актуальной медико-социальной проблемой не только в нашей стране, но и во всем мире. В настоящее время апробированы способы, дающие возможность диагностировать латентно протекающие нарушения функции ЩЖ – субклинический гипотиреоз (СГ). Его распространенность варьирует в пределах 1,5–10 % в зависимости от гендерных и возрастных особенностей обследуемых, в среднем у 6 % в общей популяции, что значительно выше частоты встречаемости клинически явного гипотиреоза – 0,5–1,9 %.

Популяционные исследования продемонстрировали возрастание частоты СГ, а также наличие в крови антитиреоидных антител у старших возрастных групп, особенно у лиц старше 40 лет. Фактором риска его возникновения являются аутоиммунные заболевания – аутоиммунный тиреоидит, инсулинозависимый сахарный диабет, бронзовая болезнь (болезнь Аддисона), рассеянный склероз и др.

В диагностике СГ используют как клинические осмотры, так и лабораторные методы, в частности анализ содержания специфических гормонов. Помимо гормональных исследований обязательно применяют УЗ исследования ЩЖ, позволяющие точно определять ее размеры и рассчитывать объем. Для детей приняты международные нормативы УЗ параметров [191].

Функциональное состояние ЩЖ оценивают также по лабораторным показателям – уровню тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина, трийодтиронина в крови (Т3, Т4). О состоянии гормонопродуцирующей функции ЩЖ можно делать выводы по динамике ее размеров и плотности, динамике уровня ТТГ в крови и титру антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) – микросомальному антигену.

Учитывая актуальность вопроса своевременной коррекции функции ЩЖ в раннем возрасте, наше исследование было посвящено подготовке обоснований к разработке региональной структурно-функциональной модели системы лечебно-профилактической помощи детям с диффузным эндемическим

зобом, проживающим в экологически неблагоприятных районах Ростовской области.

Для реализации поставленной цели в процессе выполнения работы осуществляли гигиенический мониторинг (определение ХЭ в окружающей среде с оценкой экологической ситуации), эпидемиологическое популяционное исследование в промышленных городах (Ростов-на-Дону, Новочеркасск) и сельском районе (Шолоховский) Ростовской области, а также клиническое, гормональное, биохимическое (йодурия, неинвазивные скрининговые тесты) и психофизиологическое обследование групп детей.

Результаты комплексных исследований обнаружили в изучаемых территориях разные экологические ситуации и уровень йодной обеспеченности. Как уже отмечалось выше, Новочеркасск, являясь одним из наиболее развитых промышленных городов области, на рубеже столетий, по заключению Государственной экологической экспертизы РФ, имел статус территории «экологического неблагополучия». Степень эколого-гигиенического напряжения Новочеркасска по показателям комплексной антропогенной нагрузки (загрязнение атмосферы, воды, почвы) расценивалась как кризисная. В Ростове-на-Дону степень экологической ситуации по показателям комплексной антропогенной нагрузки была напряженной.

Результаты наших исследований определили, что содержание йода в питьевых источниках промышленных городов относилось к категории умеренного йоддефицита, а концентрация йода в воде Шолоховского района находилась около нижней границы нормы. Концентрация йода в почвах обследуемых территорий указывала на его умеренный дефицит.

На фоне неблагоприятной эколого-гигиенической ситуации в промышленных городах и в целом по области отмечался рост заболеваемости населения, особенно детей. Было обнаружено, что наиболее высокий уровень заболеваемости детей имел место в Новочеркасске – 2350,4 на 1000 детского населения, в Ростове-на-Дону – 2142,7 на 1000 детского населения при среднем городском уровне по области – 1792,1 на 1000 детского населения.

Несмотря на относительное благополучие по экологическому статусу в отношении содержания тяжелых металлов (по сравнению с городами), постоянный рост заболеваемости имел место и в Шолоховском районе, что могло быть в какой-то мере обусловлено высоким нахождением в почве пестицидов в результате их замедленной утилизации.

Наиболее тесная зависимость выявлена между величиной загрязнений атмосферы и распространенностью эндокринной патологии. Анализ болезней эндокринной системы выявил, что заболеваемость ими детского населения Новочеркасска выше среднегородских показателей по области в 1,8 раза на протяжении нескольких лет. В Шолоховском, условно «чистом», районе этот показатель также был выше среднерайонного по региону более чем в 2 раза.

Таким образом, анализ состояния здоровья детского населения Ростовской области, по данным официальной статистики о заболеваемости, свидетельствовал о его неблагополучии. Среди всего многообразия факторов, негативно влияющих на здоровье, главная роль принадлежала социально-экономическим и экологическим переменным.

Полученные нами факты убеждают в актуальности проведения регулярных медицинских осмотров детского населения. Одним из ранних этапов, направленных на повышение выявляемости патологии ЩЖ еще в самом начале процесса, является использование скрининговых методов обследования детских контингентов, уже на препубертатном периоде онтогенеза.

Обследование, осуществляемое нами на 1-м этапе программы исследований, включало анкетирование, антропометрию, пальпацию ЩЖ, клинический осмотр педиатром, невропатологом, ЛОР-специалистом, эндокринологом. Главной задачей было определение распространенности патологии ЩЖ. Детей осматривали в школах, всего было обследовано 1968 человек (Ростов-на-Дону – 882, Новочеркасск – 677, Шолоховский район – 409). По критериям ВОЗ, принятым для оценки тяжести зобной эндемии, частота зоба у детей является одним из основных индикаторов ее выраженности. Среди рассматриваемых групп детей частота диффузного эндемического зоба (ДЭЗ) составила $31{,}8 \pm 1{,}0$ %. Самый высокий уровень встречаемости ДЭЗ зарегистрирован в Новочеркасске – $41{,}3 \pm 1{,}9$ %.

В структуре ДЭЗ преобладала 1-я степень увеличения ЩЖ (около 60 %). Частота встречаемости ДЭЗ 2-й степени составила 37,2 %.

Таким образом, на основании указанного эпидемиологического критерия (определение частоты встречаемости зоба методом пальпации) оценки степени тяжести зобной эндемии в промышленных городах с высокой антропогенной нагрузкой и сельском районе (условно «чистом») установлено наличие зобной эндемии различной степени тяжести при неодинаковой йодной обеспеченности населения.

Несоответствие наличия высокой встречаемости зоба наличию легкой степени йоддефицита в городах (в Ростове-на-Дону, Новочеркасске) дало возможность заключить об участии в возникновении зобной эндемии в этих районах других этиологических факторов. Следует согласиться с положениями о том, что изменения в ЩЖ, возникающие в рамках общего адаптационного синдрома, обусловливают выключение структурной и функциональной целостности органа из сферы гомеостатического контроля, сопровождающееся формированием тиреопатий.

Результаты клинико-гормонального обследования детей с увеличением ЩЖ продемонстрировали, что ДЭЗ сопровождается полиморфизмом жалоб и клинических симптомов, часто сочетающихся с хронической соматической патологией.

Хронические заболевания у детей – жителей городов – встречались в 1,6 раза чаще, чем у детей из сельского, условно «чистого» района.

На 2-м этапе исследований осуществляли сопоставление уровня и структуры хронической соматической патологии у детей с ДЭЗ (306 детей) и у детей без увеличения ЩЖ (130 детей), проживающих на территории области. Было установлено, что сочетанная соматическая патология имела место у 58 % детей с зобом и у 28,5 % без зоба. Из сопутствующей патологии у детей с зобом наиболее распространенными были хронические инфекции носоглотки, в структуре которых на 1-м месте был хронический тонзиллит. Второе место по частоте встречаемости занимали болезни ЦНС, причем удельный вес клинически выраженных психоневрологических расстройств у детей с зобом составлял 69 %, а у детей без

зоба – 35 %. Довольно часто фиксировали клинический феномен «минимальная мозговая дисфункция» (ММД) – у 8,5 % детей с зобом раннего школьного возраста.

По степени выраженности вегетативных расстройств у детей с зобом 1-й степени выявляли незначительные симптомы, которые расценивали как вегетативную лабильность. Дети с зобом 2-й степени имели более выраженные признаки вегетативной дистонии, которые сопровождались изменениями АД, частоты и ритма дыхания. Данную патологию в группе детей с ДЭЗ диагностировали более чем в 2 раза чаще, по сравнению с детьми без увеличения ЩЖ.

Таким образом, при оценке состояния здоровья детей с ДЭЗ, находящихся в условиях сочетанного воздействия природных (йодный дефицит) факторов и экотоксикантов, обращала на себя внимание более ранняя возрастная манифестация патологических изменений, полиорганность нарушений физиологических систем, склонность к хронизации заболеваний.

При проведении скринингового осмотра наибольшее внимание уделялось состоянию ЩЖ, которое диагностировали различными лабораторными приемами. Были проанализированы эхограммы ЩЖ 626 детей с зобом 1-й и 2-й степени, а также не имеющих зоба, проживающих на указанных территориях. Обнаружено, что частота встречаемости зоба, по данным УЗИ, у детей Ростова-на-Дону составляла 21,4 ± 2,9 %, что соответствует средней тяжести эндемии, в Новочеркасске – 32,3 ± 3,1 %, что идентифицируют как тяжелую степень эндемии. В Шолоховском районе – 15,9 ± 3,2 %, что дало возможность рассматривать, согласно критериям ВОЗ, наличие в этом районе эндемии легкой степени.

Изучение йодурии показало, что по ее медиане все обследованные районы имели легкую степень йоддефицита.

Было установлено, что в период пубертата, несмотря на повышенную потребность подростков в тиреоидных гормонах и усиленное поглощение йода тиреоцитами, выделение этого ХЭ с мочой повышалось, что приводило к относительной йодной недостаточности, даже в условиях адекватного его поступления извне. В условиях же дефицита йода в окружающей среде, хотя и легкой степени, симптомы ДЭЗ особенно обострялись.

Представляли интерес исследования уровня йодурии в зависимости от степени гиперплазии ЩЖ. Выявлено, что у детей без зоба и имеющих увеличение ЩЖ 1-й степени, проживающих в Ростове-на-Дону и Шолоховском районе, уровни экскреции йода с мочой достоверно не отличались между собой. У детей из Новочеркасска, не имеющих увеличения ЩЖ, уровень экскреции йода с мочой был значительно ниже, чем у аналогичных детей из Шолоховского района. Такая же особенность экскреции отмечалась и у детей из Новочеркасска с 1-й степенью увеличения ЩЖ.

При второй степени увеличения ЩЖ снижение экскреции йода с мочой отмечалось у детей всех обследуемых территорий. У детей из Новочеркасска со второй степенью зоба средние показатели йодурии были значительно ниже по сравнению с такими же детьми из Шолоховского района и Ростова-на-Дону.

Таким образом, наиболее низкая обеспеченность организма йодом, являющимся эссенциальным компонентом биосинтеза тиреоидных гормонов, была обнаружена у детей Новочеркасска. Косвенно наличие йоддефицита подтверждали данные морфометрических исследований.

Так, оценка параметров структуры ЩЖ, основанная на анализе 626 эхограмм у детей с зобом 1-й и 2-й степени, продемонстрировала, что нарушения структуры в виде диффузно-неоднородных и очаговых изменений обнаружены при зобе 1-й степени почти в одном и том же проценте случаев у детей Ростова-на-Дону и Новочеркасска ($45{,}1 \pm 3{,}8$ % и $46{,}8 \pm 3{,}9$ %). В Шолоховском районе количество детей, имеющих нормальную эхоструктуру ЩЖ, равнялось $63{,}6 \pm 5{,}2$ %, т. е. было почти в 4 раза больше, чем в Новочеркасске, и в 3 раза больше, чем у детей Ростова-на-Дону.

Полученные данные нашли подтверждение в результатах лабораторных исследований по поводу выявления антитиреоидных и антипероксидазных антител, которые в большем проценте случаев обнаруживали у детей Новочеркасска в средних титрах (389 ± 72 ед/мл и $192{,}2 \pm 52{,}2$ ед/мл соответственно).

При сочетании классических изменений со стороны эхограммы тиреоидных тканей, подозрительных на аутоиммунный тиреоидит и высокими значениями титров АТ к ТПО, было основание для диагноза аутоиммунного тиреоидита.

По нашим данным, процент детей с аутоиммунным тиреоидитом в сельской местности в 3 раза ниже по сравнению с проживающими в индустриальных городах (2,4 % и 6,8 %).

Анализ особенностей онтогенеза обследованных детей позволил прийти к выводу, что во время допубертатного и пубертатного периодов в физиологическом развитии детей возникают сенситивные фазы, когда вероятность нарушений адаптации и формирования тиреоидной патологии особенно высока.

При оценке физического развития в зависимости от наличия зоба установлено, что отставание в физическом развитии в 3 раза чаще отмечалось у детей с гипертрофированной ЩЖ по сравнению с детьми без зоба.

Постоянное поступление в организм детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, ксенобиотиков (с пищей, водой и пылью) повышает чувствительность организма, поэтому актуальным является поиск неинвазивных методов, позволяющих оценивать токсичность окружающей среды по интегральным показателям и индивидуальную восприимчивость организма к экотоксикантам.

В связи с этим на 2-м этапе скрининга, наряду с углубленным обследованием детского населения, комплексной оценкой тиреоидного статуса (УЗИ, гормоны) и определением выраженности зобной эндемии в данной популяции, у 503 человек идентифицировали уровень ксеногенной нагрузки с помощью неинвазивных скрининговых тестов.

Для диагностики ксеногенной интоксикации организма у 503 детей с увеличением ЩЖ и у 72 детей без зоба, находящихся в обследуемых территориях, нами осуществлялось определение SH-групп белков в цитоплазме буккальных клеток. Верификация этих показателей была весьма важной как для установки диагноза экологически обусловленного заболевания, к которому может быть отнесена патология ЩЖ, так и для разработки тактики и технологии ее комплексного лечения, в частности обоснованности применения, наряду с йодсодержащими препаратами, элиминационной и детоксикационной терапии.

Поскольку SH-группы отличаются тропизмом к тяжелым металлам (активно реагируют с их соединениями), показатель их количества косвенно свидетельствовал о степени депони-

рования этих ХЭ в организме детей. Подтверждением сказанного могут быть полученные нами результаты исследований, демонстрирующие, что у детей с зобом, проживающих в промышленных городах, концентрация SH-групп была в 1,7 раза (Ростов-на-Дону) и в 2 раза (Новочеркасск) ниже по сравнению с их содержанием у детей без гипертрофии ЩЖ.

Обнаруженные корреляционные зависимости между показателями, характеризующими состояние экоинтоксикации (возрастание доли клеток, содержащих микроядра в %, снижение концентрации SH-групп белков в цитоплазме клеток буккального эпителия), и повышенным уровнем ТТГ в крови обосновывают необходимость этих исследований для диагностики донозологического состояния детского организма, т. е. еще в дебюте тиреоидных нарушений.

Проведенный корреляционный анализ показателей ксеногенной интоксикации детей также подтвердил их прямую взаимосвязь со среднегодовыми концентрациями загрязнений атмосферы химическими веществами (формальдегида, углекислого газа, метана, диоксида серы, оксида углерода). Наиболее высокие коэффициенты корреляции установлены между концентрациями оксида углерода, метана, диоксида серы и показателями SH-групп белков в буккальном эпителии.

Таким образом, применение данного алгоритма комплексного скринингового обследования позволило обосновать роль экологической составляющей в формировании гипертрофии ЩЖ.

В последние годы накопились сведения о том, что недостаток и дисбаланс в биосфере некоторых микроэлементов, наряду с другими факторами риска, также индуцируют возникновение тиреоидной патологии.

Учитывая эти предпосылки, был осуществлен анализ содержания ХЭ в окружающей среде и в моче, который диагностировал их участие в формировании зобной эндемии. Были обнаружены высокие, выше ПДК, концентрации свинца (в 35 % проб), а в пыли, выпадающей из атмосферы, – повышенное содержание как токсичных ХЭ (более чем 6 раз по сравнению с ПДК), так и эссенциальных (медь, хром, железо).

С мочой у обследуемых нами детей экскретировались в повышенном количестве как эссенциальные (цинк, медь, хром,

железо), так и токсичные металлы (свинец, кадмий). Учитывая, что превалируют повышенные содержания одних и тех же ХЭ как в окружающей среде, так и в моче, можно было заключить, что именно техногенный микроэлементоз играет важную роль в этиологии ДЭЗ. Подтверждением этого положения является наличие положительных корреляционных связей между уровнем элиминации токсичных ХЭ с мочой и содержанием их в окружающей среде.

Верифицированные нами взаимосвязи между уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови и экскрецией с мочой ХЭ позволили заключить, что диффузный эндемический зоб возникает вследствие множественного дисбаланса ХЭ, которые блокируют захват йода из крови рецепторами ЩЖ, что обусловливает развитие относительной йодной недостаточности и развитие гипотиреоза. Тиреоидные гормоны принимают участие в обменных процессах в ЩЖ: при повышении концентрации тиреоидных гормонов в крови происходит их усиленное выведение с мочой и происходит перераспределение ХЭ из их депо в кровь. Способность влиять на обмен ХЭ является одним из механизмов регуляции щитовидной железой адаптационных процессов в организме в целом.

При угнетении функциональной активности ЩЖ происходит замедление обмена ХЭ, активный их выход из депо. Это явление, наряду с возникновением гипофункции ЩЖ, формирует клиническую картину эндемического зоба. Накопление высоких концентраций ХЭ в ЩЖ может привести к ее функциональной блокаде даже при оптимальном поступлении йода в организм.

Итогом исследований 1-го и 2-го этапа скрининга явилась кластеризация территорий и определение показателей эколого-физиологического статуса, характеризующих уровень ксеногенной нагрузки (снижение уровня SH-групп белков в буккальных клетках, повышенное содержание токсичных ХЭ в моче) у детей с минимальной тиреоидной дисфункцией, находящихся в условиях легкой степени йоддефицита и антропогенного загрязнения среды. При этом негативное биологическое влияние природного дефицита йода усиливалось техногенным загрязнением среды.

При анализе клинического материала было обнаружено несколько вариантов сочетаний уровней тиреоидных гормонов и ТТГ. К первому варианту относились показатели гормонов у детей, которые имели уровни базальных тиреоидных гормонов и ТТГ в пределах нормальных величин стандартных тест-наборов.

Второй вариант характеризовался нормальными или несколько выше нормы параметрами Т3 и показателями секреции общего и свободного Т4.

Уровень ТТГ в этой группе был или в пределах разброса нормативных показателей стандартного тест-набора, или имел тенденцию к незначительному повышению (4,0–4,6 мЕД/л). Этот вариант гормональных значений свидетельствовал о начале процесса срыва адаптационно-компенсаторных механизмов ЩЖ.

Третий вариант распределения концентраций гормонов, отличающийся нормальным уровнем Т3, тенденцией к снижению свободного Т4 и очевидным повышением уровня ТТГ, расценивали как субклинический гипотиреоз.

Выявленный нами в рассматриваемых территориях достаточно большой процент детей с высоким уровнем ТТГ при нормальных значениях тиреоидных гормонов (Ростов-на-Дону – 22,6 %, Новочеркасск – 25,9 %, Шолоховский район – 14,2 %) был признаком активизации у них гипоталамо-гипофизарных структур, что в условиях легкого йоддефицита и техногенного загрязнения среды обусловливало адаптацию организма к негативным условиям существования.

В эндокринологии часто используется такое понятие, как «субклинический гипотиреоз», который рассматривается как синдром, детерминируемый стойким снижением тиреоидных гормонов до уровня нижних границ нормы. В этом случае может определяться нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ. Частота случаев такого пограничного состояния у детей в обследуемых нами районах колебалась в пределах 17–25 %. В то же время значительно повышенный уровень ТТГ указывает уже на наличие манифестного гипотиреоза, даже если уровень Т4 при этом находится в пределах нормы, что встречается крайне редко.

Несмотря на то, что термин «субклинический» указывает на отсутствие каких-либо клинических признаков заболевания, при нем встречаются аномалии со стороны многих органов и систем, чаще всего со стороны ЦНС [192]. Поэтому не случайно при исследовании психофизиологических реакций (тесты Люшера, Кеттела) у обследуемых детей с зобом были обнаружены лабильность эмоционального состояния, снижение умственной работоспособности было диагностировано у 34 % школьников. Обращало на себя внимание, что существенное повышение уровня тревожности выявляли у детей как с эутиреозом, так и с субклиническим гипотиреозом.

Отмеченные явления вегетативной дисрегуляции и девиации психоэмоционального состояния у детей, живущих в указанных городах, позволили установить у них формирование психовегетативного синдрома, характеризующегося нестабильностью психики, выраженным состоянием тревоги.

Можно полагать, что он является признаком состояния напряженности в регуляторных механизмах вегетативной нервной системы при переходе от периода организации адекватного комплекса компенсаторных реакций к этапу окончательной реализации гомеостатических адаптаций.

Учитывая актуальность раннего выявления аномалий ЩЖ, нами был разработан относительно простой и достаточно эффективный способ диагностики дисфункций ЩЖ на субклинической стадии, т. е. когда нет очевидных клинических проявлений заболевания. Этот метод можно применять как при плановых, так и массовых диспансерных обследованиях детей и подростков, формируя группы риска, включающих лиц с высокой вероятностью гипотиреоза. Своевременное проведение оздоровительных мероприятий позволяет снизить и даже профилактировать негативное воздействие выявленных факторов риска, тем самым снизив частоту возникновения заболеваемости ЩЖ.

К факторам риска возникновения аномалий ЩЖ могут быть отнесены: отягощенная наследственность по наличию тиреоидной патологии, экотоксичность окружающей среды, нерациональное питание, наличие сопутствующих хронических заболеваний, резкое изменение микроэлементного состава пищевого рациона.

Для прогноза возникновения заболевания рассматривали весь комплекс отобранных переменных, их взаимные влияния при различных сочетаниях. Методом факторного анализа из исходного количества признаков были отобраны только 23 наиболее информативных переменных клинико-лабораторного характера, адекватно отражающих состояние функциональной нормы, а также субклинические изменения функции ЩЖ.

С целью изучения значимости наиболее распространенных факторов риска возникновения патологии ЩЖ в каждой обследуемой территории осуществляли анкетирование детей с наличием (1-я группа) и отсутствием (2-я группа) увеличения ЩЖ. Группы включали 220 и 260 человек соответственно.

В первую группу вошли дети, у которых в течение последних 5 лет ЩЖ увеличилась в размерах либо изменилась ее консистенция и плотность. Стандартные анкеты содержали 138 вопросов. При анализе распределения факторов риска развития дисфункции ЩЖ по их информативности было обнаружено, что наиболее значимыми являлись: болезни ЩЖ у родителей, проживание вблизи промышленных предприятий, концентрация ТТГ выше 5,5 мЕД/л, изменение эхоплотности на УЗИ ЩЖ, йодурия в пределах 50–100 мкг/л, повышенный уровень цинка в моче, эмоциональная лабильность, значительное снижение уровня свободного Т4. В меньшей степени информативными были такие признаки, как заболевания матери во время беременности, изменения массы тела ребенка, быстрая утомляемость во время игр, головные боли и др.

На базе наших исследований основанием для профилактических мероприятий служили следующие экологические скрининговые показатели, демонстрирующие ксеногенную нагрузку организма:

– уровень SH-групп белков в клетках буккального эпителия 0,45 и меньше ед. опт. пл;

– экскреция копропорфиринов с мочой – 100 мкмоль/сут и более;

– концентрация свинца в моче – 10 мкг/л и более.

Для осуществления корригирующей терапии и оценке ее эффективности обследованные дети были разделены на 3 группы:

– 1-я группа (38 человек) получала 10 дней каждого месяца препарат «Ксидифон» с одновременным ежедневным приемом препарата «Калия йодид 200» (Берлин-Хеми) – 0,5 таб. (100 мкг) в течение 6 месяцев. «Ксидифон» рекомендован для выведения токсичных элементов из организма, при этом он не уменьшает уровень эссенциальных ХЭ. Этот препарат разрешен к применению в амбулаторных условиях. Содержание флакона необходимо растворить в 1 л кипяченой воды. Детям назначают по 1 десертной ложке до еды 2 раза в день.

– 2-я группа (43 человека) получала витаминно-минеральный комплекс «Спирулина» – в течение 10 дней (по 1 таб. 2 раза в день) каждого месяца с одновременным ежедневным приемом «Калия йодид 200» – 0,5 таб. (100 мкг). Длительность комплексного курса лечения – полгода.

– 3-я группа (группа контроля) – 22 человека. Они принимали «Калия йодид 200» в такой же дозировке и с той же длительностью, как и дети 1-й и 2-й групп.

Лабораторные обследования выполняли до начала лечения, через 3 и 6 месяцев после курса приема «Калия йодид 200» в сочетании с элиминационной терапией и еще через 6 месяцев после прекращения приема всех препаратов.

Было установлено, что до начала лечения медиана концентрации йода в моче была ниже 100 мкг/л и равнялась у детей 1-й группы – 55,7 ± 2,7 мкг/л, 2-й – 59,5 ± 3,4 мкг/л, 3-й – 63,9 ± 3,9 мкг/л. Йодный дефицит имели 81,5 % детей 1-й группы, 78,6 % – во 2-й группе и 81,8 % – в 3-й группе.

