

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ДИНАМИКА ОЧАГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ ТКАНЕВЫХ БАЗОФИЛОВ

Н.А. Клименко, М.В. Лупырь, Н.И. Горголь

Харьковский национальный медицинский университет

На модели подкожного карагиненового асептического гранулематозного воспаления у крыс показано, что при хроническом воспалении, вызванном на фоне предварительно удаленных тканевых базофилов (ТБ) из очага, происходит уменьшение сосудистых реакций, воспалительного отека, эмиграции нейтрофилов, накопления и активности макрофагов, активации фибробластов, ангиогенеза и образования грануляционной ткани, то есть снижение выраженности сосудисто-экссудативно-инфильтративных и репаративных явлений, в то же время увеличиваются аккумуляция и активация лимфоцитов, отражая, по-видимому, усиленное развитие хронического воспаления или, возможно, являясь компенсаторной реакцией на удаление ТБ. В естественных условиях хронического воспаления ТБ сдерживают его прогрессирование.

Ключевые слова: хроническое воспаление, клеточно-тканевая динамика, тканевые базофилы.

Ранее нами была показана причастность тканевых базофилов к патогенезу хронического воспаления и установлены закономерности изменений их морфофункционального состояния в динамике [1].

С целью дальнейшего изучения роли тканевых базофилов в патогенезе хронического воспаления в данной работе исследована их роль в клеточно-тканевых реакциях очага. Для этого изучали тканевые реакции и клеточный состав очага при хроническом воспалении на фоне предварительного локального удаления ТБ и закономерности их изменений в динамике процесса. Как известно, клеточно-тканевая динамика очага является главным критерием наличия, течения, вида, этапа и прогноза исхода воспаления, а также эффективности противовоспалительных средств и соответствующей терапии [2].

Материал и методы. Исследования выполнены на 96 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служило карагиненовое асептическое гранулематозное воспаление, вызванное по принципу предварительного создания подкожного «воздушного мешка». Для этого подкожно вводили в подлопаточную область 12 мл стерильного воздуха. Через 24 часа в сформиро-

ванный «воздушный мешок» вводили 2 мл 0,5% -ного раствора λ -карагинена (Sigma, США) на изотоническом растворе NaCl [3]. В подробной динамике воспаления, начиная с 6-го часа и до 28-х суток, исследовали тканевые реакции и клеточный состав очага воспаления в гистологических препаратах, окрасенных гематоксилином-эозином, фуксеном на эластические волокна по Вейгерту, с докрасиванием пикрофуксином по ван Гизон; использовали ШИК-реакцию по МакМанус–Хочкинсу и гистохимическую реакцию по методу Браше. Для местного предварительного удаления тканевых базофилов участок площадью 2×2 см в подлопаточной области инфильтрировали подкожным введением 1 мл раствора 48/80, содержащего 300 мкг вещества, на изотоническом растворе NaCl. Воспаление вызывали спустя 12 часов введением карагинена в это же место [4].

Результаты. При естественном (без удаления тканевых базофилов) течении подкожного карагиненового асептического гранулематозного воспаления клеточно-тканевая динамика очага была типичной для хронического воспаления в целом. Исследование иссеченных в конце первых суток после подкожного введения воздуха мягких тка-

ней подлопаточной области (контроль для этой серии исследований) показало слабо выраженное серозное воспаление с участием единичных нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. Циркуляторные расстройства в виде полнокровия артериол и венул, эритроцитарных стазов и тромбоза сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) выражены слабо. Базальные мембраны сосудов тонкие, эндотелий сосудов с крупными светлыми ядрами. Дерма, гиподерма и мышечная ткань с явлениями незначительного отека. Коллагеновые волокна дермы и межмышечной соединительной ткани при окраске по ван Гизон умеренно фуксинофильны.

Исследование иссеченных через 6 часов после введения карагинена тканей показало выраженное разлитое гнойное воспаление, которое распространяется на гиподерму и мышечную ткань. Указанные ткани диффузно инфильтрированы нейтрофилами. Одновременно увеличивается популяция макрофагов. Макрофаги при ШИК-реакции характеризуются позитивным окрашиванием цитоплазмы. Как известно, положительная ШИК-реакция в цитоплазме этих клеток связана с их высокой гликолитической активностью и свидетельствует об их высокой функциональной активности [5]. Также имеют место выраженные циркуляторные расстройства в виде полнокровия артериол и венул, эритроцитарных стазов, микро-тромбов, периваскулярных кровоизлияний.

В конце первых суток в мягких тканях обнаруживаются либо разлитое, либо ограниченное гнойное воспаление, выраженные циркуляторные расстройства в виде полнокровия артериол и венул, эритроцитарных стазов, микро-тромбов, периваскулярных кровоизлияний. Базальные мембраны сосудов набухшие, эндотелий сосудов с крупными светлыми ядрами. Гиподерма и мышечная ткань отечны, инфильтрированы нейтрофилами. Среди преобладающего большинства нейтрофилов имеются также макрофаги, единичные, эпителиоидные клетки, плазматические клетки и лимфоциты. Только в одном наблюдении в краях воспалительного очага определяются немногочисленные клетки фибробластического ряда.

На 3-и сутки в очаге повреждения ткани диффузно инфильтрированы нейтрофилами, при этом количество данных клеточных элементов уменьшается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Очаг воспаления отграничен от окружающих тканей островками грануляционной ткани. Последняя представлена сетью новообразованных капилляров, в ней обнаруживаются многочисленные камбиальные элементы, единичные

фибробласты, элементы лимфоплазмозитарного и макрофагального рядов, тканевые базофилы, единичные нейтрофилы. Здесь же обнаруживаются новообразованные аутогенным путем микрососуды. Базальные мембраны новообразованных сосудов тонкие, ШИК-позитивные. Эндотелий сочный, с крупными светлыми ядрами. Гиподерма и мышечная ткань сохраняют признаки отека, имеет место слабо выраженная очаговая инфильтрация межмышечной стромы нейтрофилами. В составе клеточного инфильтрата нарастает количество мононуклеаров.

В настоящее время достоверно установлена способность мононуклеаров синтезировать цитокины, которые, в свою очередь, индуцируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Так, макрофаги продуцируют большое количество монокинов, влияющих на размножение, дифференцировку, миграцию и функции фибробластов, лимфоцитов и тканевых базофилов. Они же регулируют образование и состав межклеточного вещества [6].

На 7-е сутки в очаге повреждения мягкие ткани инфильтрированы макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, единичными нейтрофилами и эозинофилами. На периферии зоны воспаления определяется хорошо сформированная грануляционная ткань с многочисленными клетками фибробластического ряда. Сосуды грануляционной ткани умеренно полнокровны. Базальные мембраны сосудов тонкие, эндотелий сочный, с крупными светлыми ядрами. Связь между ростом сосудов и пролиферацией фибробластов несомненна. Эндотелиальные тяжи и капилляры являются основой, по которой (или из которой) происходит миграция фиброцитов и развитие грануляционной ткани [5]. Волокнистые структуры в грануляционной ткани слабо фуксинофильны при окраске по ван Гизон и расположены преимущественно периваскулярно. В гиподерме и мышечной ткани явления отека и воспалительная инфильтрация отсутствуют.

На 14-е сутки зона воспаления замещена грануляционной тканью, среди клеточных элементов которой обнаруживаются фибробласты, фиброциты, плазматические клетки и немногочисленные лимфоциты, единичные нейтрофилы и значительное (по сравнению с контролем) количество макрофагов. Обнаруживаются также в небольшом количестве новообразованные волокнистые фуксинофильные структуры, а количество сосудов несколько уменьшено по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, что отражает начало постепенного созревания грануляционной ткани. В наших наблюдениях

наиболее выраженная пролиферация фибробластов отмечается в периваскулярной зоне краевых отделов грануляционной ткани. В цитоплазме фиброцитов – интенсивная пиронинофилия, свидетельствующая о выраженных белково-синтетических процессах. Межуточное вещество грануляционной ткани содержит большое количество гликозаминогликанов. В двух наблюдениях в зоне повреждения имеет место хроническое продуктивное гранулематозное воспаление с участием макрофагов, эпителиоидных клеток, лимфоцитов, плазматических клеток. Считается, что главным условием для образования гранулемы является наличие стойкости раздражителя по отношению к литическому действию ферментов фагоцитов, высвободившихся при дегрануляции, и фагоцитозу [5].

На 21-е сутки в большей части наблюдений обнаруживается продуктивное воспаление с участием макрофагов, плазматических и эпителиоидных клеток. Грануляционная ткань характеризуется убылью сосудов, уменьшается по сравнению с предыдущим сроком и количество фибробластов, одновременно нарастает объем волокнистых структур. Последние характеризуются усилением фуксинофилии при окраске по ван Гизон, что свидетельствует о начале созревания коллагеновых волокон. Следует подчеркнуть, что по мере увеличения срока эксперимента фибробласты определяются уже и в центральных отделах грануляционной ткани. В одном наблюдении имеет место хроническое продуктивное гранулематозное воспаление с участием макрофагов, эпителиоидных клеток, лимфоцитов, плазматических клеток.

На 28-е сутки в большей части наблюдений имеет место хроническое продуктивное воспаление, на периферии которого отмечается образование рыхлой волокнистой соединительной ткани. Количество соединительнотканых клеток невелико, сохраняется лимфогистиоцитарная инфильтрация. В двух наблюдениях отмечается хроническое гранулематозное воспаление с участием макрофагов, эпителиоидных клеток, лимфоцитов, плазматических клеток и гигантских многоядерных клеток инородных тел, а также клеток типа Лангханса.

Таким образом, в данной серии эксперимента прослежена динамика карагиненового хронического воспалительного процесса. Как и при остром воспалении, в первые часы и сутки более ярко представлена нейтрофильная фаза воспаления, а начиная с третьих суток она сменяется макрофагальной фазой. Вместе с тем увеличение количества макрофагов в очаге заметно с самого начала воспаления. Как показало исследование, продол-

жительность фазы экссудации небольшая, расстройства микрогемодинамики и нейтрофильная инфильтрация непродолжительные. С 7-х и до 28-х суток на фоне прогрессирующей убыли количества нейтрофилов и макрофагов увеличивается количество фибробластов, фиброцитов и плазматических клеток, а начиная с 21-х суток постоянными участниками клеточной кооперации становятся эпителиоидные клетки, а в части наблюдений – гигантские многоядерные клетки инородных тел и клетки типа Лангханса. Характерным для хронического воспаления также является увеличение количества лимфоцитов. Трансформация грануляционной ткани в фиброзную наступает на 14-е – 21-е сутки. В то же время наличие в тканях раздражителя (карагинена), который не подвергается полной деградации макрофагами и персистирует в тканях, ведет к развитию гранулематозной реакции, то есть имеет место формирование эпителиоидной или гигантоклеточной гранулемы.

При изучении клеточно-тканевой динамики очага хронического воспаления, воспроизведенного на фоне предварительного удаления тканевых базофилов, установлено, что к концу первых суток после подкожного введения воздуха и через 12 часов после дальнейшего инфильтрирования тканей веществом 48/80, до введения карагинена (контроль для серии с удалением тканевых базофилов), в иссеченных мягких тканях определяется картина слабовыраженного воспаления. Кровеносные сосуды, в том числе МЦР, малочисленны, циркуляторные расстройства в них выражены слабо. Базальные мембраны сосудов тонкие, эндотелий сосудов с крупными светлыми ядрами. Дерма, гиподерма и мышечная ткань с явлениями незначительного отека. Коллагеновые волокна дермы и межмышечной соединительной ткани при окраске по ван Гизон умеренно фуксинофильны.

Через 6 часов после введения карагинена в иссеченных тканях обнаруживается диффузное серозно-гнойное воспаление, которое распространяется на гиподерму и поперечно-полосатые мышцы. По сравнению с 1-й серией наблюдений количество нейтрофилов и макрофагов значительно уменьшено. Циркуляторные расстройства выражены слабо. Известно, что медиаторы тканевых базофилов вызывают вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости, стимулируют хемотаксис и фагоцитоз [7]. Отсутствием тканевых базофилов в очаге воспаления можно объяснить некоторое уменьшение количества нейтрофилов и макрофагов, а также слабо выраженную реакцию МЦР.

В конце первых суток мягкие ткани диффузно инфильтрированы нейтрофилами, отмечаются циркуляторные расстройства в виде слабо выраженного полнокровия артериол и венул. Базальные мембраны сосудов набухшие, эндотелий сосудов с крупными светлыми ядрами. Среди клеток преобладают нейтрофилы, однако их существенно меньше по сравнению с аналогичным сроком в 1-й серии наблюдений. Встречаются также макрофаги, хотя их численность также уменьшена. Среди клеток фибробластического ряда преобладают фиброциты, а фибробласты представлены незначительно. И для 6-го часа и для первых суток характерно увеличение количества плазматических клеток, чего мы не наблюдали в 1-й серии. Отмечается также ослабление ангиогенеза по сравнению с таковым в данный срок в 1-й серии. В литературе имеются данные об участии тканевых базофилов, наряду с другими клетками, в ангиогенезе через посредство биологически активных веществ, выделяемых этими клетками. Тканевые базофилы стимулируют ангиогенез путем пролиферации и миграции пери- и эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических сосудов к месту скопления тканевых базофилов [8].

