

На правах рукописи

АСЛАНОВ Альберт Михайлович

**ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ГОРМОНАЛЬНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ
ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор биологических наук, доцент
Колмакова Татьяна Сергеевна

Официальные оппоненты:

Рогова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, заведующая кафедрой;

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, кафедра общей и клинической патофизиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 10 октября 2017 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) по адресу: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 262-73-75.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России <http://www.ksma.ru>

Автореферат разослан " ____ " _____ 201_ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.038.02
доктор медицинских наук,
доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В последние годы вопросам сохранения здоровья пациентов в пожилом и старческом возрасте, когда изменяется интенсивность метаболических, окислительно-восстановительных процессов и гормональной регуляции функциональных систем, уделяется большое внимание (Гончарова Н.Д. с соавт., 2002; 2003; Калинин С.Ю., 2007; Киприянова К.Е. с соавт., 2015). Гормональные и биохимические изменения в пожилом и старческом возрасте происходят при полном отсутствии соматических заболеваний ввиду естественного течения жизни человека (Борисов О.А., 2012; Молодовская И.Н. с соавт., 2012) и, безусловно, играют весомую роль при развитии соматической патологии. Гендерные и возрастные особенности эндокринных и ишемических заболеваний различных органов (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, остеопороз и др.) широко изучены (Зезюлин П.Н., 2009; Типисова Е.В. с соавт., 2014). Между тем, в последние несколько десятилетий в связи с изменением пищевой культуры ввиду расширения пищевого рациона, повышения занятости людей в специальностях, где высокий удельный вес гиподинамии, переживание хронического психоэмоционального напряжения, способствующего перееданию из-за выброса гормонов стресса, возрастает число больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) (Совцов С.А. с соавт., 2013). В структуре заболеваний взрослого населения распространенность ЖКБ находится на третьем месте после ишемической болезни сердца и сахарного диабета (Скворцова Т.Э. с соавт., 2013). Возраст и женский пол относятся к классическим факторам риска ЖКБ (Гончарова Э.С., 1996). В Российской Федерации симптомные формы ЖКБ - острый бескаменный и хронический калькулезный холецистит являются самой распространенной причиной острой хирургической патологии (Григорьева И.Н., 2007). В Москве треть вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с острой болью в животе обусловлена обострением хронического калькулезного холецистита (Ильченко А.А., 2002). При этом прослеживается современная тенденция - осложненное течение ЖКБ с неблагоприятным летальным исходом является прерогативой пациентов пожилого и старческого возраста (Поляков П.И. с соавт., 2012; Girgin G. et al., 2006). Причем, в репродуктивном возрасте соотношение женщин и мужчин, страдающих ЖКБ, равно 4:1, а с повышением возраста эти различия исчезают либо стираются (Яковцов Е.П. с соавт., 2004). Причинами летальных исходов при оперативном лечении ЖКБ могут быть нарушение компенсаторных реакций гомеостаза, эндогенная интоксикация и печеночная недостаточность при острых деструктивных процессах в печени и желчных путях (Королев Б.А. с соавт., 1983; Луцевич О.Э. с соавт., 2013). Важная роль в этом процессе отводится оксидативному стрессу с активацией свободнорадикальных процессов, усилением перекисного окисления липидов мембран на фоне недостаточности антиоксидантной системы (Якубовский С.В. с соавт., 2007; Besruchko N.V. et al., 2011). Оксидативный стресс на системном уровне при соматической патологии, в том числе и при ЖКБ, был предметом

изучения многих исследователей (Красавина Г.В., 2000; Сорокин Д.В., 2002; Терехина Н.А., 2008; Younes R.N. et al., 2007; Karadeniz G. et al., 2008; Grintzalis K. et al., 2009), местный же прооксидантно-антиоксидантный баланс в желчи единично и подробно изучался в фундаментальной работе М.И. Быкова (2015), но был связан в большей мере с механической желтухой при опухолевых образованиях нежели с ЖКБ (Быков М.И., 2015; Vykov M.I. et al., 2015).

Важным аспектом остается изучение патогенетической значимости возрастных, гендерных, а в связи с этим, гормональных, системных и местных биохимических механизмов для формирования и течения воспалительных заболеваний желчевыводящих путей на фоне и при отсутствии холецистолитиаза. Вскрытие этих патогенетических механизмов поможет найти адекватные пути профилактики и терапевтического воздействия на изучаемую соматическую патологию, произвести коррекцию факторной нагрузки на такие предикторы как возраст и пол в отношении развития и течения ЖКБ.

Степень разработанности темы. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о полиэтиологичности развития острого калькулезного холецистита (Скворцова Т.Э. с соавт., 2013; Совцов С.А. с соавт., 2013). К классическим факторам риска относятся: возраст, женский пол, наследственность, гормональные нарушения, нарушения липидного обмена и др. (Григорьева И.Н., 2007). Однако большинство исследований, посвященных ЖКБ, изучают лишь системные компоненты, способствующие развитию обострения ЖКБ (Терехина Н.А., 2008; Grintzalis K. et al., 2009). Отсутствуют научные работы, которые в комплексе учитывали бы местные особенности интенсивности свободно-радикальных кислородных процессов, микроэлементных нарушений в желчи. Не определена патогенетическая значимость изменения содержания стероидных гормонов с возрастом отдельно у мужчин и женщин для развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре при холецистолитиазе.

Цель исследования: изучить патогенетические взаимосвязи нарушений метаболизма стероидных гормонов, биохимических показателей периферической крови, а также характера сдвига оксидативного статуса с особенностями микроэлементного состава желчных камней в формировании воспаления в желчном пузыре у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом с учетом возраста и пола.

Задачи исследования:

1. Провести изучение роли свободнорадикального окисления в патогенезе воспалительного процесса у больных ЖКБ с учетом течения заболевания (острое, хроническое).
2. Изучить строение и микроэлементный состав желчных камней и их патофизиологическую связь с интенсивностью свободно-радикальных процессов при ЖКБ.
3. Установить патогенетическую роль изменений секреции стероидных гормонов (кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона,

прогестерона) в сыворотке крови у больных ЖКБ с учетом течения воспалительного процесса, пола и возраста.