Увеличение объема ЩЖ отмечалось у 10,5 % из 38 школьников 1-й группы, у 16,7 % из 42 – 2-й группы и у 9,1 % из 22 человек – в 3-й группе. Средний объем ЩЖ в 1-й группе достигал 6,8 ± 0,4 мл, у детей 2-й группы средний объем ЩЖ был выше и составил 7,6 ± 0,4 мл, у детей 3-й группы – 6,1 ± 1,1 мл.

Функциональное состояние ЩЖ на основании показателей концентрации тиреоидных гормонов оценено как эутиреоидное. Однако у 21 % детей (8 человек) 1-й группы, у 26,2 % (11 человек) 2-й группы и у 18,2 % (4 человека) 3-й группы уровень ТТГ варьировал от 4,0 до 5,5 мЕД/мл, т. е. был в пределах нормы.

Морфобиохимические показатели экологического скрининга отличались положительной динамикой после 6 месяцев комплексной терапии. Наиболее четко ее можно было заметить у детей 1-й группы. У детей 2-й группы также отмечалось улучшение данных показателей, однако отличия были недостоверными. У детей 3-й группы уровень экологических показателей в динамике терапии существенных сдвигов не имел.

Учитывая данные литературы о том, что неадекватное введение йода может спровоцировать возникновение тиреотоксикоза, запуск аутоиммунных реакций [182], а также потенцировать проявление тиреоидита [193], в динамике йодной профилактики физиологическими дозами йода были определены уровни АТ к тиреоидным гормонам (ТГ). АТ к ТГ обнаружены только у 21,4 % детей (12 человек), причем уровень антител колебался от 24 до 88 ед/мл исходно и от 10 до 60 ед/мл через 6 месяцев. Через 9 месяцев АТ к ТГ обнаружены у 8,9 % детей. Уровень АТ через 9 месяцев после лечения варьировал уже в меньшем диапазоне – от 20 до 45 ед/мл.

Таким образом, обращало на себя внимание уменьшение частоты встречаемости и снижение титров АТ к ТГ в процессе лечения, что указывало на отсутствие стимулирующего эффекта физиологических доз йода на активность аутоиммунных процессов.

Для проведения дальнейших исследований по разработке системы профилактики патологии ЩЖ дети, посещающие детские сады Новочеркасска, были разделены на 2 группы.

1-я группа (32 ребенка) в течение 1-го месяца получала фруктово-пектино-овощную смесь, содержащую пектин, по 200 г утром. Одновременно во время завтрака дети получали «Калия йодид 200» – 0,25 таб., т. е. по 50 мкг, в течение 6 месяцев.

2-я группа (24 человека) в течение 1-го месяца во время завтрака получала тыквенно-яблочное пюре в той же дозировке с одновременным приемом 50 мкг «Калия йодид 200» в течение 6 месяцев. Во фруктово-овощных смесях находилось значительное количество витаминов группы В, С, бета-каротина, витамина Е, а также микроэлементы (селен, железо, цинк и др.), применение которых патогенетически обосновано для

коррекции анемии, астено-вегетативного синдрома и других патологических состояний.

Во фруктово-овощную смесь (в промышленных условиях) был включен пектин из расчета 2 г на 100 г продукта, как вещество, способствующее элиминации тяжелых металлов.

Для повышения НР детям были рекомендованы сеансы НИЛИ (10 процедур с применением ГНЛ, экспозицией 2 мин, мощностью 20 мВт) на проекцию локтевой вены.

Лабораторные исследования продемонстрировали, что уже через 3 месяца после проведенной терапии у детей 1-й группы, судя по динамике лабораторных показателей, имел место антитоксический эффект, который был еще более отчетливо выражен через 6 месяцев терапии. Было рекомендовано на фоне приема «Калия йодид 200» продолжать курсы лечебного питания с интервалом между ними в осенние и весенние месяцы (март, ноябрь).

Через 6 месяцев при повторном обследовании детей было выявлено уменьшение в 2 раза случаев острой респираторной заболеваемости во 2-й группе. Количество ЧБД в 1-й группе стало меньше в 1,9 раза, во 2-й группе – в 1,6 раза.

При анкетировании родители отметили нормализацию аппетита у 43,7 % детей 1-й группы и у 37,5 % детей 2-й группы. В течение курса коррекции йодной недостаточности и ксеногенной интоксикации возникало улучшение психоэмоционального статуса почти у половины детей 1-й и 2-й групп, а также повышение концентрации внимания и памяти, что верифицировано психологическими тестами. В обеих группах через 3 месяца после начала комплексной коррекции с помощью витаминно-минеральных комплексов и «Калия йодид 200» у 1/3 детей имело место повышение йодурии, но медиана концентрации йода в моче все еще указывала на наличие легкого дефицита йода. Через 6 месяцев содержание йода в моче было сниженным только уже у 12,5 % детей из 1-й группы и у 20,8 % детей из 2-й группы. Помимо этого, через 6 месяцев от начала коррекции происходило достоверное снижение уровня ТТГ у детей 1-й группы с 2,8 ± 0,4 мЕД/л до 1,8 ± 0,2 мЕД/л и возникала тенденция к уменьшению концентрации ТТГ в крови у детей 2-й группы.

При УЗИ диффузные изменения в паренхиме ЩЖ обнаружены у 11 детей (34,4 %) 1-й группы и у 7 детей (29,2 %) 2-й группы. Через 6 месяцев после лечения позитивная динамика ультразвуковых параметров имела место у детей обеих групп, однако у детей 1-й группы процент снижения патологических изменений был более очевиден – он стал меньше более чем в 2 раза по сравнению с исходными данными и составил 15,6 % (5 детей).

Таким образом, при проведении профилактической коррекции у детей снижались морфометрические показатели зоба, улучшалось функциональное состояние ЩЖ.

Относительная неэффективность проведения профилактики (отсутствие выраженного эффекта от монотерапии препаратом «Калия йодид 200») без элиминационного этапа еще раз является доказательством того, что йоддефицит не является в данном случае единственным струмогенным фактором. Тем не менее, учитывая, что даже при наличии разнообразных струмогенных факторов (ксенобиотики) ведущим звеном в патогенезе гипотиреоза остается дефицит и нарушение восприятия йода, базовой основой коррекции патологического процесса является профилактический прием «Калия йодид 200».

Наши исследования продемонстрировали, что дети, подвергнутые комплексному негативному воздействию йодного дефицита и ксенобиотиков, нуждаются, наряду с приемом йода в виде «Калия йодид 200», в проведении коррегирующих мероприятий с помощью фармакофизиотерапевтических приемов. Для целей элиминации токсичных веществ из организма и его детоксикации можно использовать самые различные сорбенты и антидоты.

Итоги полученных в работе результатов разнопрофильных исследований и их детальный анализ позволил предложить алгоритм (рис. 1) обследования детей с тиреоидной патологией, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Ростовской области.

На наш взгляд, комплексные обследования должны состоять из следующих мероприятий: эколого-гигиенические исследования среды района; применение скрининговых неинвазивных методов исследований для оценки состояния здоровья детей и выраженности их ксеногенной интоксикации; образо-

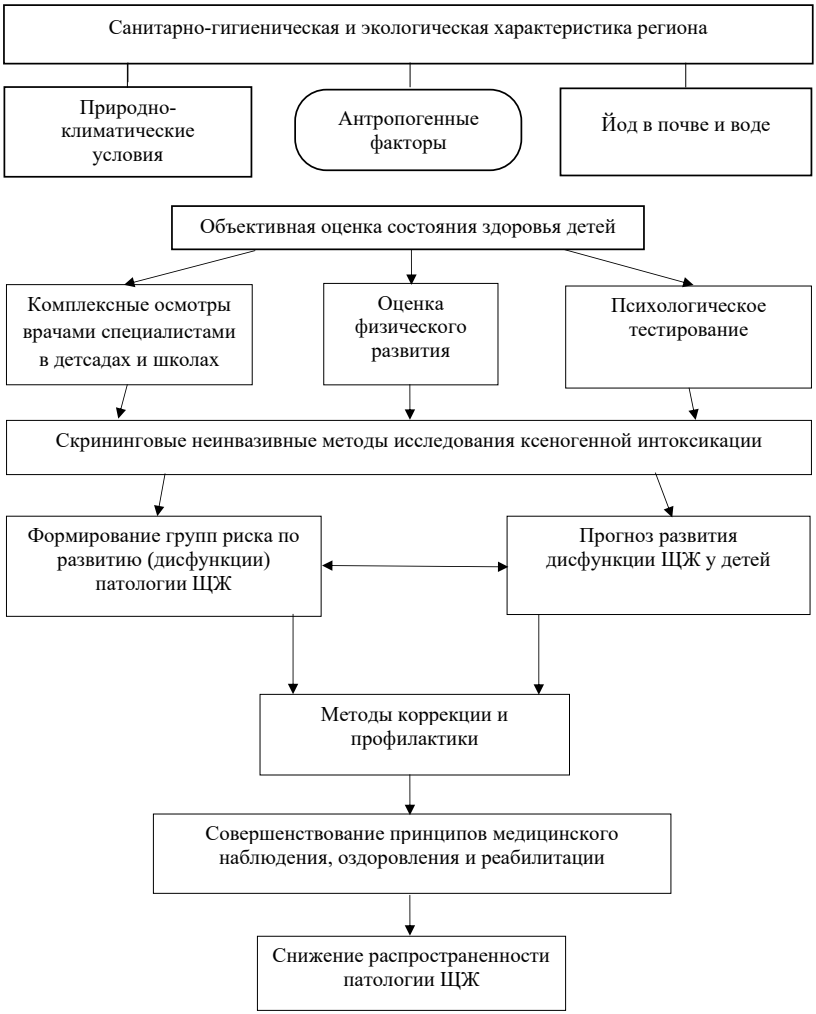

Рис. 1. Алгоритм селективного скрининга детей с патологией ЩЖ, проживающих в экологически неблагоприятных районах

вание групп риска по возникновению тиреоидной патологии среди детей и прогноз развития у них дисфункции ЩЖ; разработка методов коррекции и профилактики ЩЖ у ребенка

с учетом региональных особенностей загрязнения среды и наличия экотоксикантов в организме.

Нами был разработан неинвазивный способ [194] прогнозирования осложненного течения адаптации у детей, страдающих диффузным увеличением объема ЩЖ, при приходе их в детский сад. Для этого собирают дневную и ночную мочу за периоды с 6 до 18 ч и с 18 до 6 ч утра следующего дня. Осуществляют разделение белковых фракций мочи электрофорезом в полиакриламидном геле, определяют коэффициент соотношения показателей содержания альбуминов и глобулинов и разность между вышеуказанными параметрами в дневной и ночной моче. При значении показателя разности в дневной и ночной моче менее 4,9 прогнозируют высокую вероятность осложненного течения адаптации при поступлении ребенка в детский сад.

По результатам исследований разработана многоуровневая система диспансеризации детей с патологией ЩЖ, изложенная ниже:

– 1-й уровень предусматривает широкое использование скрининговых показателей для выявления детей с тиреоидной патологией во время профосмотров;

– 2-й уровень – комплексное обследование детей с подозрением на тиреоидную патологию с использованием скрининговых методов диагностики ксеногенной интоксикации. Формирование групп риска детей по возникновению минимальной тиреоидной дисфункции;

– 3-й уровень – разработка схем коррекции и профилактики дисфункции ЩЖ, в которых используются как специфические препараты, стимулирующие продукцию тиреоидных гормонов, так и детоксицирующие средства, обладающие антиоксидантным эффектом.

Результатами йодной профилактики явилось улучшение показателей заболеваемости ДЭЗ, уменьшение частоты субклинического гипотиреоза, случаев нарушений нервно-психического развития детей. Частота субклинического гипотиреоза снизилась почти в 2 раза (с 21,5 до 12,9 %). Медиана йодурии при этом значительно возросла (с 51,9 до 98,1 мкг/л).

Таким образом, полиэтиологический характер экологического воздействия, индуцирующего развитие йододефицит-

ных состояний, детерминирует комплексный характер восстановления нарушенной функции ЩЖ. Ведущее место среди медико-социальных технологий при этом занимают способы повышения НР организма.

5.3. Ранняя диагностика и терапия железодефицитной анемии как осложнения гипофункции щитовидной железы у детей из групп экологического риска

Одним из часто встречающихся микроэлементозов, зачастую способствующим возникновению ЙДС, является железодефицитная анемия (ЖДА). Как известно, его этиологией является возрастающая потребность организма в железе (беременность) на фоне его недостаточного поступления в организм. Кроме того, ЖДА может возникнуть при продолжительном обильном потоотделении, поскольку при этом процессе из организма элиминируется большое количество железа, например, при интенсивной физической работе в условиях высокой температуры среды, а также при дефиците белков в рационе.

Этиология ЖДА может быть связана с неусвоением железа. Этот процесс развивается при ахлоргидрии, поскольку соляная кислота участвует в переваривании белков в желудке, содержащих железо, а также при авитаминозе С, так как аскорбиновая кислота стабилизирует железо в двухвалентной форме, а трехвалентное железо организмом не утилизируется. Это может возникать также при энтеритах и обширной резекции тонкой кишки, поскольку вследствие этого уменьшается всасывание железа.

Установлено, что формирование дефицита железа в организме проходит в три стадии: прелатентный дефицит железа, скрытый или латентный дефицит железа, железодефицитная анемия.

Идентификация детей с показаниями для профилактики анемии еще на прелатентной стадии развития железодефицитного состояния позволяет осуществлять корригирующее лечение на его ранних этапах, что дает возможность предупредить необратимые изменения эритропоэтической активности костного мозга, снизить лекарственную нагрузку на организм

ребенка. Для решения этой проблемы нами был разработан простой способ диагностики начальной стадии развития ЖДА у детей с целью ее профилактики.

В качестве диагностического критерия был применен ферритин, который представляет собой соединение белка апоферритина с гидратированным железофосфатным комплексом. Содержание ферритина в крови является маркером содержания железа в тканях или степени деградации быстрорастущих клеток. Молекула ферритина может вмещать до 4500 атомов железа. Таким образом, параметры концентрации этого комплекса позволяют судить о насыщении организма железом.

Мигрируя через клетку в виде ферритина, железо вновь отщепляется от этого белка и комплексирует в крови с другим бета-глобулином – трансферрином, который обеспечивает его транспорт в организме. Посредством трансферрина железо насыщает макрофаги, которые обволакиваются эритроидными клетками – пронормоцитами и базофильными нормоцитами [190].

Уменьшение концентрации ферритина в сыворотке крови находится в прямой корреляционной зависимости от истощения содержания железа в организме.

Эта информация является обоснованием для использования показателя уровня ферритина в качестве диагностического маркера начальной стадии железодефицита в организме ребенка. С учетом этих сведений возможно проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику развития ЖДА и в дальнейшем ЙДЗ у детей из групп экологического риска.

Для разработки способа ранней диагностики ЖДА мы обследовали 20 детей с гипотиреозом, сопровождающимся наличием эндемического зоба. При рассмотрении общего анализа крови было обнаружено сниженное содержание эритроцитов (менее 3,5 млн), показатель гемоглобина был лишь 105,5 ± 3,5 г/л, имело место уменьшение цветного показателя (0,6–0,7) у всех обследуемых детей. Дети отличались бледностью кожных покровов, у них часто возникали диареи, мышечная гипотония. Таким образом, клинические симптомы и гематологические показатели были характерными для ЖДА.

Предлагаемый способ диагностики ЖДА реализуется следующим образом. Во время обследования у ребенка берут 0,1 мл крови из пальца в гепаринизированный капилляр. После центрифугирования пробы крови в ней определяют содержание ферритина. При показателе ферритина ниже 20 мкг/л диагностируют прелатентный дефицит железа. Это является основанием назначения профилактического лечения.

Разработанный нами метод выявления прелатентного дефицита железа [195] был апробирован при обследованиях детей, коренных жителей экологически неблагоприятных районов Ростовской области. Более чем у 50 % детей показатели ферритина в крови были ниже нормы. У всех этих детей в дальнейшем обнаружено снижение содержание эритроцитов и гемоглобина в крови и диагностирована ЖДА. В связи с этим им были назначены препараты железа (суточная доза 5–6 мг/кг) в течение 4 недель.

Способы лечения ЖДА у детей, в основном, состоят из применения препаратов железа в комплексе с поливитаминами. Однако указанные схемы терапии не всегда достаточно эффективны. С одной стороны, это обусловлено плохой переносимостью препаратов железа, используемых перорально и вызывающих диспепсические реакции, с другой – низкой усвояемостью железа, находящегося в продуктах питания, вследствие сниженной резистентности организма ребенка, повлекшей за собой инактивацию ферментных систем. Эти явления свойственны часто болеющему контингенту детей дошкольного и школьного возраста.

Очевидно, что коррекция латентной формы ЖДА только назначением рационального питания недостаточно эффективна, так как приблизительно у 80 % детей в ближайшие месяцы сохраняется анемия, показатели железа в крови остаются сниженными.

В связи с этими причинами для терапии детей с гипофункцией ЩЖ, живущих в экологически неблагоприятном районе, после обнаружения латентной формы ЖДА, нами была предложена новая технология лечения с помощью приема 1 % раствора аскорбиновой кислоты. На фоне корригирующей диеты ребенку назначали пероральный прием 2 раза в день (после завтрака и после ужина) по 30 мл 1 % раство-

ра аскорбиновой кислоты и транскутанное облучение с помощью ГНЛ проекции локтевой вены (ЛГ-75, мощность 20 мВт). Спустя час после утреннего приема указанной дозы аскорбиновой кислоты осуществляли облучение кожи в области проекции локтевой вены в течение 5 мин попеременно с каждой стороны. Комбинированная терапия состояла из двух курсов, длительность каждого курса – 10 дней, перерыв между курсами также 10 дней. Разработанный способ [196] исключал применение ферропрепаратов, отличающихся побочным диспепсическим действием. Комплексность метода дала возможность снизить сроки лечения и количество рецидивов. Этот метод может осуществляться в амбулаторных условиях. При использовании данной технологии лечения ЖДА у 20 детей 5–7 лет, проживающих в Новочеркасске, положительный эффект достигнут у 80 % больных.

Тенденцию к улучшению клинико-лабораторных показателей регистрировали уже после 5 процедур. Имело место возрастание количества эритроцитов и гемоглобина у большинства детей, получавших комплексную терапию. Стабильное изменение к лучшему гематологических показателей было зафиксировано уже после первого курса проводимой терапии более чем у половины больных. После второго курса рассматриваемые показатели достоверно улучшались по сравнению с начальными значениями (до лечения) у 80 % (16 человек) детей с ЖДА на фоне ЙДЗ. Рецидивов заболевания после курса профилактики в течение года отмечено не было. Результаты изменений лабораторных показателей после двух курсов лечения представлены в табл. 21.

Таблица 21

Изменение уровня гемоглобина, эритроцитов и ферритина под влиянием курса комплексной терапии

Время исследования	Показатели		
	Эритроциты, млн/мкл	Гемоглобин, г/л	Ферритин, мкг/л
До начала лечения	3,2 ± 0,2	104,5 ± 3,1	8,8 ± 1,2
После 2 курсов терапии	4,0 ± 0,3	122,7 ± 3,9*	22,1 ± 2,8*

* – отличия от показателей, которые были до лечения, достоверны ($P < 0,05$).

Итоги исследований доказывают, что у детей с хронической патологией, проживающих в регионе с дефицитом йода в окружающей среде и высоким уровнем загрязнения местности экотоксикантами, необходимо регулярное проведение комплекса специфических оздоровительных мероприятий. Как показал опыт катамнестических наблюдений, предложенные нами технологии были эффективны и доступны для реализации.

ГЛАВА 6. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА У ПОДРОСТКОВ И ЕГО КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

Начиная со второй половины XX века рост случаев сахарного диабета (СД) среди населения возрастает в геометрической прогрессии. В большинстве стран мира он встречается у 4–5 % населения, при этом неуклонно возрастают его осложнения, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы. Выявлен целый ряд факторов, влияющих на развитие СД. Однако из-за большой частоты наследственного предрасположения и невозможности учета распространения генетического дефекта не удается решить, являются ли эти факторы первичными в развитии СД или они только способствуют проявлению наследственного предрасположения.

Помимо наиболее распространенного среди детей сахарного диабета 1-го типа, обычно генетической этиологии, последние годы все чаще встречается сахарный диабет 2-го типа, возникающий вследствие патологических процессов в поджелудочной железе различной этиологии, в том числе и вследствие ксеноинтоксикации. Его важнейшей особенностью является первичная гиперинсулинемия, возникающая на фоне поражения рецепторного аппарата клеток-мишеней, прежде всего, на фоне ожирения.

У детей в препубертатном и подростковом возрасте СД 2-го типа может быть главным осложнением алиментарного ожирения, которое получило чрезвычайно широкое распространение. Для этого состояния характерным является появление инсулинорезистентности (ИР) и в дальнейшем развитие инсулиновой недостаточности. Адипоциты при ожирении увеличены в размерах и резистентны к инсулину, что определяется уменьшением к нему рецепторов. Снижение толерантности к глюкозе при возрастании жировых отложений происходит в связи с тем, что бета-клетки поджелудочной железы не способны к дальнейшему повышению продукции инсулина для преодоления резистентности к нему. Избыток глюкозы откладывается в виде жировой ткани, еще больше усиливая резистентность к инсулину. Устойчивая толерантность к глюкозе

способствует формированию сахарного диабета 2-го типа. Темпы роста его глобального распространения, по мнению авторов [197], придают ему характер мировой эпидемии.

Таким образом, ожирение у детей и у взрослых является ведущим этиологическим фактором развития СД 2-го типа. Как показали наши исследования, изложенные выше (см. главы 3 и 4), в этиологии ожирения и его осложнений определенную роль играют нарушения микроэлементного баланса в организме.

Широкое распространение СД среди детского населения, частое развитие сосудистых осложнений детерминируют глубокое всестороннее изучение этиологических аспектов указанной проблемы, имеющей междисциплинарный, медико-экологический характер.

6.1. Патогенетическая схема сахарного диабета 2-го типа экологической этиологии у подростков

Сахарный диабет 2-го типа в большой степени является результатом социально-экономических кризисов, миграционных процессов, активной химизации биосферы, которые индуцируют «поломки» в каскадах биохимических реакций, синтезе веществ-регуляторов вегетативных функций, в том числе липидно-углеводного обмена [198]. Как показали данные многочисленных исследований, одной из ведущих причин эндокринной патологии при этом являются техногенные МТОЗы. В работах [199; 200] было указано, что дисбаланс ХЭ может быть инициальным фактором для возникновения СД 2-го типа. Этому может способствовать возникшая при МТОЗе активация свободно-радикальных процессов, поскольку некоторые эссенциальные ХЭ (селен, медь, цинк, хром и др.) имеются в структуре молекул ферментов, входящих в систему антиоксидантной защиты [201].

Есть информация о том, что МТОЗы способствуют возникновению СД 2-го типа у некоренных жителей Крайнего Севера, работающих вахтовым методом [202]. Однако этот процесс, несомненно, потенцируют изменения состава питания, температурного и фоторежима, влажности, атмосферного давления, способствующие перенапряжению регуляторных адаптационных механизмов. В данном случае возникновение СД

2-го типа, скорее всего, является результатом полиэтиологического хронического стресса, приводящего к истощению инсулярного аппарата.

Возможная роль МТОЗов в возникновении ИР, как предшественника СД 2-го типа, у подростков-аборигенов не изучена, хотя техногенное загрязнение среды неуклонно возрастает, и ксенобиотики депонируются в тканях организма, в частности в волосах [203]. Как показали наши исследования [23; 204], МТОЗ обусловливают возникновение у детей таких эндокринных аномалий, как ФЗПР, избыточная масса тела, гипофункция ЩЖ. Их патогенез связан в определенной степени с проявлением антагонизма между биологическими эффектами ряда эссенциальных и токсичных ХЭ, когда концентрация последних в организме превышает их нормативные значения, имеющие региональные особенности. Возникающие компенсаторные метаболические перестройки приводят к оксидативному стрессу.

Указанные предпосылки подчеркивают актуальность изучения, помимо биохимических показателей, концентрации в организмах подростков из групп экологического риска ХЭ, входящих в структуры молекул ферментов, участвующих в регуляции углеводно-жирового обмена и в то же время отличающихся антиоксидантными свойствами.

Целью наших исследований стало рассмотрение возможной роли нарушений гормонально-микроэлементного гомеостаза в возникновении СД 2-типа у подростков с избыточной массой тела и ИР из группы экологического риска и разработки патогенетической схемы развития СД 2-типа экологической этиологии.

В работу включены данные обследований 36 подростков 15–16 лет, коренных жителей Ростовской области, отличающихся избыточной массой тела. Согласие родителей на проведение обследований было получено. Жалоб детей при медосмотрах не последовало, их психофизиологическое развитие соответствовало возрасту. Обследуемые дети были учащимися школ и росли в благополучных семьях, сходных по социально-экономическому статусу. Для проведения углубленного обследования было сформировано 2 группы подростков.