На 3-и сутки в центре очага повреждения определяется некроз, ткань диффузно инфильтрирована нейтрофилами, при этом количество данных клеточных элементов несколько уменьшается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Очаг воспаления отграничен от окружающих тканей грануляционной тканью. Последняя представлена небольшим количеством новообразованных капилляров. Базальные мембраны новообразованных сосудов тонкие, ШИК-позитивные. Эндотелий сочный, с крупными светлыми ядрами. В грануляционной ткани обнаруживаются немногочисленные разрозненные волокнистые структуры, многочисленные камбиальные элементы, единичные фибробласты, элементы лимфоплазматического и макрофагального рядов, единичные нейтрофилы. Макрофаги немногочисленны по сравнению с 1-й серией в том же сроке наблюдений. Гиподерма и мышечная ткань сохраняют признаки отека и очаговой инфильтрации нейтрофилами.

На 7-е сутки в очаге повреждения определяется участок некроза, окруженный макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, немногочисленными нейтрофилами и эозинофилами. На периферии зоны воспаления определяется грануляционная ткань с немногочисленными (по сравнению с соответствующим сроком наблюдений в 1-й серии) клетками фибробластического ряда. Количество сосудов грануляционной тка-

ни небольшое, они умеренно полнокровны. Как уже указывалось, существует связь между ростом сосудов и пролиферацией фибробластов [5]. Ослабленный ангиогенез с одновременным уменьшением популяции фибробластов подтверждает данный постулат.

Известно, что лаброкины тканевых базофилов непосредственно действуют на пролиферацию фибробластов и участвуют в фибриллогенезе [5]. В наших наблюдениях волокнистые структуры в грануляционной ткани разрозненные, слабо фуксинофильные при окраске по ван Гизон и расположены преимущественно периваскулярно. В гиподерме и мышечной ткани явления отека и воспалительная инфильтрация отсутствуют.

На 14-е сутки определяется зона некроза, в окружении которой отмечаются немногочисленные макрофаги. Воспаление носит продуктивный характер, среди клеточных элементов воспалительного инфильтрата обнаруживаются фибробласты, фиброциты, плазматические клетки, лимфоциты, немногочисленные нейтрофилы и единичные макрофаги. Количество последних меньше по сравнению с 1-й серией наблюдений в этот срок. Обнаруживаются немногочисленные эпителиоидные клетки, местами располагающиеся группами.

Воспалительный процесс распространяется на гиподерму и мышечную ткань.

В грануляционной ткани в небольшом количестве обнаруживаются новообразованные слабо фуксинофильные при окраске по ван Гизон волокнистые структуры. Сосуды немногочисленные, в части из них определяются утолщенные, ярко эозинофильные, ШИК-позитивные стенки, нередко с пролиферирующим эндотелием. Пролiferация эндотелия вплоть до заметного сужения просветов сосудов отражает состояние тканевой гипоксии. Одновременно в эндотелиальных клетках отмечаются альтеративные изменения в виде набухания цитоплазмы, пикноза ядер и очаговой десквамации. В части наблюдений имеет место гиперплазия элементов МЦР с формированием структур, напоминающих ангиоматозные, что является проявлением, в ответ на гипоксию, компенсаторно-приспособительных процессов.

Фибробласты немногочисленны, наибольшее их количество определяется в периваскулярной зоне краевых отделов грануляционной ткани. Волокнистые структуры представлены разрозненными тонкими волокнами, что свидетельствует о замедлении коллагеногенеза по сравнению с 1-й серией наблюдений.

Известно, что ферменты тканевых базофилов участвуют в формировании соедини-

тельнотканной основы как самостоятельно в синтезе некоторых типов коллагена, так и через образование ростовых и трансформирующих факторов для фибробластов [9]. Вероятно, удаление тканевых базофилов влечет за собой нарушение синтеза коллагена. Межуточное вещество грануляционной ткани содержит незначительное количество гликозаминогликанов.

На 21-е сутки в большей части наблюдений обнаруживается продуктивное воспаление с участием макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических и эпителиоидных клеток. Сосуды немногочисленны, в них сохраняются описанные выше изменения. Фибробласты также немногочисленны, сосредоточены преимущественно периваскулярно, здесь же находится основная масса волокнистых структур. В одном наблюдении отмечается хроническое гранулематозное воспаление с участием макрофагов, эпителиоидных клеток, лимфоцитов, плазматических клеток и гигантских многоядерных клеток инородных тел.

На 28-е сутки в большей части наблюдений имеет место хроническое продуктивное воспаление, на периферии которого отмечается некоторое усиление фуксинофилии при окрашивании по ван Гизон, что свидетельствует о процессах коллагенизации и образовании рыхлой волокнистой соединительной ткани. Волокнистые структуры большей частью разрозненные, без формирования пучков. Среди клеточных форм преобладают фиброциты, лимфоциты, плазматические и эпителиоидные клетки. В одном наблюдении отмечается хроническое гранулематозное воспаление с участием гигантских многоядерных клеток инородных тел.

Таким образом, для данной серии эксперимента с первых часов начинающегося воспаления характерны уменьшение количества нейтрофилов и макрофагов, а также слабо выраженная сосудистая реакция, что объясняется отсутствием тучноклеточных медиаторов воспаления. Поскольку тканевые базофилы участвуют в ангиогенезе и фибриллогенезе, их удаление ведет к ослаблению данных процессов. Вследствие этого грануляционная ткань характеризуется нарушением созревания, развитием гипоксии и вторичными изменениями в ее сосудах. Кроме того, в описываемой серии наблюдений для всех сроков характерно заметное по сравнению с 1-й серией увеличение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Наличие в тканях карагинена ведет к развитию на 21-е – 28-е сутки гранулематозной реакции в небольшой части наблюдений (16 %), с участием эпителиоцитов и гигантских многоядерных КИТ.

При морфометрическом исследовании установлено, что у контрольных крыс первой серии в мягких тканях подлопаточной области больше половины (59,5 %) клеточной популяции составляют фиброциты, другие клеточные элементы (лимфоциты, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоидные клетки, плазматические клетки в порядке убывания количества) представлены умеренно – до 10 % (таблица).

Через 6 часов после воспроизведения воспаления преобладающими клеточными элементами становятся нейтрофилы (64,3 %), увеличивается количество макрофагов (17,7 %), относительное содержание остальных клеточных элементов заметно уменьшается (среди них обращает на себя внимание лишь количество фиброцитов – 10,6 %).

Через 24 часа от начала воспаления наблюдается примерно такая же картина. Еще несколько возрастает содержание нейтрофилов (67,2 %) и макрофагов (18,6 %), уменьшается количество фиброцитов, фибробластов и эпителиоидных клеток, но начинает восстанавливаться число лимфоцитов и плазматических клеток.

Через 3 суток количество нейтрофилов уменьшается по сравнению с предыдущим сроком более чем в 2 раза (до 31,5 %), но примерно так же возрастает содержание макрофагов (37,1 %) и они преобладают среди всех клеточных элементов; почти восстанавливается число лимфоцитов, количество плазматических клеток увеличивается против исходного в 1,5 раза, начинает восстанавливаться содержание фибробластов, фиброцитов и эозинофилов.

На 7-е сутки количество нейтрофилов возвращалось к исходному, макрофагов – несколько снижалось по сравнению с предыдущим сроком (27,4 %), фиброцитов – увеличивалось в 1,5 раза и они преобладали среди всех клеточных элементов (29,5 %), значительно возрастало содержание фибробластов, число лимфоцитов увеличивалось против исходного, значительно повышалось количество плазматических клеток, содержание эпителиоидных клеток возвращалось к исходному.

На 14-е сутки количество нейтрофилов, макрофагов и фиброцитов практически не отличалось от исходного, лимфоцитов и фибробластов – вновь снижалось, плазматических клеток – оставалось на том же, повышенном, уровне, эозинофилов – увеличивалось против исходного и на 7-е сутки.

На 21-е сутки вновь несколько увеличивалось содержание макрофагов, снижалось – фибробластов, продолжало снижаться число лимфоцитов, количество нейтрофилов

становилось даже ниже исходного, эозинофилов – вновь возвращалось к исходному, плазматических клеток – продолжало оставаться на том же, повышенном, уровне. Появлялось значительное количество эпителиоидных клеток (18,5 %).

На 28-е сутки вновь снижалось количество макрофагов и несколько возрастало содержание лимфоцитов, продолжало снижаться число фиброцитов, но увеличивалось против предыдущего срока количество фибробластов. Происходило дальнейшее значительное против предыдущего срока увеличение содержания плазматических клеток. Количество нейтрофилов, эозинофилов и эпителиоидных клеток оставалось примерно на том же уровне, что и на 21-е сутки, при этом содержание нейтрофилов оставалось ниже исходного, а эозинофилов находилось на уровне контроля.

Приведенная клеточная динамика является типичной для начинающегося хронического воспаления [10]. Вначале оно интенсивнее («острее»), чем в последующем, со значительным участием нейтрофилов, однако меньше, чем при остром, особенно инфекционном, воспалении, где количество нейтрофилов на 6-й час и 1-е сутки составляет более 90 % всех клеток [11]. Содержание макрофагов значительно возрастает с самого начала воспаления. Число лимфоцитов начинает восстанавливаться уже на 1-е сутки, происходит плазматизация лимфоцитов. Содержание макрофагов, лимфоцитов, фибробластов и эозинофилов изменяется волнообразно. Все это характерно для хронического процесса.

У животных с удалением тканевых базофилов еще до вызывания воспаления (контроль для серии с удалением тканевых базофилов) обращает на себя внимание то, что по сравнению с контрольными крысами 1-й серии значительно возрастает количество лимфоцитов и особенно плазматических клеток (соответственно в 1,8 и 10 раз), а также эозинофилов (таблица). Содержание нейтрофилов, макрофагов, фиброцитов и фибробластов снижается. Таким образом, локальное удаление тканевых базофилов еще до вызывания воспаления характеризуется усилением миграции в это место лимфоцитов и их активации в виде превращения в плазматические клетки. Приведенные данные могут быть результатом отмены тормозящего действия тканевых базофилов на лимфоциты или, напротив, стимулирующего действия на лимфоциты большого количества медиаторов, высвободившихся при массивном разрушении тканевых базофилов от действия вещества 48/80, или же местного и общего

напряжения иммунной системы как проявления стресса.

При воспалении на фоне удаления тканевых базофилов закономерности изменений количества нейтрофилов и макрофагов в динамике процесса сохраняются, однако относительное содержание клеток в большинстве исследованных сроков меньше, чем при естественном течении воспаления.

Так, число нейтрофилов на 6-й час и 1-е сутки в 1,5 раза меньше. На 3-и сутки оно не отличается, а в последующие сроки и до конца исследования достоверно ниже. Количество макрофагов меньше на 6-й час, 1-е и 3-и сутки (соответственно в 1,2; 1,5 и 2,5 раза), такое же на 14-е сутки и достоверно ниже на 21-е и 28-е.

Содержание фибробластов значительно меньше с 7-х по 28-е сутки (соответственно в 2,0; 2,5; 3,0 и 4,0 раза), а фиброцитов – больше с 6-го часа по 14-е сутки и на 28-е сутки.

Особо обращают на себя внимание изменения со стороны количества лимфоцитов и плазматических клеток. Число лимфоцитов меньше на 6-й час, 3-и и 7-е сутки и больше на 1, 14, 21 и 28-е сутки. Происходит сдвиг первого пика количества лимфоцитов с 7-х суток на 1-е, второй пик (на 28-е сутки) выражен намного больше (в 2,1 раза). Содержание плазматических клеток многократно больше с самого начала воспаления (на 6-й час и 1-е сутки соответственно в 12,7 и 11,8 раза), выше также на 3-и и 21-е сутки, несколько ниже на 7-е и 14-е и заметно меньше на 28-е.

Обращает также внимание более раннее и выраженное присутствие эпителиоидных клеток – они обнаруживаются и в большом количестве (13,2 %) с 7-х суток вместо 21-х и на 28-е сутки их в 1,5 раза больше.

Что касается эозинофилов, то их содержание больше на 1-е сутки и намного меньше в дальнейшем.

Приведенные результаты показывают, что предварительное удаление тканевых базофилов из очага воспаления приводит к снижению эмиграции нейтрофилов и моноцитов, накопления макрофагов, более ранней эпителизации макрофагов, уменьшению активации фибробластов, то есть к снижению инфильтративных и репаративных явлений, ослаблению воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в естественных условиях хронического воспаления тканевые базофилы, наоборот, повышают эмиграцию нейтрофилов и моноцитов, активацию фибробластов, то есть стимулируют инфильтративные и репаративные явления, усиливают воспаление.

