

Аналогичные изменения распространялись на все слои стенки кишки, в жировой ткани отмечалась очаговая инвазия до 1 мм. В регионарных лимфатических узлах обнаружены метастазы опухоли подобного строения.

Суммируя данные макроскопического и гистологического исследования, и сопоставляя с литературными данными, опухоль была определена как перстневидно-клеточный колоректальный рак толстой кишки с инвазией на всю толщину стенки, прорастанием в окружающую жировую ткань до 1 мм, метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Литература

1. Головин, Д.И. Атлас опухолей человека / Д.И. Головин. – Ленинград, 1975. – С. 140.
2. Краевский, Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Том 2. / Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов. – М.: «Медицина», 1993. – С. 59–64.
3. Пальцев, М.А. Атлас патологии опухолей человека / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. – С. 217–221.
4. Hamilton, St.R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. / St.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. – Lyon, 2000. – P. 109–111.

RARE SUPERVISION OF LARGE INTESTINE TUMOUR

A.YU. PANTELEYEVA, D.A. KONSTANTINOVA, A.V. LOSEV,
T.I. SUBBOTINA

Tula State University, Medical Institute,
Chair of Medical and Biologic Disciplines

The article highlights studying the problems of some kinds of cancer. Among them there are colorectal cancer and signet ring cell carcinoma.

Key words: колоректальная аденокарцинома, the perstnevniko-cellular cancer, descending department ободочной guts.

УДК 616.5-002-053:575

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ *E. COLI* У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

И.Ш. БАКИРОВ, Н.И. ПОТАТУРКИНА-НЕСТЕРОВА, А.С. НЕСТЕРОВ*

Статья посвящена исследованию 112 детей в возрасте от 2 до 7 лет страдающих atopическим дерматитом. Проведена оценка степени тяжести заболевания по международной шкале SCORAD.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, гены, патогенность.

С каждым годом в мире увеличивается количество детей, страдающих аллергодерматозами, среди которых наиболее частой патологией является *атопический дерматит* (АтД). В структуре аллергических заболеваний детского населения России в возрасте 0-14 лет он занимает одно из первых мест [6].

Атопический дерматит – зудящее наследственно детерминированное аллергическое заболевание, проявляющееся эритематозно-лихеноидными высыпаниями [1]. У большинства больных atopическим дерматитом диагностируется кишечный дисбиоз, степень выраженности которого коррелирует с характером течения atopического дерматита [4,12]. Нормальная микробиота толстой кишки представляет собой сложную поликомпонентную систему, одной из наиболее важных функций, которой является колонизационная резистентность, которая препятствует заселению и размножению несвойственной биотопу патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Условно-патогенные энтеробактерии в настоящее время приобретают все большее значение в качестве этиологического фактора при патологических состояниях. В качестве одной из причин такого явления рассматривают изменение патогенности этих микроорганизмов [3]. В настоящее время установлено, что изменения патогенности у бактерий детерминируются на генетическом уровне через мутации и генетические рекомбинации, которые определяют геномную пластичность микробов, реали-

зуемую конкретными механизмами связанными, в частности, с «островами» и «островками» патогенности [10].

Тем не менее, исследования степени вирулентности *E. coli* в бактериальных ассоциациях у больных atopическим дерматитом не проводилось.

Цель исследования – провести сравнительное изучение частоты встречаемости генетических детерминант факторов патогенности, обеспечивающих адгезию и токсинообразование у *E. coli*, выделенных у больных atopическим дерматитом с различной тяжестью течения дерматоза.

Материалы и методы исследования. Обследовано 112 детей с АтД в возрасте 2 до 7 лет (средний возраст – 4,4±1,7 года). Диагностика atopического дерматита основывалась на стандартных клинических критериях согласно классификации К.Н. Суворовой [8], с оценкой степени тяжести по международной шкале SCORAD (Scoring atopic dermatitis). Значение индекса SCORAD равное 0-20 баллов указывает на легкое течение заболевания, 20-40 баллов – среднюю тяжесть процесса и более 40 баллов – тяжелое течение дерматоза [2,8,9].

Определение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры проводили по стандартам диагностики, рекомендованным для клинико-диагностических лабораторий [5]. Детекцию генов, кодирующих факторы патогенности *E. coli*, проводили методом ПЦР (Gradient Palm Cyclyer, Corbett Research, Австралия) со специфическими праймерами («ДНК-технология», Россия), амплифицирующими фрагменты генов *papC*, *papH*, *sfaA*, *sfaG*, *fimA*, *stx1*, *stx2*, *eaeA*, *cnf-1*, *hlyB* и *ehx* [13].