В 1-ю группу включено 20 человек, из них 8 мальчиков. Они проживали в индустриальном районе города, вблизи

от нескольких крупных предприятий машиностроительной промышленности, где работали их родители. Эта местность, по данным Ростпотребнадзора, отличалась постоянным интенсивным загрязнением почвы и воздуха техногенными ксенобиотиками, среди которых превалировали тяжелые металлы (мышьяк, олово, свинец, кадмий). Их концентрации значительно превышали ПДК (в 2–3 раза), особенно в зимний период года.

Подростки 2-й группы (16 человек, из них 10 мальчиков) жили в относительно «чистом» районе города, удаленном от крупных промпредприятий. В пробах воздуха и почв, взятых на анализы, содержание аналогичных тяжелых металлов было на уровне нормы или незначительно выше ПДК.

Группа сравнения (10 подростков, по 5 мальчиков и девочек) представлена здоровыми в психосоматическом отношении детьми с нормальной массой тела. Их семьи проживали в пригородном районе города, в биосфере которого концентрации техногенных ксенобиотиков были в значительно меньших количествах по сравнению с аналогичными данными, собранными в городской среде.

Обследование включало анализ данных анамнеза, антропометрических показателей. На основании последних вычисляли индекс Кетле. Были проведены гормональные исследования, включающие в себя определение в крови концентраций кортизола, лептина, инсулина методом ИФА. Клинико-биохимические исследования крови были представлены изучением уровня концентрации общего холестерина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, МДА, ЩФ, активности каталазы.

Для оценки ИР вычисляли индекс Caro (уровень глюкозы мМ/л / уровень инсулина мМЕ/л, норма более 0,3 отн. ед.). Такое соотношение является отражением их взаимодействия в петле обратной связи и коррелирует с оценкой резистентности к инсулину. Показатели индекса Caro у детей с избыточной массой тела ниже 0,3 отн. ед. указывают на наличие ИР у этого коллектива обследуемых. Наиболее тяжелой ассоциативной патологией ожирения у детей является формирование СД 2-го типа.

Учитывая возможную роль МТОЗа в возникновении избыточной массы тела, в утренней моче атомно-абсорбционным

методом определяли концентрацию цинка, хрома, селена, марганца – биоэлементов, принимающих участие в регуляции обмена углеводов, жиров и антиоксидантной защите клеток. Кроме того, определяли содержание свинца как наиболее распространенного экотоксиканта, антагониста перечисленных эссенциальных ХЭ в отношении их физиологических эффектов.

Достоверность различий между показателями сравниваемых групп оценивали по разнице средних значений с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $P < 0{,}05$.

В результате изучения информации, собранной из анамнестических данных, была установлена структура общей заболеваемости детей за последние два года. Во всех обследуемых группах картина структуры заболеваемости была схожей. Первое место по частоте занимали инфекционные заболевания дыхательной системы сезонного характера. На 2-м месте – ЛОР-патология аллергического генеза, на 3-м – заболевания выделительной системы у детей 1-й группы и патология ЖКТ – у детей 2-й группы.

В группе сравнения по частоте встречаемости также лидировали респираторные заболевания и аллергические нозологические формы. На последующих местах в структуре заболеваемости была патология ЖКТ и опорно-двигательного аппарата.

При проведении антропометрических исследований было обнаружено, что в 1-й группе у большинства детей распределение подкожной клетчатки было равномерным по всему телу. Индекс Кетле был значительно повышен и варьировал в пределах 30–33 кг/м^2. Рост соответствовал возрастным нормативам. У детей 2-й группы можно было дифференцировать андроидный и гиноидный тип ожирения, соответственно у мальчиков и девочек. Индекс Кетле был повышен в меньшей степени – 27–29 кг/м^2.

Для детей обеих групп была характерной повышенная потливость. В 80 % случаев у детей 1-й группы имел место гипергидроз ладоней и стоп. У детей 2-й группы этот феномен зафиксирован лишь дважды.

Вегетососудистая дистония, в виде неустойчивого АД, была выявлена более чем у 50 % детей как в 1-й, так и во 2-й груп-

пе. Кратковременные подъемы АД (140/80 и выше как у мальчиков, так и у девочек) чаще фиксировали в вечернее время, при отсутствии субъективных ощущений. Как отмечали родители, подъем АД сопровождался тахикардией.

При определении в крови показателей липидного обмена были выявлены более высокие значения общего холестерина у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с аналогичными данными у детей группы сравнения. У детей 1-й группы концентрация холестерина была 6,7 ± 0,3, у детей 2-й группы – 6,1 ± 0,2, а у детей группы сравнения – 3,8 ± 0,1 мМ/л.

Выявленные клинико-лабораторные параметры свидетельствовали о повышенной активности симпатоадреналовой системы (САС) у детей с избыточной массой тела, которая вызывала тахикардию и тахипноэ.

В лейкоцитарной формуле обращало на себя внимание меньшее количество лимфоцитов у детей 1-й группы по сравнению с таковым у детей 2-й группы и группы сравнения (1-я группа – 18,2 ± 1,5, 2-я – 28,6 ± 1,8, группа сравнения – 42,1 ± 2,2 %). Склонность к лимфопении косвенно указывала на хроническое стрессорное состояние организма, особенно выраженное у детей 1-й группы. Общее количество лимфоцитов во всех группах было незначительно повышенным (до 10 тысяч), при этом признаков воспалительных процессов обнаружено не было. Вероятно, это было связано с повышенной функциональной активностью САС, т. е. имел место физиологический лейкоцитоз реактивного характера. Изменений красной крови и количества тромбоцитов обнаружено не было.

На состояние перенапряжения функциональных систем в организме детей 1-й и 2-й групп указывал показатель перекисного окисления липидов – МДА. Его содержание позволяет судить об интенсивности оксидативного стресса. Было обнаружено, что уровень МДА был повышен у детей как 1-й, так и 2-й группы (1-я – 5,9 ± 0,3; 2-я – 5,2 ± 0,2; группа сравнения – 3,1 ± 0,1 мкМ/л, $P < 0,05$). Активация продукции МДА сопровождалась снижением функционального состояния системы антиоксидантной защиты, на что указывала тенденция к снижению активности каталазы (1-я группа – 310,4 ± 8,2; 2-я – 326,1 ± 8,4; группа сравнения – 346,8 ± 9,1 МЕ/мл, $P < 0,05$).

О снижении НР детей 1-й и 2-й групп указывало и снижение ЩФ. Как известно из клинических наблюдений, ее снижение характерно для многих гипофункциональных состояний, сопровождающих анемии, токсикопатии, гипотиреоз, аменореи и др. [19]. Показатели ЩФ у детей 1-й группы – 188,6 ± 4,1 Ед/л, у 2-й – 196,1 ± 4,3 Ед/л, в группе сравнения – 239,2 ± 5,4 Ед/л ($P < 0,05$).

Неадекватное содержание ЩФ и, соответственно, цинка отражалось на уровне секреции инсулина. Анализ данных исследований углеводного обмена позволил установить, что у подростков 1-й группы концентрация инсулина в крови натощак была выше, чем у детей 2-й группы и группы сравнения (1-я группа – 30,1 ± 2,2 мМЕ/л; 2-я группа – 22,4 ± 2,1 мМЕ/л; группа сравнения – 11,8 ± 1,6 мМЕ/л).

Содержание глюкозы в крови у детей 1-й группы было 9,3 ± 1,1 мМ/л, у детей 2-й группы – 8,2 ± 0,7 мМ/л, в группе сравнения – 5,2 ± 0,5 мМ/л ($P < 0,05$ между показателями 1-й группы и группы сравнения).

Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA) у детей 1-й и 2-й групп было более норматива – 6 % (7,5 и 7,0 соответственно). Это характерно для всех форм СД, в том числе и скрытых. Судя по незначительному превышению нормативов HbA, у детей была компенсированная форма СД 2-го типа.

Для установления наличия ИР, на вероятность которой указывал повышенный уровень инсулина на фоне повышенного содержания глюкозы (1-й и 2-й групп детей), произведены вычисления индекса Caro. С этой целью определяли значения отношения уровня глюкозы к уровню инсулина. Было показано, что для детей 1-й группы этот показатель был 0,26 ± 0,03, для 2-й – 0,3 ± 0,02, для группы сравнения – 0,42 ± 0,05 ($P < 0,05$).

Учитывая наиболее резко отличающиеся от нормативов значения индекса Caro, наличие гипергликемии и гиперинсулинемии у детей 1-й группы с избыточной массой тела, можно было заключить о наличии у них ИР и СД 2-го типа [179]. У детей 2-й группы признаки указанной патологии были менее выражены. Однако их совокупность и стабильная вегетососудистая дистония по гипертензивному типу позволяли диагностировать тенденцию к развитию ИР с характерными метаболическими отклонениями. Косвенно о повышенной активности САС у детей 1-й и 2-й групп можно было судить и по повышенному уровню кортизола, который потенцирует биоло-

гические эффекты катехоламинов. Не случайно, его уровень был наиболее высок у 1-й группы детей – 410,5 ± 9,2 нмоль/л. У детей 2-й группы – 328,2 ± 8,3 нмоль/л, в группе сравнения – 225,2 ± 5,2 нмоль/л ($P < 0,05$ во всех случаях).

Как известно, дисфункциональные сдвиги, приводящие к ИР, возникают в результате модификации рецепторов к инсулину, приводящей к нарушению его взаимодействия со специфическими клетками. Гиперинсулинемия усиливает синтез холестерина, тормозит липолиз, что ведет к развитию липотоксемии и в дальнейшем к ИР, что и наблюдалось у обследуемых детей, особенно 1-й группы. Косвенно на это указывало незначительное повышение уровня лептина, который участвует в поддержании уровня жира в организме, так называемого адипостата. Наиболее высокие значения этого гормона были в 1-й группе – 18,1 ± 2,2, во 2-й – 13,3 ± 1,7; в группе сравнения – 6,4 ± 0,9 нг/мл.

Для выяснения возможной этиологической роли биогеохимических факторов в возникновении обменно-эндокринных нарушений у обследуемых детей были проведены анализы по определению в утренней моче ХЭ, играющих важную роль в регуляции углеводно-липидного обмена (цинка, хрома, селена, марганца), и их ведущего антагониста в аспекте биологических эффектов – свинца [205]. Были установлены достоверно более низкие показатели перечисленных ХЭ в утренней моче детей (табл. 22).

Таблица 22

Концентрация ХЭ (мкг/л) в утренней моче обследуемых детей

Группа	Химические элементы				
	Цинк	Селен	Хром	Марганец	Свинец
1-я	145,6 ± 4,2*	10,7 ± 1,2*	2,4 ± 0,2*	2,7 ± 0,3*	14,2 ± 2,2*
2-я	227,8 ± 5,1*	13,6 ± 1,7	3,1± 0,3	2,8 ± 0,3	10,2 ± 1,1
Сравнения	311,3 ± 6,1	17,5 ± 2,1	3,0 ± 0,4	3,7 ± 0,4	7,8 ± 0,7

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (группа сравнения).

В то же время, как видно из табл. 22, в утренней моче детей 1-й группы содержание свинца было значительно большим, чем у детей других групп. Вероятно, это обусловлено особенностями техногенного загрязнения района проживания

(промышленная зона города). Учитывая наши данные о роли перечисленных ХЭ в регуляции липидного обмена [206], можно заключить, что обнаруженный их дефицит, на фоне избытка свинца, был триггером нарушений углеводно-жирового метаболизма. Это приводило к повышению уровня в крови холестерина, а в итоге к развитию избыточной массы тела вследствие пролиферации адипоцитов. В значительной степени это могло быть связано с низким уровнем хрома, особенно у детей 1-й группы. Как известно, именно этот ХЭ участвует в регуляции обмена жиров и углеводов, способствует превращению избыточных количеств углеводов в жиры. Он входит в структуру молекулы фактора толерантности к глюкозе, обеспечивая поддержание ее нормального уровня в крови, детерминируя адекватную секрецию инсулина.

Исходя из указанных предпосылок, дефицит хрома увеличивает риск развития СД 2-го типа [207]. Подтверждением этого предположения могут служить сведения о выделенном содержащим 4 иона хрома олигопептиде, названным хромомодулином, который оказался связывающейся с инсулином физиологически активной формой хрома [27].

Аналогичный эффект в отношении липидно-жирового обмена свойственен марганцу. Его недостаток, помимо нарушения репродуктивных функций, приводит к снижению толерантности к глюкозе, ИР, нарастанию избыточной массы тела.

Дефицит цинка, селена, которые являются биологическими антагонистами свинца, не позволяет протектировать физиологические системы организма от его токсического влияния. Указанные эссенциальные ХЭ входят в структуру молекул антиоксидантных ферментов; их оптимальный уровень, в определенной степени, позволяет сохранять резервы резистентности организма в условиях ксеноинтоксикации. Адекватная обеспеченность организма указанными ХЭ является биологически важным для больных с СД 2-го типа, так как биохимические изменения, возникающие при данном заболевании, характерны для оксидативного стресса. Дефицит таких ХЭ, как марганец, селен, цинк, хром, приводит к торможению процесса утилизации глюкозы, потенцированию ИР, что усугубляет состояние больных, у которых СД 2-го типа уже имеет место.

Резкие изменения в окружающей среде концентраций ксенобиотиков способствуют возникновению сначала транзиторного дисбаланса ХЭ-антагонистов, который постепенно пере-

ходит в стабильный микроэлементоз. Для него характерны специфические нейроэндокринные аномалии, в частности девиации липидно-жирового обмена. Прогрессирование этого процесса приводит к возникновению ИР и в дальнейшем к СД 2-го типа.

Наши данные показывают, что у подростков с ИР и избыточной массой тела 1-й группы определенную роль, помимо гиперсекреции лептина, играет микроэлементозный фактор. Повышенная масса тела у детей 2-й группы, проживающих в относительно экологически «чистом» районе, скорее всего была только алиментарного генеза, что сопровождалось незначительным возрастанием уровня лептина. Избыточная масса тела и гипергликемия у них имели менее выраженный характер без ассоциированных вегетативных осложнений.

Проект патогенетического каскада обнаруженных дисфункциональных аномалий в организмах подростков обследуемых групп экологической этиологии представлен на схеме (рис. 2).

Рис. 2. Патогенетическая схема сахарного диабета 2-го типа экологической этиологии у подростков

Таким образом, на основании проведенных исследований, данных литературы, МТОЗ можно рассматривать в качестве стартера механизмов дизрегуляторной патологии, снижения НР организма. Повышенному ИМТ соответствовали повышенные показателя лептина и сниженное содержание селена, хрома в моче. Дисбаланс указанных ХЭ, сопровождаемый окислительным стрессом, может быть предиктором ИР и в дальнейшем СД 2-го типа у населения в районах с высоким уровнем ксеногенного загрязнения. Полученные результаты обусловливают модификацию алгоритма обследования населения из групп экологического риска в аспекте выявления у них тенденций к возникновению ИР микроэлементозной этиологии. Это может способствовать повышению эффективности ее этиотропной терапии.

Не менее важным в комплексном лечении СД любого типа является коррекция и профилактика его многочисленных осложнений, наиболее распространенными из которых являются патоморфологические процессы в сосудистом русле.

6.2. Способ немедикаментозной терапии сосудистых осложнений сахарного диабета у подростков

Как известно, сосудистые нарушения представляют наиболее частое осложнение течения СД. Возникающая на фоне инсулярной недостаточности патология сосудистой стенки имеет в своей основе два морфофункциональных механизма.

Во-первых, у больных с СД много чаще развивается быстро прогрессирующий атеросклероз, сопровождаемый резким возрастанием уровня холестерина и триглицеридов в организме. Возрастание продуктов жирового обмена обусловливает снижение трофики периферических тканей. Полагают, что нарушения эндотелия сосудов связаны с расстройствами всех видов обмена, особенно большое значение придают гликосиляции протеинов, т. е. соединению углеводов с молекулами разных белков. При отложении их в стенке сосуда ее структура нарушается. Об интенсивности гликосиляции судят по показателю гликозилированного гемоглобина.

Во-вторых, уже на ранних стадиях СД происходит утолщение базальной мембраны капилляров, в которой развива-

ется накопление полисахаридов. Это приводит к нарушению транспортных процессов через капиллярную стенку, питания и оксигенации прилежащих тканей. Возникает склерозирование сосудистых стенок и нарушение кровотока, что приводит к некрозу тканей.

Учитывая представленные сведения о механизмах нарушений периферического кровообращения при СД, патогенетически обоснованным является применение методов лечения, повышающих оксигенацию, способствующих выведению продуктов метаболизма клеток из тканей.

Использование НИЛИ в лечении сосудистых нарушений получило широкое распространение. Оно активно применяется в лечении облитерирующего эндоартериита, тромбофлебитов, диабетических периферических ангиопатий, варикозного расширения вен [208]. Обнаружено, что в результате лазерного освечивания крови происходит коррекция клеточного и гуморального иммунитета, повышение НР организма, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции. В эритроцитах крови обнаружено повышение проницаемости и деформируемости мембраны, снижение их агрегационной способности, повышение уровня АТФ, усиление кислородтранспортный функции.

Улучшение микроциркуляции и утилизации кислорода в тканях при использовании НИЛИ тесно связано с его положительным влиянием на обмен веществ, которое заключается в возрастании окисления энергетических материалов – глюкозы, пирувата, лактата [56]. В плазме крови повышается бактерицидная и антиоксидантная активность, снижается содержание перекисного окисления липидов. Из этого можно заключить, что использование НИЛИ, направленное на сосудистое русло, патогенетически обосновано при наличии сосудистых нарушений, возникших вследствие углеводно-липидных нарушений при СД.

Чрескожное лазерное освечивание кожи применяют как альтернативное внутривенному; эффекты, вызываемые внутрисосудистым лазерным воздействием и надвенным, идентичны [56]. Однако внутрисосудистое освечивание является инвазивным методом, после венопункции могут возникать осложнения в виде флебитов. Это ограничивает применение данного

приема в случаях, когда требуется неоднократное применение НИЛИ в виде курса сеансов. Особенно актуально применение транскутанного воздействия у детей, отличающихся эмоциональной лабильностью.

Целью наших исследований была разработка метода лечения сосудистых осложнений при СД путем курсового использования транскутанного лазерного излучения, чтобы избежать травматичности процедуры. Способ осуществляли следующим образом. В качестве источника излучения использовали лазерную физиотерапевтическую установку АФЛ-01 на основе ГНЛ ЛГ-75, работающего в непрерывном режиме на длине волны 632,8 нм (диаметр светового пятна 4 мм, мощность излучения 20 мВт). Облучение производили без использования световода, что исключало необходимость стерилизации и дезинфекции аппаратуры.

НИЛИ применяли детям, больным СД, утром, через час после завтрака, в положении сидя, транскутанно, над проекцией локтевой вены с каждой стороны, экспозиция на каждую сторону 2 мин. Ежедневно проводили один сеанс, курс состоял из 10 процедур. Применение лазерного воздействия более длительной экспозиции (5 мин) сопровождалось неприятными субъективными ощущениями – тахикардией после сеанса, что указывало на вегетососудистую реакцию. В связи с этим указанную экспозицию в лечении данного контингента детей не использовали.

У всех детей, которые получали курс сеансов НИЛИ, до проведения лазеротерапии и на следующий день после сеанса проводили определение гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина в крови.

Пример реализации способа

Больная К-ва, 13 лет, длительность заболевания 3 года. Ангиопатия сосудов нижних конечностей. Глюкоза натощак 12,8 мМ/л, колебания гликемии в течение дня до 15 мМ/л. В крови обнаружено повышенное содержание МДА – 6,2 мкМ/л, что указывало на активацию процессов перекисного окисления липидов. С 6-го сеанса состояние больной улучшилось, прекратились боли в ногах, судорожные подергивания икроножных мышц. О снижении стрессорного состояния больной указывало снижение уровня МДА, которое не превы-

шало 4,8 мкМ/л, что типично для детей этого возраста. Гликемия после 6 сеансов – 7,7 мМ/л. Уровень гликозилированного гемоглобина не превышал 6 %, т. е. был в пределах нормы. Колебания гликемии в течение дня около 10 мМ/л.

Положительная динамика перечисленных показателей углеводного обмена позволила снизить дозу инсулина.

Заявленным способом было пролечено 20 детей с СД. Возраст детей 10–14 лет. Лабораторные показатели результатов лечения приведены в табл. 23.

Таблица 23

Биохимические показатели крови у детей с СД до и после курса применения НИЛИ

Показатели					
Общий холестерин, мМ/л	Глюкоза, мМ/л	Гликозилированный гемоглобин, %	Общий холестерин, мМ/л	Глюкоза, мМ/л	Гликозилированный гемоглобин, %
До лечения			После лечения		
6,7 ± 0,3	9,8 ± 1,1	7,9 ± 0,4	5,6 ± 0,2	5,6 ± 0,5*	5,7 ± 0,2*

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от тех, которые были до лечения ($P < 0,05$).

Как видно из данных табл. 23, использование данного метода позволило снизить уровень гликемии до нормальных значений. Положительную динамику имели показатели общего холестерина и гликозилированного гемоглобина. Это указывало на положительную динамику углеводного и жирового метаболизма. К окончанию курса удалось добиться улучшения положительных сдвигов у 70 % детей. Значительно уменьшилось количество жалоб на парестезии и боли в ногах, что позволило снизить дозу инсулина. Рецидивов сосудистых осложнений у детей, прошедших курс немедикаментозного лечения, в течение 6 месяцев не наблюдалось.

Накопленный опыт позволяет заключить, что предложенный нами способ лечения сосудистых нарушений [209] достаточно эффективен, практически не имеет противопоказаний и не вызывает побочных явлений. Он является безболезненным, что особенно важно при работе с детьми, и исключает осложнения от венопункции. Способ получил распространение в физиотерапевтических, а также в детских эндокрино-

логических отделениях в комплексной терапии сосудистых осложнений сахарного диабета различной этиологии. Технология проведения процедуры менее трудоемка и значительно сокращает срок организации сеанса лазеротерапии по сравнению с ее внутривенным применением, что позволяет увеличить пропускную способность кабинетов лазерной терапии.

ГЛАВА 7. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГОНАД У ЖЕНЩИН ИЗ ГРУПП ПРОИЗВОДСТВЕННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА И ИХ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Экологическая детерминированность акушерско-гинекологической заболеваемости у женщин, трудящихся в негативной производственной обстановке, хорошо изучена [210]. Различные формы аномалий менструальной функции можно расценивать как наиболее ранний и интегральный маркер девиаций репродуктивного здоровья женщины, отражающий степень ее адаптированности к окружающей среде. Доказано, что эволюционно сложившийся принцип организации нейрогуморальной регуляции функции гонад обеспечивает эффективность ее поддержания при «грубых», непродолжительных воздействиях, которые в некоторых случаях приводят даже к частичной деструкции фолликулярного аппарата яичников. Однако под длительным влиянием хронических сенсорных раздражителей низкой интенсивности (свет, звук, слабые электромагнитные поля, высокочастотная вибрация и др.) существующий принцип координации физиологических интеграций не дает возможности адекватно сбалансировать функциональную активность звеньев нейроэндокринной системы так, чтобы репродуктивная способность женщин была не нарушена [121].

Особенно большой вклад в этиологические аспекты патологии репродукции и онтогенеза вносят различные экотоксиканты. Их ассортимент прогрессивно возрастает, поэтому адаптация и компенсаторные механизмы к ним не успевают сформироваться. Наряду с геохимическими минералопатиями образуются производственно-экологические, последствием их сочетанного влияния на организм является искажение течения метаболических процессов, секреции биогенных веществ. Возникшие дисрегуляторные перестройки оказывают патогенное влияние на процессы репродукции и онтогенеза, что подробно обсуждалось в предыдущих главах монографии.

Причины возникновения нарушений репродукции экологического характера тесно взаимодействуют с экономическими факторами, в ряде случаев усиливая друг друга [211]. Такой биосоциально-экономический синергизм обусловливает устойчивые, крайне пессимистические тенденции демографических показателей. Накопившаяся биомедицинская информация направляет к исследованию корреляций между «ансамблями» тех или иных производственно-экологических факторов и некоторыми видами патологических процессов репродуктивной системы, которые, в случае их хронизации, могут быть причиной бесплодия или развития онкологических заболеваний.

Актуальность проблемы обосновывает необходимость разработки организационной системы мероприятий по предупреждению и лечению экологически обусловленных заболеваний репродуктивной системы женщин фертильного возраста, работниц наиболее распространенных агропромышленных предприятий «женского профиля».