Клеточный состав очага карагиненового хронического воспаления у крыс (n=6)

Срок исследования	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты
<i>Естественное</i>				
Контроль	6,70±0,30	4,20±0,25	7,60±0,16	9,80±0,33
6 ч	64,30±0,37 [@]	3,20±0,25*	17,70±0,33 [@]	2,10±0,18 [@]
24 ч	67,20±0,63 [@]	1,10±0,18 [@]	18,60±0,27 [@]	4,10±0,23 [@]
3 сут	31,50±0,72 [@]	2,50±0,17 [#]	37,10±0,28 [@]	8,10±0,23 [#]
7 сут	7,10±0,23	3,60±0,22	27,40±0,31 [@]	11,40±0,27*
14 сут	6,30±0,34	7,10±0,23 [@]	6,20±0,20 [#]	6,20±0,33 [@]
21 сут	4,90±0,23 [@]	3,70±0,30	9,10±0,23 [#]	4,60±0,22 [@]
28 сут	4,70±0,26 [@]	4,60±0,22	5,90±0,23 [#]	6,30±0,21 [@]
<i>Локальное</i>				
Контроль	5,600±0,267* ^{*1}	6,700±0,213 ^{@1}	5,900±0,233 ^{#1}	15,300±0,213 ^{@1}
6 ч	37,60±0,34 ^{@@1}	3,30±0,15 [@]	12,00±0,30 ^{@@1}	1,20±0,33* ^{*1}
24 ч	36,20±0,20 ^{@@1}	4,20±0,13 ^{@@1}	15,50±0,31 ^{@@1}	9,90±0,23 ^{@@1}
3 сут	32,300±0,213 [@]	1,20±0,25 ^{@#1}	18,40±0,34 ^{@@1}	4,900±0,277 ^{@@1}
7 сут	3,60±0,16 ^{#@1}	1,50±0,31 ^{@#1}	14,80±0,29 ^{@@1}	8,10±0,23 ^{@@1}
14 сут	2,30±0,26 ^{@@1}	1,50±0,27 ^{@@1}	5,50±0,17	8,60±0,31 ^{@#1}
21 сут	3,60±0,22 ^{#*1}	3,50±0,22 [@]	8,60±0,22 ^{@@1}	11,60±0,22 ^{@@1}
28 сут	0,50±0,22 ^{@@1}	0,10±0,10 ^{@@1}	1,40±0,22 ^{@@1}	13,90±0,41* ^{@1}

Примечание. *p<0,05; #p<0,01; @p<0,001 по сравнению с контролем; *1p<0,05; #1p<0,01; @1p<0,001 –

Как известно, при остром воспалении тканевых базофилов ограничивают эмиграцию нейтрофилов в очаг, сдерживая избыточные альтеративные явления [12,13], при хроническом – повышают, по-видимому, в целях усиления борьбы с флогеном и снижения, таким образом, хронизации. Макрофагальную и фибробластическую реакции тканевых базофилов усиливают и при остром [14,15], и, как видно, при хроническом воспалении, по-видимому, для повышения эффективности раневого очищения очага и пролиферации. Другое дело, что при хроническом воспалении ввиду невозможности полной элиминации флогена макрофаги превращаются в самостоятельный патогенный фактор, поддерживающий, а не разрешающий воспаление, а пролиферация оказывается неэффективной.

Увеличенная лимфоцитарно-плазматическая реакция отражает, по-видимому, усиленное развитие хронического воспаления или, возможно, напряжение в иммунной системе в связи с нарушением обычной клеточной динамики очага воспаления ввиду регуляторной роли лимфоцитов по отношению ко всем остальным воспалительным клеткам, то есть является компенсаторной. Как известно, при остром воспалении лимфоци-

тарная реакция не выражена, в этом нет необходимости, поскольку это оптимальное течение воспаления; при хроническом процессе лимфоциты становятся одними из основных эффекторов процесса, наряду с макрофагами, а при хроническом воспалении на фоне удаления тканевых базофилов, по-видимому, требуется особое «вмешательство» лимфоцитов как попытки к восстановлению нарушенной оптимальной динамики и кооперации воспалительных клеток.

В свою очередь, указанная разница в нейтрофильной реакции при остром и хроническом воспалении, по-видимому, филогенетически детерминирована (а определяется в каждом конкретном случае этиологией воспаления и реактивностью организма) разницей в экспрессии рецепторов на нейтрофилах. Так, например, известно, что основной тучноклеточный продукт гистамин стимулирует воспалительные клетки через H₁-рецепторы, а угнетает через H₂-рецепторы [11]. Вместе с тем известно, что при остром воспалении на нейтрофилах и эозинофилах выражена экспрессия H₂-рецепторов, а на моноцитах-макрофагах, фибробластах и эндотелиоцитах – H₁-рецепторов [11]. Возможно, что развитие хронического воспаления филогенетически взаимодетерминировано измене-

при естественном течении и локальном удалении тканевых базофилов (ТБ), ($M \pm m$) %

Фибробласты	Фibroциты	Плазматические клетки	Эпителиоидные клетки
<i>течение</i>			
9,40±0,27	59,50±0,45	2,10±0,23	0
1,00±0,15 [@]	10,60±0,43 [@]	0,30±0,15 [@]	0
0,40±0,16 [@]	8,50±0,27 [@]	0,80±0,13 [#]	0
1,90±0,23 [@]	11,70±0,26 [@]	7,50±0,27 [@]	0
6,50±0,17 [@]	29,50±0,34 [@]	14,60±0,22 [@]	0
3,10±0,18 [@]	57,10±0,23 [#]	14,90±0,23 [@]	0
3,00±0,20 [@]	42,20±0,29 [@]	14,50±0,27 [@]	18,50±0,22 [@]
4,20±0,20 [@]	36,90±0,28 [@]	23,90±0,18 [@]	14,10±0,35 [@]
<i>удаление</i>			
5,100±0,482 ^{@1}	40,500±0,401 ^{@1}	20,900±0,379 ^{@1}	0
1,50±0,22 [@]	30,90±0,28 ^{@@1}	12,70±0,42 [@]	0
0,60±0,16 [@]	21,80±1,74 ^{@@1}	11,80±0,33 ^{@@1}	0
4,500±0,224	26,500±0,373 ^{@@1}	12,200±0,133 ^{@@1}	0
3,20±0,25* ^{@1}	42,40±0,76* ^{@1}	13,60±0,22 ^{@#1}	13,20±0,36 ^{@@1}
1,70±0,33 ^{# #1}	62,40±0,31 ^{@@1}	12,40±0,16 ^{@@1}	5,80±0,25 ^{@@1}
0,30±0,15 ^{@@1}	41,60±0,31*	18,90±0,38* ^{@1}	11,90±0,28 ^{@@1}
0,40±0,16 ^{@@1}	43,30±0,26 ^{# @1}	16,50±0,17 ^{@@1}	23,90±0,18 ^{@@1}

достоверное отличие от обычного течения воспаления.

нием экспрессии и (или) чувствительности рецепторов на клетках. По-видимому, со снижением остроты процесса уменьшается экспрессия и (или) чувствительность указанных рецепторов на воспалительных клетках. Так, при карагиненовом остром воспалении, которое является менее интенсивным, чем острое инфекционное, тканевые базофилы не ограничивают аккумуляцию нейтрофилов в очаге, а несколько усиливают, а моноцитов-макрофагов усиливают в меньшей степени [16]. Очевидно, филогенетически детерминирована и разница в реакции тканевых базофилов при остром и хроническом воспалении, а соответственно, и в количествах и соотношениях их продуктов: нейтрофильных хемотаксических факторов, гистамина, эйкозаноидов и т. д., каждый из которых влияет на нейтрофилы и другие клетки. Это подтверждается разницей в закономерностях изменений количества и де-

грануляции тканевых базофилов при остром и хроническом воспалении.

Выводы

При хроническом воспалении, вызванном на фоне предварительного удаления тканевых базофилов из очага, происходит уменьшение сосудистых реакций, воспалительного отека, эмиграции нейтрофилов, накопления и активности макрофагов, активации фибробластов, ангиогенеза и образования грануляционной ткани, то есть снижение выраженности сосудисто-экссудативно-инфильтративных и репаративных явлений; в то же время увеличиваются аккумуляция и активация лимфоцитов, отражая, по-видимому, усиленное развитие хронического воспаления или, возможно, являясь компенсаторной реакцией на удаление тканевых базофилов. В естественных условиях хронического воспаления ТБ сдерживают его прогрессирование.

Литература

1. Клименко Н.А., Лупыр М.В. Морфофункциональное состояние тканевых базофилов при хроническом воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2007; 3: 12–15.
2. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии. Харьк. мед. журн. 1997; 1: 5–11.
3. Jiang Q., Blount B.C., Ames B.N. 5-chlorouracil, a marker of DNA damage from hypochlorous acid during inflammation. J. Biol. Chem. 2003; 278, 35: 32834–40.

4. Egger Y., Macheiner U. The involvement of histamine, the cyclooxygenase system and the kallikrein-kinin-system in acute inflammation generation demonstrated with the sephadeh model in rats. *Exp. Patol.* 1987; 31, 1: 39–46.
5. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
6. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
7. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с.
8. Майбородин И.В., Домников А.В., Ковалевский К.П. Количество тучных клеток как показатель ангиогенеза в аутоотрансплантированных тканях. *Морфология* 2003; 124, 6: 66–70.
9. Chyczewska E., Chyczewski L., Barczyk M., Kowal E. Morphology of mast cells in experimental pulmonary fibrosis induced with bleomycin. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63, 2: 87–92.
10. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага хронического гранулематозного воспаления у крыс в динамике. *Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол.* 2004; 9 (62): 27–32.
11. Дыгай А. М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
12. Клименко Н.А., Пишинов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1993; 115, 1: 29–30.
13. Клименко М.О., Пишинов Г.Ю. Роль тучных клітин в інфільтративних явищах при запаленні. *Фізіол. журн.* 1997; 43, 3–4: 33–39.
14. Клименко Н.А., Татарко С.В. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1995; 119, 3: 262–265.
15. Клименко Н.А., Татарко С.В. Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении. *Морфология* 1997; 111, 2: 69–72.
16. Клименко Н.А., Пштова Н.А. Реакции системы крови при воспалении на фоне эозинофилии. *Медицина сьогодні і завтра* 2007; 4: 11–18.

КЛІТИННО-ТКАНИННА ДИНАМІКА ВОГНИЩА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ФОНІ ЛОКАЛЬНОГО ВИДАЛЕННЯ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ

М.О. Клименко, М.В. Лупир, Н.І. Горголь

На моделі підшкірного карагіненового гранулематозного запалення у щурів показано, що при хронічному запаленні, викликаному на тлі попереднього видалення тканинних базофілів (ТБ) з вогнища, відбувається зменшення судинних реакцій, запального набряку, еміграції нейтрофілів, накопичення та активності макрофагів, активації фібробластів, ангиогенезу та утворення грануляційної тканини, тобто зниження вираженості судинно-ексудативно-інфільтративних і репаративних явищ, у той же час збільшуються акумуляція та активація лімфоцитів, які відображують, мабуть, посилений розвиток хронічного запалення або, можливо, є компенсаторною реакцією на видалення ТБ. В природних умовах хронічного запалення ТБ стримують його прогресування.

Ключові слова: хронічне запалення, клітинно-тканинна динаміка, тканинні базофіли.

CELLULAR TISSUE DYNAMICS OF THE INFLAMMATORY FOCUS IN CHRONIC INFLAMMATION ON THE BACKGROUND OF LOCAL REMOVAL OF MAST CELLS

N.A. Klivenko, M.V. Lupyr, N.I. Gorgol

On the model of subcutaneous carrageenan-induced aseptic granulomatous inflammation in rats it is shown, that in chronic inflammation caused on a background of preliminary mast cells removal from inflammatory focus there is a decrease of vascular reactions, an inflammatory edema, emigration of neutrophils, accumulation and activity of macrophages, activation of fibroblasts, angiogenesis and formation of granulation tissue; i.e. there is a decrease in expressiveness of vascular exudative infiltrating and reparative phenomena. At the same time the accumulation and activation of lymphocytes amplify and reflect probably the inforced development of chronic inflammation, or they are may be compensatory reaction to mast cells removal. Results testify that in natural conditions of chronic inflammation mast cells constrain its progressing.

Key words: chronic inflammation, cellular tissue dynamics, mast cells.

Поступила 18.03.08

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

*И.В. Сорокина, Я.Н. Сафронова**

Харьковский национальный медицинский университет

** Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены данные морфологического и иммуногистохимического исследования микробиоптатов пораженных участков кожи больных атопическим дерматитом. Отмечено наличие особенностей изучаемых показателей в зависимости от тяжести заболевания. Сделан вывод о необходимости использования в комплексной терапии атопического дерматита наружных средств с иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: атопический дерматит, степень тяжести, морфология, иммуногистохимия.

В последние годы большое внимание уделяется изучению патогенеза атопического дерматита (АД), что дает возможность повысить эффективность лечения в случае предпочтения патогенетически обоснованных методов. Ключевая роль в формировании АД принадлежит наследственной предрасположенности, которая реализуется дисфункцией иммунной системы: гиперпродукцией IgE, нарушением цитокиновой регуляции и соотношения Th1/Th2 лимфоцитов, детерминированным дефицитом Т-супрессоров, нарушением процессов апоптоза [1–3]. При изучении системного иммунитета не всегда можно установить зависимость между характером иммунологических отклонений и полиморфизмом клинической картины АД, тяжестью течения и прогнозом заболевания. Иммунологические изменения в коже выражены сильнее, чем изменения системного иммунитета. На наш взгляд, изучение иммуноморфологии и гистохимических особенностей кожи при АД является ключевым направлением в дальнейшей расшифровке патогенеза и разработке адекватной терапии с учетом особенностей хронического аллергического процесса в коже [4, 5].