Обработка и анализ данных выполнялся с использованием статистического программного пакета Statistica версии 6.0. Для всех параметров при статистической обработке вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения (σ =Std. Dev.) и стандартная ошибка (t=Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Фишера-Стьюдента с оценкой уровня достоверности при уровне вероятности менее 5% ($p<0,05$). Использован также корреляционный анализ, и тесты расхождения между двумя усреднениями [7].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования дерматологического статуса установлено, что большинство детей имели среднюю степень тяжести АтД – 71 пациент (63,3%), тяжелое течение выявлено у 22 (19,8%) и легкое – у 19 (16,9%) больных. Группой сравнения являлись 24 практически здоровых ребенка, репрезентативных по полу и возрасту.

В ходе исследования проведен анализ различных штаммов *E. coli*, участников микробного сообщества кишечника у детей с atopическим дерматитом. Тестирование штаммов *E. coli*, выделенных у больных с легкой степенью тяжести течения АтД показало, что чаще всего, не зависимо от периода заболевания и изучаемой фенотипической группы бактерий, искомые ампликоны выявлялись при использовании праймеров к *papC*, *papH* и *sfaA* генам. Частота встречаемости у данных ампликонов у кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью составила 36,8%, 10,5% и 15,8% соответственно (в группе сравнения – 8,3%, 0,0% и 8,3% соответственно; $p<0,05$). В данной фенотипической группе не были выявлены ампликоны, специфичные *sfaG* и *fimA* генам.

В группе лактозонегативных *E. coli* частота встречаемости генетических детерминант фимбрий Р и S типа была выше по сравнению с типичными эшерихиями. Так, образование искомых ампликонов специфичных *papC* гену составило 89,5%, *papH* – 57,9%, *sfaA* – 57,9%, *sfaG* – 15,8%, *fimA* – 31,6%, что соответствовало появлению более вирулентных, цитопатогенных клонов и увеличению численности неферментирующих бактерий у детей с atopическим дерматитом. В группе сравнения распространенность изучаемых нуклеотидных последовательностей составила: *papC* – 8,3%, *papH* – 8,3%, *sfaA*, *sfaG* и *fimA* – 4,2% соответственно ($p<0,05$).

Изучена частота встречаемости нуклеотидных последовательностей генов, контролирующих синтез фимбрий Р (*papC*, *papH*), S (*sfaA*, *sfaG*) и I типа (*fimA*) у бактерий *E. coli*, выделенных у больных со средней степенью тяжести АтД. В общем пуле исследуемых штаммов эшерихий с нормальной ферментативной активностью, отмечено увеличение частоты образования искомых ампликонов, специфичных изучаемым генам более, чем в 2 раза. В группах лактозонегативных и гемолитических *E. coli* выявлено статистически недостоверное увеличение частоты встречаемости положительных результатов со всеми парами праймеров.

Проведена оценка частоты образования искомых амплико-

* Ульяновский государственный университет, 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

нов у бактерий *E. coli*, выделенных у больных с тяжелым течением АтД. Результаты тестирования штаммов эшерихий с нормальной ферментативной активностью показали достоверно более широкую распространенность нуклеотидных последовательностей генов *papC*, *papH*, *sfaA*, *sfaG*, *fimA* по сравнению с другими группами пациентов. Возрастание частоты встречаемости данных фрагментов генов соответствовало периодам обострения кожных проявлений атопического дерматита.

Исследование неферментирующих штаммов кишечных палочек показало, что достоверно чаще других тестировались генетические детерминанты, обеспечивающие синтез фимбрий Р и S типа (*papC* – 77,3%, *papH* – 40,9%, *sfaA* – 36,4%; $p < 0,05$). Идентичная тенденция изменений распространенности изучаемых генетических детерминант отмечена и в популяции гемолитических эшерихий. Следует отметить, что показатели изменений были более значимыми.

Известно, что *eaeA* ген, контролирующий синтез бактериального адгезина интимина, входит в состав «острова» патогенности, получившего название LEE (locus enterocyte effacement). Этот «остров» присутствует в геноме у всех энтеропатогенных и энтерогемморогических *E. coli* [11].