7.1. Технологии обследования и немедикаментозного лечения женщин с патологией гонад

Учитывая возрастающую астенизацию населения вследствие влияния ксеногенных переменных, все большее значение в реабилитационных мероприятиях должны приобретать новые комплексные технологии, обладающие биостимулирующим и детоксицирующим действием, что, помимо лечебного эффекта, повышает резистентность организма. Не случайно появляются публикации о целесообразности одновременного использования нескольких физиотерапевтических источников. Так, по данным [212], при воспалительных процессах во внутренних органах сочетанное использование физических факторов оказывает восстановительный эффект на все звенья патогенеза заболевания. В одной процедуре эффективно использовать два физических компонента, один из них активирует реакцию или повышает чувствительность какого-либо органа или всего организма к действию другого. При этом их совместное влияние потенцирует проникновение лекарственных средств в биосубстраты, увеличивает их концентрации в очаге поражения и депонирование их там в течение длительного времени. При обосновании положения о целесообразности

использования одномоментно нескольких физических факторов показано, что ко многим из них к завершению курса физиотерапии организм адаптируется, вследствие чего их влияние снижается. При сочетанном использовании физиотерапевтических воздействий адаптация к ним становится менее активной. Длительность лечебного эффекта при окончании такого курса значительно возрастала.

Разработка новых технологий восстановительной терапии женщин с патологией репродуктивной системы, отличающихся астенизацией и невротизацией организма, все еще относительно мало исследуемая проблема. Большие перспективы в ее решении имеют методы комплексной немедикаментозной терапии, которые позволяют уменьшить дозовую фармакотерапевическую нагрузку организма [138].

Исходя из приведенных выше предпосылок, был разработан комплексный прием физиотерапии у женщин, страдающих нарушениями менструального цикла психоэндокринной (1-я группа) и воспалительной (2-я группа) этиологии. При психофизиологическом обследовании женщин (30 и 20 человек соответственно) было обнаружено, что у многих из них были признаки повышенной реактивной и личностной тревожности, что указывало на наличие повышенной возбудимости ЦНС, дискоординации во взаимодействии интеграций, участвующих в регуляции репродуктивных процессов. Женщины были примерно одного возраста (25–34 года), рожавшие, работающие в однотипных условиях на предприятиях легкой промышленности (швейные фабрики). В анамнезе у них не было генетических и хронических нейроэндокринных заболеваний. Обследуемые работницы не отличались повышенной массой тела.

Комплексный немедикаментозный прием лечения выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин». Этот аппарат характеризуется мультиформенным воздействием, реализуемым одномоментно (электростимуляция, НИЛИ, магнитное влияние, цветоритмостимуляция). Такой физиотерапевтический комплекс индуцирует взаимопотенцирующие стимулирующие влияния, направленные на местные и центральные звенья патогенеза заболевания. Вследствие такого комплексного влияния возникают полиморфные «перестройки» «организменного уровня»: воз-

растает общая резистентность, нормализуется активность антиоксидантной системы, восстанавливается секреция гормональных продуктов.

В схему немедикаментозной терапии входила комплементарная цветоритмостимуляция акупунктурной зоны эпифиза (точки Мп-31), расположенной, по данным [213], в поясничной области. Экспозиция воздействия была 10 мин ежедневно, цвет красный и зеленый, попеременно по 5 мин, т. е. осуществляли изменение цвета света, направляемого на точку посредством оптического манипулятора, каждые 5 мин.

Помимо этого, для коррекции психоэмоционального состояния женщинам осуществляли седативное фотовоздействие на зрительный анализатор посредством специальных очков в импульсном режиме (синий цвет, частота 30 Гц, экспозиция фотосеанса 6 мин ежедневно). Представления о механизмах терапевтического эффекта цветотерапии базировались на материалах наших опубликованных экспериментальных исследований о влиянии источников света разного спектрального состава на нейрорегуляторные комплексы млекопитающих [214] и данных [213] о применении цветосветотерапии в лечении людей с психоэндокринными заболеваниями.

Используемый набор физиотерапевтических факторов в их биологических эффектах отличался взаимопотенцирующим характером и был сосредоточен на восстановлении адекватных корреляций в системе эпифиз-гипоталамус-гипофиз-яичники, акселерации секреции мелатонина пинеальными клетками.

Эффективность физиотерапии женщин с нарушениями менструального цикла центрального генеза (1-я группа) потенцировали назначением мелаксена. Этот препарат является синтетическим аналогом гормона пинеальной железы мелатонина, его терапевтическое действие заключается в нормализации циркадных ритмов, подавлении стрессовых реакций благодаря наличию выраженных антиоксидантных свойств. Кроме того, он способствует снижению повышенной секреции гонадотропинов. Информация об этих особенностях механизма действия позволила включить данное адаптогенное средство в комплекс восстановительной терапии женщин 1-й группы. Больные принимали полтаблетки мелаксена на ночь в течение курса физиотерапии (2 недели). Этот метод лечения женщин с дисфункцией гонад психоэндокринной этиологии, которые

протекали на фоне психоэмоциональных девиаций в виде повышенной тревожности, был нами запатентован [215].

В физиотерапии женщин, нарушения менструальной функции которых возникли вследствие хронического воспалительного процесса в гонадах (2-я группа), было применено сочетанное влияние электростимуляции шейки матки и чрескожного облучения ИК-лазером (длина волны 890,0 нм) проекции кубитальной вены. Электростимуляцию шейки матки применяют для рефлексогенной индукции гипофизарной секреции (шеечный рефлекс). Она обладает анальгезирующим действием, повышает эластичность тазовых связок, уменьшает клинические проявления хронического эндометрита. Помимо этого, электроимпульсная терапия оказывает выраженное антистрессовое влияние на организм женщин. Экспозиция 1-го сеанса электроимпульсной терапии – 10 мин. Применение нами НИЛИ для освечивания крови (экспозиция 5 мин ежедневно, мощность одного импульса 2 Вт) обусловлено информацией о его противовоспалительном, иммуностимулирующем, десенсибилизирующем эффектах. При действии НИЛИ отмечается стимуляция фагоцитоза, активация клеточного и гуморального иммунитета.

Согласно клиническому опыту технология лечения хронических воспалительных процессов в половых органах включает в себя воздействия на все звенья патогенеза заболевания. На первом этапе уничтожает в организме повреждающий микробный патоген с помощью антибиотиков, во время второго этапа лечебные мероприятия направлены на восстановление морфофункциональных параметров тканей, их микроциркуляции и метаболизма. В медицинской практике в этих целях принято использовать преформированные факторы, назначаемые курсами.

Как указано выше, нами для женщин, прошедших первый, антибактериальный, этап лечения, были применены курсы электроимпульсной и лазерной терапии. Если курс физиотерапии у больной не вызывал восстановления менструальной функции и психофизиологических показателей, после месячного перерыва его назначали вновь, но в сочетании с применением утрожестана, вводимого интравагинально по известной схеме.

Женщины 1-й группы с нарушениями менструальной функции по типу дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК), отличающиеся повышенной тревожностью, невротическим состоянием, перед началом курса комплексной терапии были обследованы по специальной программе [138]. Уровень стрессирования организма оценивали по параметрам антиоксидантных энзимов слюны и концентрации МДА в ней. Определяли изменения показателя суточной адаптации (ПСА), кортизола. Слюну и кровь у больных для анализов брали утром и во второй половине дня для диагностики возможного наличия десинхроноза биоритмологических процессов. Важным критерием функционального состояния женщин была степень различия между значениями лабораторных показателей, регистрируемых утром и во второй половине дня. У здоровых людей, как известно, она может достигать 20 %. При выраженной дезадаптации вследствие десинхроноза гормональной секреции характерные для нормы биоритмологические девиации сглаживаются прямо пропорционально интенсивности стрессового воздействия. Дисфункции яичников чаще всего возникают на фоне преморбидного фона различной этиологии, поэтому целесообразно было оценить критерии адаптационных возможностей обследуемых, установить, как они коррелируют «со стажем» гинекологического заболевания.

Диагностику состояния функциональной активности эпифиза у женщин оценивали путем изучения показателей мелатонина в крови, взятой в утренние и вечерние часы, а также до и после курса лечения. Помимо этого, для косвенного скринингового определения функционального состояния пинеальной железы регистрировали биофизический показатель – электрическое сопротивление кожи (импеданс) в акупунктурной зоне Мп-31 поясничной области.

Поскольку для воздействия на ЦНС применяли цветоритмотерапию, реализуемую в виде фотостимуляции зрительного анализатора, перед началом и при завершении курса лечения, у женщин регистрировали спонтанную ЭЭГ для оценки тенденций течения основных корковых процессов (возбуждение, торможение). Кроме того, до и после курса лечения регистрировали показатели гормональной функции яичников общепринятым методом ИФА.

7.2. Результаты клинико-лабораторных обследований женщин с патологией гонад, получавших восстановительную терапию

Для определения характера первичной физиореакции на применяемое лечебное воздействие осуществляли исследования, позволяющие оценить изменения некоторых стрессогенных биохимических показателей организма после 5 сеансов восстановительной терапии (МДА, каталаза – фермент антиоксидантной системы). Результаты этих исследований позволяли прогнозировать перспективы эффективности терапии избранным методом. По данным [176], механизм ответной физиореакции состоит в переходе организма на новый метаболический уровень, причем этот процесс двухфазный. В первой фазе реактивные нейрогуморальные изменения имеют в основном защитно-приспособительный характер и связаны с активацией и перестройкой гипофизарно-надпочечниковой системы; во второй фазе – компенсаторно-восстановительный, возникающий за счет активной мобилизации анаболических процессов – регенерации, синтеза протеинов, жиров и нуклеиновых кислот. Очевидно, что ответная физиореакция формируется вследствие усиления регионарной гемодинамики, энергообмена в клетках, интенсификации микроциркуляции и трофики в тканях, иммуностимуляции [56].

Как известно, общая реакция на низкоинтенсивное физическое воздействие формируется нейрогенным и гуморальным путем. При этом возникает стимуляция синтеза глюкокортикоидов, простагландинов, энкефалинов и эндорфинов. Вектор и выраженность гуморальных изменений зависит от особенностей исходного фона. Биологические эффекты стабилизируются и при адекватных параметрах лечебного воздействия достигают своего максимума к 5–6-й процедуре [48; 216].

Предлагаемый нами комплексный способ восстановительной терапии базировался на данных предварительных диагностических исследований, установивших, что у женщин со «свежими» случаями аномалий менструального цикла по типу ДМК уже было существенное снижение адаптационных возможностей.

Женщины 1-й группы (с ДМК) были разделены на 2 подгруппы, отличающиеся между собой по длительности заболевания («свежие» случаи – до 1 года и хронические – продолжительность процесса более года и до 3 лет).

Было установлено, что у женщин 1-й подгруппы после 4–5 сеансов возникали позитивные изменения в рассматриваемых лабораторных показателях, отражающих интенсивность стрессовых реакций в организме. Так, определения МДА в слюне утром обнаружили, что его уровень стал ниже, чем до начала лечения. За этот же период лечения незначительно увеличивалась активность каталазы, пероксидазы в слюне. Имела место тенденция к снижению показателя напряжения по тесту Люшера, уменьшались значения показателей реактивной и личностной тревожности (табл. 24).

Таблица 24

Динамика показателей психоэмоционального состояния женщин (баллы)

Показатели	До лечения	После 5 сеансов
Реактивная тревожность	55,8 ± 5,8	38,9 ± 3,2*
Личностная тревожность	47,8 ± 3,9	36,5 ± 3,1*
Напряжение по Люшеру	12,5 ± 0,3	10,7 ± 0,2
Вегетативный тонус	0,9 ± 0,007	0,7 ± 0,005

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (до лечения).

О повышении НР обследуемых больных можно было заключить и по динамике параметров показателя суточной адаптации (ПСА), кортизола, регистрируемых в утренние часы (табл. 25). Как очевидно из материалов табл. 25, у женщин 2-й подгруппы позитивные тенденции в регистрируемых показателях были не столь выражены.

Разница между утренними и вечерними значениями показателей физиологических функций после завершения 5 сеансов у женщин, особенно 1-й подгруппы, приближалась к таковой, которая имела место в контроле у здоровых женщин. У женщин из 2-й подгруппы этих положительных тенденций

в регистрируемых данных за указанный срок не наблюдалось, что указывало на более низкий уровень у них адаптационных резервов.

Таблица 25

Показатели физиологической ответной реакции женщин 1-й группы

Подгруппа	Показатели					
	До лечения			Через 5 сеансов		
	ПСА, %	МДА, мкМ/л	Кортизол, нмоль/л	ПСА, %	МДА, мкМ/л	Кортизол, нмоль/л
1-я	26,6 ± 2,1	5,8 ± 0,3	360,5 ± 15,1	40,1 ± 2,7*	4,3 ± 0,2*	610,1 ± 17,2*
2-я	20,6 ± 1,7	6,1 ± 0,3	372,7 ± 15,3	27,9 ± 1,8	5,4 ± 0,3	486,5 ± 16,2

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от исходных (до лечения).

На тенденцию к нормализации хронобиологических процессов в гомеостазе женщин 1-й подгруппы после начальных сеансов комплексной восстановительной терапии указывала динамика показателя импеданса в акупунктурной точке эпифиза (Мп-31).

Было установлено, что у женщин с длительным течением ДМК центральной этиологии (2-я подгруппа) параметры импеданса акупунктурной точки эпифиза были наиболее высокими, что диагностировало его сниженное функциональное состояние. В течение дня не отмечалось характерных хронобиологических колебаний этого индикатора. В то же время у женщин 1-й подгруппы, после 5 сеансов, тенденция к его суточным хронобиологическим колебаниям являлась очевидной. В динамике лечения параметры импеданса постепенно снижались, разница между значениями утренних и вечерних показателей росла и достигала 15 % и более. Это указывало на нормализацию биоритмики секреторной активности органа. В то же время рассматриваемые маркеры у женщин 2-й подгруппы изменяли свои параметры в меньшей степени (табл. 26).

Таблица 26

Динамика показателя импеданса кожи женщин в точке Мп-31 в процессе лечения (Ом)

Подгруппа	Сроки наблюдения					
	До лечения		Через 5 сеансов		После лечения	
	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
1-я	780 ± 6,0	730 ± 5,5	690 ± 5,2	480 ± 4,5	560 ± 3,8*	420,7 ± 3,3*
2-я	810 ± 7,1	790 ± 7,1	760 ± 6,6	711 ± 6,3	725 ± 6,5	655 ± 5,9
Здоровые женщины	510 ± 3,7	325 ± 2,9				

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (до лечения).

Скрининговая биофизическая методика регистрации электрического сопротивления кожи позволяла составить лишь косвенное представление об изменениях функции эпифиза. Поэтому были выполнены специальные биохимические анализы по определению уровня мелатонина в крови до и после лечения.

После завершения курса комплексного лечения было установлено, что у женщин первой подгруппы в 80 % случаев содержание данного гормона стало отличаться выраженными биоритмологическими колебаниями, обусловленными фоторежимом, что характерно для здоровых женщин. У женщин с ДМК нормализовался менструальный цикл, о чем можно было заключить по характерной фазной динамике секреции гормонов яичников, а также по данным измерений базальной температуры. Ее возрастание во второй фазе цикла, на фоне повышения концентрации прогестерона свидетельствовало об адекватной выработке лютеинизирующего гормона, овуляторном характере менструального цикла.

У женщин второй подгруппы, с более длительным сроком ДМК, после первого курса имели положительную динамику изучаемые показатели лишь в 62,5 % случаев, что указывало на резко выраженную картину патологических сдвигов в регуляторных комплексах. Женщины отличались более высокими показателями реактивной тревожности, что указывало на стабилизацию у них негативного эмоционального тонуса.

Об этом свидетельствовал и монотонный характер уровня мелатонина, который не отличался характерными суточными колебаниями, свойственными здоровым женщинам (рис. 3).

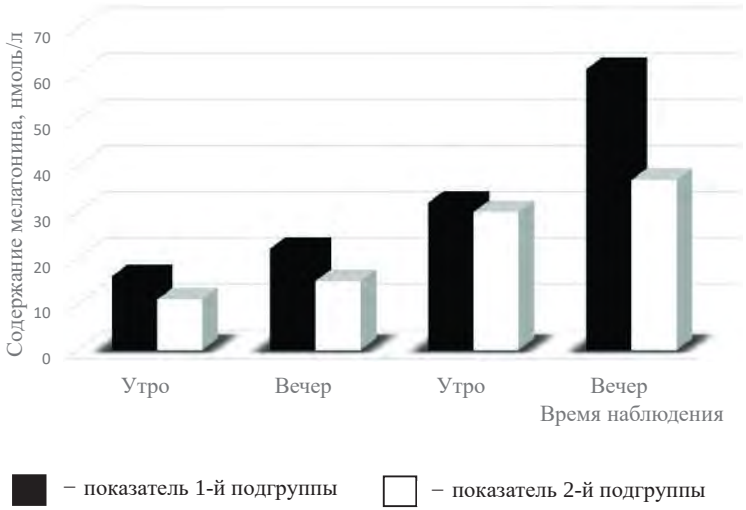

Рис. 3. Динамика изменений содержания мелатонина в крови женщин 1-й и 2-й подгрупп под влиянием восстановительной терапии (первый курс)

Комплексная немедикаментозная терапия, направленная на центральный отдел регуляции репродуктивной системы, индуцировала яркие изменения паттернов ЭЭГ мозга женщин со «свежими» случаями ДМК. Данное явление косвенно подтверждало наличие положительных тенденций в динамике психофизиологических критериев (уровень тревожности). Это наблюдение не случайно, существует много наблюдений о том, что срывы высшей нервной деятельности (ВНД) у женщин любой этиологии провоцируют возникновение различных форм нарушений менструального цикла, возникновение ановуляторных состояний. Гормональные нарушения, в свою очередь, влияют на биоэлектрическую актив-

ность ЦНС [217]. Установлено, что спонтанная ЭЭГ изменяется синхронно с колебаниями секреции половых гормонов. Максимальная мощность медленных дельта- и тета-ритмов наблюдается перед овуляцией, а минимальная – в позднюю лютеиновую фазу. Кроме того, обнаружено, что происходит уменьшение альфа-активности в фолликулярную фазу и увеличение мощности альфа-частот в лютеиновую фазу. Наиболее низкий уровень альфа-активности наблюдается во время овуляции, когда концентрация эстрогенов в крови является максимальной. Эстрогены влияют на повышение амплитуды биопотенциалов и снижают латентный период реакции вызванных потенциалов в ЭЭГ, особенно в затылочных отделах коры. Очевидно, что перестройки биоэлектрической активности головного мозга женщин, диагностируемые с помощью различных технологий спектрального анализа, позволяют объективно оценивать динамику корковых процессов на фоне проводимого лечения. Депрессия после первых физиопроцедур электрографических паттернов, характерных для возникновения дизрегуляторной активности стволовых структур (преобладание десинхронизации, свидетельствующее о резком возбуждении клеток ствола мозга), имеет важное прогностическое значение. Этот феномен демонстрирует адекватность выбранной схемы лечения. В то же время сохранение монотонной биоритмики ЭЭГ, даже на фоне лечения и после него, может быть обусловлено деструктивными, необратимыми нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси или применением неадекватной схемы терапии.

Анализ биоэлектрической активности мозга женщин с ДМК из первой подгруппы показал, что у больных со свежими формами заболевания спонтанная ЭЭГ отличалась депрессией альфа-ритма ЭЭГ в задних отведениях, что свидетельствовало о значительной активации областей коры мозга в структурах зрительного анализатора. Однако это явление было непродолжительным. После окончания курса лечения частотно-амплитудные характеристики ЭЭГ не отличались от таковых, регистрируемых у здоровых женщин.

У больных с более длительным сроком заболевания (2-я подгруппа) анализ спонтанной ЭЭГ диагностировал более низкий уровень функционального состояния ЦНС. Биоэлектриче-

ская активность была представлена колебаниями большой амплитудой, что характерно для нейродинамики структур мозга на фоне тормозных процессов, которые могли иметь охранительный характер. Эти данные указывали на дисфункциональные изменения корково-подкорковых структур, осуществляющих контроль вегетативных процессов.

После проведенного курса лечения нормализация параметров ЭЭГ имела место только у половины женщин. В их ЭЭГ наблюдалось усиление выраженности альфа-ритма, увеличение его амплитуды, сохранение его зонального распространения, снижение бета-активности. Была отмечена активация ЭЭГ-реакции на ритмическую фотостимуляцию, что демонстрировало позитивные изменения функции корковых нейронов.

Как было сказано ранее, в тех случаях, когда использование курса немедикаментозной терапии было недостаточно эффективным, после месячного перерыва его повторяли. В таком случае в состав лечебного комплекса добавляли интравагинальное введение утрожестана, по известной схеме. После такой модификации комплексного лечения у всех больных возникал положительный эффект, который можно было отметить как при клиническом обследовании, так и при анализе лабораторных данных (табл. 27).

Таблица 27

Изменения гормональных показателей у женщин 2-й подгруппы, получивших комплексную терапию

Показатели	До лечения (2-я половина цикла)	После лечения (2-я половина цикла)
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,3
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	4,8 ± 0,4	7,5 ± 0,5
Эстрадиол, пМ/л	410,7 ± 11,6	665,8 ± 15,6*
Прогестерон, нМ/л	7,7 ± 0,6	21,8 ± 2,4*

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от исходных.

Параллельно с немедикаментозной терапией женщин, страдающих ДМК центрального генеза, осуществлялось обследование больных с нарушениями менструального цикла воспа-

лительной этиологии. Было выяснено, что этиологией процесса было влияние негативных компонентов рабочей среды (химические факторы и микробные ассоциации).

Обследование женщин до начала лечения установило, что у всей группы имели место ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы цикла. При лабораторном обследовании было обнаружено наличие активации процесса перекисного окисления липидов, о чем можно было судить по значительному возрастанию концентрации МДА в слюне. В то же время уровень активности антиоксидантных ферментов был заметно снижен. Величины концентрации кортизола были значительно меньше контрольных значений (655,4 ± ± 16,2 нмоль/л в контроле и 367,2 ± 14,5 нмоль/л у женщин 2-й группы, $P < 0,5$).

Изучение динамики показателей импеданса в акупунктурной точке эпифиза в течение дня позволило обнаружить, что они были близки к контрольным значениям и имело место наличие достоверных отличий между значениями утренних и вечерних показателей, характерных для здоровых женщин. Эти данные позволяли заключить, что нарушения менструального цикла возникли именно вследствие локальных воспалительных изменений в гонадах и не были обусловлены дискоординацией корреляций в системе эпифиз-гипоталамо-гипофизарно-гонадный комплекс, т. е. они не были нейроэндокринной этиологии.

Параметры психофизиологического показателя (уровень тревожности) не отличались от таковых, свойственных женщинам с нормальным менструальным циклом.

Об адекватности и эффективности избранных приемов лечения, их параметров делали вывод по показателям, характеризующим первичную физиореакцию, как и у женщин первой группы (с ДМК), определяемых после первых 5 сеансов в утренние часы. Динамика избранных критериев представлена в табл. 28.

Разница между утренними и вечерними параметрами указанных лабораторных признаков после 5 сеансов приближалась к значениям, свойственным для здоровых женщин (контрольные показатели). Таким образом, можно было заключить, что интенсивность патологического процесса в гонадах,

Таблица 28

Показатели физиологической ответной реакции женщин с ДМК воспалительной этиологии (2-я группа) на немедикаментозную терапию

Группа	Показатели					
	До лечения			Через 5 сеансов терапии		
	ПСА, %	МДА, мкМ/л	Кортизол, нмоль/л	ПСА, %	МДА, мкМ/л	Кортизол, нмоль/л
2-я	22,5 ± 1,9	6,6 ± 0,4	390,5 ± 15,2	36,8 ± 2,5*	4,1 ± 0,3*	656,0 ± 17,8*

* – значения, достоверно отличающиеся от контрольных (до лечения).

индуцирующего явления оксидативного стресса, начинала уменьшаться.

Судя по параметрам гормональных исследований, до лечения у женщин имела место гипофункция яичников, возникшая вследствие воспалительных изменений их ткани, негативно влияющих на фолликулогенез. Динамика регистрируемых изменений секреции гормонов половой системы показана в табл. 29.

Таблица 29

Изменения показателей гормонов у женщин 2-й группы

Показатели	До лечения (2-я половина цикла)	После лечения (2-я половина цикла)
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	2,5 ± 0,2	3,4 ± 0,3
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	3,9 ± 0,3	7,9 ± 0,4*
Эстрадиол, пМ/л	458,6 ± 12,3	689,1 ± 14,5*
Прогестерон, нМ/л	8,8 ± 0,6	22,5 ± 3,1*

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (до лечения).

Как видно из табл. 29, применяемая схема лечения индуцировала достоверное улучшение параметров физиологических показателей, отражающих гормональную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса.

Достигнутые позитивные результаты лечения были стабильны, в течение года у женщин, наблюдаемых периодически, не было рецидивов нарушений менструальной функции. Было очевидным, что аномалия менструального цикла, возникшая вследствие воспалительного процесса в гонадах, лучше поддавалась разработанному способу немедикаментозной терапии, чем менструальные дисфункции центрального генеза.