Целью настоящего исследования было выявить гистологические и гистохимические особенности кожи у больных АД в зависимости от тяжести течения заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 20 больных АД в возрасте 15–36 лет, из них легкое течение заболевания установлено у 6 пациентов, среднетяжелое – у 8, тяжелое – у 6. Материалом для морфологического исследования служили микробиоптаты пораженных участков кожи больных АД. При заборе материала использовали иглы фирмы Miltex (Япония). Материал фиксировали в 10 %-ном нейтральном фор-

малине, подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Для общей оценки состояния исследуемых тканей использовали обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур – препараты, окрашенные фуксиленом по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым методом Кунса по методике Brosnan. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток (CD8, CD4, CD3, CD22, CD16, CD38, содержащим HLA-Dr, IgE, C3-фракцию компонента) фирмы Novocastra Laboratories Ltd. Коллагены типировали МКА к коллагенам I, III и IV типов. Рецепторы к апоптозным измененным клеткам определяли с помощью МКА к CD95. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2.

Результаты и их обсуждение. При исследовании биоптатов кожи больных с легкой формой АД микроскопически в эпидермисе четко выделяются четыре слоя: базальный, шиповатый, зернистый и роговой. Клетки базального слоя крупные, с базофильной цитоплазмой и округлым гиперхромным ядром, большинство с фигурами митоза. В эпидермисе также отмечаются отростчатые клетки Лангерганса. Клетки шиповатого и зернистого слоев без особенностей. Поверхностный роговой слой представлен 2–3 рядами эозинофильных роговых чешуек с включениями пузырьков воздуха. Базальная мембрана эпидермиса содержит коллаген IV типа, который в норме является одним из ее основных компонентов. Благодаря этому коллагену базальная мембрана нерастворима и стабильна. Она несколько утолщена, в

зонах утолщения выявлено отложение иммунных клеток, содержащих IgE и C3-фракцию комплемента [6]. Иммуногистохимическое исследование выявило в эпидермисе клетки с признаками апоптозных изменений. Интенсивность свечения коллагенов и апоптозный индекс (АИ) приведены в табл. 1.

отечна с очаговорасположенными воспалительными клеточными инфильтратами, в составе которых определяются лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, а также немногочисленные нейтрофилы, эозинофилы и фибробласты. В составе клеточной инфильтрации дермы отмечались как Т-, так и В-лим-

Таблица 1. Интенсивность свечения коллагенов кожи у больных atopическим дерматитом

Степень тяжести течения болезни	Коллаген различных типов (МКА)			Апоптозный индекс
	I	III	IV	
Лёгкая (n=6)	3,345±0,2	11,34±2,0	1,29±0,2	24,0±0,6
Среднетяжелая (n=8)	3,654±0,4	10,57±3,0	2,44±0,4	26,0±0,7
Тяжёлая (n=6)	4,222±0,8	17,56±5,0	3,44±0,8	28,0±0,8

Сосочковый слой дермы располагается между отростками базального слоя и представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью, в составе которой определяются тонкие умеренно фуксинофильные коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна, между которыми в основном веществе выявляются клеточные элементы: фибробласты, макрофаги, тканевые базофилы, немногочисленные эозинофилы и гладкомышечные клетки. Сетчатый слой представлен пучками интенсивно фуксинофильных коллагеновых волокон, идущих в двух направлениях – параллельно поверхности кожи и под углом к ней. В соединительнотканном компоненте дермы отмечались оба типа интерстициальных коллагенов – I и III, с преобладанием последнего (табл. 1). Известно, что коллаген III типа относится к более молодому, а коллаген I типа – к более зрелому. Именно коллаген III типа обеспечивает и усиливает пролиферацию эпителиальной ткани [7]. Очагово отмечалось набухание коллагена III типа и его фрагментизация, тогда как коллаген I типа признаков дезорганизации не имел. Сосуды дермального слоя умеренно полнокровны, с несколько набухшим эндотелием. Базальная мембрана эндотелия умеренно ШИК-позитивная и фуксинофильна. Преимущественно периваскулярно ткань

фоциты, а именно CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD38, а также единичные клетки с HLA-Dr-антигеном. Обращало на себя внимание преобладание популяции CD4-хелперов. Среди плазмочитов выявлялись клетки-продуценты IgE и C3-фракции комплемента (табл. 2).

Изучение биоптатов кожи больных со среднетяжелой формой АД показало, что эпидермис сохраняет послойное строение. Эпителиальная базальная мембрана неравномерно утолщена, местами истончена, местами разрушена. В базальной мембране выявляется неравномерной интенсивности ШИК-реакция. В составе базальной мембраны выявляется неравномерное свечение коллагена IV типа (см. табл. 1). Очагово отмечается отложение иммунных клеток, содержащих IgE и C3-фракцию комплемента. Среди эпидермоцитов базального слоя встречается большое количество крупных клеток с гиперхромными ядрами и фигурами митоза. Количество клеток шиповатого слоя увеличено по сравнению с аналогичным у больных с легким течением заболевания вследствие удлинённых эпидермальных отростков. Роговой слой утолщен, в группах клеток обнаруживаются палочковидные слабо окрашиваемые гематоксилином ядра, в низлежащих отделах эпидермиса отсутствует

Таблица 2. Относительное количество основных клонов иммунных клеток в лимфомакрофагальных инфильтратах кожи больных atopическим дерматитом (×400, на 100 клеток) ($M \pm t$)

Степень тяжести течения болезни	CD4	CD8	CD4/CD8	CD16	HLA-DR	Клетки-продуценты	
						IgE	C3
Легкая (n=6)	40,0±2,0	21,0±2,8	1,9±0,04	7,0±0,3	0,3±0,01	0,3±0,01	0,4±0,01
Среднетяжелая (n=8)	45,0±3,0	18,0±1,5	2,5±0,05*	6,0±0,3*	0,8±0,02*	0,5±0,02*	0,7±0,03*
Тяжелая (n=6)	47,0±4,0*	12,0±1,0*	3,9±0,03*	3,0±0,7*	1,5±0,4*	0,9±0,02*	1,2±0,05*

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями при легкой степени тяжести.

зернистый слой. Как и в коже больных предыдущей группы, среди клеток эпидермиса отмечаются крупные отростчатые клетки Лангерганса, на поверхности которых выявляются рецепторы к IgE и C3-фракции комплемента, что соответствует современным представлениям о возможности макрофагов экспрессировать поверхностные рецепторы к указанным иммуноглобулинам [8]. Сила экспрессии этих иммуноглобулинов не изменяется относительно таковой у больных с легким АД, тогда как экспрессия HLA-Dr усиливалась и была выявлена в половине наблюдений. Иммуногистохимическое исследование показало усиление апоптоза среди эпидермальных эпителиоцитов (табл. 2).

Сосочковый слой дермы расширен, глубоко заходит между эпидермальными отростками и представляет собой волокнистую структуру. Волокна утолщенные, набухшие, очагово деформированы, между ними встречаются немногочисленные фибробласты, макрофаги. Сосуды дермы расширены, полнокровны, эндотелий набухший, расположен на базальной мембране, утолщенной вследствие отложения иммунных клеток, содержащих IgE и C3-фракцию комплемента. Периваскулярные пространства расширены, окружающая соединительная ткань густо инфильтрирована клетками, среди которых преобладают лимфоциты, тучные клетки и встречаются немногочисленные нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы. Воспалительная инфильтрация носит как очаговый, так и диффузный характер. Среди элементов воспалительных инфильтратов определяются CD3, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, единичные клетки с HLA-Dr-антигеном, клетки-продуценты IgE и C3-фракции комплемента с преобладанием CD4-лимфоцитов (табл. 2). Известно, что преобладание CD4 в воспалительных инфильтратах было выявлено в коже при системной склеродермии [8].

В соединительнотканном компоненте дермы отмечались оба типа интерстициальных коллагенов (I и III). Так же, как и в предыдущей группе, преобладал коллаген III типа, который выявлялся в виде линейного свечения неравномерной интенсивности, коллаген I типа – линейного прерывистого свечения (см. табл. 1). Очагово отмечалось набухание коллагена I и III типов. Фрагментация отмечалась лишь в коллагене III типа, а со стороны коллагена I типа признаки дезорганизации не выявлялись.

При исследовании биоптатов кожи больных с тяжелой формой АД микроскопически по сравнению с данными пациентов с легкой и среднетяжелой формами дерматоза обнаруживается выраженное утолщение эпидер-

миса вследствие углубления в дерму эпидермальных отростков. Вместе с тем послышное строение эпидермиса сохраняется, клетки имеют характерное расположение и форму. Базальная мембрана эпидермиса неравномерной толщины, местами утолщена, местами истончена, вплоть до полного отсутствия. В местах утолщения выявляется яркая ШИК-позитивная реакция. В составе базальной мембраны выявляется яркое свечение коллагена IV типа (см. табл. 1), что свидетельствует о повышенном его накоплении. Избыточное накопление коллагена данного типа часто проявляется нарушением трофики эпителиоцитов, расположенных на этих базальных мембранах [9]. В базальном слое эпидермиса часто встречаются крупные клетки с гиперхромными ядрами, у части из них – фигуры митоза. Среди клеток базального и шиповатого слоя определяются кератиноциты со слабо базофильным круглым ядром и узким ободком цитоплазмы, в части из них ядра в виде «теней», межклеточные соединения между ними разрушены. Очагово в эпидермисе наблюдается межклеточный отек. В большинстве наблюдений роговой слой значительно утолщен, диффузно или очагово, в клетках видны сохранившиеся палочковидной формы базофильные ядра, в подлежащих отделах эпидермиса зернистый слой отсутствует или представлен единичными клетками. Так же, как и в предыдущих группах больных, среди клеток эпидермиса отмечаются крупные клетки Лангерганса, экспрессирующие рецепторы к IgE и C3-фракции комплемента, а также HLA-Dr-антигену. По сравнению с предыдущими группами больных экспрессия HLA-Dr антигена отмечается в 2/3 наблюдений.

В половине наблюдений среди кератиноцитов определяются колонии бактерий, интенсивно окрашиваемых гематоксилином, в двух наблюдениях бактериальное обсеменение имеет место в сосочках дермы.

Волокна соединительной ткани сосочкового и сетчатого слоя дермы расположены рыхло, утолщенные, набухшие, деформированные, слабо фуксинофильные. Между ними встречаются немногочисленные фибробласты. Сосуды расширены, полнокровны. Базальная мембрана эндотелия слабо ШИК-позитивна, на ней и в просвете сосудов выявляются отложения иммунных клеток, содержащих IgE и C3-фракцию комплемента. Отмечается появление большого количества новообразованных недифференцированных сосудов капиллярного типа, преимущественно в сосочковом слое, определяются периваскулярные отеки. По сравнению с изменениями кожи больных с легкой и среднетя-

желой формами АД выявлено увеличение степени выраженности воспалительного инфильтрата, который во всех наблюдениях носит очагово-диффузный характер. Очаговые скопления клеток локализуются периваскулярно, диффузная инфильтрация наблюдается между волокнистыми структурами сосочкового и сетчатого слоя дермы. Клеточный состав инфильтратов представлен преимущественно лимфоцитами и тучными клетками, среди которых определяются немногочисленные нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы. В половине наблюдений воспалительный инфильтрат распространяется из дермы на прилегающие отделы эпидермиса. В составе воспалительной инфильтрации выявлялись Т- и В-лимфоциты, а именно CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD38, единичные клетки с HLA-Dr-антигеном (табл. 2). Обращало на себя внимание преобладание популяции CD4-хелперов. Среди плазмочитов выявлялись единичные клетки-продуценты IgE и C3-фракции комплемента.

В соединительнотканном компоненте дермы отмечались оба типа интерстициальных коллагенов (I и III), с преобладанием III типа. Очагово отмечалось набухание коллагенов обоих типов. В отличие от предыдущих групп, отмечалась фрагментизация коллагена

на I и III типов, что является проявлением дезорганизации соединительной ткани.

Выводы

1. Выявлена зависимость между тяжестью клинических проявлений атопического дерматита и степенью выраженности морфологических изменений в коже, при этом патологический процесс затрагивает как эпидермис, так и дерму.

2. Иммунопатологические процессы в коже при легком течении заболевания выражены незначительно и проявлялись отложением иммунных клеток на базальных мембранах сосудов, содержащих IgE и C3-фракцию комплемента, а также способностью клеток экспрессировать HLA-Dr-антиген.

3. Особенностью местных иммунных реакций при среднетяжелом и тяжелом атопическом дерматите являлась недостаточность CD8-супрессоров и CD16-макрофагов/моноцитов на фоне усиленной экспрессии HLA-Dr-антигена.

4. Выявленные иммуноморфологические и гистохимические особенности кожи больных атопическим дерматитом указывают на необходимость использования в комплексной терапии топических средств с иммуномодулирующим действием.

Литература

1. Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкина П.А. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита. Вестник дерматол. и венерол. 2006; 4: 36–39.
2. Bos J.D., Sillevius Smith J.H. Atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1996; 62, 7: 101–114.
3. Reinhold U. Atopic Dermatitis. Strategies for Immunointerventions in Dermatology. Ed. G. Burg, R.G. Dummer. Berlin–Tokio: Springer, 1997; 243–252.
4. Кунгуров Н.К., Сазонов С.В., Кохан М.М. Особенности пролиферативных процессов в эпидермисе больных с различными типами течения атопического дерматита. Вестник дерматол. и венерол. 2000; 4: 24–27.
5. Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Патология кожи. М.: Медицина, 1993: 336.
7. Клименко В.А., Сорокина И.В. Клинико-иммуноморфологическая характеристика атопического дерматита у детей. Тез. докл. IV Всеукр. науч.-практ. конф. «Вопросы иммунологии в педиатрии». Львов, 2004: 9–10.
7. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимоотношения. М.: Медицина, 1995. 224 с.
8. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. 568 с.
9. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

І.В. Сорокіна, Я.М. Сафронова

Наведено дані морфологічного та гістохімічного дослідження мікробіоптатів з ушкоджених ділянок шкіри хворих на атопічний дерматит. Відмічено наявність особливостей показників у залежності від тяжкості захворювання. Зроблено висновок про необхідність використання в комплексній терапії атопічного дерматиту зовнішніх засобів з імуномодельюючою дією.