4. Установить патогенетически значимые факторы риска обострения острой и хронической форм калькулезного холецистита.

Научная новизна исследования:

1. Установлено, что при хронической форме ЖКБ отмечается повышение активации СРО в желчи. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается. В патогенезе хронической формы заболевания активация СРО носит локальный характер. При острой форме ЖКБ отмечается повышение активности СРО в крови больных, чем при хронической форме, что отражает ответ организма на боль.

2. Впервые установлено, что в желчных камнях всех морфологических типов максимальная концентрация металлов с переменной валентностью отмечается в периферическом слое камней.

3. Доказано, что патогенетически значимым при длительном бессимптомном течении ЖКБ, способствующим хронизации воспаления при калькулезном холецистите являются пожилой возраст, повышение в крови кортизола, тестостерона и ДЭАС.

4. Впервые при использовании многомерного анализа в работе были установлены устойчивые ассоциации между признаками: повышение свободно-радикального окисления в крови, повышением уровня кортизола, тестостерона и ДЭАС, которые являются ведущими патогенетическими факторами, которые отражают степень риска обострения ЖКБ.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

- Активация СРО в крови является маркером развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре.

- Доказано, что активность свободнорадикальных процессов и системы антиоксидантной защиты крови при хроническом течении ЖКБ отражают синергический ответ гепатобилиарной системы на присутствие конкрементов в желчном пузыре.

- Показано, что одним из звеньев в патогенезе развития воспалительного процесса в желчном пузыре является накопление в периферическом слое камней металлов с переменной валентностью, в том числе железа и меди.

- Установлено, что одними из основных патогенетических факторов, способствующих хронизации воспаления при калькулезном холецистите является повышение в крови кортизола, тестостерона и ДЭАС.

- В исследовании разработана модель определения риска обострения калькулезного холецистита. С помощью ROC-анализа результатов исследования было установлено, что к факторам риска развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре относят женский пол, превышение кортизола в крови выше 880 нмоль/л с одновременным повышением ДЭАС выше 9,0 нмоль/л, повышение тестостерона в крови у мужчин выше 20,0 нмоль/л, у женщин выше 10,0 нмоль/л.

- Своевременное определение высокого риска обострения хронического калькулезного холецистита позволит сформировать патогенетически обоснованное решение вопроса о лечении патологии.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в соответствии с методологическим принципом проведения сравнительного анализа показателей в группах пациентов по типу "случай-контроль". Методологией диссертационного исследования стал системный подход. Избрана совокупность клинических, биохимических, гормональных, инструментальных и математико-статистических методов, позволяющая оценить отдельные патогенетические механизмы течения холецистолитиаза у пациентов пожилого возраста с учетом пола. При этом были использованы метод хемилюминесцентного анализа для оценки интенсивности свободно-радикального окисления в плазме крови и желчи. Состояние антиоксидантной защиты крови изучали по активности ферментов-антиоксидантов супероксиддисмутаза, каталазы, церулоплазмина, глутатионпероксидазы. Также использовали иммуноферментный метод определения содержания гормонов в крови, метод сканирующей электронной микроскопии для изучения морфологии поверхности и внутренних зон камней, метод рентгенофлуоресцентного анализа исследования микроэлементного статуса образцов желчных камней.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Воспалительный процесс в желчном пузыре при ЖКБ сопровождается высокой активностью СРО в желчи. При хронической форме заболевания высокая активность СРО носит локальный характер и ограничивается желчным пузырем, что отражает адаптационные процессы гепатобилиарной системы к воспалительному процессу. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается, продукты СРО появляются в крови, что свидетельствует о формировании неспецифического ответа организма на боль.

2. Высокая концентрация металлов, в том числе Fe и Cu, в периферическом слое желчных камней всех типов является одной из причин высокой активности СРО в желчи больных ЖКБ.

3. Дисбаланс стероидных гормонов, связанный с изменениями соотношения кортизола и андрогенов, усиливающийся с возрастом, является одной из патогенетических основ калькулезного холецистита.

4. К факторам высокого риска обострения хронического холецистита относятся пожилой возраст, женский пол, высокая активность СРО в крови, повышение уровня кортизола и тестостерона.

Степень достоверности и апробации работы. Достоверность проведенного исследования определяется формированием клинического исследования на достаточном количестве пациентов в группах (n = 127), наличием контрольной группы здоровых лиц (n=52), использованием современных биохимических и иммунологических методов диагностики в сертифицированных лабораториях, обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены на: XIII Российской научно-практической конференции с международным участием "Обмен веществ при адаптации", (г. Ростов-на-Дону, 16-17 мая 2014 года); VI Международной научно-практической конференции "Научный поиск в современном мире", (г. Махачкала, 30 июня 2014 года); Двадцать первая Всероссийская конференция студентов - физиков и молодых ученых, (г. Омск, 26.03-02.04.2015 года); XIV Российская научно-практическая конференция с международным участием "Обмен веществ при адаптации и повреждении", (г. Ростов-на-Дону, 15 -16 мая 2015 года); Международной научной конференции, посвященной 75-летию АГУ "Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральной систем в процессе онтогенеза", (г. Майкоп, 8-9 октября 2015 года); LII-LIII Международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы", (г. Новосибирск, 9 марта 2016 года); L Международной научно-практической конференции "Научная дискуссия: вопросы медицины", (г. Москва, 1 июня 2016 года); LVIII Международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы", (г. Новосибирск, 08 августа 2016 года).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры медицинской биологии и генетики и научно-координационного совета ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 23.12.2016 г.).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику врачей гастроэнтерологического отделения МБУЗ "Городская больница №7 города Ростова-на-Дону" Минздрава Ростовской области. Основные теоретические и практические положения диссертации и результаты исследования внедрены и используются при чтении лекций и проведении практических занятий студентам на кафедре патологической физиологии, студентам и врачам-интернам на кафедре общей и клинической биохимии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава Российской Федерации.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование. Автором самостоятельно проведен подробный анализ источников отечественной и зарубежной литературы (100%). Диссертант разработал и апробировал методические и методологические основы диссертационного исследования (90%). Для получения результатов исследований автор лично участвовал в сборе материалов, лабораторных исследованиях, статистическом анализе (90%). Диссертантом самостоятельно разработан алгоритм обработки результатов научного исследования (95%).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 17 рисунками, 2 схемами и содержит 37 таблиц. Список литературы содержит 204 литературных источников, из которых 156 отечественных и 48 зарубежных источников.