7.3. Механизмы корригирующего воздействия восстановительной терапии

Подтверждением саногенного эффекта предложенной комбинации физиотерапевтических приемов лечения являлись особенности такого интегрального показателя, как общий анализ крови. Судя по изменениям в соотношении форменных элементов в лейкоцитарной формуле, в организме, в динамике физиовоздействия, развивалась реакция «активации» лейкопоэза. Она заключалась в незначительном повышении числа лимфоцитов (более 40 %), общее количество лейкоцитов достигало 10–12 тысяч, т. е. возникал физиологический лейкоцитоз. Имело место также незначительное повышение концентрации гемоглобина. Последнее обусловлено стимулирующим влиянием НИЛИ на эритропоэз [216]. Установлено, что воздействие ИК-лазерного излучения на гемоглобин способствует его переводу в более активное конформационное состояние для транспорта кислорода, а также повышает продукцию АТФ и энергообразование в клетках, при этом в эритроцитах происходит возрастание эффективности кислородтранспортной функции. Состояние крови у женщин после курса терапии можно было оценить как «спокойную активацию» [146]. Более отчетливо гематологические перестройки под влиянием проводимого лечения можно было наблюдать у женщин с нарушениями менструального цикла воспалительной этиологии.

На рис. 4 графически изображена предложенная нами [138] гипотетическая схема развития антитоксического эффекта воздействующего комплекса немедикаментозной терапии.

Рис. 4. Механизм лечебного влияния курса восстановительной терапии

Представленные на схеме изменения функциональных процессов сопровождаются нормализацией корковой нейродинамики, снижением возбудимости, тревожности вследствие восстановления оптимальной гормонопродукции гонад, что обусловило нормальное течение менструального цикла.

Отличительной чертой проводимого лечения является активация адаптационных реакций. Было показано, что отчетливое улучшение астеновегетативных проявлений, психофизиологических и гормональных показателей наступает не ранее 5 сеансов комплексной терапии, преимущественно у лиц с ранними сроками патологии. Отсюда очевидно, что эффективность терапии зависит от длительности заболевания и выраженности патологических перестроек, в связи с этим важно как можно раньше установить их этиологию.

Получены основания убедиться в важной роли обследований эколого-физиологического характера, позволяющих более точно определить этиологические парадигмы заболевания. Диагностические анализы, выполненные в хронобиологиче-

ском аспекте, дают возможность повысить информативность исследований, направленных на регистрацию ответных реакций организма на осуществляемую комплексную восстановительную терапию, предупредить возникновение патологической ответной реакции, которая может, в ряде случаев, иметь место вследствие ослабления НР организма.

Положительным моментом разработанного способа немедикаментозной терапии является меньшая длительность курса процедур, а также отсутствие побочных явлений, которые встречаются при использовании медикаментозных технологий, описанных в литературе.

Надо отметить, что после завершения курса по разработанной схеме в течение года у женщин не наблюдалось рецидивов нарушений функции яичников, вегетативных побочных реакций, в то время как при известных способах медикаментозного лечения подобные случаи возникали в 10–12 % [217].

ГЛАВА 8. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ НЕЙРОДЕРМИТА И ЕГО КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ (соавт. А. В. Письменский[1])

Согласно многочисленным медицинским наблюдениям ксенобиотики физической и химической природы представляют собой облигатные раздражители, поэтому при определенной интенсивности и длительности воздействия они индуцируют патологию различных физиологических систем организма у всего населения. Одним из проявлений пролонгированного контакта с ними являются профессиональные дерматозы. Ярким представителем этой группы кожных заболеваний является нейродермит (НД). Он получил распространение среди населения во всех странах мира, в популяции его идентифицируют с частотой до 5 % [218]. Взрослые люди болеют преимущественно его ограниченной формой, а для детей чаще всего характерна диффузная.

Отмечалось [219], что заболеваемость НД, главным образом, была представлена тяжелыми формами, плохо поддающимися фармакотерапии. Важную роль в его этиологии у взрослых отводят нейроэндокринным «перестройкам» в результате хронической ксеноинтоксикации организма, оксидативному стрессу. Патоморфологические изменения структур дермы, возникшие вследствие контакта с различными химическими элементами, особенно тяжелыми металлами, широко распространены и составляют 33,7 % всей профессиональной патологии кожи [31].

Высокая частота встречаемости случаев заболеваемости НД, как профессионального дерматоза, относительно невысокая эффективность его лечения детерминирует актуальность междисциплинарных научных работ, направленных на изучение его этиопатогенетических особенностей и разработку

[1] Письменский Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог высшей квалификации, сотрудник клиники Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета.

новых технологий комплексной терапии. Учитывая аллергизацию организма лиц, страдающих НД, поиски новых методов лечения должны быть сконцентрированы на применении немедикаментозных средств. Важно при этом учитывать, что у больных пожилого возраста, по сравнению с молодыми, физиотерапия менее эффективна, что связано с истощением функциональных резервов коры надпочечников, вызванных наличием хронических заболеваний. Это обстоятельство детерминировало дизайн наших исследований данной проблемы, целью которых стала разработка патофизиологической схемы ограниченной формы НД в условиях дерматокониоза и ксеногенной интоксикации организма, а также патогенетического способа его лечения и профилактики.

8.1. Механизмы нейродермита производственно-экологической этиологии

Нейродермит – часто встречающееся заболевание кожи (около 6 % от всех дерматозов) в большинстве случаев возникает вследствие хронических полиэтиологических стрессорных влияний на организм [220]. Видимо, поэтому созданная на базе клинических наблюдений самой хронологически ранней является неврогенная теория возникновения НД. Было предложено его рассматривать как манифестацию вазомоторного расстройства, формирующегося в результате нервно-сосудистой лабильности некоторых пациентов [221]. В дермальных структурах этих больных было определено наличие избытка адреналиноподобного вещества, что позволяло сделать вывод о гиперфункции адренергических механизмов у этой категории пациентов.

Наряду с приведенной выше, в литературе известна интоксикационная гипотеза, согласно которой формирование НД обусловлено аномалиями некоторых видов метаболизма. Они возникают в результате пролонгированного поступления в организм малых концентраций различных химических солей [222]. Так, например, было обнаружено, что частое употребление рыбных консервов, содержащих повышенное количество тяжелых металлов (олово, свинец, медь), в виде остатков пестицидов, со сточными водами попавшими в водоемы, приво-

дило к возникновению у населения токсикодермических реакций, имевшими вид ограниченной формы НД. При этом клиническими подтверждениями интоксикационной теории могут быть также часто диагностируемые при НД нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, расстройства углеводного обмена.

Диффузную форму НД чаще всего рассматривают как патологию аллергической природы [223]. Данная гипотеза базируется на наблюдении о том, что диффузный НД главным образом развивается из детской экземы, возникающей на фоне экссудативного диатеза, указывающего на аллергическое состояние организма. У таких больных этот процесс обостряется при контакте с любым аллергеном, таких как резкий запах цветов, красок, алкоголя, вяленой рыбы и различных синтетических соединений.

Информация о возможной роли наследственной предрасположенности как причины НД изложена в публикации [224]. Было установлено, что НД возникает у 81 % детей, если оба родителя страдают указанным заболеванием, и у 56 %, если болен только один родитель, а также обнаружено, что риск заболеть становится больше, если НД больна мать, а не отец. У детей с отягощенным семейным анамнезом НД имеет наиболее тяжелую форму течения.

Важная роль иммунологических дисфункций в патогенезе диффузного НД описана в работе [225]. Было показано, что при данной патологии кожи характерно снижение содержания Т-лимфоцитов, причем их количество коррелирует с продолжительностью и тяжестью дерматоза. Количество В-лимфоцитов также несколько возрастает в период обострения процесса. По мнению авторов, депрессия клеточного иммунитета служила не только причиной торпидного характера течения НД с частыми рецидивами, но и фоном для возникновения осложнений в виде стрептококковых инфекций.

В исследованиях [226; 227] установлено, что химические или пылевые вещества, влияющие на кожу с малой интенсивностью, обычно не индуцируют ее структурных изменений при разовых контактах, однако повторяющееся травмирование дермальных структур раздражающими агентами приводит к развитию их нарушений. Фактором, детерминирующим

индивидуальную чувствительность человека на действие местных ирритантов, является барьерная функция кожи, надежность которой определена составом и уровнем концентрации липидов эпидермиса, а также способностью его клеток секретировать цитокины.

Метеорологические факторы, интенсивная инсоляция могут провоцировать как обострение заболевания, так и его стойкую ремиссию. Не случайно одним из клинических признаков НД является его сезонное течение: с обострениями в период межсезонья и с улучшением состояния больного в летние месяцы [221].

В патогенезе НД определенную роль играют нарушения нейроэндокринных органов, ферментных ассоциаций в коже, дисфункции кининовой системы, гистаминосвязывающей активности крови, метаболизма в ней кортикостероидных гормонов [219]. Сроки развития аллергии, как патогенетической основы НД, различны и во многом зависят от состояния защитного барьера кожи и условий, при которых пролонгированно влияют производственные аллергены, облигатные и факультативные раздражители. Негативные эмоциональные факторы (психические травмы, хронический стресс, перенапряжение), действуя в качестве неспецифического афферентного раздражителя через ЦНС и эндокринные органы, вызывают изменения реактивности организма, что приводит к возникновению аллергических реакций.

Как уже можно было заметить, большое внимание в патогенезе НД уделяют иммуно-эндокринным нарушениям [228–230]. Поэтому часто об эффективности терапии судили по динамике иммуно-гормональных показателей. Так, например, в исследованиях [230] было обнаружено, что применяемое в комплексном лечении НД магнитолазерная терапия восстанавливает оптимальное соотношение ингредиентов в гуморальном звене иммунной системы, о чем можно было судить по коррекции содержания сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgE, что имеет особое значение для нормализации гомеостаза при ограниченной форме НД.

В работе [231] обоснована ведущая роль в этиологии и патогенезе НД срывов высшей нервной деятельности, в то время как возникновение дисфункции кожной чувствительности имеет уже вторичный характер. Выдвинута гипотеза о том,

что именно нервная и иммунная системы, взаимодействуя между собой, образуют функциональный «буфер», защищающий и адаптирующий организм к влиянию окружающей среды. Не менее важное значение для этиологии НД отводилась также состоянию ЦНС, функциональная активность которой при этом заболевании резко нарушена [232]. У большинства больных имеют место нарушения в углеводном и белковом обменах, особенно в клетках кожи, отмечено также снижение секреторной деятельности желудка.

В исследовании [233] приводятся сведения о возможном участии в возникновении НД микроэлементозов, обусловленных избыточным содержанием меди, марганца, алюминия, свинца в организме больных. Дисбаланс соотношений эссенциальных и токсичных ХЭ вызывает эндокринные расстройства, потенцирующие патологические сдвиги в метаболических процессах эпидермиса кожи.

Таким образом, есть основания утверждать, что этиология НД поликаузальна, а патогенез отличается сложным или многозвеньевым характером и зависит не только от особенностей воздействующих факторов, но и от степени нарушения компенсаторных процессов организма. Учитывая патофизиологические особенности заболевания, целью нашей работы была разработка технологии комплексной этиотропной терапии, что подразумевало одномоментное воздействие на различные звенья патогенетической цепи. Оно достигалось применением различных физиотерапевтических технологий.

Для реализации поставленной цели были проведены клинико-лабораторные исследования у 48 работников угольных шахт. Возраст обследуемых с НД варьировал от 29 до 40 лет, рабочий стаж был более 5 лет, длительность заболевания варьировала от 4 до 6 лет. Нами было обращено внимание на то, что развитие патологических изменений в коже сопровождалось явлениями дерматокониоза, особенно на кожных поверхностях в локтевых и подколенных сгибах, задней поверхности шеи. Шахтеры обращались за медицинской помощью, однако применяемое медикаментозное лечение НД (антигистаминные препараты, кортикостероидные мази) не оказывало стойкого позитивного клинического эффекта. Было выявлено, что течение НД у лиц, работающих в подземных условиях, отличалось более тяжелыми клинико-лабораторными

изменениями, что обусловлено выраженными нейроэндокринными реакциями стрессового характера у данной категории больных.

В 1-ю группу вошли 38 шахтеров, 2-я – была представлена 10 сотрудниками коммунальных служб шахт, которые не работали в подземных условиях. Группа сравнения состояла из 10 здоровых шахтеров того же возраста.

У больных обследуемых групп НД чаще всего локализовался там же, где дерматокониоз, т. е. на задней поверхности шеи, внутренней поверхности бедер, локтевых сгибах. В порах кожи, с помощью лупы, можно было верифицировать большое количество частиц неорганической пыли. Чаще всего у больных имело место не более двух очагов деструкции, которые имели преимущественно «сухой» характер. В ряде случаев на дерме локализовались эритемы воспалительного характера, местами была выражена пигментация кожи с явлениями инфильтрации. Во время нашего обследования все шахтеры жаловались на сильный зуд в местах кожных нарушений, особенно в вечернее время, который способствовал нарушению сна, повышению раздражительности. Под влиянием зуда и расчесов на пораженных участках кожи возникали папулы плотноватой консистенции, местами покрытые отрубевидными чешуйками. У некоторых больных, особенно у тех, кто имел наиболее длительный стаж заболевания, папулы имели сливной характер, формировали бляшки различных размеров, имеющих овальные очертания, окраску от бледно-розовой до красной. Бляшки отличались плоской поверхностью. Кожа у этих больных в местах локализации НД имела шагреневый вид. При свежих случаях НД в очагах десквамации можно было идентифицировать три заметно отличающиеся друг от друга концентрические зоны: периферическую, которая была интенсивно пигментированной, среднюю, для которой было характерным высокое содержание папулезных элементов, и внутреннюю – зону инфильтрации с лихенизацией. В местах воспалительных изменений кожа была уплотненной, сухой, шероховатой с глубокими бороздками, отражающими кожный рисунок.

Сформированные группы лиц, страдающих НД, были обследованы по специальной программе лабораторных морфофункциональных исследований.

В качестве индикатора функционального состояния пораженных участков кожи исследовали концентрацию суммарных нуклеиновых кислот (СНК) в клетках кожи (маркер белкового обмена) и гликогена (маркер углеводного обмена). Уровень концентрации перечисленных веществ определяли цитофотометрически. Биологический субстрат для исследований, захватывающий эпидермис и дерму, получали путем скарификации, осуществляемой с согласия больного. О выраженности функциональных изменений в коже при НД судили по показателям импеданса. Этот биофизический маркер используют в диагностике дистрофических процессов кожи и слизистых.

Поскольку в патогенезе НД значительная роль отводится нейроэндокринным нарушениям, которые развиваются на фоне стрессовых реакций, исследовали содержание кортизола в крови общепринятым методом ИФА. У всех обследуемых выполняли общий анализ крови, в котором, наряду с традиционными гематологическими показателями, анализировали лейкоцитарную формулу по методу, изложенному в работе [146]. Согласно ее информации характер соотношений определенных форменных элементов отражает тип адаптационных реакций. Помимо перечисленных приемов для изучения уровня адаптационных процессов в организме, т. е. состояния НР, изучали концентрацию SH-групп в клетках буккального эпителия. По некоторым данным, эти соединения являются материальным субстратом, отражающим уровень НР организма, по которому можно косвенно судить о надежности антиоксидантной системы. По данным [234], между их уровнем и показателями секреции кортизола существует прямая корреляционная зависимость.

О выраженности ксеногенной интоксикации и косвенно о снижении НР организма судили также по изучению показателей копропорфиринов (КП) в суточной моче и ПОЛ. Выраженность процесса ПОЛ оценивали по показателям концентрации МДА в плазме крови [235]. В ней также определяли активность каталазы как индикатора активности стресс-лимитирующей антиоксидантной системы.

Помимо биохимических исследований анализировали результаты микроядерных цитологических тестов на онкогенную активность. Этот тест позволяет диагностировать в эпителиальных клетках не только структурные дефекты хромо-

сом, но и геномные мутации, пролиферирующие под влиянием экотоксикантов. Образование микроядер (МЯ) возникает вследствие патологических процессов на стадии митоза клеток. По параметрам МЯ судят об интенсивности патоморфологических изменений, происходящих в структуре хромосом. Экотоксиканты, производственные факторы, проникающие в организм, вызывают возрастание числа клеток с МЯ, индуцируют абберации хромосом, а также генные мутации [236].

Помимо перечисленных морфофункциональных технологий оценки функционального статуса организма обследуемых шахтеров, применяли общепринятые психологические тесты для оценки их психоэмоционального состояния.

Полученные результаты всех лабораторных исследований в сумме оценивали по специальной интегральной шкале, отражающей уровень адаптационных возможностей организма [237; 238].

По динамике показателей психофизиологического тестирования было определено, что у больных 1-й группы имели место признаки повышенной реактивной и личностной тревожности, прогрессировал рост напряженности, снижался коэффициент вегетативного тонуса. Регистрируемые изменения особенно наглядно развивались к концу недели, трудовая нагрузка которой была постоянной и играла роль своеобразной нагрузочной пробы (табл. 30).

Таблица 30

Показатели психоэмоционального состояния у обследуемых 1-й группы (баллы)

Показатели	Время обследования	
	Начало недели	Конец недели
Реактивная тревожность	49,3 ± 4,2	69,4 ± 5,6*
Личностная тревожность	46,8 ± 3,8	58,9 ± 5,4*
Напряженность по Люшеру	7,7 ± 0,3	15,9 ± 2,1*
Вегетативный тонус	0,52 ± 0,05	0,45 ± 0,04

* – отмечены отличия, достоверные между показателями, регистрируемыми в начале и в конце недели ($P < 0,05$).

У больных 2-й группы и здоровых шахтеров (группа сравнения) регистрируемые психофизиологические показатели в течение недели изменялись незначительно и после воскрес-

ного отдыха приходили к исходному значению. Это указывало на относительно стабильную адаптацию организма обследуемых к рабочей обстановке.

Развитие различных форм неврозов связывают с возникновением дезадаптированности организма, условием формирования пограничных психофизиологических расстройств является несоответствие имеющихся у человека социальных и биологических возможностей для адаптации к действительности. Этот дисбаланс служит причиной нарушений динамического стереотипа, выражающихся в виде невротических расстройств, которые клинически проявляются в различной форме, в том числе в виде НД.

Для более углубленного изучения этого процесса были проведены соответствующие психометрические исследования, которые были направлены на изучение времени сенсомоторного реагирования (величины латентных периодов реакций). Они позволили определить, что к окончанию рабочей недели у больных с НД длительность латентных периодов слухо-зрительно-моторных реакций достоверно возрастала. Это вполне закономерно, так как этот тип психофизиологических реакций является наиболее сложным для координационных процессов ВНД, поэтому на его «качество» в значительно большей мере влияет общий уровень психоэмоционального напряжения обследуемого.

О значительной выраженности влияний напряжения трудового процесса в течение недели на функциональные системы гомеостаза можно было судить и по снижению уровню кортизола, который, как известно, является ведущим гормоном адаптации. Его показатели претерпевали значительные негативные изменения – $520{,}2 \pm 21{,}5$ нмоль/л в начале и $408{,}8 \pm 15{,}5$ нмоль/л в конце недели ($P < 0{,}05$).

На перенапряжение адаптационных процессов указывало также повышенное содержание МДА, которое отмечалось у больных к концу недели. Его уровень возрастал с $2{,}8 \pm 0{,}3$ мкМ/л в начале трудовой недели до $4{,}8 \pm 0{,}5$ мкМ/л в конце ($P < 0{,}05$). Активность в крови ферментов антиоксидантной системы в течение недели изменялась незначительно (каталаза, пероксидаза).

О наличии выраженного стрессорного состояния у больных к концу трудовой недели указывали показатели лейкоцитарной формулы. К концу недели у большинства шахтеров с НД имело место выраженное снижение содержания лимфоцитов (менее 18 %), умеренное повышение сегментоядерных, палочкоядерных нейтрофилов, при незначительном снижении общего содержания лейкоцитов (немного менее 4 тысяч, т. е. тенденция к лейкопении). Эти тенденции гематологических параметров указывали на развитие длительно сохраняющихся стрессорных реакций в организме под влиянием экзогенных раздражителей. Интересно отметить, что больные с НД, но не работающие в подземных условиях, не имели аналогичных, резко выраженных функционально-морфологических сдвигов.

Учитывая, что результаты, изложенные выше, свидетельствуют о возможном наличии экотоксических изменений в организме обследуемых рабочих, были проведены определения концентрации SH-групп белков в цитоплазме клеток буккального эпителия. Это было связано с тем, что одним из специфических свойств данных соединений является способность к детоксикационным реакциям с ионами тяжелых металлов. Таким образом, их количественное определение позволяло судить о токсичности среды для работников и степени нарушений у них белкового обмена [239].

Цитофотометрические исследования концентрации указанных соединений в клетках буккального эпителия продемонстрировали более низкий уровень данного вещества у больных 1-й группы по сравнению со 2-й и группой сравнения. Степень снижения показателей была в прямой зависимости от возраста и стажа работы. Полученные результаты изложены в табл. 31.

Таблица 31

Концентрация SH-групп белков в цитоплазме клеток буккального эпителия и уровень копропорфиринов в суточной моче у обследуемых групп

Группа	Концентрация SH-групп, ед. опт. пл.	Концентрация копропорфиринов, нМ/сут
1-я	0,32 ± 0,03*	202,6 ± 12,8*
2-я	0,47 ± 0,04	156,3 ± 8,2
Сравнения	0,56 ± 0,05	127,8 ± 6,3

* – значения, достоверно отличающиеся от контрольных ($P < 0,05$).

Повышенный уровень в моче КП у больных 1-й группы указывает на наличие у них нарушения конъюгационной функции печени, очевидно, вследствие длительного поступления в организм негативных химических веществ, содержащихся в воздушной среде шахт, – сернистого газа, метана, аэрозолей свинца, сероводорода, паров нефтепродуктов и др.

О наличии ксеноинтоксикации у шахтеров указывали и данные микроядерного теста. Было показано, что количество буккальных клеток, содержащих МЯ у обследуемых больных 1-й группы, было значительно выше, чем таковое у группы сравнения (0,7 и 0,1 % соответственно, $P < 0{,}05$). У 2-й группы этот показатель от контроля достоверно не отличался (0,3 %). Видимо, патофункциональные реакции в организме находили свое отражение в нарушении процесса клеточного деления эпителиальных элементов полости рта.

Макроморфологические изменения в коже при НД достаточно хорошо изучены, однако информация о них в практическом здравоохранении отличается преимущественно описательным, качественным характером. Для осуществляемой комплексной терапии более актуально ориентироваться на критерии количественного гистохимического характера, позволяющие определить как степень тяжести процесса, так и в дальнейшем эффективность проведенного лечения.

На основании гистохимических исследований скарификатов у больных с НД было установлено, что наиболее резко выраженные изменения углеводного обмена (накопление гликогена) имели место в шиповатом слое эпидермиса и сосочковом слое дермы (табл. 32).

У больных 1-й группы этот процесс был более очевиден по сравнению с его проявлениями у больных 2-й группы, которые постоянно находились только в наземных условиях.

Изменения показателей белкового обмена (СНК) имели аналогичную тенденцию, однако изменения значений не были столь выражены, количественные изменения гистохимических параметров достоверно отличались от контрольных только в сосочковом слое дермы.

Таблица 32

Концентрация гликогена в структурах различных участков кожи у обследуемых больных (ед. опт. пл.)

Исследуемая структура дермы	Концентрация гликогена			
	Очаг поражения	Здоровая ткань	Очаг поражения	Здоровая ткань
	1-я группа		2-я группа	
Роговой слой эпидермиса	0,34 ± 0,03*	0,24 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,25 ± 0,02
Зернистый слой эпидермиса	0,39 ± 0,04*	0,23 ±0,02	0,37 ± 0,04	0,28 ± 0,03
Шиповатый слой эпидермиса	0,49 ± 0,05*	0,36 ± 0,03	0,55 ± 0,05*	0,40 ± 0,04
Сосочковый слой дермы	0,63 ± 0,05*	0,41 ± 0,04	0,67 ± 0,06*	0,42 ± 0,04

* – отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (здоровая ткань).

В этом слое отмечено наибольшее количество СНК, пролиферация клеток, отмечены возрастания размеров ядер. Об интенсивных пролиферативных перестройках клеточных структур указывали многочисленные вакуоли.

Наблюдаемая гистохимическая картина позволила заключить, что при развитии патологического процесса в коже в его острой стадии нарушаются указанные виды обмена веществ, снижается уровень утилизации углеводов, происходит угнетение процесса гликолиза, оксигенации тканей. Вследствие травматизации эпидермиса при расчесах во время зуда развиваются воспалительные явления, способствующие повышению пролиферативного потенциала, индуцирующего инфильтрацию и отек ткани. Об этом свидетельствует образование скоплений СНК, особенно в сосочковом слое дермы.

На основании сопоставления данных цитофотометрических исследований можно было заключить, что в роговом слое перечисленные структурно-функциональные изменения были менее выражены. Однако, судя по особенностям окраски ткани, в нем имело место снижение содержания кератина, что свидетельствует о снижении барьерных свойств кожи на фоне хронически текущего патологического процесса [231].