Из 112 пациентов с АтД положительный сигнал к *eaeA* гену был получен у 19 больных (16,9%). В группе сравнения положительные сигналы были получены у 2 детей (8,3%). Распространенность нуклеотидной последовательности *eaeA* гена в различных фенотипических группах бактерий кишечной палочки, как правило, статистически достоверно возрастала по мере увеличения тяжести течения атопического дерматита у детей (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости нуклеотидных последовательностей *eaeA* гена в различных фенотипических группах *E. coli* (%)

Фенотипические группы <i>E. coli</i>	Частота встречаемости фрагмента <i>eaeA</i> гена
Легкая форма течения АтД (n=19)	
С нормальной ферментативной активностью	5,3
Лактозонегативные	0*
Гемолитические	5,3*
Средняя форма течения АтД (n=71)	
С нормальной ферментативной активностью	4,2
Лактозонегативные	7,0*
Гемолитические	5,6*
Тяжелое течение АтД (n=22)	
С нормальной ферментативной активностью	4,5
Лактозонегативные	9,1*
Гемолитические	9,1*
Группа сравнения (n=24)	
С нормальной ферментативной активностью	4,2
Лактозонегативные	4,2
Гемолитические	0

Примечание: * – показатель достоверности между больными АтД и группой сравнения ($p < 0,05$)

Не вызывает сомнения, что в патогенезе любого заболевания одна из важных ролей принадлежит факторам патогенности, оказывающим прямое и косвенное токсическое воздействие. Это связано с высокой биологической активностью токсинов и их способностью вызывать функциональные и структурные повреждения клеток. В связи с этим была изучена распространенность нуклеотидных последовательностей генов токсинообразования: цитотоксического некротизирующего фактора 1 типа (*cnf1*), энтерогемолизина (*ehx*), α -гемолизина (*hlyB*), шигаподобных токсинов 1 и 2 типов (*stx1* и *stx2*).

Частота встречаемости искоемых ампликонов была неодинакова в различных фенотипических группах эшерихий. Особое внимание обращает на себя факт максимального, по отношению ко всем остальным фенотипически различным популяциям, увеличения частоты встречаемости искоемых ампликонов *cnf1* гена в группах эшерихий с нормальной ферментативной активностью у больных со средней и, особенно, тяжелой формами течения атопического

дерматита (30,9% и 59,2% соответственно; $p < 0,05$).

С целью подтверждения полученных результатов также изучена распространенность нуклеотидных последовательностей гена, детерминирующего выработку энтерогемолизина (*ehx*). Установлено, что частота встречаемости фрагментов *ehx* гена во всех изучаемых фенотипических группах *E. coli* возрастала по мере увеличения тяжести течения атопического дерматита, однако распространенность нуклеотидных последовательностей была в целом ниже, по сравнению с результатами выявления *cnf1* гена. Так, среди нормальных, неферментирующих и гемолитических *E. coli* у детей со средней тяжестью течения АтД частота встречаемости *ehx* гена возрастала в 1,2, 1,5 и 1,3 раза соответственно; нормальных, неферментирующих и гемолитических эшерихий у больных с тяжелым течением АтД – в 1,6, 1,5 и 1,4 раза соответственно. В группе сравнения указанный показатель не превышал 4,2%.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наличие гена *ehx*, детерминирующего выработку энтерогемолизина в генотипах исследуемых штаммов, являлось одним из факторов, обеспечивающих выживание бактерий в условиях макроорганизма и коррелирующее с тяжестью течения кожного процесса у больных аллергодерматозами ($r = 0,82$).

Далее, используя праймеры, амплифицирующие нуклеотидные последовательности *hlyB* гена, контролирующего синтез α -гемолизина, были получены ампликоны при тестировании штаммов эшерихий различных фенотипических групп. Показано, что максимальные значения встречаемости фрагментов данного гена также выявлены в группах гемолитических эшерихий у больных со средней и тяжелой формой течения АтД. Значения распространенности специфичных данному гену ампликонов составили 45,1% и 54,5% соответственно. Среди штаммов *E. coli*, выделенных в группе сравнения, ампликоны гена *hlyB* выявлены только в 1 случае (4,2%).

Используя праймеры, амплифицирующие нуклеотидные последовательности *stx1* и *stx2* генов, были получены ампликоны, частота встречаемости которых варьировала в различных фенотипических группах эшерихий. В группе бактерий с нормальной ферментативной активностью и лактозонегативных у больных с тяжелым течением АтД отмечен статистически достоверный рост частоты обнаружения изучаемых генов (22,7% и 18,2% соответственно), по сравнению со здоровыми лицами (4,2% и 8,3% соответственно). Среди гемолитических штаммов кишечных палочек данный показатель составил 27,3% (в контроле – 4,2%).