Ключові слова: атопічний дерматит, ступінь тяжкості, морфологія, імуногістохімія.

IMMUNOMORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL FEATURES OF SKIN AT THE ATOPIC DERMATITIS

I.V. Sorokina, Ya.N. Safronova

Data morphological and immunohistochemical researches of the biopsy from the amazed sites of a skin of patients of has been presented. Presence of features of studied parameters depending on weight of disease is noted. Are drawn conclusions on necessity of use for complex therapy of atopic dermatitis external means with immunomodulatory action.

Key words: atopic dermatitis, weight of disease, morphology, immunohistochemistry.

Поступила 24.03.08

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ В ДИНАМИКЕ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

При вторично хроническом воспалении активация селезенки в виде гиперплазии белой пульпы происходит позже и она менее выражена, но намного более продолжительна, чем при остром инфекционном воспалении. Также менее выражена В-клеточная реакция и более – макрофагальная. Характерными являются качественные изменения в Т-лимфоцитарной реакции (меньшая хелперная и большая супрессорная активность), а также и В-клеточной реакции – более раннее появление и большее количество IgE⁺-клеток и меньшее содержание IgG⁺- и IgM⁺-клеток.

Ключевые слова: вторично хроническое воспаление, селезенка, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.

Ранее [1] нами было описано морфофункциональное состояние селезенки в динамике острого инфекционного воспаления. В то же время представляет интерес изучение особенностей морфофункционального состояния селезенки при хронизирующемся (вторично хроническом) воспалении для выяснения иммунологических механизмов хронизации воспаления. Такое воспаление очень часто встречается в клинике в исходе острого инфекционного процесса вследствие измененной общей и иммунологической реактивности организма. Поэтому целью исследования было выявить морфофункциональные особенности селезенки в динамике вторично хронического воспаления у крыс.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 5 мг λ-карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора NaCl. Эта модель ранее была обоснована нами как возможная модель хронизирующегося (вторично хронического) воспаления [2]. Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали селезенку на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилином и эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), PAS-реакции (на нейтральные мукополисахариды), по Маллори (выявление волокнистых структур соединительной ткани), реакции Хейла (на гликозаминопротеогликаны), Фельгену–Россенбеку (на ДНК), Браше (на РНК) [3]. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Grosman [4]. Иммунные клетки и иммуноглобулины дифференцировали с помощью крысиных монокло-

нальных антител (МКА), меченных ФИТЦ, к антигенам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA (В-лимфоциты), ED1 (макрофаги), а также к IgE, IgG, IgM («Serotec», Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Статистическую обработку результатов проводили согласно методам, описанным в работе [5].

Результаты и их обсуждение. В ранние сроки воспаления (6-й час–2-е сутки) гистологическая картина, равно как и морфометрические показатели, практически не отличается от контрольной. Начиная с 5-х и включительно по 28-е сутки воспаления лимфоидные фолликулы несколько гиперплазированы, характеризуются просветлением центров в результате вытеснения лимфоцитов плазмочитами и плазмобластами с интенсивной реакцией Браше в цитоплазме [6]. Вследствие этого относительный объем белой пульпы в эти сроки несколько увеличен, а красной – соответственно уменьшен (табл. 1). Увеличена и плотность лимфоцитов, как в периаартериальных зонах фолликулов, так и в светлых центрах, однако в последних с 10-х суток и до конца исследования это значение достоверно ниже исходного (табл. 1).

В большинстве фолликулов четко определяются светлые центры. Плазматизация выражена в краевой зоне лимфатических фолликулов, вследствие чего она выглядит светлой. Красная пульпа содержит большее по сравнению с контролем количество плазмобластов (10–15 в поле зрения) и макрофагов (8–10 клеток в поле зрения) с интенсиф-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика селезенки в динамике вторично хронического воспаления у крыс ($n=6$, $M \pm m$)

Срок исследования	Плотность лимфоцитов в 1 мм ² площади фолликула, экз.		Относительный объем, %	
	Т-зона	светлый центр	фолликулов	красной пульпы
Контроль	9567±146	6123±111	42±10	58±12
6 ч	9477±128	6204±113	42±12	58±11
1 сут	9521±114	6198±145	43±14	57±9
2 сут	9579±134	6189±125	43±13	57±15
3 сут	9633±200	6247±184	44±12	56±14
5 сут	9854±129	6389±120	46±16	54±17
7 сут	9904±137	5987±125	46±13	54±14
10 сут	9997±130*	5347±132 [^]	46±14	54±16
14 сут	9900±157	5432±127 [#]	45±10	55±18
21 сут	9898±130	5500±130 [#]	45±12	55±16
28 сут	9841±118	5553±109 [#]	45±15	55±10

Примечание. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; [^] $p < 0,001$ по сравнению с контролем (интактные крысы). Здесь и в табл. 2.

ной реакцией на РНК и слабой на ДНК. Результаты иммуногистохимического исследования близки к таковым в группе контроля. Среди лимфоцитов выявлялись как Т-, так и В-лимфоциты. Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) локализуются преимущественно в периаартериальных зонах фолликулов, и красной пульпе; В-лимфоциты (CD45RA) определяются в светлых центрах и мантийных зонах фолликулов, а также в красной пульпе. Расположение В-лимфоцитов, так же как и Т-лимфоцитов, соответствует современным представлениям о строении органа [7]. Во всех зонах селезенки располагаются макрофаги (ED1). Встречаются также и клетки-

продуценты IgG и IgM, а также интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4. Несколько усилен апоптоз лимфоцитов.

Таким образом, при вторично хроническом воспалении с 6-го часа по 2-е сутки морфометрические показатели не отличаются от контрольных. С 5-х суток в селезенке отмечается реакция на антигенное воздействие в виде невыраженной гиперплазии белой пульпы с формированием в фолликулах активных светлых центров, некоторым усилением макрофагальной реакции, реакции плазматизации и продукции интерлейкинов.

В динамике воспаления экспрессия CD3⁺-клеток имела тенденцию к снижению в пе-

Таблица 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в селезенке

Срок исследования	Клетки, экспрессирующие			
	CD3	CD4	CD8	CD45RA
Контроль	36,00±2,50	78,0±7,5	26,00±2,60	58,0±5,5
6 ч	36,00±2,70	76,0±6,0	24,00±2,10	56,0±5,1
1 сут	37,00±2,55	77,0±6,3	25,00±2,20	57,0±5,8
2 сут	35,00±2,70	72,0±6,5	27,00±2,20	58,0±6,0
3 сут	33,00±2,70	70,0±6,7	32,00±2,40	57,0±6,1
5 сут	32,00±2,40	68,0±5,9	34,00±2,30*	59,0±5,7
7 сут	34,00±2,60	64,0±6,3	36,00±2,30*	59,0±6,2
10 сут	33,00±2,80	69,0±6,8	34,00±2,25*	57,0±5,3
14 сут	34,00±2,30	70,0±7,0	28,00±2,10	52,0±5,6
21 сут	32,00±2,70	74,0±7,3	26,00±2,50	56,0±5,3
28 сут	36,00±2,90	76,0±7,4	24,00±2,20	54,0±5,4

риод со вторых до 21-х суток с минимумом на 5-е и 21-е и к 28-м суткам возвращалась к исходной (табл. 2). Количество $CD4^+$ -клеток также было несколько сниженным со вторых суток и до конца исследования, с минимумом на 7-е сутки. Число $CD8^+$ -клеток, напротив, было выше исходного на 2-е–14-е сутки, достоверно – на 5-е–10-е с пиком на 7-е, то есть была заметной супрессорная активность. Экспрессия $CD45RA^+$ -клеток была несколько повышена на 5-е–7-е сутки и снижена на 14-е–28-е. Содержание $ED1^+$ -клеток колебалось незначительно, повышаясь на 2-е–3-и и 7-е–10-е сутки с достоверным пиком на 3-и. Иммунорегуляторный индекс ($CD4/CD8$) снижался в период со вторых до 21-х суток, достоверно – на 3-и–10-е сутки с минимумом на 7-е.

Экспрессия IgE^+ -клеток отсутствовала в контроле и через 6 часов, а в последующем была достаточно выражена с максимумом на 14-е сутки (табл. 2). Количество IgG^+ - и IgM^+ -клеток имело тенденцию к повышению в период со вторых до 10-х суток с пиками на 5-е–7-е и 7-е сутки соответственно. В последнем случае увеличение было достоверным.

Особенности морфофункционального состояния селезенки при вторично хроническом воспалении по сравнению с острым [1] состоят в том, что в ней лишь с пятых суток воспаления вместо вторых отмечается реакция, причем в виде менее выраженной гиперплазии белой пульпы, В-клеточной реакции, но более выраженной макрофагальной реакции, что, по-видимому, взаимосвязано с формированием гуморального иммунитета при остром инфекционном воспалении и ролью макрофагов как основных эффекторов процесса и макрофагальной системы в целом в

патогенезе хронического воспаления [8, 9]. Эти изменения отмечаются вплоть до 28-х суток (до конца эксперимента), в то время как при остром инфекционном воспалении – главным образом в течение недели от начала воспаления. В период со вторых до 21-х суток уменьшалась популяция $CD3^+$ -клеток, тогда как при остром инфекционном воспалении – в период с 6-го часа до 14-х суток. При вторично хроническом воспалении, в отличие от острого инфекционного, характерным было уменьшение содержания $CD4^+$ -клеток и увеличение содержания $CD8^+$ -клеток. При этом индекс $CD4/CD8$ постепенно снижался, достигая минимума на 7-е сутки, затем постепенно повышался и возвращался к исходному лишь на 28-е сутки, тогда как при остром инфекционном воспалении, наоборот, возрастал на 3-и–10-е сутки с пиком на 5-е–7-е и с 14-х суток практически не отличался от контроля. Содержание В-лимфоцитов ($CD45RA^+$ -клеток) увеличивалось на 5-е–7-е сутки, а при остром инфекционном – с первых по 14-е сутки. Количество макрофагов ($ED1^+$ -клеток) возрастает на 2-е–10-е сутки с пиком на 3-и, в то время как при остром инфекционном воспалении – с первых до 7-х суток с пиком на 7-е. Количество IgE^+ -клеток было заметно выше, и появлялись они в более ранние сроки, чем при остром инфекционном воспалении. В то же время количество IgG^+ - и IgM^+ -клеток было повышено в те же сроки, что и при остром инфекционном воспалении, однако менее выражено.

Выводы

При вторично хроническом воспалении активация селезенки в виде гиперплазии белой пульпы происходит позже и она менее вы-

в динамике вторично хронического воспаления у крыс ($n=6$), ($M \pm m$) %

рецепторы		Иммуноглобулинпродуцирующие клетки		
ED1	CD4/CD8	Е	G	М
6,00±0,40	3,00±0,24	–	9,00±0,95	6,00±0,55
6,00±0,35	3,16±0,15	–	9,00±0,75	5,00±0,45
6,50±0,43	3,08±0,20	0,50±0,01^	9,50±0,70	6,00±0,40
7,00±0,40	2,66±0,25	3,20±0,03^	10,00±0,90	6,50±0,50
7,50±0,35*	2,18±0,25*	6,00±0,05^	10,50±0,85	7,00±0,60
6,60±0,50	2,00±0,20^	7,00±0,06^	11,00±0,90	7,00±0,55
7,00±0,55	1,77±0,15^	8,00±0,06^	11,00±1,00	8,00±0,70*
7,00±0,45	2,00±0,30^	7,00±0,05^	10,00±0,90	7,00±0,65
6,50±0,30	2,50±0,25	8,50±0,06^	9,00±0,75	6,00±0,50
6,00±0,40	2,84±0,10	6,80±0,06^	10,00±0,80	6,50±0,45
5,00±0,30	3,16±0,20	6,00±0,05^	9,00±0,80	7,00±0,45

ражена, но намного более продолжительна, чем при остром инфекционном воспалении. Также менее выражена В-клеточная реакция и более – макрофагальная. Характерными являются качественные изменения в Т-лим-

фоцитарной реакции (меньшая хелперная и большая супрессорная активность), а также в В-клеточной реакции – более раннее появление и большее количество IgE⁺-клеток и меньшее содержание IgG⁺- и IgM⁺-клеток.