Таким образом, применение цитофотометрического способа анализа гистохимических показателей позволило более объективно судить о топике и выраженности патологических изменений в коже. Было объективно показано, что у больных 1-й группы с НД картина морфологических сдвигов была более выраженной, чем во 2-й группе. В эпидермальных тканях развивался межклеточный отек (спонгиоз), проявляющийся множественными вакуолями в цитоплазме. Таким образом, материалы исследований позволяют заключить, что нарушения тканевого обмена приводят к аномалиям процесса естественного ороговения, что в результате обусловливает снижение НР организма вследствие депривации барьерной функции кожи. Анализируемые нами патоморфологические изменения доказывали, что НД является системным заболеванием, затрагивающим различные уровни регуляторных интеграций организма. Его возникновение обусловлено дискоординацией сопряженной работы отдельных звеньев нейроэндокринной системы. Это подтверждали результаты наших как функциональных, так и морфологических исследований.

Обобщая сведения о роли нейроэндокринных расстройств в патогенезе НД, можно резюмировать, что заболевание развивается следующим образом. В первую очередь у человека возникают выраженные невротические расстройства: повышенная возбудимость, постоянные отрицательные эмоции на фоне зуда кожи, бессонница, которую потенцирует зуд, сенсибилизация профессиональными аллергенами, склонность к гипертензии. Все эти стрессоры обусловливают перенапряжение функций периферических эндокринных желез и в дальнейшем дистрофические изменения различной локализации.

В наших исследованиях было установлено, что у больных как 1-й, так и 2-й группы функция надпочечника была резко сниженной. На этом исходном преморбидном фоне, согласно правилу Лейтеса, адаптационная система реагирует на патологическую афферентацию из участков поражения кожи снижением секреции соответствующих гормонов. Это обусловливает резкое депривацию НР, что провоцирует возникновение воспалительных реакций. Не случайно, что обострение НД бывает во время длительных отрицательных эмоций, резких метеорологических реакций, при смене типов погоды. Дан-

ные обстоятельства, в свою очередь, обусловливают истощение адаптационных механизмов, развитие астеновегетативной симптоматики.

Проведенные комплексные обследования продемонстрировали, что у рабочих 1-й группы признаки ксеногенной интоксикации были выражены в большей степени и по интегральной оценочной шкале. Уровень адаптированности был не выше 2,5 баллов, в то время как в группе сравнения – 6 баллов (здоровые обследуемые) и 4,2 балла у больных 2-й группы.

Расчетным путем по данным антропометрических исследований удалось определить также, что для 70 % шахтеров 1-й группы и 10 % больных 2-й группы было характерным превышение биологического возраста над календарным на 5–7 лет, следовательно, темпы старения у них были более высокими, чем у группы сравнения. Это указывало на быстро прогрессирующий интенсивный «износ» организма.

Собранная информация о патогенезе НД у шахтеров, развитие которого отличается от такового у работников других производственных отраслей из-за наличия постоянно местнотравмирующего фактора (дерматокониоз), дает основание подойти к разработке методов его комбинированной немедикаментозной терапии и профилактики.

8.2. Комплексная озоно-лазерная терапия больных нейродермитом

Учитывая, что НД является системным заболеванием, характеризующимся разнообразно выраженной дисфункцией нейроэндокринной системы, для разработки алгоритма его терапии в работе были использованы методы, обладающие, кроме местного эффекта, общестимулирующим действием.

В лечении больных с НД использовали комплексную озонолазерную терапию. Для общеукрепляющего воздействия применяли НИЛИ. Этот фактор индуцирует активацию секреции гормональной палитры организма, что способствует коррекции вегетативных нарушений. В качестве источника излучения служила портативная установка «Узор» с лазером на арсениде галлия. Лазерное воздействие осуществляли с помощью наконечника световода, который вводили в носовой ход

на глубину около 2 см. Излучение отличалось следующими параметрами: длина волны – 0,89 мкм, мощность одного импульса – 2,8 Вт, частота следования импульсов – 3,0 кГц, экспозиция сеанса – 4 мин. При этих параметрах НИЛИ цефалгии не отмечалось.

Для местной обработки пораженных участков кожи использовали озонотерапию. В качестве несущей основы было использовано озонированиое оливковое масло «Озонид», представляющее собой раствор озоноидов ненасыщенных карбоновых кислот в оливковом масле. Как известно, этот один из наиболее эффективных методов озонотерапии отличается простотой реализации. Механизм его терапевтического действия заключается в образовании под влиянием озона в масле пероксидаз, активирующих метаболизм в пораженных тканях путем усиления отдачи кислорода. Регенерирующие свойства озонированного оливкового масла во много раз более выражены, чем у озонированных водных растворов, за счет образования озонидов сложных эфиров ненасыщенных жирных кислот, которые более пролонгированно оказывают действие на биологические структуры. По данным научной литературы, озон является универсальным средством, нормализующим ПОЛ, активация которого снижает адаптацию организма к внешним воздействиям. Иммуномодулирующее влияние озона обусловлено повышением выработки цитокинов. Последние, поступая в кровь, стимулируют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. В результате активируется синтез и повышается концентрация Т-киллеров и Т-хелперов. Озонированное масло проникает в ткани, передавая кислород, тем самым улучшает в них микроциркуляцию, стимулируя метаболические процессы, способствуя ускорению грануляции и эпителизации пораженных участков дермы [240]. Согласно опубликованным в этой работе рекомендациям концентрацию озона в оливковом масле создавали 5 мг/л как наиболее эффективную при ограниченной форме НД. Для озонирования применяли установку АСТ-НСК-01-С.

Общая схема манипуляции во время сеанса терапии имела следующий вид. Вначале пациенту осуществляли воздействие НИЛИ в ИК-области спектра в носовой ход. После этого на пораженный участок кожи наносили озонированное оливковое

масло так, чтобы помимо пораженного участка была смазана и соседняя с ним зона непораженной кожи шириной не менее 1 см. Для улучшения проникновения озона в дерму осуществляли точечное облучение по периметру пораженного участка излучением ГНЛ с длиной волны 632,8 нм. Экспозиция облучения каждой точки составляла около 30 с, плотность мощности 200 мВт/см^2. Дистанция между точками примерно 2 см. Использование ГНЛ для указанной цели оправдано в связи с тем, что его видимое световое пятно имеет четко очерченные границы и дает возможность визуально контролировать зону облучения и его площадь. Этого нельзя осуществить с помощью лазерного излучения в невидимой ИК-области спектра.

Сеансы комплексной озоно-лазерной терапии выполняли ежедневно, курс лечения состоял из 10–12 процедур. Длительность каждой процедуры зависела от площади и длины периметра пораженной кожной поверхности, поэтому для каждого больного была индивидуальной.

Катамнестические клинико-лабораторные сведения проанализировали через год после завершения комплексной терапии. Контролем для заключения об эффективности проведенного лечения служил анализ архивных данных диспансера, в котором санация больных с кожной патологией осуществлялась путем использования фармпрепаратов кортикостероидной природы. Для оценки эффективности проведенного лечения устанавливали число рецидивов в течение года.

Как уже было упомянуто выше, количественными гистохимическими исследованиями установлено, что при НД наибольшие изменения углеводного обмена (накопление в клетках гликогена) имели место в зернистом и шиповатом слое эпидермиса и сосочковом слое дермы. Динамика индикаторов белкового обмена (концентрации СНК) имела аналогичную тенденцию, и их сдвиги локализовались преимущественно в тех же структурах. Выраженность изменений этих показателей (высокий уровень СНК и гликогена) коррелировала с пролонгированностью заболевания. Можно было заключить, что развитие НД сопровождалось угнетением данных видов обмена. На это указывала незначительная утилизация гликогена и СНК, следовательно, имело место сниженное снабжение тканей кислородом. Вследствие дерматокониоза развива-

лась местная воспалительная реакция с дистрофическими изменениями клеточных структур.

Для контроля динамики функционального состояния обрабатываемых участков кожи физическим воздействием был использован неинвазивный способ – измерение кожного сопротивления (импеданс). Этот маркер распространен в диагностике дистрофических процессов в коже и слизистых [14].

Развитие характерных морфофункциональных изменений в коже при НД сопровождалось выраженной общей ксеноинтоксикацией, стрессовыми изменениями, о чем свидетельствовали результаты биохимических исследований, приведенных выше. Поэтому для определения эффективности назначаемого комплексного лечения перечисленные лабораторные обследования выполняли до и после курса комплексной терапии.

После изучения исходных морфофункциональных показателей был разработан и проведен курс озоно-лазерной терапии [241–243]. Кроме того, больному выдавали флакон озонированного масла, которое он сам наносил на пораженные участки кожи несколько раз в день (4–5). Длительность аппликации составляла 15–20 мин (время, в течение которого масло, нанесенное на кожу, высыхало), его использование осуществлялось таким образом, что 100 г озонированного масла хватало на весь курс лечения (2 недели).

По окончании комплексной терапии было показано, что под ее влиянием значительно снизились величины импеданса в зоне поражения (табл. 33). Наблюдаемую динамику биофизического показателя можно объяснить изменениями гемодинамики в пораженной ткани. Связано это с тем, что озон и излучение ГНЛ индуцируют стимуляцию метаболических процессов, способствуя тем самым восстановлению кислотно-щелочного равновесия в очаге воспаления, улучшению микроциркуляции и оксигенации крови и тканей.

Улучшение биофизических данных сопровождалось позитивными изменениями количественных гистохимических показателей. Было установлено, что уменьшение импеданса в очагах НД возникало на фоне снижения концентрации СНК и гликогена в клетках деструктивного очага (см. табл. 33).

Таблица 33

Динамика биофизических и цитофотометрических показателей у больных до и после курса комплексной терапии

Группа больных	Сравнения	1-я группа		2-я группа	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гликоген, ед. опт. пл.	0,34 ± 0,02	0,75 ± 0,1	0,36 ± 0,04*	0,67 ± 0,03	0,41 ± 0,04*
СНК, ед. опт. пл.	0,29 ± 0,01	0,66 ± 0,04	0,40 ± 0,02*	0,59 ± 0,03	0,33 ± 0,01*
Импеданс, Ом	410,2 ± 11,0	960,3 ± 18,0	644,0 ± 11,0*	836,6 ± 17,0	477,0 ± 9,0*

* – показатели, достоверно отличающиеся от исходных значений (до лечения), $P < 0,05$.

Эта динамика морфофункциональных показателей указывала на активацию обменных процессов в коже под воздействием комплексной терапии, особенно в зернистом слое эпидермиса, в котором патогистологические явления до лечения были особенно резко выражены. Индуцированные регенерационные процессы вызывали исчезновение инфильтрации и отеков в клетках и межклеточных пространствах.

Анализ результатов биохимических исследований позволил установить, что используемый метод лечения способствовал возникновению антистрессового эффекта. Об этом свидетельствовала динамика показателей МДА, каталазы и кортизола (табл. 34).

На повышение НР больных указывали также гематологические показатели. Имела место нормализация уровня лимфоцитов, содержание сегментоядерных нейтрофилов было в пределах обычного разброса нормы. Общее количество лейкоцитов варьировало в пределах 6–7 тысяч. В крови у всех больных, получивших курс озоно-лазерной терапии, наблюдалась тенденция к повышению концентрации гемоглобина.

На снижение воспалительных явлений указывало и изменение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которая у всех обследуемых вернулась к нормальным значениям (в пределах 10 мм/ч).

Таблица 34

Динамика биохимических показателей у больных до и после курса комплексной терапии

Группа больных	Сравнения	1-я группа		2-я группа	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА, мкМ/л	2,7 ± 0,05	5,9 ± 0,3	3,6 ± 0,1*	5,0 ± 0,1	2,9 ± 0,08*
Каталаза, мкЕД/эритр.	17,2 ± 1,3	8,3 ± 0,4	15,7 ± 1,8*	7,2 ± 0,3	19,7 ± 1,9*
Кортизол, нмоль/л	497,5 ± 8,5	223,6 ± 7,1	388,6 ± 8,2*	276,0 ± 7,3	448,8 ± 9,1*

* – показатели, достоверно отличающиеся от исходных значений (до лечения), $P < 0,05$.

Судя по клиническим наблюдениям, процесс восстановления кожных покровов развивался относительно медленно. На 4–5-й день комплексного лечения у большинства больных возникла равномерная редукция всего симптомокомплекса, характерного для НД. В дальнейшем, к 10–12-му дню резко снижались клинические признаки воспаления, исчезал зуд, нормализовался сон, что снижало невротизацию больных.

Используемая комплексная терапия после окончания курса была эффективной у 32 из 38 больных (84,21 %) 1-й группы и у 9 из 10 больных (90 %) 2-й группы. В обеих группах улучшение состояния кожи и всего организма возникло, в первую очередь, у лиц с непродолжительным течением заболевания (2–3 года).

Достигнутый положительный клинический эффект имел достаточно стабильный характер. За период катамнестических наблюдений только у 3 из 32 излеченных (9,37 %) шахтеров 1-й группы имелись рецидивы через 6–7 месяцев после завершенного курса.

Для оценки эффективности разработанного метода комплексной терапии [244] в сравнительном аспекте были проанализированы архивные данные историй болезни 180 шахтеров с НД, лечение которых осуществлялось с помощью традиционной фармакотерапии (кортикостероидные мази). Их воз-

раст, стаж и длительность заболевания в сравнении с больными 1-й и 2-й групп были аналогичны. Анализ показал, что количество выздоровевших после курса фармакотерапии составляло 108 человек (60 %), длительность курса до достижения клинического эффекта составляла 24–29 дней, рецидивы в течение года имели место у 35 человек (32,4 %).

Проведенный сравнительный анализ свидетельствует о существенно большей эффективности разработанной технологии озоно-лазерной терапии в сопоставлении с результатами традиционной фармакотерапии. Ее использование дает возможность сократить сроки лечения и снизить количество рецидивов после курса терапии. Побочных негативных явлений ни у кого из пролеченных нами больных не отмечалось.

Результаты клинико-лабораторных исследований позволили подойти к разработке новой организационной формы медицинского обслуживания лиц, страдающих НД, – программы диспансеризации и сезонной профилактики невротических состояний, поражений кожных покровов с учетом климатотехногенной обстановки окружающей среды.

8.3. Программа этиотропной сезонной профилактики и диспансеризации больных нейродермитом из групп производственно-экологического риска

Проведенные исследования подтвердили ведущую роль факторов производственной среды в возникновении НД. Очевидно, что с возрастанием дозы и длительности воздействия экотоксиканта, постепенного снижения резистентности в организме происходят поэтапные процессы ксеноинтоксикации. Сначала экотоксиканты депонируются в барьерных тканях, в данном конкретном случае это дерматокониоз, силикоз, затем происходит накопление этих веществ в волосах, печени и других тканях. На это обращено внимание еще в работе [222], где было показано, что наличие дерматокониозов является преморбидным фоном многих системных заболеваний. Они составляют около 34 % всей профпатологии. При накоплении ксенобиотиков до определенного уровня в организме начинаются самые разнообразные патофизиологические реакции: меняется активность ферментных систем, регулирующих

метаболизм, нейрофизиологические реакции, снижается иммунологическая реактивность и резистентность.

На следующем этапе возникают проявления той или иной соматической болезни. Кожа и слизистые, как барьерные ткани, у трудящихся угольной промышленности являются наиболее «слабым местом» из-за постоянно действующих местнораздражающих факторов. В связи с этим в них развивается основная клиническая картина данной патологии. Она может привести к тяжелым вегетоневротическим сдвигам, сопровождающимися нейроциркуляторными и другими патофункциональными состояниями, инвалидизирующими работника, ограничивая его трудоспособность.

Общим направлением программы предупреждения возникновения НД у работающих людей, в первую очередь, на предприятиях тяжелой и угольной промышленности является своевременное предупреждение феномена «нейротизма». Это должно осуществляться путем проведения индивидуальных схем реабилитационных мероприятий с учетом роли факторов среды в возникновении специфического преморбидного фона. Большое значение в разработанной схеме диспансеризации должно придаваться программе скрининговых лабораторных исследований, позволяющих оценить степень интоксикации организмов работающих факторами производства. Рассматриваемые нами индикаторы «нейротизма» (рост тревожности, напряжения МДА, снижения кортизола), судя по приведенным выше литературным данным, следует относить к клинической манифестации мобильности адаптационных резервов. Они отражают пороговую активность системы механизмов адаптации в пределах функциональной стабильности и компенсирующее взаимодействие различных социально-биологических факторов, формирующих адаптационные реакции в стрессовых, пограничных со срывом условиях [10].

Следующим этапом диспансеризации является обобщение клинико-лабораторных данных и выделение групп лиц высокого риска, в анамнезе которых есть данные о перенесении в прошлом нейроинфекционных заболеваний, хронических эндокринных дисфункций, аллергических реакций, которые являются предрасполагающим фоном к развитию профессиональных дерматозов вследствие снижения функций барьер-

ных защитных механизмов. Разрушение барьера повышает проницаемость кожи для инородных веществ из окружающей среды. В связи с этим актуальным является проведение периодических осмотров кожных поверхностей на наличие дерматокониозов, особенно в местах тесного контакта с одеждой, складках кожи, в местах сгибов конечностей. Наличие хронически травмирующего фактора обусловливает патологическую афферентацию, формирование очага повышенной возбудимости в корковом отделе ЦНС.

Из традиционных мест манифестации НД (сгибы конечностей) при визуальном определении в них под лупой признаков дерматокониозов целесообразно брать скарификаты для ранней диагностики характерных морфофункциональных изменений в структурах эпидермиса. Наличие инфильтративных процессов, акантоза в глубоких слоях эпидермиса указывает на снижение уровня обменных процессов, который начнет сопровождаться раздражением рецепторов и появлением более или менее выраженного зуда.

Поскольку для течения НД свойственны определенные сезонные особенности (обострения), осмотры контингентов необходимо проводить в одно и то же время года (ранняя весна). Следует оценить состояние здоровья в целом, учитывая возможность наличия явлений ксеногенной интоксикации и нейроэндокринных нарушений.

Обследуемым, которые отличаются относительно высоким уровнем функционального состояния по лабораторным данным, при наличии дерматокониоза достаточно применения только озонированного масла в весенний период года, которое нужно наносить на критические зоны поверхности кожи. По этой схеме была проведена профилактика у 20 шахтеров без каких-либо сопутствующих заболеваний, рабочий стаж которых был не свыше 5 лет. После проведенного курса, состоящего только из местного применения озонированного масла в течение 10 дней, рецидив НД к концу весны имел место только у 2 из 20 обследуемых пациентов (10 %).

В то же время назначение этого курса профилактики лицам с НД, протекающим на фоне хронических аллергических заболеваний (риниты, крапивница), было менее успешным. Количество обострений НД у лиц, прошедших профилактику (10 человек), достигало 30 %.

В связи с этим был назначен повторный курс, состоящий из озоно-лазерной терапии, осуществляемой по уже описанной схеме, с добавлением витаминно-минерального комплекса «Триовит» в течение 2 недель. Этот комплекс отличается антиоксидантным действием. Такое сочетание принесло 100 %-ный лечебный эффект, обострений в течение года не было отмечено. У шахтеров значительно улучшилось также психологическое состояние. Это обусловлено влиянием эндоназального лазерного освечивания, которое отличается стимулирующим воздействием на мозговую микроциркуляцию, активирующую секрецию энкефалинов и эндорфинов, способствующих улучшению эмоционального тонуса [116].

На основании исследований можно заключить, что наличие ксеногенной интоксикации у шахтеров снижает эффективность традиционной медикаментозной терапии НД. Поэтому целесообразно применение сочетанной озоно-лазерной терапии, направленной как на центральные отделы регуляции вегетативных функций, так и непосредственно на очаги кожного поражения. Биостимулирующее действие указанных физических факторов значительно сокращает сроки терапии, позволяет избежать побочных реакций, возникающих в ряде случаев при использовании стероидных препаратов. Как показал опыт проведенных исследований, составить представление об адекватности и эффективности избранных параметров лечебной процедуры можно после 4–5 сеансов. Именно с этого момента первая фаза нейрогуморального ответа на любой внешний стимул, в диапазоне пороговых значений, имеет отчетливое клинико-физиологическое проявление [245].

Очевидно, что одним из путей повышения качества и эффективности лечебной помощи шахтерам является модификация плановых медицинских осмотров. Актуально расширение комплекса используемых диагностических тестов, которые позволяют формировать группы производственно-экологического риска по развитию нейроэндокринных нарушений, одним из представителей которых и является ограниченная форма НД. Существующая ныне модель медицинской помощи главным образом адаптирована к клиническому уровню медицинской помощи (т. е. уже на возникшую болезнь). Между тем становится очевидной необходимость активизации

медико-организационных мероприятий уже на ступени выявлений донозологических состояний трудящихся.

Несомненно, что в программу диспансеризации работников угольной промышленности, большая часть которых относится к группе риска по возникновению НД, должны входить реабилитационные курсы. Они в первую очередь должны распространяться на лиц, переболевших данным заболеванием. Их можно осуществлять в амбулаторных условиях. Реабилитация включает в себя способы общеоздоровительных мероприятий, а также использование косметологических средств для избавления от дерматокониоза. Для этого можно использовать противовоспалительные кремы, отличающиеся эмульгирующими свойствами. Их назначение способствует устранению патологической афферентации от очагов сенсибилизированной кожной поверхности, тем самым снижается вероятность нейроэндокринных реакций, обусловливающих возникновение патоморфологических проявлений, в частности ограниченной формы НД. Длительность развития этого процесса варьирует от 2 до 4 лет и прямо пропорциональна степени запыленности территории, соблюдению гигиенических мероприятий работающими.

В программу восстановительных мероприятий должны также входить любые антистрессовые и адаптогенные препараты, повышающие НР людей из групп производственно-экологического риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия издержек «шоковых» реформ 90-х годов XX века, техногенное загрязнение среды, активные миграционные процессы привели к тому, что состояние здоровья большей части населения ухудшилось, что отразилось на его репродуктивном потенциале. Это было неоднократно зарегистрировано в демографических исследованиях последних десятилетий, результаты которых в определенной степени известны общественности. На сегодняшней день, несмотря на социально-экономические усилия в аспекте стимуляции воспроизводства населения, указанные тенденции оставляют желать лучшего.

В многочисленных публикациях последних десятилетий обращает на себя внимание информация о том, что особенно ухудшилось «качество» здоровья молодого поколения. Об этом свидетельствуют и данные, приводимые в настоящей монографии. В частности, было обращено внимание на высокий уровень его обменных заболеваний, приводящих к задержке психофизиологического развития, снижению НР. Во многом это связывают с негативным влиянием ксенобиотиков, особенно токсичных ХЭ, на организм человека еще в его эмбриональный период развития. Было обращено внимание на негативную роль МТОЗов в возникновении метаболических «перестроек» в организмах человека и животных, оказывающих отдаленные негативные воздействия на онтогенез.

Можно заключить, что, несмотря на значительное число работ, посвященных анализу связи различных нозологических форм с конкретными геохимическими особенностями окружающей среды и их комбинированном воздействии на человека, вопрос этот остается не вполне изученным. Несомненно, что это связано, с одной стороны, с генетической неоднородностью популяции и разной чувствительностью индивидов к ингредиентам среды, а с другой – длительным латентным периодом между действием токсичных ХЭ и развитием специфических морфофункциональных патогенных изменений.

Тем не менее к настоящему времени выделен определенный круг патологических состояний, которые можно отнести к экологически обусловленным заболеваниям. Главным образом, они представлены нейроэндокринными патологическими

процессами. Это обусловлено тем, что на негативные воздействия среды, к которым, несмотря на высокую толерантность, часть населения не смогла адаптироваться, в первую очередь реагируют регуляторные системы гомеостаза организма, обеспечивающие адаптационно-компенсаторные процессы. Исчерпывание их резервов приводит к полиорганной недостаточности, которая проявляется самыми различными патологическими процессами. К ним относятся ФЗПР, нарушения функций репродуктивной системы, приводящие к бесплодию, ЩЖ и иммунной системы, индуцирующие снижение НР и развитие вторичных иммунодефицитов. Нами было показано, что перечисленные аномалии регуляторных комплексов приводят к возрастанию количества детей, относящихся к категории часто болеющих.

Выделение в особую группу экологически зависимых, «маркерных» заболеваний обусловило новую проблему – разработку способов и критериев эколого-патофизиологической диагностики и медико-экологической профилактики, направленной на предупреждение негативного влияния издержек техногенного прогресса на эволюцию человеческого общества.

Это направление согласуется с положениями, изложенными в работе [246], о том, что для выживания популяции в биогеоценозе необходимо соблюдение «экологического императива», т. е. соответствия между направленностью социальной деятельности и экологическими законами. Несоответствие между уровнем качества народонаселения и возможностями общественной структуры ведет к негативным явлениям развития социума – формированию агрессивного асоциального поведения, регрессии духовности.

В этих условиях особую актуальность приобретают исследования, связанные с разработкой технологий, позволяющих улучшить репродуктивный потенциал населения, повысить резистентность и когнитивные способности молодого поколения. Как показали многие клинические работы и наши исследования, большие перспективы в этом научном тренде имеют комплексные схемы лечения и профилактики, базирующиеся на фармакофизиотерапевтических технологиях. Значительное место в этом принадлежит использованию различных методов воздействия на организм НИЛИ. Как известно, воздействие

этого фактора вызывает ответную реакцию организма, приводящую к восстановлению нарушенного гомеостаза, повышению адаптивных возможностей организма и его выздоровлению. Нами была показана эффективность применения НИЛИ в комплексной терапии самых различных экологически обусловленных патологий, возникновение которых связано с нарушением регулирующих функций центральных нейроэндокринных интеграций как у детей, так и взрослых. Была обнаружена возможность совместного применения НИЛИ и озонированного масла в лечении заболеваний кожи, вызванных производственно-экологическими факторами, сопровождающимися нейроэндокринными нарушениями.