Диссертационное исследование выполнялось на базах хирургического отделения №1 "Городской больницы №1 имени Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону", хирургического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ) в 2013-2015 г.г., центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, на кафедре медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, на кафедре биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО "Южный Федеральный Университет" Министерства образования и науки РФ, в Институте нанометровой оптики и технологии (Берлинский Центр материалов и энергии имени Гельмгольца). Анализ, обработка полученных результатов, интерпретация текстового содержания и написание глав диссертации осуществлялось на кафедре медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в соответствии с планом научных исследований университета.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований.

В работе были обследованы 127 больных желчнокаменной болезнью, что соответствует классу Международной классификации болезней 10 пересмотра K80,0 и контрольная группа в количестве 52 лиц практически соответствующего возраста и пола. Больные клинической группы проходили лечение в хирургическом отделении "Городской больницы №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону" (МБУЗ "ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону") и в хирургическом отделении Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ) в 2013-2015 г.г. Больные ЖКБ составили клиническую группу, а в контрольную группу вошли клинически здоровые лица сопоставимые по полу и возрасту. Контрольная группа была сформирована по результатам диспансерного наблюдения сотрудников Ростовского государственного медицинского университета.

Общая клиническая группа пациентов была разделена на две группы:

1 группа - 44 пациента с диагнозом камни желчного пузыря с острым холециститом или острый калькулезный холецистит (ОКХ) (код по МКБ-10 K80.0), фаза обострения.

2 группа - 83 пациента с диагнозом камни желчного пузыря с хроническим холециститом или хронический калькулезный холецистит (ХКХ) (код по МКБ-10 K80.1), фаза – вне обострения.

Осложнения основного заболевания в 1 и 2 группе отсутствовали.

В каждой группе выделяли подгруппы в зависимости от пола и возраста. Пациентов по возрастным периодам распределяли с учетом данных Европейского регионального бюро ВОЗ: пожилой возраст у мужчин с 61 до 74 лет, у женщин - с 56 до 74 лет. Зрелый возраст соответствует у женщин диапазону 36-55 лет, у мужчин – 36-60 лет. Чтобы исключить особенности гормональной регуляции у женщин в репродуктивном периоде, в обследование были включены женщины постменопаузального периода. Все женщины на момент обследования имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года, что позволило нам использовать показатели прогестерона как промежуточного звена синтеза стероидных гормонов.

Критерии включения пациентов в клиническую группу исследования были:

1. Наличие камней в желчном пузыре
2. Холецистит
3. Постменопауза у женщин
4. Возраст больных 36-74 года
5. Информированное согласие на использование биологических субстратов для исследования.

Критериями исключения из исследования были:

1. Наличие осложнений ЖКБ (обтурации и гнойного воспаления)
2. Холангит
3. Оперативные вмешательства на половых железах и надпочечниках
4. Обструкция желчевыводящих путей злокачественными новообразованиями и доброкачественными стриктурами
5. Осложненный хронический панкреатит
6. Злокачественные опухоли печени
7. Декомпенсация соматических заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

Группы больных были сформированы с равномерным распределением по полу и возрасту для изучения гендерных и возрастных особенностей патогенеза заболевания (таблица 1).

Кроме общеклинического исследования больных осуществляли специальные методы исследования сыворотки крови, желчи и желчных камней. У больных 1 группы забор крови проводили непосредственно при госпитализации, а у пациентов 2 группы за 24 часа до операции.

Таблица 1 – Распределение больных контрольной и клинической группы по полу и возрасту (абс. (%))

Возраст	Контрольная группа (n=52)		Клиническая группа			
	Жен.	Муж.	1 группа (n=44)		2 группа (n=83)	
			Жен.	Муж.	Жен.	Муж.
Зрелый	14 (27%)	11 (21%)	13 (29%)	11 (25%)	28 (34%)	24 (29%)
Пожилой	15 (29%)	12 (23%)	11 (25%)	9 (21%)	15 (18%)	16 (19%)

Желчь в объеме 15-20 мл аспирировали из желчного пузыря через стерильный катетер при выполнении холецистэктомии и сразу отправляли для исследования в биохимическую лабораторию. Желчные камни доставали путем вскрытия удаленного желчного пузыря. Интенсивность свободно-радикального окисления изучали методом хемилюминесцентного анализа на отечественном хемилюминотестере ЛТ-1 производства НПО "Люмин", оснащенный компьютерным обеспечением, по методике Басова А.А. с соавт. (2003).

В плазме крови и желчи пациентов определяли показатели свободно-радикального окисления путем оценки Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции и измерения амплитуды быстрой вспышки (H), амплитуды медленной вспышки (h), светосуммы (Sm) и тангенса угла наклона левого плеча медленной вспышки ($tg\alpha$). Данный раздел работы был выполнен ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет" Министерства образования и науки РФ на кафедре биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского.

В Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России в плазме крови больных определяли активность ферментов антиоксидантной системы - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина, а также содержание гормонов кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), тестостерона и прогестерона.

Активность СОД определяли по методу Сирота Т.В. (1999), основанном на ингибировании восстановления нитросинего тетразолия (НТС) с помощью супероксида, генерирующегося при аутоокислении адреналина. Единица измерения - ед.акт./мл.

При определении активности каталазы в плазме крови использовали метод М.А. Королук и соавт. (1988).

Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила по методу Моина В.М. (1986).

Определение количества церулоплазмина (ЦП) сыворотки крови проводили модифицированным колориметрическим методом Ревина, описанным Кольб В.Г. и соавторами (1982) при длине волны 530 нм.

Определение содержания в сыворотке крови кортизола, ДЭАС, тестостерона и прогестерона иммуноферментным методом проводили с помощью наборов

реагентов для иммуноферментного анализа "Кортизол-ИФА", "Дегидроэпиандростерон сульфат-ИФА", "Тестостерон-ИФА", "Прогестерон-ИФА" коммерческими наборами фирмы ООО "ХЕМА" (Германия) с использованием анализатора Victor 2 (Финляндия).