Литература

1. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние селезенки при остром инфекционном воспалении. *Експерим. і клін. медицина* 2008; 2: 17–22.
2. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. *Експерим. і клін. медицина* 2007; 2: 12–17.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
4. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovane formalinovego materialu. *Čs. Patol.* 1979; 15, 4: 215–220.
5. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 224 с.
7. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлина. СПб.: Фолиант, 2000: 17–90.
8. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
9. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЛЕЗІНКИ В ДИНАМІЦІ ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ М.О. Клименко, С.В. Татарко, І.В. Сорокіна

При вторинно хронічному запаленні активація селезінки у вигляді гіперплазії білої пульпи відбувається пізніше і вона менш виражена, але набагато триваліша, ніж при гострому інфекційному запаленні. Також менш виражена В-клітинна реакція й більш – макрофагальна. Характерними є якісні зміни в Т-лімфоцитарній реакції (менша хелперна і більша супресорна активність), а також В-клітинній реакції – більш рання поява і більша кількість IgE⁺-клітин і менший вміст IgG⁺- і IgM⁺-клітин.

Ключові слова: вторинно хронічне запалення, селезінка, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF SPLEEN IN DYNAMICS OF SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimenko, S.V. Tatarko, I.V. Sorokina

At secondary chronic inflammation activation of spleen in the form of hyperplasia of white pulp takes place later and is less expressed; however it is much more prolonged than at acute infectious inflammation. Besides B-cell reaction is less expressed and macrophage reaction is more expressed. Qualitative changes in T-cell reaction are present in the form of lower helper activity and higher suppressive activity; changes in B-cell reactions include earlier appearance and higher content of IgE-positive cells and lower content of IgG-positive and IgM-positive cells.

Key words: secondary chronic inflammation, spleen, histological structure, immunohistochemical state of lymphoid population.

Поступила 18.06.08

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ μ -РЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко

Харьковский национальный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического воспаления у крыс с использованием селективного антагониста опиоидных μ -рецепторов СТОР наблюдается усиление моноцитарной и нейтрофильной реакций очага, костного мозга и периферической крови и ослабление лимфоцитарной реакции. В естественных условиях воспаления опиоидные μ -рецепторы опосредуют обратные явления – снижение моноцитарной и нейтрофильной реакций и повышение лимфоцитарной. Установлено также, что обнаруженное ранее при выявлении эффектов эндогенных опиоидов с помощью неселективного их блокатора налоксона и экзогенного опиата даларгина снижение аккумуляции нейтрофилов в очаге воспаления во многом опосредовано опиоидными μ -рецепторами.

Ключевые слова: асептическое воспаление, система крови, опиоидные μ -рецепторы.

В предыдущих исследованиях, выполненных с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона, было показано, что эндогенные опиоиды уменьшают поступление нейтрофилов и особенно моноцитов и увеличивают выход лимфоцитов из крови в очаг воспаления и из костного мозга в кровь, то есть являются модуляторами реакций системы крови при воспалении и воспаления в целом [1]. Введение синтетического аналога эндогенных опиоидов (лей-энкефалина) даларгина (неселективного лиганда периферических μ - и σ -опиоидных рецепторов) дает еще больший эффект, по крайней мере в отношении нейтрофильной реакции, чем только действие эндогенных опиоидов, выявленное с использованием налоксона [2].

Установлено, что усиление опиоидами лимфоцитарной и угнетение моноцитарной реакций системы крови при воспалении во многом опосредуется κ -рецепторами. Вместе с тем нейтрофильная реакция через κ -рецепторы не только не уменьшается, но, напротив, несколько увеличивается [3]. Можно предположить, что ее уменьшение опосредуется опиоидными μ - и (или) σ -рецепторами.

Целью исследования стало выяснение роли опиоидных μ -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении.

Материалы и методы. Опыты проведены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызываемый внутривентральным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора NaCl [4]. В динамике воспаления начиная с 3-го часа и по 10-е сутки подсчитывали общее количество лейкоцитов и состав их популяций в экссудате и перифери-

ческой крови, общее количество кариоцитов в костном мозге бедра и миелограмму. Маркерами функционального состояния нейтрофилов очага и крови были активность миелопероксидазы (МПО; К.Ф. 1.11.1.7) и кислой фосфатазы (КФ; К.Ф. 3.1.3.2), моноцитов-макрофагов и лимфоцитов – активность α -нафтилацетат-эстеразы (α -НАЭ), которые определяли цитохимическими методами Грэхема–Кнолля, Берстона и Леффлера соответственно и выражали в средних цитохимических коэффициентах (СЦК), за исключением активности α -НАЭ в лимфоцитах, которую выражали в относительном количестве клеток, содержащих α -НАЭ [5]. Роль опиоидных μ -рецепторов устанавливали на основании применения их селективного блокатора – СТОР, который вводили субплантарно в дозе 1 мкг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до воспроизведения воспаления [6].

Статистическую обработку результатов проводили по непарному критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При воспалении на фоне действия СТОР общее количество лейкоцитов в экссудате имело тенденцию к снижению по сравнению с таковым при естественном течении воспаления на 3-й, 6-й и 12-й час, было достоверно больше на 2-е сутки и практически не отличалось в остальные сроки, то есть отставало в ранние («нейтрофильные») сроки воспаления и было больше в «моноцитарный» срок (2-е сутки), и, таким образом, происходил сдвиг пика в общем количестве лейкоцитов в очаге с 6-го часа на 2-е сутки (рис. 1, а).

Содержание сегментоядерных нейтрофилов в экссудате было достоверно снижено на 3-й час, значительно повышено уже в контроле и на 2-е сутки имело тенденцию к

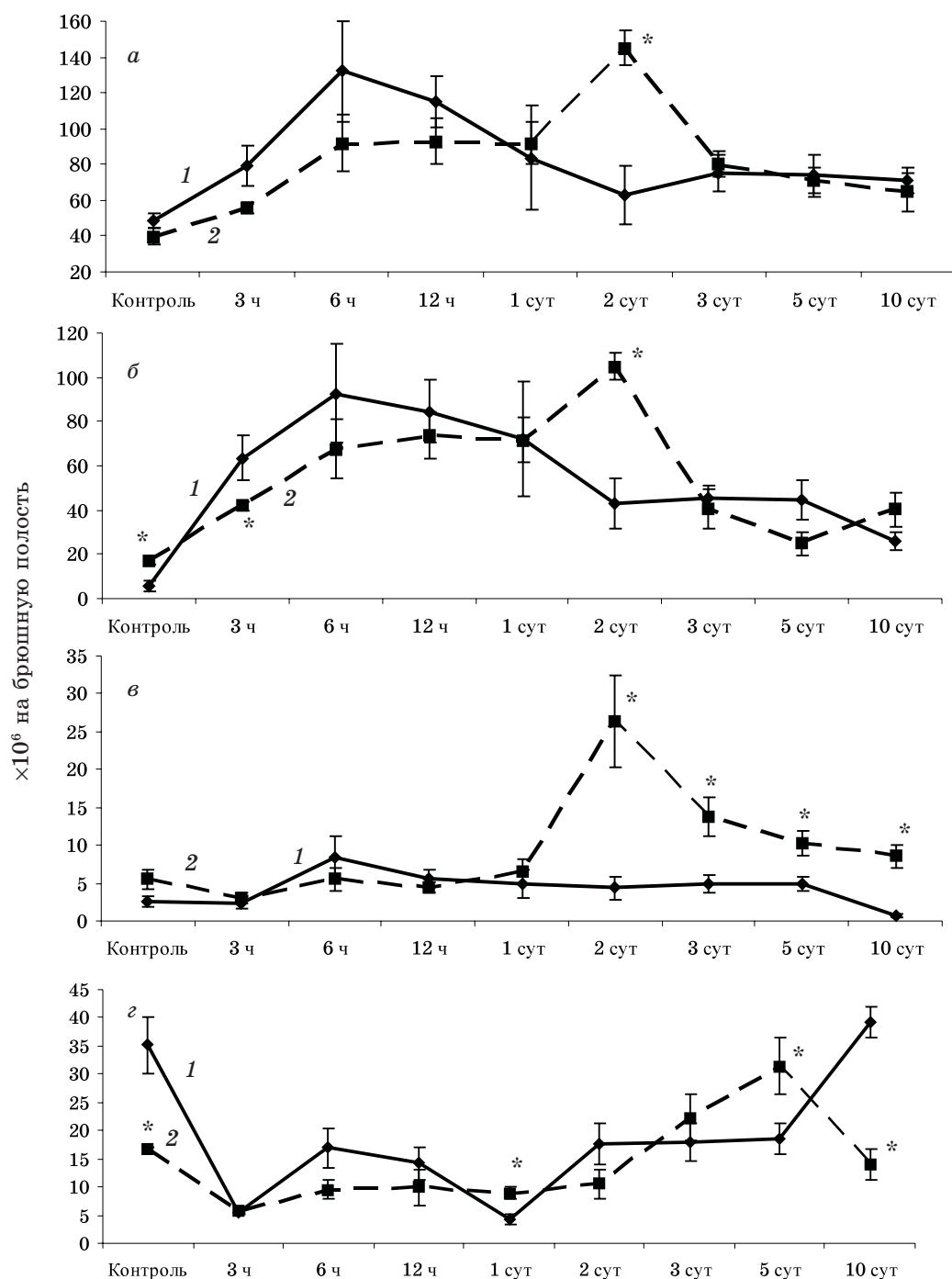


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов (а), содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в экссудате у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия СТОР (2), $p \leq 0,05$

уменьшению на 6-й, 12-й час и 5-е сутки и к увеличению на 10-е сутки (рис. 1, б). При этом общий объем аккумуляции нейтрофилов был не уменьшен, а увеличен за счет значительного превышения содержания нейтрофилов на 2-е сутки, что совпадало с достоверным превышением их количества в этот же срок при воспалении на фоне действия

налуксона [1]. В целом динамика нейтрофильной реакции в очаге при действии СТОР весьма сходна с таковой при влиянии налуксона.

Число моноцитов-макрофагов в экссудате практически не изменялось в ранние («нейтрофильные») сроки воспаления (до первых суток) и было достоверно больше со вторых до 10-х

суток, в «моноцитарные» сроки (рис. 1, в), то есть происходила усиленная аккумуляция моноцитов. Количество лимфоцитов в экссудате было достоверно снижено уже в контроле и на 10-е сутки, имело тенденцию к уменьшению на 6-й, 12-й час и 2-е сутки, к увеличению на 3-и сутки и было достоверно больше на 1-е и 5-е сутки, то есть в большинстве сроков было снижено (рис. 1, г).

Таким образом, при воспалении на фоне действия СТОР происходит увеличение чис-

ла моноцитов-макрофагов, нейтрофилов и снижение числа лимфоцитов в очаге.

Что касается функциональной активности лейкоцитов экссудата, то активность миелопероксидазы в нейтрофилах была заметно выше в большинстве сроков исследования, за исключением третьих суток (рис. 2, а). Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах была достоверно снижена во все сроки исследования (рис. 2, б), что с учетом усиления аккумуляции нейтрофилов указывает на усиление де-

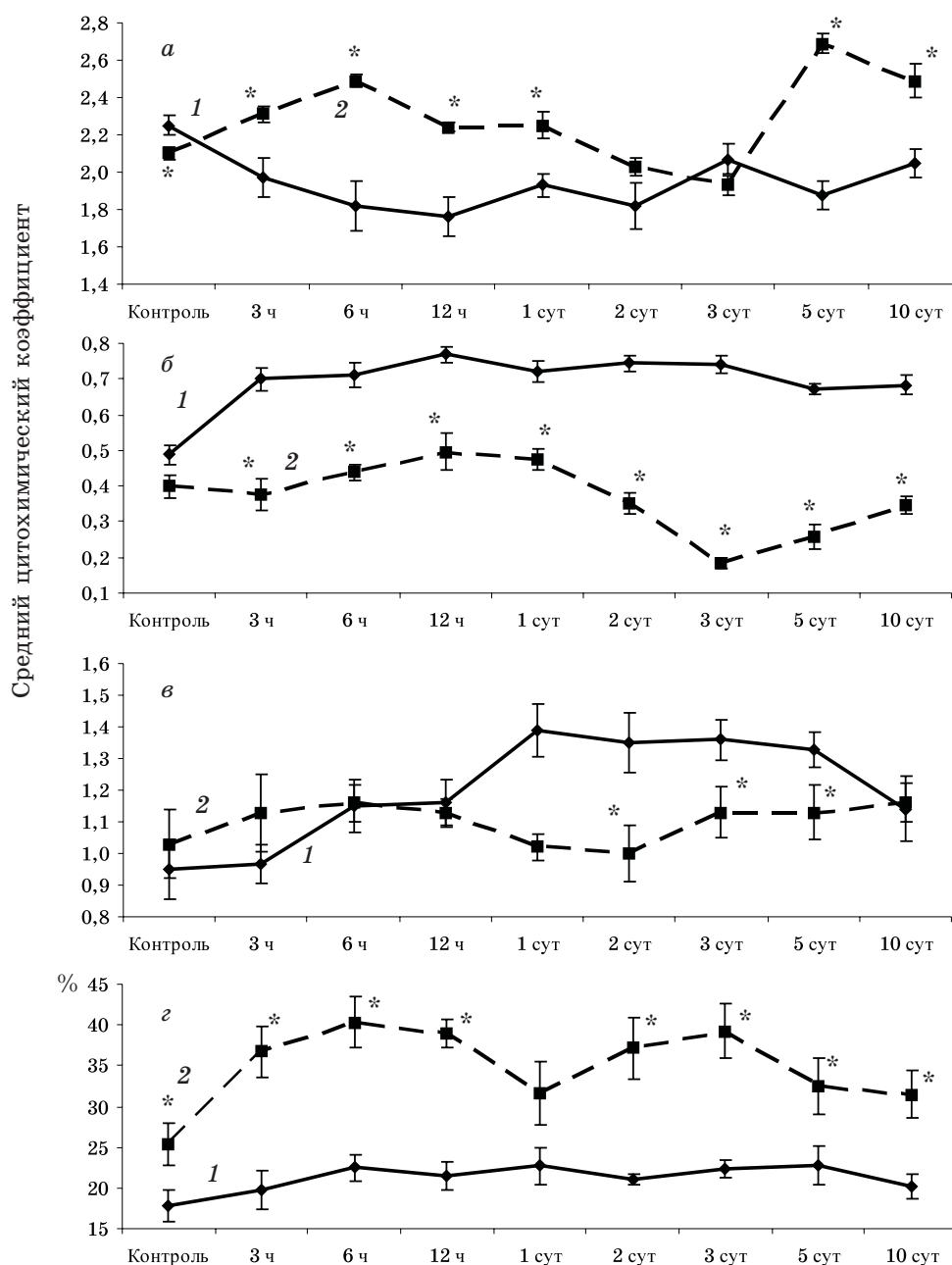


Рис. 2. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах, α-НАЕ в моноцитах (в) и лимфоцитах (г) экссудата у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия СТОР (2), $p \leq 0,05$

грануляций, то есть функциональной активности нейтрофилов. Как известно, миелопероксидаза более необходима в клетках, чем кислая фосфатаза для осуществления фагоцитоза.