По сравнению с другими отраслями клинической медицины, терапия экологически обусловленных заболеваний с помощью НИЛИ находится еще на начальном уровне. В определенной степени этот процесс еще не получил должного развития из-за того, что не сформировались концепции, объясняющие патофизиологические механизмы указанных нозологий экологической этиологии. Очевидно, что изучение механизмов терапевтического влияния НИЛИ относительно экологически обусловленных патологических процессов является актуальной задачей биомедицинских исследований, которые в большинстве случаев имеют междисциплинарный характер.

Приведенные в монографии материалы свидетельствуют о перспективах применения НИЛИ в комплексе восстановительной терапии для коррекции психоэндокринных и иммунных нарушений, триггером которых явились МТОЗы различного происхождения.

Активное преобразование биосферы вследствие техногенных перестроек сопровождается существенным изменением биогеохимических парадигм, к которым не успевают вырабатываться механизмы адаптации. Это будет сопровождаться дальнейшим ростом метаболических девиаций населения, а следовательно, его эндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, ФЗПР, дисфункции гонад и др.), сокращающих его витальные возможности. Несомненно, что успешное применение указанных комплексных технологий более эффективно, когда не исчерпаны адаптационно-компенсаторные резервы организма вследствие длительно

протекающих метаболических аномалий. В связи с этим актуальна разработка приемов ранней диагностики специфических проявлений МТОЗа особенно в детском организме. Этому вопросу мы уделили большое внимание в нашей работе.

Проведенные исследования подчеркнули актуальность дальнейшего внедрения НИЛИ в различные отрасли клинической медицины, в практику реабилитационных центров для осуществления широкопрофильных оздоровительных мероприятий. В определенной степени этому может способствовать разработка новых физиотерапевтических установок, использующих лазеры с излучением в различных областях спектра, получение новой информации об их биологических эффектах. Их использованию должны предшествовать глубокие донозологические исследования, позволяющие определить исходное функциональное состояние организма, адаптационные резервы обследуемого.

Материалы монографии представляют интерес для педиатров, дерматологов, гинекологов, физиотерапевтов, специалистов, занимающихся вопросами лазерной и экологической медицины, проблемами реабилитации и коррекции функционального состояния человека в постстрессовый период, а также на фоне некоторых эндокринных заболеваний, в том числе у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лисичкин В. А., Шелепин Л. А., Боев Б. В.* Закат цивилизации или движение к ноосфере (экология с разных сторон). – М.: ИЦ-Гарант, 1997. – 352 с.

2. *Давыдовский И. В.* Философские основы патологии // Архив патологии. – 1969. – Т. 31, № 6. – С. 3–9.

3. *Рахманин Ю. А., Синицына О. О., Новиков С. М. и др.* Руководство по комплексной профилактике экологически обусловленных заболеваний на основе оценки риска. – М., 2017. – 68 с.

4. *Вельтищев Ю. Е.* Этиология и патогенез экопатологии у детей // Экология и здоровье детей / под ред. М. Я. Студеникина. – М.: Медицина, 1998. – С. 18–65.

5. *Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П.* Проблемы адаптации и учение о здоровье: учеб. пособие. – М.: РУДН, 2006. – 281 с.

6. *Иванов В. П., Васильева О. В., Иванова Н. В.* Общая и медицинская экология: учебник. – Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 508 с.

7. *Скальный А. В.* Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 5–13. – URL: https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13.

8. *Айламазян Э. К., Беляева Т. В.* Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52, № 2. – С. 4–10.

9. *Серов В. Н., Сивочалова О. В., Кожин А. А.* Методологические аспекты исследований влияния экологических факторов на репродуктивную систему женщин // Акушерство и гинекология. – 1990. – Т. 66, № 3. – С. 6–9.

10. *Александровский Ю. А.* Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. – М.: Зевс; Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 576 с.

11. *Москвин С. В., Рыжова Т. В.* Лазерная терапия в эндокринологии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 5. – М.: ИП Москвин С. В.; Тверь: Триада, 2020. – 1024 с.

12. *Москвин С. В., Шаяхметова Т. А.* Лазерная терапия в педиатрии, особенности и схемы применения метода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12, № 6. – С. 136–147. – DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16270.

13. *Серов В. Н., Кожин А. А., Жуков В. В., Хусаинова И. С.* Лазерная терапия в эндокринологической гинекологии. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского государственного университета, 1988. – 120 с.

14. *Серов В. Н., Москвин С. В., Кожин А. А., Жуков В. В.* Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. – М.; Тверь: Триада, 2018. – 248 с.

15. *Жуков В. В., Кожин А. А., Мрыхин В. В.* Лазерная терапия нарушений психического здоровья. – Ростов н/Д: Издательство Южного федерального университета, 2016. – 146 с.

16. *Никитин А. И.* Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями). – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. – 216 с.

17. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. III: Пробиотики и функциональное питание. – М.: ГРАНТЪ, 2001. – 288 с.

18. *Скальный А. В.* Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004. – 216 с.

19. *Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. В.* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. – СПб.: Наука, 2008. – 544 с.

20. *Агаджанян Н. А., Скальный А. В.* Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: КМК, 2001. – 83 с.

21. *Anke M.* Trace elements intake and balance of adults in Central Europe. – Evian Press, 1999. – 190 p.

22. *Попова В. А., Кожин А. А., Пузикова О. З., Друккер Н. А., Дурницына О. А.* Микроэлементный дисбаланс как фактор, потенцирующий задержку полового созревания у мальчиков-подростков с конституционально-экзогенным ожирением // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 223–227. – DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-223-227.

23. *Кожин А. А., Жуков В. В., Попова В. А.* Нейроэндокринные нарушения онтогенеза человека экологической этиологии и их восстановительная терапия (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – № 1. – С. 83–91. – DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-1.

24. *Кожин А. А., Попова В. А., Даурбекова М. А., Вербицкая О. Г., Новиковский Н. М.* Микроэлементозы как предикторы задержки полового развития у мальчиков-подростков // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 3–2. – С. 49–55.

25. *Попова В. А., Афонин А. А., Кожин А. А., Мегидь Ю. И.* Этиологические аспекты проблемы часто болеющих детей с ожирением

из группы экологического риска // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 1–8. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=27016 (дата обращения: 04.02.2022).

26. *Davis C. M., Vincent J. B.* Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity // Biochemistry. – 1997. – Vol. 36, № 15. – P. 4382–4385. – DOI: 10.1021/bi963154t.

27. *Vincent J. B.* Elucidating a biological role for chromium at a molecular level // Accounts of Chemical Research. – 2000. – Vol. 33, № 7. – P. 503–510. – DOI: 10.1021/ar990073r.

28. *Classen H.-G., Gröber U., Löw D., Schmidt J., Stracke H.* Zinc deficiency. Symptoms, causes, diagnosis and therapy // Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 87–95.

29. *Willoughby J. L., Bowen C. N.* Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice // Current Opinion in Pediatrics. – 2014. – Vol. 26, № 5. – P. 579–584. – DOI: 10.1097/MOP.0000000000000132.

30. *Prasad A. S.* Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects // Микроэлементы в медицине. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 3–12.

31. *Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.* Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

32. *Голубкина Н. А., Скальный А. В., Соколов Я. А., Щелкунов Л. Ф.* Селен в медицине и экологии. – М.: КМК, 2002. – 134 с.

33. *Попова В. А., Кожин А. А., Мегидь Ю. И.* Микроэлементозы и проблемы здоровья детей // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 6. – С. 140–144.

34. *Mistry H. D., Broughton Pipkin F., Redman C. W., Poston L.* Selenium in reproductive health // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. –Vol. 206, № 1. – P. 21–30. – DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.034.

35. *Ревич Б. А.* Свинец и здоровье детей // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков. – М.: Информатика, 1998. – С. 229–260.

36. *Бут Г. Т.* Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 4 (235). – С. 13–20.

37. *Брин В. Б., Митциев А. К., Митциев К. Г.* Влияние препарата «Мелаксен» на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при отравлении ртутью и кадмием // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 30–33. – URL: https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-30-33.

38. *Ших Е. В., Ильенко Л. И.* Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 80 с.

39. *Попова В. А., Прядко Л. И., Кожин А. А.* Тиреоидная патология у населения, проживающего в районах Ростовской области с высокой техногенной нагрузкой // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 10. – С. 4–7.

40. *Данилова Е. А., Кист А. А., Осинская Н. С., Хуснидинова С. Х.* Применение нейтронно-активационного анализа для оценки элементного статуса организма человека // Медицинская физика. – 2008. – № 3 (39). – С. 73–77.

41. *Кожин А. А., Землянухина Т. А., Разномазов В. М., Новиковский Н. М., Полуянова Г. И.* Концентрации биоэлементов в биосубстратах как индикаторы экологической обстановки и общего функционального состояния организма // Экология промышленного производства. – 2011. – № 1. – С. 45–48.

42. *Саноцкий И. В., Уланова И. П.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – М.: Медицина, 1975. – 328 с.

43. *Nava-Ruiz C., Mendez-Armenta M., Rios C.* Lead neurotoxicity: effects on brain nitric oxide synthase // Journal of Molecular Histology. – 2012. – № 43. – P. 553–563. – URL: https://doi.org/10.1007/s10735-012-9414-2.

44. *Тутельян В. А., Спиричев В. Б., Суханов Б. П., Кудашева В. А.* Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. – 424 с.

45. *Rasmussen L. B., Schomburg L., Kohrle J., Pedersen I. B., Hollenbach B. et al.* Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // European Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol. 164, № 4. – P. 585–590. – DOI: https://doi.org/10.1530/EJE-10-1026.

46. *Rayman P.M.* The importance of selenium to human health // Lancet. – 2000. – Vol. 356, № 9225. – P. 233–241. – DOI:10.1016/S0140-6736(00)02490-9.

47. *Шилов И. А.* Экология. – М.: Высшая школа, 1997. – 512 с.

48. *Буйлин В. А., Москвин С. В.* Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний. – М.: Техника, 2005. – 174 с.

49. *Серебряков В. А.* Лазерные технологии в медицине. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2009. – 266 с.

50. Прикладная лазерная медицина / под ред. Х.-П. Берлиена, Г. Й. Мюллера; Центр лазерной и медицинской технологии (Берлин). – М.: Интерэксперт, 1997. – 356 с.

51. *Кавецкий Р. В., Чудаков В. Г., Сидорик Е. П., Гамалея Н. Ф., Когут Т. С.* Лазеры в биологии и медицине. – Киев: Здоров'я, 1969. – 258 с.

52. *Минаев В. П.* Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе. – Долгопрудный: Интеллект, 2020. – 360 с.

53. *Тютрин И. И., Удут В. В., Прокопьев В. Е., Наумов С. А., Татарников В. А., Карпов А. Б., Бородулина Е. В.* Лазерная фототерапия (теория и практика). – Томск: Граффити, 1994. – 272 с.

54. *Евтушенко Г. С., Аристов А. А.* Лазерные системы в медицине. – Томск: ТПУ, 2003. – 122 с.

55. *Шахно Е. А.* Физические основы применения лазеров в медицине. – СПб.: НИУ ИТМО, 2012. – 129 с.

56. *Москвин С. В.* Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. – М.; Тверь: Триада, 2016. – 896 с.

57. *Захаров В. П., Шахматов Е. В.* Лазерная техника. – Самара: Издательство Самарского государственного аэрокосмического университета, 2006. – 312 с.

58. *Асратян А. А., Казарян М. А., Лябин Н. А., Пономарев И. В.* Лазерные системы на основе паров металлов для применений в медицине. – М.: Российская академия наук, 2017. – 41 с.

59. *Москвин С. В., Пономаренко Г. Н.* Лазерная терапия аппаратами серии «Матрикс» и «Лазмик». – М.; Тверь: Триада, 2015. – 208 с.

60. *Little Ch. E.* Metal Vapour Lasers: Physics, Engineering and Applications. – Chichester; New York; Brisbane; Toronto; Singapure: John Wiley & Sons., 1999. – 619 p.

61. *Солдатов А. Н., Латуш Е. Л., Чеботарев Г. Д., Юдин Н. А., Васильева А. В., Полунин Ю. П., Пруцаков О. О.* Импульсно-периодические лазеры на парах стронция и кальция / под ред. А. Н. Солдатова, Е. Л. Латуша. – Томск: ТМЛ-Пресс, 2012. – 526 с.

62. *Иванов И. Г., Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Ионные лазеры на парах металлов. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 255 с.

63. *Ivanov I. G., Latush E. L., Sem M. F.* Metal Vapour Ion Lasers: Kinetic Processes and Gas Discharges. – Chichester; New York; Brisbane; Toronto; Singapore: John Wiley & Sons Publishers, 1996. – 285 p.

64. Энциклопедия низкотемпературной плазмы. – Сер. Б. Т. XI-4: Газовые и плазменные лазеры. – М.: Физматлит, 2005. – Раздел по ионным лазерам на парах металлов. – С. 422–470.

65. *Soldatov A. N., Sabotinov N. V., Latush E. L., Chebotarev G. D., Vuchkov N. K., Yudin N. A.* Strontium and calcium vapour lasers. Vol. 1 / eds. prof. A. N. Soldatov, academ. N. V. Sabotinov. – Sofia: Prof. Marin Drinov Academic Publishing House, 2013. – 293 p.

66. *Жуков В. В., Ильюшко В. Г., Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Импульсная генерация в парах бериллия // Квантовая электроника. – 1975. – Т. 2, № 7. – С. 1409–1414.

67. *Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Генерация на ионных переходах щелочноземельных металлов // Квантовая электроника. – 1973. – Т. 3, № 15. – С. 66–71.

68. *Жуков В. В., Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Генерация когерентного излучения на ионных переходах алюминия, бария и стронция // Известия Северо-Кавказского научного центра высшей школы. – Сер. Естественные науки. – 1977. – № 1. – С. 38–42.

69. *Сэм М. Ф., Кейдан В. Ф., Михалевский В. С.* Непрерывная генерация когерентного излучения на ионных переходах веществ, вводимых в разрядный объем путем катафореза // Электронная техника. – Сер. 1: Электроника СВЧ. – 1971. – № 1. – С. 69–76.

70. *Жуков В. В., Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Генерация в смесях Sr–Kr и Ca–Kr за счет перезарядки // Журнал прикладной спектроскопии. – 1980. – Т. 23, № 4. – С. 738–740.

71. *Михалевский В. С., Сэм М. Ф., Толмачев Г. Н.* Генерация на ионных переходах меди в ПВЧР // Журнал прикладной спектроскопии. – 1980. – Т. 32, № 4. – С. 591–593.

72. *Зинченко С. П., Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Исследование инверсной заселенности на ионных переходах меди и галлия в импульсном разряде с полым катодом // Инверсная заселенность и генерация на переходах в атомах и молекулах: сб. тезисов. – Томск, 1986. – Ч. 1. – С. 146.

73. *Solanki R., Latush E. L., Fairbank W. M., Collins G. J.* New infrared laser transitions in copper and silver hollow cathode discharge // Applied Physics Letters – 1979. – Vol. 34, № 9. – P. 568–570.

74. *Сэм М. Ф., Михалевский В. С.* Импульсная генерация на переходах цинка и кадмия // Журнал прикладной спектроскопии. – 1967. – Т. 6, № 5. – С. 668–669.

75. *Карабут Э. К., Кейдан В. Ф., Кравченко В. Ф., Михалевский В. С., Папакин В. Ф., Сэм М. Ф.* Исследования непрерывной генерации на переходах в спектрах ионов цинка, кадмия и ртути // Электронная техника. – Сер. 1: Электроника СВЧ. – 1969. – № 9. – С. 103–108.

76. *Латуш Е. Л., Михалевский В. С., Сэм М. Ф., Толмачев Г. Н., Хасилев В. Я.* Генерация на ионных переходах металлов при поперечном ВЧ-возбуждении // Письма в ЖЭТФ. – 1976. – Т. 24, № 1. – С. 81–83.

77. *Карабут Э. К., Михалевский В. С., Папакин В. Ф., Сэм М. Ф.* Непрерывная генерация когерентного излучения при разряде в парах цинка и кадмия, полученных катодным распылением // Журнал технической физики. – 1969. – Т. 39, № 10. – С. 1923–1924.

78. *Кравченко В. Ф., Михалевский В. С., Чубарь С. П., Шелепо А. П.* Ионный лазер на парах стронция с СВЧ-возбуждением // Квантовая электроника. – 1984. – Т. 11, № 6. – С. 1077–1078.

79. *Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Генерация на ионных переходах таллия и галлия // Электронная техника. – Сер. 4: Электровакуумные и газоразрядные приборы. – 1974. – № 2. – С. 12–15.

80. *Кейдан В. Ф., Михалевский В. С., Сэм М. Ф.* Генерация на ионных переходах селена // Журнал прикладной спектроскопии. – 1971. – Т. 15, № 2. – С. 331–332.

81. *Жуков В. В., Кучеров В. С., Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Рекомбинационные лазеры на парах химических элементов. II. Генерация на ионных переходах металлов // Квантовая электроника. – 1977. – Т. 24, № 6. – С. 1257–1267.

82. *Карабут Э. К., Кравченко В. Ф., Михалевский В. С., Шелепо А. П.* Исследование генерации на ионных переходах стронция в смеси с водородом // Квантовая электроника. – 1975. – Т. 2, № 11. – С. 2514–2515.

83. *Zhukow W. W., Kutscherow W. S., Latusch E. L., Sem M. F.* Ion recombination Metalldampflaser // 3. Internationale Tagung «Laser und ihre Anwendungen». – Dresden, 1977. – S. 64.

84. *Latush E. L., Solanki R., Collins G. J.* CW strontium ion laser transitions in the infrared // Physics Letters. – 1979. – Vol. 73A, № 5, 6. – P. 387–388.

85. *Карабут Э. К., Кравченко В. Ф., Папакин В. Ф.* Возбуждение линий AgII при импульсном разряде в смеси паров серебра с гелием // Журнал прикладной спектроскопии. – 1973. – Т. 19, № 1. – С. 145–146.

86. *Жуков В. В., Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Импульсная генерация при разряде в парах кадмия и ртути // Журнал прикладной спектроскопии. – 1977. – Т. 22, № 3. – С. 544–547.

87. *Ильюшко В. Г., Кравченко В. Ф., Михалевский В. С.* Генерация когерентного излучения в ионных лазерах на парах металлов при возбуждении в поперечном разряде // Журнал прикладной спектроскопии. – 1978. – Т. 28, № 1. – С. 143–144.

88. *Жуков В. В., Латуш Е. Л., Михалевский В. С.* Новые лазерные переходы в спектре олова и механизм создания инверсии населенностей уровней // Квантовая электроника. – 1975. – Т. 22, № 4. – С. 842–844.

89. *Кейдан В. Ф., Михалевский В. С.* Импульсная генерация в парах висмута // Журнал прикладной спектроскопии. – 1968. – Т. 9, № 4. – С. 7–13.

90. *Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Непрерывная генерация в ионах сурьмы и висмута // Электронная техника. – Сер. 4: Электровакуумные и газоразрядные приборы. – 1972. – № 9. – С. 102–103.

91. *Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Генерация в смеси ртуть-гелий при катафорезе // Электронная техника. – Сер. 4: Электровакуумные и газоразрядные приборы. – 1974. – № 10. – С. 42–46.

92. *Латуш Е. Л., Сэм М. Ф., Чеботарев Г. Д.* Новые линии генерации в таллии // Инверсная заселенность и генерация на переходах в атомах и молекулах: сб. тезисов. – Томск, 1986. – Ч. 1. – С. 145.

93. *Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Новые линии генерации в таллии // Журнал прикладной спектроскопии. – 1973. – Т. 19, № 2. – С. 358–360.

94. *Иванов И. Г.* Ионные лазеры на парах металлов с поперечными типами разряда // Автометрия. – 1984. – № 1. – С. 19–34.

95. *Вайнер В. В., Зинченко С. П., Иванов И. Г., Сэм М. Ф.* Характеристики излучения ионного лазера на парах таллия // Журнал прикладной спектроскопии. – 1979. – Т. 31, № 5. – С. 905–907.

96. *Mackanos M. A., Ivanov B., Soldatov A. N., Kostadinov I., Mendenhall M. H. et al.* Ablation of soft tissue at 6.45 μm using a strontium vapor laser // Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 2004. – Vol. 5319. – P. 201–208.

97. *Солдатов А. Н., Саботинов Н. В., Шумейко А. С., Полунин Ю. П., Костадинов И. К., Лоева Я. А., Васильева А. В.* Система генератор – усилитель на парах стронция для абляции биологических тканей // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и транспорте: труды XXIV Международной конференции. – Новороссийск: РИО ГМУ им. адмирала Ф. Ф. Ушакова, 2016. – С. 103–105.

98. *Жуков В. В., Кожин А. А., Хусаинова И. С.* Сравнительное исследование биологической активности красного и фиолетового лазерных излучений // Радиобиология. – 1983. – Т. 22, № 5. – С. 706–709.

99. *Латуш Е. Л., Сэм М. Ф.* Рекомбинационные лазерные переходы в CaII и SrII // ЖЭТФ. – 1973. – Т. 64, № 6. – С. 2017–2019.

100. *Солдатов А. Н., Мирза С. Ю., Полунин Ю. П., Шумейко А. С.* Импульсно-периодическая генерация лазера на переходах SrI и SrII с высоким коэффициентом усиления в условиях ионизационной и рекомбинационной неравновесности плазмы // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2013. – Т. 56, № 11. – С. 66–71.

101. *Жуков В. В., Корчагин А. А.* О возможности применения рекомбинационного лазера на парах стронция для лечения сосудистых дефектов кожи // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 86.

102. *Шейко Е. А., Сустретов В. А., Шихлярова А. И.* Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10. – С. 658–665.

103. *Филоненко Е. В.* Физические методы в лечении больных раком кожи // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 2 (8). – С. 100–105.

104. *Жуков В. В.* О возможности применения ионных лазеров на парах металлов для целей фотодинамической терапии // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и на транспорте – 2017: труды XXV Международной конференции / под ред. проф. В. Е. Привалова. – Новороссийск: РИО ГМУ им. адмирала Ф. Ф. Ушакова, 2017. – С. 34–35.

105. *Plavskii V. Y.* Biophysical and technical aspects of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia // Bilirubin: Chemistry, Regulation and Disorder / eds. J. F. Novotny, F. Sedlacek. – New York: Nova Science Publishers, 2012. – P. 1–64.

106. *Жуков В. В.* О возможности применения ионных лазеров на парах металлов в фототерапии желтухи новорожденных // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и транспорте – 2017: труды XXV Международной конференции / под ред. проф. В. Е. Привалова. – Новороссийск: РИО ГМУ им. адмирала Ф. Ф. Ушакова, 2017. – С. 35–36.

107. *Инюшин В. М., Чекуров П. Р.* Биостимуляция лучом лазера и биоплазма. – Алма-Ата: Казахстан, 1975. – 120 с.

108. *Зубкова С. М.* О механизмах биологического действия излучения гелий-неонового лазера // Биологические науки. – 1978. – № 7. – С. 30–37.

109. *Саулбекова М. С.* Радиопротекторное действие лазерного излучения // Применение лазеров в биологии и медицине: сб. науч. трудов. – Алма-Ата, 1980. – 86 с.

110. *Гамалея Н. Ф., Шишко Е. Д., Яниш Ю. В.* Новые данные по фоточувствительности живой клетки и механизму лазерной биостимуляции // Доклады АН СССР. – 1983. – Т. 273, № 1. – С. 224–227.

111. *Александров М. Т., Прохончуков А. А.* Лазеры в стоматологии // Лазеры в клинической медицине. – М.: Медицина, 1981. – С. 331–352.

112. *Ковалев М. И.* Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии. – М.: Фирма «Техника», 2000. – 173 с.

113. *Кару Т. Й., Календо Г. С., Летохов В. С., Лобко В. В.* Зависимость биологического действия низкоинтенсивного видимого света

на клетки HeLa от когерентности, дозы, длины волны и режима облучения // Квантовая электроника. – 1982. – Т. 9, № 9. – С. 1761–1767.

114. *Кару Т. Й., Пятибрат Л. В., Есеналиев Р. О.* Влияние излучения He-Ne лазера на адгезивные свойства клеточной мембраны // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 115, № 6. – С. 622–623.

115. *Кару Т. Й.* Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии // Низкоинтенсивная лазерная терапия / под ред. С. В. Москвина, В. А. Буйлина. – М.: Техника, 2000. – С. 71–94.

116. *Козлов В. И., Литвин Ф. П.* Стимулирующее влияние излучения гелий-неонового лазера на микроциркуляцию // Применение лазеров в хирургии и медицине: сб. науч. трудов. – М., 1989. – С. 525–527.