Выводы. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что нуклеотидные последовательности генов, детерминирующих синтез фимбрий (*papC* и *papH* – фимбрий Р типа, *sfaA* и *sfaG* – фимбрий S типа, *fimA* – фимбрий 1 типа), токсинов (*ehx* – энтерогемолизин, *hlyB* – α -гемолизин, *cnf1* – цитотоксический некротизирующий фактор-1, *stx1* – шигаподобный токсин 1 типа, *stx2* – шигаподобный токсин 2 типа) и фактора отвечающего за адгезивность (*eaeA* – интимин), встречаются в различных фенотипических группах бактерий *E. coli* (кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью, лактозонегативных и энтерогемморогических) при АтД у детей достоверно чаще, чем в группе здоровых детей.

Установлена тесная корреляционная зависимость между встречаемостью некоторых генов и тяжестью кожного процесса: *fimA* ($r = 0,84$), *ehx* ($r = 0,82$), *cnf1* ($r = 0,76$), *eaeA* ($r = 0,86$), *papC* ($r = 0,79$) и *hlyB* ($r = 0,93$). Меньшая зависимость отмечена для фрагментов *cnf1*, *eaeA*, *sfaG*, *ehx* и *stx1* генов.

Несмотря на то, что до настоящего времени существует много нераскрытых вопросов этиологии и патогенеза развития дисбиотических состояний кишечника у больных атопическим дерматитом не вызывает сомнений то, что кишечная микрофлора, неся большую функциональную нагрузку, участвует в возникновении и поддержании патологических расстройств при АтД. Представленные результаты требуют их дальнейшего изучения и формирования, на их основе, новых терапевтических подходов в дополнении к общепринятым методам лечения, что позволит улучшить качество жизни детей, страдающих атопическим дерматитом.

Литература

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М., 2000. – 75 с.
2. Адашкевич, В.П. Диагностические индексы в дерматоло-

гин / В.П. Адашкевич. – М.: Медицинская книга, 2004. – 165 с.

3. Бондаренко, В.М. «Острова» патогенности бактерий / В.М. Бондаренко // Микробиология. – 2001. – №4. – С. 67–74.

4. Жадамбаа Соел-Эрдэнэ Основные факторы, влияющие на течение атопического дерматита / Жадамбаа Соел-Эрдэнэ, Г. Батбаатар, Г.В. Горшкова // IV Annual Meeting of Mongolian Society of allergology and International Educational Exchange Program American Academy of Allergy, Asthma and immunology. Ulaanbaatar. – 2006. – P.15–16.

5. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника. Информационное письмо. /СПб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова / Иванов В.П. [и др.]. – СПб, 2002. – 22 с.

6. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни: Справочник / О.Л. Иванов. – М.: Медицина. – 1997. – 312 с.

7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

8. Ревякина, В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России / В.А. Ревякина // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 47–52.

9. Смирнова, Г.И. Современные принципы патогенетической терапии атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5. – №2. – С.50–56.

10. Brunder, W. Genome plasticity in Enterobacteriaceae W. Brunder, H. Karch // Int. J. Med. Microbiol. – 2000. – 290:153–165.

11. Locus of enterocyte effacement from *Citrobacter rodentium*: sequence analysis and evidence for horizontal transfer among attaching/effacing pathogens / W. Deng [et al] // Infect. Immun. – 2001. – 69:6323–6335.

12. Ogden, N.S. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease / N.S. Ogden, L. Bielory // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2005. – №5. – P.179–184.

13. Comparative analysis of bacterial diversity in freshwater sediment of a shallow eutrophic lake by molecular and improved cultivation-based techniques / H. Tamaki [et al] // Appl. Environ. Microbiol. – 2005. – 71:2162–2169.

GENETIC DETERMINANTS OF PATHOGENICITY FACTORS OF *E. COLI* IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

I.SH. BAKIROV, N.I. POTATURKINA-NESTEROVA, A.S. NESTEROV

Ulyanovsk State University, Chair of General and Clinic Pharmacology, Institute of Medicine, Oecology and Physical Culture

The article presents the studying 112 children of 2-7 years with atopic dermatitis. The evaluation of disease severity according to SCORAD international scale as performed.