Активность α -НАЭ в моноцитах-макрофагах была достоверно снижена на 1-е, 2-е и 3-и сутки и имела тенденцию к уменьшению на 5-е сутки (рис. 2, в), то есть именно в «моноцитарные» сроки воспаления, что соответствует повышенной аккумуляции моноцитов в очаге в эти сроки и свидетельствует об усилении дегрануляции, то есть функциональной активности указанных клеток (см. рис. 1, в). Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, было заметно увеличено уже в контроле и во все сроки воспаления (рис. 2, г), что с учетом уменьшения содержания лимфоцитов в очаге указывает на понижение функциональной активности клеток.

При изучении костномозгового кровотока установлено, что общее количество лейкоцитов в костном мозге было заметно больше во все сроки исследования (рис. 3, а).

Содержание зрелых нейтрофильных гранулоцитов было повышено практически во все сроки исследования, за исключением 5-х суток (рис. 3, б), незрелых – во все сроки (рис. 3, в), что с учетом усиления аккумуляции нейтрофилов в очаге отражает усиление гранулоцитопоза.

Количество моноцитов в костном мозге было увеличено в ранние сроки воспаления (до 12-го часа), практически не отличалось на 1-е – 3-и сутки и вновь было больше на 5-е и 10-е сутки (рис. 3, г), что, учитывая усиленное накопление моноцитов в очаге на 2-е – 10-е сутки, свидетельствует об увеличении выхода моноцитов из костного мозга в кровь и далее в очаг на фоне усиления моноцитопоза.

Число лимфоцитов в костном мозге было значительно увеличено во все сроки исследования (рис. 3, д), что, принимая во внимание снижение аккумуляции лимфоцитов в очаге, указывает на уменьшение их выхода из костного мозга в кровь и далее в очаг, возможно, на фоне усиленного лимфоцитопоза.

При изучении лейкоцитарной реакции крови при воспалении на фоне действия СТОР установлено, что общее количество лейкоцитов имело тенденцию к снижению по сравнению с таковым при естественном течении процесса на 3-й час и 2-е сутки, к повышению на 12-й час и 5-е сутки и было достоверно меньше на 3-и и 10-е сутки (рис. 4, а). Содержание сегментоядерных нейтрофилов характеризовалось тенденцией к уменьшению на 3-й час, к увеличению на 12-й час и 5-е сутки и было достоверно ниже на 1-е, 2-е

и 3-и сутки (рис. 4, б). Число моноцитов было больше уже в контроле, имело тенденцию к превышению на 12-й час, 1-е и 5-е сутки, к отставанию на 2-е сутки и было достоверно меньше на 3-и и 10-е сутки (рис. 4, в). Это согласовывалось с усиленным выходом моноцитов в очаг на 2-е – 10-е сутки (см. рис. 1, в). Количество лимфоцитов было достоверно ниже на 3-й час и 10-е сутки и имело тенденцию к уменьшению на 6-й час, 2-е и 3-и сутки, к повышению на 5-е сутки (рис. 4, г). Как известно, количество лейкоцитов в крови отражает соотношение между эмиграцией их из крови в очаг воспаления и поступлением из костного мозга в кровь. Соответственно при воспалении на фоне действия СТОР выход лейкоцитов всех видов в очаг преобладает над поступлением их в кровь.

Что касается функционального состояния лейкоцитов крови, то при воспалении на фоне действия СТОР по сравнению с естественным течением процесса активность миелопероксидазы в нейтрофилах была больше на 6-й час, 3-и и 10-е сутки и меньше в контроле, на 12-й час и 2-е сутки (рис. 5, а). Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах была меньше практически во все сроки исследования (рис. 5, б). Активность α -НАЭ в моноцитах имела тенденцию к превышению на 3-й, 6-й час и 10-е сутки, к отставанию на 12-й час, 1-е и 3-и сутки и была достоверно меньше на 5-е сутки (рис. 5, в). Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, было больше практически во все сроки исследования (рис. 5, г).

В целом результаты исследования функционального состояния лейкоцитов крови согласуются с таковыми для лейкоцитов очага и с другими приведенными данными и указывают на усиление дегрануляции моноцитов и нейтрофилов и снижение активности лимфоцитов.

Таким образом, при воспалении на фоне действия СТОР наблюдается усиление моноцитарной и нейтрофильной реакций и ослабление лимфоцитарной. Результаты свидетельствуют о том, что в естественных условиях воспаления опиоидные μ -рецепторы опосредуют обратные явления – снижение моноцитарной и нейтрофильной реакций и повышение лимфоцитарной. Это согласуется, в частности, с данными о достаточно выраженной экспрессии μ -рецепторов на лимфоцитах [7].

При сравнении полученных результатов с ранее опубликованными данными, касающимися роли опиоидных k -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении [3], обнаруживается, что характерное для действия эндогенных опиоидов угнетение моно-

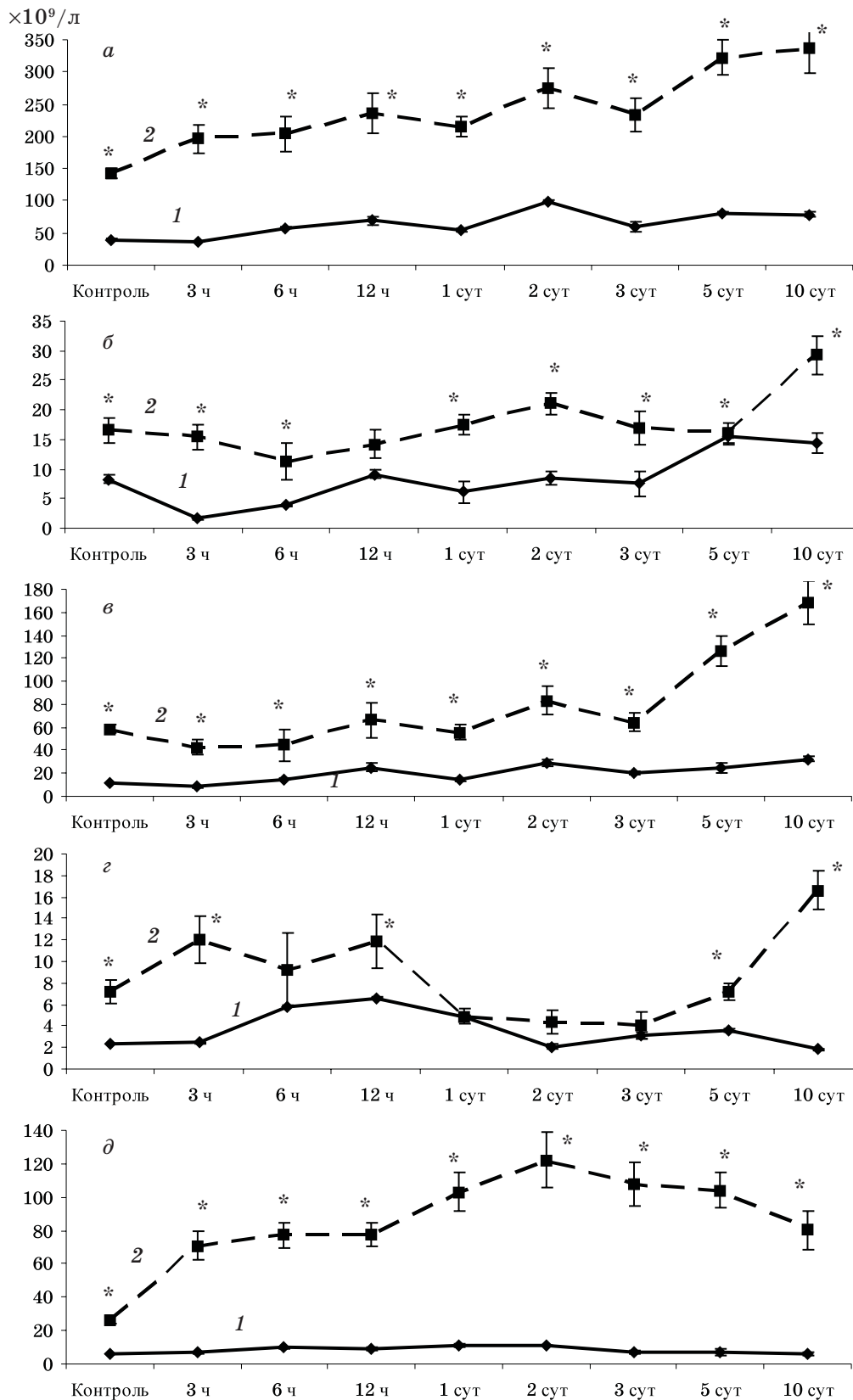


Рис. 3. Общее количество (а) и содержание незрелых (б) и зрелых (в) гранулоцитов, моноцитов (г) и лимфоцитов (д) в костном мозге бедра крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия СТОР (2), $p \leq 0,05$

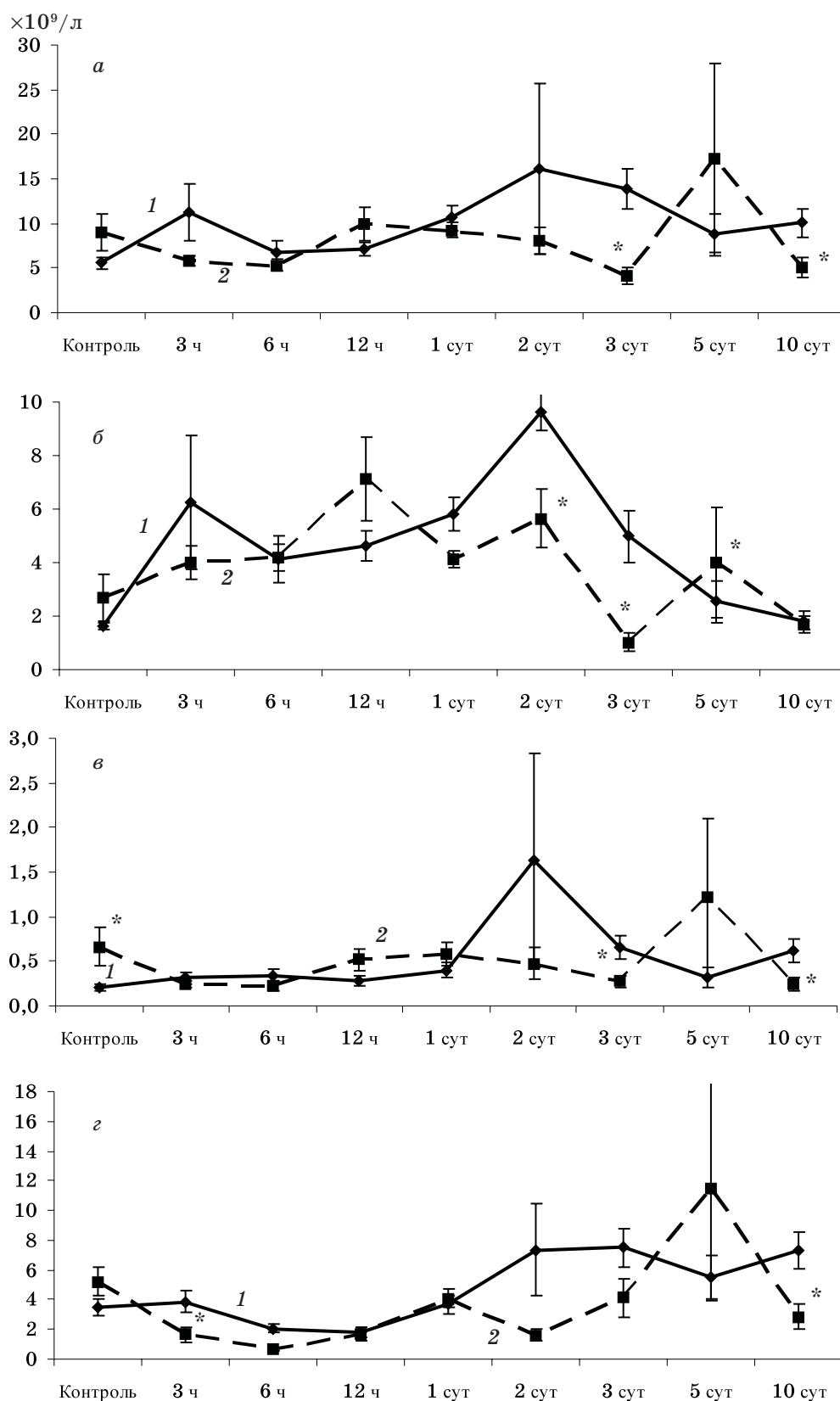


Рис. 4. Общее количество нейтрофилов (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия СТОР (2), $p \leq 0,05$