Исследования по определению физико-химической структуры и микроэлементного состава желчных камней методом рентгенофлуоресцентного анализа, сканирующей электронной микроскопии проводили в Институте нанометровой оптики и технологии (Берлинский Центр материалов и энергии имени Гельмгольца). Были исследованы 80 образцов камней (20 у лиц мужского пола и 60 у женского), полученные при холецистэктомии пациентов с хроническим калькулезным холециститом. Спектры рентгеновской флуоресценции были зарегистрированы на линии КМС-2, источника синхротронного излучения Bessy (II) (Берлин, Германия). Для определения элементного состава образцов были зарегистрированы обзорные спектры с экспозицией в 10 сек. Измерения проведены в диапазоне энергии ионизации от 1 до 12 кэВ, что соответствует диапазону определяемых элементов от Na до Br. С использованием программного кода Winshell (Max) была проведена идентификация K α - характеристических линий исследуемых образцов. Погрешность определений всех элементов находилась в пределах 2-5 отн.%. Использование многомерных статистических методов анализа позволило оценить системный характер возрастных, гендерных, гормональных аспектов, состояния баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами на локальном и организменном уровнях при различном течении ЖКБ и разработать модель по определению риска обострений ЖКХ.

Полученные данные подвергали статистической обработке на компьютере методами непараметрической статистики с использованием программы "STATISTICA 10.0 for Windows" и "Microsoft Office Excel 2003". Результаты, полученные после статистической обработки, выражали в виде средних значений (M) и ошибки среднего (m). Сравнение зависимых выборок проводилось по непараметрическому критерию Вилкоксона, независимых - непараметрическим критерием Манна-Уитни с установлением уровня значимости * $p \leq 0,05$ и ** $p \leq 0,01$. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования показали, что активность СРО в крови больных обеих клинических групп практически не отличалась, исключения составили показатели быстрой вспышки (H), отражающие присутствие в образце гидроперекисей. Согласно полученным данным, содержание гидроперекисей в плазме крови с острой формой ЖКБ достоверно выше, чем у больных с хронической формой ЖКБ. Это указывает на формирование неспецифического ответа организма на универсальный патофизиологический раздражитель-боль.

В таблице 2 представлены параметры хемилюминесценции плазмы и желчи с учетом течения калькулезного холецистита.

Таблица 2 – Параметры хемилюминесценции плазмы и желчи у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом

Показатели	Плазма			Желчь		
	1 группа (ОКХ),n=44	2 группа (ХКХ),n=83	p	1 группа (ОКХ),n=44	2 группа (ХКХ),n=83	p
H, отн.ед.	5,3±1,23	3,0±0,49	0,05	5,9±1,6	15,5±1,1	0,03
h, отн.ед.	2,95±0,32	3,03±0,44	0,96	4,8±1,7	8,9±1,4	0,02
Sm, отн.ед.	141,0±5,9	138,2±7,2	0,73	5,98±2,1	86,9±7,4	0,04
tgα	0,35±0,03	0,46±0,08	0,86	12,88±5,1	3,80±2,3	0,01

В отличие от крови, в желчи больных были установлены достоверные различия по всем показателям хемилюминесцентного анализа между клиническими группами. При этом у больных с острой формой ЖКБ показатель быстрой вспышки в желчи снижался на 61,9 %, медленной вспышки – на 46,1 % и светосумма медленной вспышки на 93,1 %. Следовательно, в желчи больных с хронической формой ЖКБ накапливается значительное количество первичных продуктов СРО за счет интенсивного вовлечения субстратов в пероксидации.

Возможно, одной из причин установленных различий является истощение системы СРО в желчи больных с острой формой ЖКБ. На это указывает и более низкий показатель светосуммы (Sm). Основные изменения оксидативного гомеостаза происходили в желчи. Такие показатели СРО как амплитуда быстрой и медленной вспышки, светосумма медленной вспышки у больных ЖКБ в желчи были гораздо выше, чем в крови. Высокая интенсивность продукции активных форм кислорода имела место при хроническом процессе (таблица 2).

Таким образом, патогенез воспаления в желчном пузыре при ЖКБ характеризуется высокой активностью окислительных процессов в желчи, тогда как в плазме крови отсутствуют эти признаки. При острой форме ЖКБ истощение системы СРО в желчи сопровождается ее активацией в плазме. Следовательно, формируется неспецифический ответ организма на главный патофизиологический ответ-боль.

Для определения значимости антиоксидантной системы организма в формировании установленных различий было проведено изучение антиоксидантной системы крови больных. Выбор показателей был определен с учетом результатов исследования желчи, так как на данных хемилюминесцентного анализа отмечалось изменение содержания гидроперекисей. Определяли активность ферментов первого звена антиоксидантной защиты: каталазы, СОД, глутатионпероксидазы и ЦП.

Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола

Группа	Пол	M±m	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Активность СОД, ед. акт./мл						
Контрольная, n=52	М	31,9±2,0	29,1	31,5	34,7	p*=0,24
	Ж	35,4±1,3	31,0	34,0	39,1	
1 группа (ОКХ), n=44	М	43,5±1,8	39,4	44,1	45,7	p*=0,47
	Ж	46,8±2,9	39,4	47,5	51,4	
2 группа (ХКХ), n=83	М	47,1±5,6	35,7	38,5	58,0	p*=0,93
	Ж	45,5±1,9	37,0	44,2	53,2	
Активность глутатионпероксидазы, нмоль/мин/мл						
Контрольная, n=52	М	3,46±0,23	3,14	3,30	3,78	p*=0,63
	Ж	3,59±0,11	3,27	3,56	4,09	
1 группа (ОКХ), n=44	М	2,70±0,54	1,84	2,77	3,43	p*=0,47
	Ж	2,25±0,26	2,17	2,30	2,68	
2 группа (ХКХ), n=83	М	2,10±0,31	1,33	1,97	2,76	p*=0,83
	Ж	2,25±0,16	1,24	2,17	2,85	
Активность каталазы, ед. акт./мл						
Контрольная, n=52	М	32,3±4,2	27,5	35,1	37,0	p*=0,79
	Ж	34,5±1,9	33,3	35,3	37,8	
1 группа (ОКХ), n=44	М	26,1±4,7	17,6	23,2	35,2	p*=0,36
	Ж	22,9±6,7	10,8	18,6	25,5	
2 группа (ХКХ), n=83	М	19,4±3,1	12,1	18,1	25,2	p*=0,37
	Ж	23,7±1,9	15,4	20,0	24,9	
Уровень церулоплазмينا в крови, мкмоль/л						
Контрольная, n=52	М	1,66±0,11	1,52	1,58	1,80	p*=0,87
	Ж	1,65±0,09	1,38	1,62	1,88	
1 группа (ОКХ), n=44	М	2,41±0,47	1,74	1,83	3,47	p*=0,58
	Ж	2,93±0,61	1,73	2,35	3,84	
2 группа (ХКХ), n=83	М	2,25±0,33	1,65	2,12	2,69	p*=0,59
	Ж	2,07±0,14	1,62	1,90	2,32	