Key words: children, atopic dermatitis, genes, pathogenicity.

УДК 611.42

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ 14-18 ЛЕТ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИХ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ

О.С.ЕПИФАНОВА*

Гемодинамические, вегетативные, нейропсихологические особенности подростков 14-18 лет с вегетативной дистонией зависят от типа психосоматической конституции и требуют дифференцированной программы реабилитационных мероприятий с учетом особенностей каждого типа.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, подростки, конституция, дифференцированная программа реабилитации.

Проблема вегетативной дистонии или ее более узкого понятия «нейроциркуляторной дистонии» на протяжении многих лет продолжает привлекать пристальное внимание исследователей. Это связано с целым рядом факторов и на одно из первых мест выступает высокая распространенность вегетативной дисфункции у детей и приоритет немедикаментозных подходов к ее реабилитации. В современной педиатрии используется методологический подход, позволяющий выделять три типа психосоматиче-

ской конституции с учетом ключевого параметра индивидуальности – направленности психической активности: вовнутрь – интроверсия, вовне – экстраверсия или ее уравновешенность – центроверсия.

Доказано, что это качество, легко оцениваемое при наблюдении за поведением ребенка, сопряжено с системными свойствами организма – морфологической и моторной организацией, особенностями нервно-психического развития, функциональным состоянием регуляторных систем от высших корковых до нейро-эндокринных [4].

При этом особое внимание уделяется индивидуализации мероприятий по повышению качества жизни детей, существенно зависящие от их индивидуальных различий [4,6,7,8,9].

Цель исследования – изучение психофизиологических особенностей и характера церебральной гемодинамики у подростков с разными типами психосоматической конституции, с синдромом вегетативной дистонии, для обоснования дифференцированных программ их реабилитации.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 102 подростка 14-18 лет. Они имели верифицированный диагноз: *синдром вегетативной дистонии* (СВД) наследственно-конституционального характера, установленный в условиях многопрофильной клиники ГОУ ВПО ИвГМА МЗ России.

По тесту Г. Айзенка подростки делились по типу направленности психической активности на экстравертов (14 и более баллов), центровертов (10-14 баллов) и интровертов (10 и менее баллов) [1].

Оценка состояния вегетативного гомеостаза осуществлялась по модифицированной клинической таблице А.М. Вейна и исследованию *вариабельности ритма сердца* (ВРС) [3,5,8]. Биофизические проявления функционирования нервной системы оценивались по спонтанной электрической активности на *электроэнцефалограмме* (ЭЭГ) [6].

Церебральное кровообращение, как характеристика вегетативного обеспечения системной деятельности организма у детей, изучалось методом ультразвуковой доплерографии на аппарате Сономед-325, оснащенным доплеровским блоком пульсирующей волны и датчиком с частотой 2 МГц [2].

Характеристика психологической сферы включала количественную и качественную оценку эмоциональных отклонений по цветовому проективному тесту Люшера. Основные характерологические и личностные свойства оценивались по опроснику Смишека и рисуночному тесту Коха [9].

Результаты и их обсуждение. В случайной выборке подростков с проявлениями СВД распределение по конституциональным типам выглядело следующим образом: около половины детей были центроверты, количество детей, отнесенных к интровертам и экстравертам, было вдвое меньшим и составляло примерно по четверти (табл. 1).

Таблица 1

Распределение подростков с СВД по конституциональным типам (%)

Конституциональный тип	Группа детей (n-102)	
	Абс.	%
Экстраверт	28	27
Центроверт	55	54
Интроверт	17	16

Проведенное исследование выявило ряд закономерностей в различиях психологических, электроэнцефалографических и гемодинамических характеристик детей в зависимости от типа психосоматической конституции.

Определяя взаимодействие исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности как единого механизма вегетативной регуляции, мы установили четкую принадлежность детей с определенным типом психосоматической конституции к определенному типу вегетативной дисфункции (табл. 2).

Так, у подавляющего большинства интровертов с синдромом вегетативной дистонии, выявлялся ваготонический тип ВСД, у экстравертов симпатикотонический.

При анализе клинических проявлений СВД обращает на себя внимание тот факт, что подростки интроверты предъявляют иные жалобы, чем экстраверты (табл. 3).

* Ивановская государственная медицинская академия, 153462, Иваново, пр. Ф.Энгельса, 8.