117. *Полонский А. К., Черкасов А. В.* Экспериментально-клинические аспекты магнитолазерной терапии // Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний: науч. информ. сборник. – М., 1998. – С. 23–25.

118. *Петрищев Н. П.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на сосудистое русло и рецепторы клеток крови // Применение лазеров в биомедицинских исследованиях: сб. науч. трудов. – Л., 2001. – С. 70–72.

119. *Ганиева Л. Ю.* Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в терапии эндокринных гинекологических заболеваний // Физиотерапия в акушерстве и гинекологии: сб. науч. трудов. – М., 2002. – С. 101–102.

120. *Улащик В. С., Лукомский И. В.* Общая физиотерапия. – Минск: Книжный дом, 2008. – 512 с.

121. *Серов В. Н., Кожин А. А., Прилепская В. Н.* Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. – Ростов н/Д: Эверест, 1998. – 368 с.

122. *Мрыхин В. В.* Экспериментально-клиническое обоснование лазерной терапии астено-депрессивного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 1995. – 22 с.

123. Патент 2123868 RU, МПИ A61N5/06. Способ лечения астенических и депрессивных состояний / В. В. Мрыхин, В. М. Коваленко, А. А. Кожин; заявл. 28.01.94; опубл. 27.12.98.

124. *Москвин С. В.* Механизмы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) // Современная лазерная медицина. Теория и практика: сб. науч. трудов. Вып. 1. – М., 2007. – С. 7–19.

125. *Москвин С. В.* О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 3. – С. 42–45.

126. *Москвин С. В.* К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 167–172.

127. *Breitbart H., Levinshal T., Cohen N., Friedmann H., Lubart R.* Changes in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membrane irradiated at 633 nm (HeNe laser) // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 1996. – Vol. 34, № 2–3. – P. 117–121. – DOI: 10.1016/1011-1344(95)07281-0.

128. *Alexandratou E., Yova D., Handris P., Kletsas D., Loukas S.* Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy // Photochemical and Photobiological Sciences. – 2002. – Vol. 1, № 8. – P. 547–552. – DOI: 10.1039/B110213N.

129. *Berridge M. J., Lipp P., Bootman M. D.* The versatility and universality of calcium signaling // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2000. – Vol. 1, № 1. – P. 11–21. – DOI: 10.1038/35036035.

130. *Carafoli E., Santella L., Branca D., Brini M.* Generation, control and processing of cellular calcium signals // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. – 2001. – Vol. 36, № 2. – P. 107–260. – DOI: 10.1080/20014091074183.

131. *Греннер Д.* Гормоны, регулирующие метаболизм кальция // Биохимия человека / под ред. Р. Марри и др. – Т. 2. – М.: Мир, 1993. – С. 193–204.

132. *Жуков В. В., Кожин А. А., Мрыхин В. В., Попова В. А.* Биологические аспекты применения лазерного излучения в коррекции экологически обусловленных патологических процессов // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естественные науки. – 2017. – № 1 (193). – С. 59–66. – DOI: 10.18522/0321-3005-2017-1-59-66.

133. *Мельников В. А.* Лечение гипотрофии плода гелий-неоновым лазером // Применение лазеров в хирургии и медицине: сб. науч. трудов. – М., 1989. – С. 378–379.

134. *Попова В. А.* Заболевания щитовидной железы у детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д, 2003. – 44 с.

135. *Baxter G. D.* Therapeutic lasers: theory and practice. – Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1994. – 259 p.

136. *Ефанов О. И., Дзанагова Т. Ф.* Физиотерапия стоматологических заболеваний. – М.: Медицина, 1980. – 295 с.

137. *Странадко Е. Ф.* Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 4–8.

138. *Кожин А. А., Царегородцева М. В., Волошина Е. И.* Немедикаментозная терапия нарушений функции яичников // Гинекология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – С. 793–810.

139. *Пономаренко Г. Н.* Физические методы лечения: справочник по физиотерапии для врачей. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. – 336 с.

140. *Kostowski W.* Possible relationship of the locus coeruleus-hippocampal noradrenergic neurons to depression and mode of action of antidepressant drugs // Polish Journal Pharmacology and Pharmacy. – 1985. – Vol. 37, № 6. – P. 727–743.

141. *Жуков В. В., Кожин А. А., Мрыхин В. В.* Биологическая активность красного и инфракрасного лазерного излучения в экспериментальных моделируемых условиях // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естественные науки. – 2016. – № 1 (189). – С. 54–60. – DOI: 10.18522/0321-3005-2016-1-54-60.

142. *Обросов А. Н.* О теориях рефлекторного механизма действия физических факторов и функциональных систем организма // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1985. – № 3. – С. 46–49.

143. *Смирнов А. Н.* Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 368 с.

144. *Поленов А. Л., Беленький М. Л.* Принципы нейрогуморальной регуляции эндокринных функций у млекопитающих // XIV съезд физиологов СССР: тез. докладов. – Т. 2. – Баку, 1983. – С. 252–253.

145. *Колпакова М. Е.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на электровозбудимые клетки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 15 с.

146. *Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов н/Д: РГУ, 1990. – 223 с.

147. *Кашуба А. В., Черкасов А. А.* О воздействии лазерным и нелазерным излучением на мозг (экспериментальное исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1987. – Т. 87, № 4. – С. 544–549.

148. *Friedman J. M., Halaas J. L.* Leptin and regulation of body weight in mammals // Nature. – 1998. – Vol. 395, № 6704. – P. 763–770. – DOI: 10.1038/27376.

149. *Чагай Н. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А.* Лептин и репродуктивные органы-мишени (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 29–34.

150. *Гриффин Дж., Охеда С.* Физиология эндокринной системы. – М.: Бином. Лабораторные знания, 2008. – 496 с.

151. *Дедов И. И.* Половое развитие детей: норма и патология / под ред. И. И. Дедова, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. – М.: Колор Ит Студио, 2002. – 232 с.

152. *Попова В. А., Жуков В. В., Кожин А. А., Пузикова О. З.* Этиологические аспекты гипофункции щитовидной железы у детей из групп экологического риска и их комплексная терапия // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 29–34. – DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-29-34.

153. *Жуков В. В., Кожин А. А., Попова В. А.* Лазерная терапия в реабилитации детей из групп экологического риска // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 8–14. – DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3-8-14.

154. *Щеплягина Л. А.* Окружающая среда и здоровье детей // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М., 1998. – С. 101–162.

155. *Кожин А. А., Попова В. А., Пузикова О. З., Чурюкина Э. В., Голошубова Е. А.* Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 1 (56). – С. 28–36.

156. *Gogia S., Sachdev H. S.* Zinc supplementation for mental and motor development in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Issue 12, Art № CD007991. – DOI: 10.1002/14651858.CD007991.pub2.

157. *Тер-Аванесов Г. В.* Мужское бесплодие // Гинекология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – С. 227–248.

158. *Болотова Н. В., Райгородская Н. Ю.* Задержка полового развития мальчиков // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 19–23.

159. *Петеркова В. А., Ремизов О. В.* Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 17–23.

160. *Locke A. E., Kahali B., Berndt S. I. et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // Nature. – 2015. – Vol. 518. – P. 197–206. – DOI: https://doi.org/10.1038/nature14177.

161. *Окороков П. Л.* Адипокины и специфические шапероны при ожирении у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 26 с.

162. *Терещенко И. В., Каменских Я. А., Суслина А. А.* Адипонектин в норме и патологии // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 126–132. – DOI: 10.17116/terarkh20168812126-132.

163. *Никитина И. Л., Байрамов А. А., Ходулева Ю. Н., Шабанов П. Д.* Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 3–12.

164. *Ярмолинская М. И., Ганбарли Н. Ф., Айламазян Э. К.* Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 6. – С. 4–18. – DOI: 10.17816/JOWD6564-18.

165. *Jayasena C. N., Abbara A., Narayanaswami S. et al.* Direct comparison of the effects of intravenous kisspeptin-10, kisspeptin-54 and GnRH on gonadotropin secretion in healthy men // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 1934–1941. – DOI: 10.1093/humrep/dev143.

166. *Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Васильева Е. Ю., Нагорная И. И.* Потенциал диагностических и терапевтических возможностей при задержке пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). – 2018. – № 2. – С. 78–82. – DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.78-82.

167. *Błażewicz A., Klatka M., Astel A., Korona-Glowniak I., Dolliver W. et al.* Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 29. – P. 116–122. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.07.016.

168. Патент 2564925 C1 RU, МПК G01N 33/48. Способ диагностики функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков / В. А. Попова, А. А. Кожин, О. Г. Вербицкая, М. А. Даурбекова; заявл. 30.06.14; опубл. 10.10.15.

169. Патент 2706360 C1 RU, МПК G01N 33/74. Способ прогнозирования репродуктивных нарушений у мальчиков с ожирением / В. А. Попова, О. З. Пузикова, А. А. Афонин, А. А. Кожин, Э. В. Чурюкина; заявл. 17.04.19; опубл. 18.11.19.

170. *Гуркин Ю. А.* Детская и подростковая гинекология. Нарушение развития системы репродукции // Гинекология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – С. 54–73.

171. *Серов В. Н., Кожин А. А., Разномазов В. М.* Нарушение репродуктивной функции в аспекте микроэлементозов // VIII Всероссийский конгресс «Профессия и здоровье»: сб. науч. трудов. – М., 2009. – С. 442–443.

172. *Кожин А. А., Чеботарева Ю. Ю., Султанова Д. А.* Микроэлементозы при нарушениях менструального цикла у девочек-

подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 3. – С. 42–48.

173. *Артамонова В. Г., Шаталова Н. Н.* Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 1996. – 432 с.

174. *Бархина Т. Г., Гущин М. Ю., Гусниев С. А., Польнер С. А., Хайруллин Р. М.* Роль макро- и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей (обзорная статья) // Морфологические ведомости. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 99–196.

175. *Степанова Н. В., Фомина С. Ф.* Региональные особенности показателей биологического мониторинга детского населения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12 (2). – С. 269–273.

176. *Стругацкий В. М., Маланова Т. Б., Арсланян К. Н.* Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.

177. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Биохимические анализы в клинике. – М.: Триада-Х, 2006. – 212 с.

178. Патент 2428694 C1 RU, МПК G01N 33/50. Способ ранней диагностики нарушений функции яичников микроэлементозной этиологии / Д. А. Сарычев, Н. М. Новиковский, В. М. Разномазов, А. А. Кожин, Д. А. Султанова, Т. А. Землянухина; заявл. 08.12.09; опубл. 10.09.11.

179. *Пузикова О. З., Попова В. А., Кожин А. А., Галкина Г. А.* Ожирение и его осложнения у мальчиков пубертатного возраста: учеб. пособие. – Ростов н/Д: РостГМУ, 2020. – 114 с.

180. *Schomburg L., Köhrle J.* On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health // Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52, № 11. – P. 1235–1246. – DOI: 10.1002/mnfr.200700465.

181. *Schmutzler C., Mentrup D., Schomburg L., Hoang-Vu C., Herzog V., Köhrle J.* Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3 // Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 388. – P. 1053–1059. – DOI 10.1515/BC.2007.122.

182. *Saravanan P., Dayan C. M.* Thyroid autoantibodies // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 315–337. – DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70189-4.

183. *Zagrodzki P., Ratajczak R.* Selenium status, sex hormones and thyroid function in young women // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 296–304. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2008.07.001.

184. *Евстафьева Е. В., Бояринцева Ю. А., Евстафьева И. А.* Содержание селена в организме и параметры гемодинамики // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 16–21.

185. *Жуков В. В., Кожин А. А., Попова В. А.* Низкоинтенсивное лазерное излучение в восстановительной терапии детей из групп экологического риска // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25, № 3S. – С. 59.

186. *Касаткина Э. П.* Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 3–6. – URL: https://doi.org/10.14341/probl11538.

187. *Авцын А. П.* Введение в географическую патологию. – М.: Медицина, 1972. – 328 с.

188. *Бирюкова Е. В.* Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 8. – С. 34–41.

189. *Панькив В. И.* Проблема сочетанного дефицита йода и селена в развитии заболеваний щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 5 (61). – С. 75–80.

190. *Черешнев В. А., Юшков Б. Г.* Патофизиология. – М.: ВЕЧЕ, 2001. – 704 с.

191. *Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M., Weidinger-Toth J., Podoba J. et al.* Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 12.

192. *Золотникова Г. П., Семенищенкова Т. А.* Дисфункции щитовидной железы и психофизиологический статус у старшеклассников в условиях повышенной техногенной нагрузки среды обитания // 4-я Всероссийская научно-практическая конференция: сб. тез. докладов. – Пермь, 2002. – С. 104–105.

193. *Roti E., Gardini E., Minelli R., Bianconi L., Salvi M. et al.* Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Grave hyperthyroidism // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1993. – Vol. 76, № 4. – P. 928–932. – DOI: 10.1210/jcem.76.4.7682562.

194. Патент 2089913 C1 RU, МПК G01N 33/68. Способ прогнозирования осложненного течения адаптации у детей при поступлении в дошкольное учреждение / В. А. Попова, Т. Н. Погорелова, Т. С. Длужевская, А. А. Афонин, Л. И. Некрасова; заявл. 05.12.93; опубл. 10.09.97.

195. Патент 2115118 C1 RU, МПК G01N 33/48. Способ определения прелатентного дефицита железа у детей / В. А. Попова, Т. С. Длужевская, Т. Н. Погорелова, О. Т. Пчельникова; заявл. 03.08.92; опубл. 10.07.98.

196. Патент 2101043 C1 RU, МПК A61N5/06, A61K31/375. Способ лечения железодефицитных анемий у детей / А. А. Кожин, В. А. Попова; заявл. 01.03.93; опубл. 10.01.98.

197. *Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А.* Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахаросодержащей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144–159. – DOI: 10.14341/DM9686.

198. *Styne D. M., Arslanian S. A., Connor E. L., Farooqi I. S., Murad M. H. et al.* Pediatric obesity-assessment, treatment and prevention: an endocrine society clinical practice guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 709–757. – DOI: 10.1210/jc.2016-2573.

199. *Badran M., Morsy R., Soliman H., Elnimr T.* Assessment of trace elements levels in patients with Type 2 diabetes using multivariate statistical analysis // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2016. – Vol. 33. – P. 114–119. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.10.006.

200. *Ranasinghe P., Wathurapatha W. S., Galappatthy P., Katulanda P., Jayawardena R., Constantine G. R.* Zinc supplementation in prediabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // Journal of Diabetes. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 386–397. – DOI: 10.1111/1753-0407.12621.

201. *Saiyed Z. M., Lugo J. P.* Impact of chromium dinicocysteinate supplementation on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: an exploratory analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Food & Nutrition Research. – 2016. – Vol. 60. – 31762. – DOI: 10.3402/fnr.v60.31762.

202. *Корчина Т. Я., Корчин В. И., Черепанова К. А., Богданович А. Б.* Элементные маркеры у больных сахарным диабетом 2-го типа, проживающих в северном регионе // Микроэлементы в медицине. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 54–61. – DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-3-54-61.

203. *Данилова Е. А., Осинская Н. С., Хуснидинова С. Х., Ахмедов Я. А.* Элементный состав волос – индикатор природно-техногенной обстановки Ташкентской области // Микроэлементы в медицине. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 24–32. – DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-3-24-32.

204. *Жуков В. В., Кожин А. А., Попова В. А., Мрыхин В. В.* Экспериментальное обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения для терапии нейроэндокринных нарушений ксеногенной этиологии в организме человека // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и на транспорте – 2020: труды XXVIII Международной конференции / под ред. проф. В. Е. Привалова. – Пенза: ПГУ, 2020. – С. 37–40.

205. *Tyrrell J. B., Hafida S., Stemmer P., Adhami A., Leff T.* Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 39. – P. 221–226. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.10.007.

206. *Попова В. А., Кожин А. А., Селютина С. Н., Пузикова О. З., Чурюкина Э. В., Друккер Н. А.* Характеристика иммуногормонального и микроэлементного гомеостаза у мальчиков-подростков с избыточной массой тела и его диагностическое значение // Врач. – 2022. – Т. 33, № 1. – С. 61–69. – DOI: 10.29296/25877305-2022-01-10.

207. *Hajra B., Orakzai B. A., Faryal U., Hassan M., Rasheed S., Wazir S.* Insulin sensitivity to trace metals (chromium, manganese) in type 2 diabetic patients and non-diabetic individuals // Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC. – 2016. – Vol. 28, № 3. – P. 534–536.

208. *Гейниц А. В., Москвин С. В., Ачилов А. А.* Внутривенное лазерное облучение крови. – М.; Тверь: Триада, 2012. – 336 с.

209. Патент 2018329 C1 RU, МПК A61N5/00. Способ лечения сахарного диабета / А. А. Кожин, В. А. Попова; заявл. 02.07.91; опубл. 30.08.94.

210. *Айламазян Э. К.* Окружающая среда и репродуктивное здоровье женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 1. – С. 5–6. – DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD81142.

211. *Suk W. A., Ruchirawat K. M., Balakrishnan K., Berger M., Carpenter D., Damstra T. et al.* Environmental Threats to Children's Health in Southeast Asia and the Western Pacific // Environmental Health Perspectives. – 2003. – Vol. 111, № 10. – P. 1340–1347. – DOI: 10.1289/EHP.6059.

212. *Голубчиков В. А., Алексеев М. Я., Ситников Н. В., Кочетов А. Г., Подгорный В. Ф.* Сравнительная оценка консервативного лечения хронического простатита с применением аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин» // Урология. – 2000. – № 1. – С. 20–24.

213. *Готовский Ю. В., Вышеславцев А. П., Косарева Л. Б., Перов Ю. Ф., Шрайбман М. М.* Цветовая светотерапия. – М.: ИМЕДИС, 2001. – 432 с.

214. *Харабаджахьян А. В., Кожин А. А.* Функциональное состояние эпифиза и овариально-маточного комплекса крыс при воздействии света разных спектральных характеристик // Экспериментальная и клиническая медицина. – 1980. – № 2. – С. 41–45.

215. Патент 2301655 RU, МПК A61N5/06. Способ лечения нарушений менструального цикла у женщин / Е. В. Волошина, М. В. Царегородцева, А. А. Кожин; заявл. 24.11.2005; опубл. 27.06.2007.

216. *Буйлин В. А.* Лазерная рефлексотерапия. – М.: Техника, 2002. – 34 с.

217. *Сметник В. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2003. – 560 с.

218. *Haussen B., Schubz H.* Allergic dermatopathy induced by environic condition // The British Journal of Dermatology. – 1989. – Vol. 102, № 2. – P. 166–170.

219. *Скрипкин Ю. К., Селисский Г. Д., Федоров С. М.* Актуальные проблемы современной дерматопрофпатологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 4–6.

220. *Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л.* Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 27–30.

221. *Беренбейн Б. А.* Зудящие дерматозы (нейродерматозы). – М.: Медицина, 1971. – 296 с.

222. *Simon F., Swift H.* Role of trace metals in development of skin diseases // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 1990. – Vol. 70. – P. 190–192.

223. *Чикин В. В.* Особенности развития дерматозов у работающих в контакте с веществами, обладающими раздражающим и аллергенным действием // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 11. – С. 12–16.

224. *Ревякина В. А.* Эпидемиология атопического дерматита у детей в условиях экологического неблагополучия // Экология и здоровье детей: сб. статей. – М.: Медицина, 1998. – С. 205–223.

225. *Антоньев А. А., Сомов Б. А., Цыркунов Л. П., Прохоренков В. И.* Профессиональные болезни кожи: Руководство для врачей. – Красноярск: Офсет, 1996. – 263 с.

226. *Измерова Н. И., Чикин В. В., Иванова Л. А.* К вопросу о влиянии факультативных раздражителей на патогенез профессиональных заболеваний кожи (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 2. – С. 21–27.

227. *Измерова Н. И., Чикин В. В.* Новое в профилактике профессиональных дерматозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 5. – С. 38–39.

228. *Горланов И. А., Зверькова Ф. А., Зайчик А. Ш.* Особенности иммунологического и эндокринологического статуса у детей, страдающих нейродермитом // Новейшие данные о патогенезе, диагностике и лечении хронических дерматозов и сексуально-трансмиссивных заболеваний: сб. тез. докладов. – Рига, 1990. – С. 48.

229. *Горланов И. А.* Иммуно-эндокринологическая характеристика детей, страдающих аллергодерматозами (экзема, нейродермит): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1996. – 45 с.

230. *Ракша Д. А.* Сочетанная магнитолазерная терапия в лечении больных нейродермитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 6. – С. 248–252. – DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16301.

231. *Скрипкин Ю. К.* Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. – Т. 2. – М.: Медицина, 1995. – 544 с.

232. *Бринд А. И.* Материалы к патогенезу и лечению экземы и нейродермита (клинико-физиологические исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1963. – 26 с.

233. *Захаров И. Я., Дубов В. И.* Фотохимиотерапия и микроэлементный статус больных с кожными заболеваниями // Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний: сб. науч. работ. – Минск: БелНИКВ, 1984. – С. 32–37.

234. *Прищепова Т. А.* Электрофоретическая подвижность ядер клеток в сопоставлении с содержанием гормонов адаптации у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 26 с.

235. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

236. *Арутюнян Э. Б.* Микроядерный тест и его диагностическое значение // Цитология. – 1990. – № 1. – С. 71–75.

237. *Аболенская А. В.* Адаптационные возможности организма и состояние здоровья детей (клинико-экспериментальное исследование). – М.: Медицина, 1996. – 132 с.

238. *Орлов В. И., Кожин А. А., Сивочалова О. В., Владимирский Б. М., Афонин А. А.* Экология и репродуктивное здоровье женщины. – Ростов н/Д: Эверест, 2000. – 480 с.

239. *Любченко П. Н., Ревич Б. А., Левченко Н. И.* Скрининговые методы выявления повышенного риска среди рабочих, контактиру-

ющих с токсичными химическими элементами: методические рекомендации МР 7-2/23-3129. – МЗ СССР, 1989. – 22 с.

240. *Алехина С. П., Щербатюк Т. Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Н. Новгород: Литера, 2003. – 240 с.

241. *Жуков В. В., Письменский А. В.* Использование низкоэнергетического лазерного излучения для комплексной терапии кожных заболеваний // Лазеры на парах металлов: сб. тез. докладов. – Ростов н/Д: Диапазон, 2004. – С. 89.

242. *Жуков В. В., Письменский А. В., Кожин А. А.* Лазерное излучение в терапии больных нейродермитом // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и на транспорте – 2018: труды XXVI Международной конференции / под ред. проф. В. Е. Привалова. – Новороссийск: РИО ГМУ им. адмирала Ф. Ф. Ушакова, 2018. – С. 27–28.

243. *Жуков В. В., Письменский А. В., Кожин А. А.* Комплексная озоно-лазерная терапия больных нейродермитом // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 34–37. – URL: https://doi.org/10.37895/2071-8004-2018-22-1-34-37.

244. Патент 2269347 C1 RU, МПК A61N5/067. Способ лечения нейродермита / А. В. Письменский; заявл. 04.10.04; опубл. 10.02.06.

245. *Лукомский И. В., Стех Э. Э., Улащик В. С.* Физиотерапия. Лечебная физкультура. Массаж. – Минск: Вышэйшая школа, 1998. – 334 с.

246. *Моисеев Н. Н.* Быть или не быть... человечеству? – М.: Ульяновский Дом печати, 1999. – 288 с.

Научное издание

ЖУКОВ Владимир Валентинович,
КОЖИН Александр Алексеевич,
ПОПОВА Виктория Александровна

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Редактор *Н. Д. Никанорова*
Корректор *Н. Д. Никанорова*
Компьютерная верстка *Н. Н. Одноралeнко*
Дизайн обложки *А. В. Киреев*

Подписано в печать 12.01.2023 г.
Бумага офсетная. Формат 60×84 1/16. Тираж 50 экз.
Усл. печ. лист. 13,37. Уч.-изд. л. 11,0 Заказ № 8864.

Издательство Южного федерального университета.

Отпечатано в отделе полиграфической, корпоративной и сувенирной продукции
Издательско-полиграфического комплекса КИБИ МЕДИА ЦЕНТРА ЮФУ.
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 200/1, тел (863) 243-41-66.

Жуков Владимир Валентинович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры квантовой радиофизики физического факультета, советник при ректорате Южного федерального университета. Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, награжден серебряной медалью ВДНХ СССР, медалью «За заслуги перед Южным федеральным университетом» I степени. Автор более 100 научных и учебно-методических публикаций, в том числе 5 монографий. Область научных интересов: физика лазеров, применение лазеров в биологии и медицине.

Кожин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии педиатрического факультета Ростовского государственного медицинского университета. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, член-корреспондент Российской экологической академии, награжден бронзовой медалью ВДНХ СССР. Автор более 300 научных и учебно-методических публикаций, в том числе 9 монографий. Область научных интересов: экология и здоровье, коррекция функционального состояния человека немедикаментозными методами.

Попова Виктория Александровна – доктор медицинских наук, врач – детский эндокринолог высшей категории, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета. Автор более 100 научных и учебно-методических публикаций, в том числе монографии. Область научных интересов: экологическая педиатрия, детская эндокринология.

9 785927 541805