Примечание: p* - доверительная вероятность различий между мужчинами и женщинами с использованием критерия Манна-Уитни

При проведении анализа результатов, учитывая признаки - наличие калькулезного холецистита, течение заболевания, пол, статистически значимые различия были установлены для величины активности СОД, глутатионпероксидазы и церулоплазмينا (таблица 3). Антиоксидантная система защиты у больных ЖКБ отличалась от контрольной группы повышением активности СОД и уровня церулоплазмينا в крови. При этом,

защитные резервы глутатионпероксидазы и каталазы у больных клинической группы были снижены.

Таким образом, антиоксидантная система защиты у больных ЖКБ отличалась от контрольной группы повышением активности СОД и уровня церулоплазмينا в крови. При этом защитные резервы глутатионпероксидазы и каталазы у больных клинической группы были снижены. У больных ЖКБ активизация свободно-радикального окисления веществ в организме при отсутствии адекватной антиоксидантной системы защиты способствует накоплению эндогенных токсических субстанций, метаболическим изменениям и развитию органной недостаточности (Grintzalis K. et al., 2009), особенно при хроническом течении заболевания.

Микроэлементы наряду с органическими веществами желчи (холестерином, билирубином, муцином) принимают участие в образовании желчных камней. Изучение микроэлементного состава желчных камней различного типа позволило выявить, что микроэлементы, встраиваясь в кристаллическую структуру смешанных камней, откладывались либо в ядре, либо в поверхностных слоях, способствуя кристаллизации. В состав смешанных камней входили микроэлементы - P, S, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br. Их отличительной особенностью являлось большое содержание в составе фосфора (рисунок 1), придающего им более темный цвет.

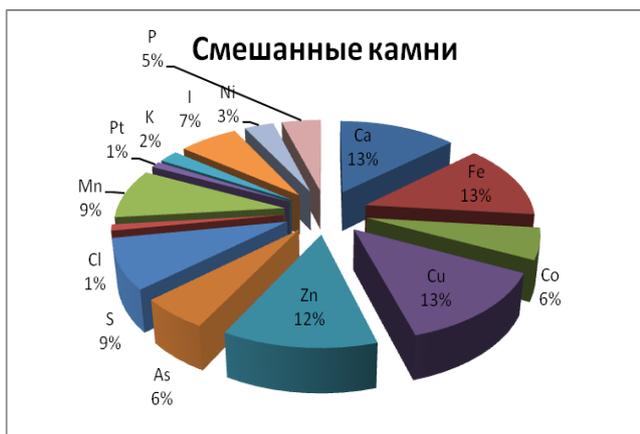


Рисунок 1 – Микроэлементный состав смешанных камней

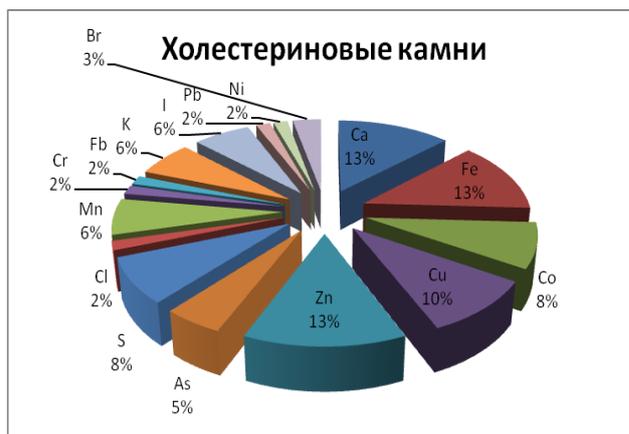


Рисунок 2 – Микроэлементный состав холестериновых камней

Отличительной чертой микроэлементного состава холестериновых камней являлось накопление микроэлементов в поверхностных слоях камня, что свидетельствовало об отсутствии выраженного влияния микроэлементов на кристаллизацию холестерина при формировании ядра камня.

Образование холестериновых камней было ассоциировано с нарушением обмена фосфора. Отличительной чертой такого типа камней являлось полное отсутствие или низкое содержание в их составе фосфора (рисунок 2), являющегося составной частью фосфолипидов (лецитина). В связи с этим можно предположить, что при образовании камней имело место смещение

функционального равновесия лецитина и жирных кислот, препятствующих кристаллизации камней.

В состав билирубиновых (пигментных) камней входили P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Bi, Br. Отличительным микроэлементом был висмут (рисунок 3).

Зачатки билирубиновых камней образуются во внутрипеченочных желчных ходах в виде белковой основы, желчных пигментов и незначительной примеси известковых солей, что объясняет присутствие в составе камня элементов Mn, Ca, Fe. Наличие в составе Cu, Zn, Bi, Br может быть связано с кумулятивными свойствами желчных камней, а так же можно предположить нарушение обмена металлосодержащих белков в гепатоцитах.



Рисунок 3 – Микроэлементный состав билирубиновых камней

Итак, микроэлементные изменения, интенсификация свободно-радикального процессов, активация антиоксидантной системы защиты плазмы крови и желчи у больных ЖКБ изменяются в зависимости от течения заболевания, пола и возраста и в основном фокусируются в желчи.

Таким образом, результаты исследования позволяют говорить о том, что в патогенезе ЖКБ важная роль принадлежит микроэлементам, таким как P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn. Известно, что зарождение камней пигментного и холестеринового типа различно. Если холестериновые камни образуются как следствие перенасыщения желчи холестерином, то пигментные зарождаются за счет белковых тел. Этим и объясняется присутствие металлов в ядре пигментных камней и отсутствие их в холестериновых камнях.

Схема участия желчных камней в патогенезе хронического воспаления в желчном пузыре при ХКХ представлена на рисунке 4.

Накопление металлов в периферическом слое камней всех типов, появление металлической "коры", завершающее этап роста камня является патогенетически значимым звеном в развитии ЖКБ. Скорость формирования металлического слоя камня, по-видимому, отражается на размерах камней и, вероятно, зависит от количества металлов в желчи. Можно предположить, что формирование металлического каркаса является патогенетическим звеном хронического очага воспаления в желчном пузыре и поддержанием высокой

активности СРО в желчи (рисунок 4). При хронической форме ЖКБ имеет место специфический ответ гепатобилиарной системы на локальный характер воспаления в желчном пузыре. При острой же форме ЖКБ истощение системы СРО в желчном пузыре является одним из факторов, способствующих формированию ответа на присутствие конкремента.



Рисунок 4 – Участие желчных камней в патогенезе хронического воспаления в желчном пузыре при хроническом калькулезном холецистите

В современной клинической практике значительные усилия уделяются вопросам терапии лиц пожилого возраста в силу повышения их числа в возрастной структуре населения. Патогенез многих болезней у лиц преклонного возраста имеет свои отличительные особенности, связанные с гомеостазом гормонов в организме, что требует дальнейшего изучения гормонального статуса и роли изменений половых и надпочечниковых гормонов в возникновении и течении калькулезного холецистита.

Ожирение повышает риск образования желчных камней (Sachdeva S. et al., 2011). Ожирению, особенно абдоминальному, в пожилом возрасте способствуют повышение в крови уровня кортизола, снижение тестостерона и женских половых гормонов, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) как субстанции, используемой организмом для производства тестостерона и эстрогена.

Содержание в сыворотке крови надпочечниковых и половых гормонов у больных с ОКХ и ХКХ представлено в таблице 4.

Сравнительный анализ содержания изучаемых гормонов в крови у больных с учетом течения заболевания, возраста и пола по сравнению с контрольной группой позволил выявить следующие особенности. Уровень кортизола в сыворотке крови у женщин зрелого возраста в 1 группе был на 20 % выше контрольных значений, тогда как в пожилом возрасте разница увеличилась и составила 54%. У мужчин 1 группы зрелого возраста уровень кортизола был в 2 раза выше контрольных значений, тогда как в пожилом возрасте в 1,8 раза выше контроля.

Таблица 4 – Содержание в крови стероидных гормонов у больных острым и хроническим калькулезным холециститом зрелого и пожилого возраста (M±m)

Группа	Пол	Возраст	Кортизол, нмоль/л	ДЭАС, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	486,5±18,6	5,4±0,9	1,4±0,3	5,27±0,04
		Пожилой	618,1±17,7 *	2,6±0,4*	0,6±0,1 *	4,58±0,07*
	Муж.	Зрелый	457,3±16,2	8,7±0,9	21,5±1,7	3,76±0,05
		Пожилой	567,4±17,3 *	5,1±0,5*	16,3±2,1 *	2,78±0,03 *
1 группа (n=22)	Жен.	Зрелый	881,5±16,9°	17,3±1,8°	9,4±2,0°	4,33±2,8°
		Пожилой	905,0±15,0°	10,7±0,8*°	4,7±1,6*°	3,37±2,6*°
	Муж.	Зрелый	957,8±15,9°	12,2±2,4°	20,6±2,4	3,94±2,2
		Пожилой	1031,0±25,2°	5,1±1,0*	14,9±1,3*	3,12±4,2
2 группа (n=45)	Жен.	Зрелый	1052,4±28,9°	8,9±1,3°	12,9±2,1°	3,81±3,2°
		Пожилой	1304,1±29,6*°	8,5±1,5°	5,6±1,6*°	3,94±2,6
	Муж.	Зрелый	643,7±10,5°	10,5±1,7°	27,3±2,0°	3,4±3,0
		Пожилой	1124,8±27,3*°	8,2±1,9*°	21,4±3,3*°	2,27±3,3*

Примечание: * - достоверные отличия между показателями в подгруппе между зрелым и пожилым возрастом, ° - достоверные отличия между показателями в подгруппах по сравнению с контрольной группой при p<0,05

Во 2 группе уровень кортизола в сыворотке крови у женщин зрелого возраста в 2,1 раза выше контрольных значений, так же и в пожилом возрасте имел тенденцию к повышению в 2 раза выше контрольных значений. У мужчин во 2 группе зрелого возраста уровень кортизола был на 40,7% выше контрольных значений, а в пожилом возрасте так же выше в 2 раза.

Одним из важных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Кортизол угнетает воспаление, ингибируя деятельность многих провоспалительных медиаторов воспаления, блокируя миграцию иммунных клеток в ткани, вызывает снижение количества лимфоцитов и, таким образом, общую иммуносупрессию (Воротынцев А.С.,2012). Его возрастание при хроническим воспалительном процессе по сравнению с острым течением заболевания можно расценивать как более выраженную реализацию противовоспалительных потенций гормона. Уровень ДЭАС у женщин 1 группы зрелого возраста был выше контрольных значений на 32%, а в пожилом возрасте на 41,1% выше от контрольных показателей. У мужчин уровень ДЭАС в сыворотке крови 1 группы зрелого возраста был выше контрольных значений на 40,2%, тогда как в пожилом возрасте практически не изменялся и был в пределах контрольных значений. Во 2 группе уровень ДЭАС в сыворотке крови у женщин зрелого возраста был выше на 64,8% контрольных значений, а в пожилом возрасте на 32,7% выше контроля. У мужчин 2 группы зрелого возраста уровень ДЭАС был выше контрольных значений на 21%, а в пожилом возрасте так же имела тенденция к повышению на 60,7 %. Значения тестостерона в сыворотке крови больных женщин зрелого возраста 1 группы имел тенденцию к увеличению на 67 % от контрольных значений, а в пожилом возрасте на 78 %. У мужчин 1 группы

зрелого и пожилого возраста уровень тестостерона практически не изменялся по сравнению с контрольной группой. Во 2 группе уровень тестостерона у мужчин зрелого возраста был на 27% выше контрольных значений, а в пожилом возрасте на 31,3%. Уровень прогестерона как у мужчин, так и у женщин всех возрастных групп был в пределах физиологической нормы. Лишь только у женщин 1 группы зрелого возраста имелась тенденция к снижению на 27% и у женщин 2 группы зрелого возраста снижение показателей на 28% от контроля.

Таким образом, у больных при хроническом калькулезном холецистите по сравнению с обострением воспалительного процесса уровень кортизола в крови возрастал при одновременном повышении концентрации ДЭАС. У женщин изменения кортизола и ДЭАС носили более выраженный характер. Одним из важных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Его возрастание при хроническом воспалительном процессе по сравнению с острым течением заболевания, можно расценивать как более выраженную реализацию противовоспалительного действия гормона. Поскольку ДЭАС является промежуточным субстратом для синтеза кортизола, то его снижение является следствием повышенной секреции кортизола. Уровень тестостерона и прогестерона в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп не отличались от контрольных величин, а также в двух клинических группах, что, вероятно, связано со значительным колебанием их содержания у мужчин и женщин и сглаживанием межгрупповых различий.

Итак, у больных пожилого возраста с различными формами течения калькулезного холецистита отмечается эндокринный дисбаланс с повышением активности стресс-активирующих систем. Хроническое течение калькулезного холецистита сопряжено с пожилым возрастом, повышением в крови кортизола, более выраженным у женщин и тестостерона у пациентов обоего пола, снижением в крови ДЭАС и прогестерона.

В общую модель факторного анализа развития ЖКБ было включено 8 количественных и качественных параметров: возраст, пол, амплитуда быстрой вспышки, высота медленной вспышки, $\text{tg}\alpha$ при хемилюминесцентном анализе, кортизол, ДЭАС, тестостерон. В таблице 5 в многомерном пространстве отражены коэффициенты корреляции, которые изменяются в диапазоне [-1;1]. Отрицательный и положительный знак перед коэффициентом свидетельствовал о направленности влияния на результат. Факторная нагрузка, превышающая 0,7, является значимой для формирования патологии.

В представленной факторной модели ведущий фактор (Factor 1), обеспечивающий 38,9% от общей дисперсии, а, следовательно, в большей мере влияющий на формирование патологии, объединил возраст, пол и возрастные изменения гормонов крови – кортизола, ДЭАС и тестостерона. Фактор 2 (26,7% от общей дисперсии) занимал второе по значимости место и определял достоверное и выраженное влияние интенсивности свободнорадикальных процессов. Фактор 3 (18,7%) занимал третье место по значимости ферментов антиоксидантной защиты - СОД и церулоплазмина.

Таблица 5 – Факторная структура признаков, влияющих на развитие желчнокаменной болезни

Показатель	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Возраст	0,79	0,56	0,48
Пол	0,85	0,43	0,32
Амплитуда быстрой вспышки (желчь)	0,55	0,74	0,44
Высота медленной вспышки (желчь)	0,47	0,58	0,35
tg α (желчь)	0,50	0,71	0,46
СОД	-0,36	-0,37	-0,75
Церулоплазмин	-0,42	-0,70	-0,73
Кортизол	0,81	0,45	0,53
ДЭАС	-0,72	-0,38	-0,36
Тестостерон	0,70	0,41	0,32
Дисперсия, %	38,9	26,7	18,7

Таким образом, формирование ЖКБ в большей мере зависело от возраста, пола и изменений концентрации половых и надпочечниковых стероидных гормонов в крови. На втором месте по значимости были параметры интенсивности свободнорадикальных процессов в желчи и на третьем месте - эффективности системы антиоксидантной защиты.

ВЫВОДЫ

1. Патогенез ЖКБ сопровождается формированием адаптационно-компенсаторных процессов, обеспечивающих длительное течение патологического процесса в желчном пузыре. Обострение калькулезного холецистита происходит на фоне снижения адаптационно-компенсаторного потенциала организма.

2. При хронической форме ЖКБ отмечается повышение активации СРО в желчи. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается на фоне истощения субстратов окисления, формируется неспецифический ответ организма с повышением активности СРО в крови. Высокая активность СРО в крови характеризует острую форму заболевания.

3. Патофизиологический механизм ограничения СРО при ЖКБ проявляется в формировании нового уровня функционального взаимодействия процессов антиоксидантной защиты. Ключевым звеном является угнетение системы глутамата и усиление активности СОД и церулоплазмينا. При этом активность каталазы и глутатионпероксидазы снижается, что указывает на слабое звено антиоксидантной защиты.

4. Накопление металлов в желчных камнях отмечается в периферическом слое, таких как (Fe,Cu и т.д.), что способствует поддержанию высокого уровня СРО в желчи и формированию хронического воспаления в желчном пузыре.

5. В патогенезе ЖКБ имеет место изменение уровня стероидогенеза, наиболее выраженное при хронической форме ЖКБ. Формирование адаптационно-компенсаторных механизмов гормональной регуляции при хронической форме ЖКБ идет за счет повышения уровня кортизола, тестостерона и ДЭАС в крови больных.

6. По результатам факторного анализа патофизиологической значимости изучаемых компонентов для развития ЖКБ выраженный вклад в течение заболевания вносит возраст, пол и изменения концентрации половых и надпочечниковых стероидных гормонов в крови. На втором месте по значимости находятся параметры интенсивности свободнорадикальных процессов в желчи и на третьем месте - эффективности системы антиоксидантной защиты. У мужчин патофизиологическая значимость возраста и стероидного дисбаланса в крови для развития ЖКБ выше, а у женщин более выраженной является роль оксидативного стресса с повышением активных форм кислорода в желчи.

7. К факторам риска развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре при холецистолитиазе относят возраст старше 67 лет, женский пол, превышение кортизола в крови выше 880 нмоль/л с одновременным повышением ДЭАС выше 9,0 нмоль/л, повышение тестостерона в крови у мужчин выше 20,0 нмоль/л, у женщин выше 10,0 нмоль/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуемое изучение параметров оксидативного равновесия биологических жидкостей у пожилых пациентов с ЖКБ служит для оценки риска обострения или хронизации воспалительного процесса в желчном пузыре в геронтологической практике.

2. Динамика уровня СОД и церулоплазмينا в крови является критерием успешности антиоксидантной защиты у больных ЖКБ.

3. Стероидный дисбаланс у больных пожилого возраста является признаком способствующим хронизации воспалительного процесса при ЖКБ и имеет большую патофизиологическую и информативную значимость.

4. При стратификации групп риска обострения ЖКБ важно комплексно в патофизиологической взаимосвязи оценивать возраст, пол, уровень кортизола, тестостерона и ДЭАС в сыворотке крови и по разработанной патогенетической модели рассчитывать риск обострения хронического калькулезного холецистита.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Церулоплазмин обладает цитогеропротекторными свойствами по отношению к оксидативному стрессу у больных ЖКБ в пожилом возрасте. Установлено его участие в защите от активных форм кислорода при остром течении калькулезного холецистита. Разработка конкретных рекомендаций по применению терапевтических воздействий, восстанавливающих активность

антиоксидантной системы, требует детального изучения механизмов противодействия оксидативному стрессу при ЖКБ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Асланов, А.М. Особенности элементного состава камней желчевыводящей системы и желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова, Р.Ш. Тенчурин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 1). – С. 17-21.

2. Асланов, А.М. Роль микроэлементов и особенности элементного состава камней в патогенезе желчнокаменной болезни / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова, Р.Ш. Тенчурин // Обмен веществ при адаптации: сб. материалов XIII Российской научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 5-6.

3. Асланов, А.М. Особенности микроэлементного состава желчных камней разного типа у больных желчнокаменной болезнью в Ростовской области / А.М. Асланов, О.В. Клименко // Материалы 1-ой итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 37.

4. Исследование включения микроэлементов желчных камней разного типа у больных желчнокаменной болезнью методом рентгенофлуоресцентного анализа / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова, Г.Э. Яловега, О.В. Клименко // Материалы юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели. – М., 2014. – С. 86.

5. Асланов, А.М. Анализ исследования физических механизмов элементного состава желчных камней рентгеноспектральными методами у пациентов с желчнокаменной болезнью / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова // Научный поиск в современном мире: сб. материалов VI Международной научно-практической конференции. – Махачкала, 2014. – С. 201-204.

6. Микроэлементный состав и ультраструктура желчных камней разного типа / А.М. Асланов, Г.Э. Яловега, Т.С. Колмакова, М.М. Бржезинская // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 132-133.

7. Асланов, А.М. Микроэлементный состав и ультраструктура желчных биосубстратов: исследования методом рентгенофлуоресцентного анализа и сканирующей электронной микроскопии / А.М. Асланов, Т.А. Михайлова // Материалы Двадцать первой Всероссийской конференции студентов – физиков и молодых ученых. – Омск, 2015. – С. 363-364.

8. Асланов, А.М. Определение микроэлементного состава и ультраструктуры желчных камней разного типа у больных с желчнокаменной болезнью / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова, Р.Ш. Тенчурин // Обмен веществ при адаптации и повреждении: сб. материалов XIV Российской научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 18-20.

9. Асланов, А.М. Особенности стероидогенеза у больных с желчнокаменной болезнью / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова // Материалы 2-ой

итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 41-43.

10. **Асланов, А.М.** Гендерные особенности гормональной регуляции у больных с желчнокаменной болезнью / **А.М. Асланов, Т.С. Колмакова** // Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральной систем в процессе онтогенеза: сб. материалов международной научной конференции, посвященной 75-летию АГУ. – Майкоп, 2015. – С. 332-336.

11. **Асланов, А.М.** Гендерные особенности секреции стероидных гормонов у больных с желчнокаменной болезнью / **А.М. Асланов, Т.С. Колмакова** // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия: сб. материалов XVIII международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2015. – № 11. – С. 46-49.

12. ***Асланов, А.М.** Возрастные и гендерные особенности секреции стероидных гормонов у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом / **А.М. Асланов, Т.С. Колмакова, О.С. Оксенюк** // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 520-525.

13. **Асланов, А.М.** Особенности оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью / **А.М. Асланов** // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. материалов ЛП-ЛШ международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2016. – С. 133-139.

14. **Асланов, А.М.** Влияние оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в крови на развитие желчнокаменной болезни / **А.М. Асланов, Т.С. Колмакова** // Материалы 3-ей итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 24-25.

15. **Асланов, А.М.** Возрастно-половые особенности синтеза стероидных гормонов у больных желчнокаменной болезнью / **А.М. Асланов** // Научная дискуссия: вопросы медицины: сб. материалов L международной научно-практической конференции. – М., 2016. – № 6. – С. 42-48.

16. **Асланов, А.М.** Определение микроэлементного состава и ультраструктуры желчных камней разного типа у больных с острым и хроническим течением желчнокаменной болезни / **А.М. Асланов** // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. материалов LVIII международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2016. – С. 44-48.

17. ***Асланов, А.М.** Содержание стероидных гормонов у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от течения заболевания / **А.М. Асланов, Т.С. Колмакова** // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 10 - 13.

*– работы, опубликованные в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, а так же публикации, приравненные к ним.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза
АОС - антиоксидантная система
АСТ - аспартатаминотрансфераза
ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза
ДЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат
ЖВП - желчевыводящие протоки
ЖКБ - желчнокаменная болезнь
КХ - калькулезный холецистит
ОКХ - острый калькулезный холецистит
СОД - супероксиддисмутаза
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СРО - свободно-радикальное окисление
ХКХ - хронический калькулезный холецистит
ЦП - церулоплазмин
H - амплитуда быстрой вспышки
h - амплитуда медленной вспышки
Sm - "светосумма медленной вспышки"
tga - тангенс угла наклона левого плеча медленной вспышки