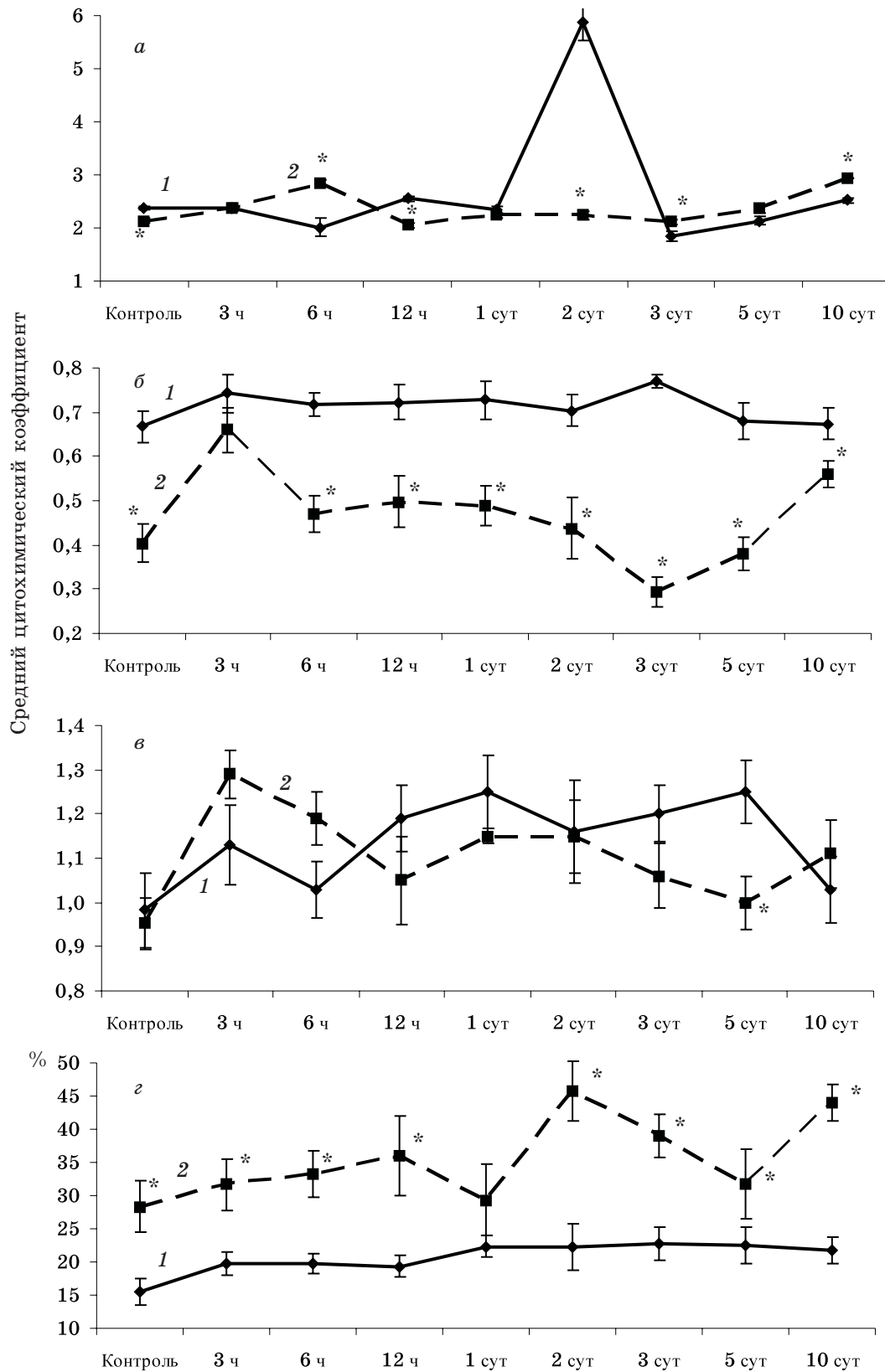


Рис. 5. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах, α -НАЕ в моноцитах (в) и лимфоцитах (г) периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия СТОР (2), $p \leq 0,05$

цитарной реакции при воспалении больше осуществляется через μ -рецепторы, а стимуляция лимфоцитарной реакции – через κ -рецепторы.

Выводы

1. Опиоидные μ -рецепторы опосредуют снижение моноцитарной и нейтрофильной и

усиление лимфоцитарной реакций при воспалении.

2. Обнаруженное при выявлении эффектов эндогенных опиоидов и даларгина снижение аккумуляции нейтрофилов в очаге воспаления во многом опосредовано опиоидными μ -рецепторами.

Литература

1. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2004; 4: 76–80.
2. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Влияние даларгина на реакции системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2007; 2: 4–11.
3. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Роль опиоидных κ -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2007; 4: 4–11.
4. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
6. Schafer M., Carter L., Stein C. Intrleukin 1 β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 4219–23.
7. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоза. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1990. 136 с.

РОЛЬ ОPIOЇДНИХ μ -РЕЦЕПТОРІВ В РЕАКЦІЯХ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко

На моделі карагіненового гострого асептичного запалення у щурів з використанням селективного антагоніста опіоїдних μ -рецепторів STOP спостерігається посилення моноцитарної і нейтрофільної реакцій вогнища, кісткового мозку і периферичної крові і ослаблення лімфоцитарної реакції. В природних умовах запалення опіоїдні μ -рецептори опосередковують зворотні явища – зниження моноцитарної і нейтрофільної реакцій і підвищення лімфоцитарної. Встановлено також, що знайдене раніше при виявленні ефектів ендогенних опіоїдів за допомогою неселективного їх блокатора налоксону і екзогенного опіата даларгіну зниження акумуляції нейтрофілів у вогнищі запалення багато в чому опосередковане опіоїдними μ -рецепторами.

Ключові слова: запалення, система крові, опіоїдні μ -рецептори.

ROLE OF OPIOID μ -RECEPTORS IN REACTIONS OF BLOOD SYSTEM AT INFLAMMATION

N.A. Klimenko, Ye.Yu. Litvinenko

On the model of carragenan-induced acute aseptic inflammation in rats with use of the selective antagonist of opioid μ -receptors STOP is strengthening of monocytic and neutrophilic reactions of inflammatory focus, bone marrow and peripheral blood and weakening of lymphocytic reaction. In the natural course of inflammation opioid μ -receptors mediate the opposite phenomena – a decrease of monocytic and neutrophilic reactions and an increase of lymphocytic one. It is also set, that discovered before, at the exposure of effects of endogenous opioids by unselective their antagonist naloxone and exogenous opiate dalargin, the decrease of neutrophil accumulation in the inflammatory focus is mainly mediated by opioid μ -receptors.

Keywords: inflammation, blood system, opioid μ -receptors.

Поступила 21.03.08

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА НОВОРОЖДЕННЫХ В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ

Е.В. Кихтенко

Харьковский национальный медицинский университет

Комплекс морфологических изменений, обусловленных острой интранатальной гипоксией в структурных звеньях гематоэнцефалического барьера головного мозга новорожденных, характеризуется определенной стадийностью. Деструктивные и компенсаторно-восстановительные процессы отличаются мозаичностью и волнообразностью. Процесс регенерации завершается пространственной реорганизацией и функциональной адаптацией структурно-функциональных систем мозга к изменившимся условиям функционирования их сосудистого компонента.

Ключевые слова: острая гипоксия, гематоэнцефалический барьер, ранний неонатальный период.

Изучение клеточных и тканевых механизмов перинатального становления центральной нервной системы относится к числу наиболее актуальных задач современной биологии и медицины. В перинатальном периоде онтогенеза не только формируются основные структурно-функциональные характеристики дефинитивного головного мозга, но и могут закладываться основы различных патологических состояний и нервно-психических заболеваний. Большинство механизмов и структурные проявления этих нарушений до настоящего времени практически не известны.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является наиболее частым патологическим состоянием перинатального периода. Частота возникновения данной патологии, по данным различных авторов, колеблется от 40 до 80 % [1]. Причиной ее развития является ante- или интранатальная аноксия (асфиксия) [1].

Большинство сведений по морфологии постаноксического мозга касаются преимущественно повреждения нейроцитов. В то же время вопросы патоморфологии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в результате перинатального аноксического повреждения остаются малоизученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических изменений ГЭБ новорожденных при перинатальном гипоксическом повреждении в динамике.

Материал и методы. Обследовали новорожденных сроком гестации 36–40 недель, выношенных в условиях физиологически протекавшей беременности и перенесших

острую интранатальную асфиксию, возникшую вследствие острого нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения. Все новорожденные были разделены на следующие группы: погибшие в течение первых 10 мин после рождения (7 случаев); погибшие через 10–90 мин после рождения (9); погибшие в течение 90 мин – 1 сут (6); умершие на 1-е – 3-и сутки после рождения (6); умершие на 3-и – 7-е сутки (5); VI – умершие после 7-х суток (5).

Исследовали кусочки головного мозга, взятые в зоне залегания перивентрикулярного глиального матрикса, в зонах проекции центральной извилины. Гистологические срезы, приготовленные путем стандартной парафиновой проводки, окрашивали гематоксилином – эозином и пикрофуксином по ван Гизон.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что морфологические проявления аноксического повреждения компонентов ГЭБ у новорожденных имеют определенную стадийность. На I этапе постаноксического периода (летальный исход в первые 5–10 мин после рождения) обнаруживаются спазм внутримозговых артерий и артериол, формирование очагов невосстановленного кровотока. Эта реакция является универсальной. Однако структурные проявления реакции сосудистой сети на аноксию обладают значительной вариабельностью. Так, по данным авторов [2], через 6 минут тотальной аноксии мозга крыс, вызванной острой механической асфиксией, объем капиллярной сети в коре лобной области уменьшается на 29,5 %, теменной – на 31,5 %, затылочной – на 29,0 %.

II этап (летальный исход через 10–90 мин после рождения) можно назвать этапом рециркуляции. Падение объема капилляров сменяется его увеличением, что характеризуется тотальной гиперемией капилляров головного мозга. Объем увеличения капиллярного русла также неодинаков в различных областях мозга: в коре лобной области он составляет 31,2 %, теменной – 26 %, в коре мозжечка – 36,1 %, в полосатом теле – 42,1 % [3]. В этот же период выявляются умеренные дистрофические изменения эндотелия.

Затем, начиная с 90-й минуты после перенесенной аноксии, состояние тотальной гиперемии сменяется стойким, длительным падением объема капиллярной сети мозга. Максимальное уменьшение этого показателя наблюдается через сутки после асфиксии. Прогрессируют дистрофические и деструктивные изменения в эндотелиальной выстилке капилляров. Возникают явления отека-набухания мозга, которые тесно связаны с изменениями структурно-функционального состояния ГЭБ. Отек-набухание головного мозга – это состояние ткани, характеризующее повышенной гидратацией, выраженным перераспределением свободной и связанной воды между водными секторами мозга [3]. Отек трактуется как скопление жидкости в межклеточных пространствах мозга. Набухание считается самостоятельным процессом, имеющим в своей основе внутриклеточную гипергидратацию. При этом набухание подразделяется на состояние, когда внутриклеточная вода нейронов и глиоцитов является свободной (в виде вакуолей) и когда структурированной (связанной с внутриклеточными биокolloидами) [4].

В настоящее время общепризнано деление отека головного мозга на два вида: цитотоксической и вазогенной природы. Цитотоксический отек характеризуется перераспределением воды из межклеточного во внутриклеточный сектор ткани и связан с дестабилизацией клеточных мембран – набухание). Вазогенный отек мозга первично связан с прорывом ГЭБ для компонентов плазмы крови, которые составляют отечную жидкость мозга и вызывают нарушения осмотического равновесия и вторично развивающиеся повреждения ГЭБ [5].

В III периоде (90 мин – 1 сут после аноксии) у новорожденных преобладают явления вазогенного отека, которые микроскопически проявляются перикеллюлярным отеком и резким расширением периваскулярных пространств. Макроскопически при вскрытии мозга новорожденных, погибших в этот период, на миндалинах мозжечка выявля-

ется различной степени выраженности борозда в результате вклинения миндалин в большое затылочное отверстие. Как следствие, причиной смерти в большинстве случаев в этот период является дислокация ствола мозга.

IV период (летальный исход через 1–3 суток) характеризуется нарастанием проявлений отека-набухания вещества головного мозга с постепенным усилением проявлений цитотоксического отека. Обнаруживается набухание периваскулярной астроглии и стенки капилляров на фоне ее выраженных дистрофических и деструктивных изменений. Деструкция эндотелия в этот период достигает максимума.

В V периоде (3-и – 7-е сутки после рождения) начинается регрессия дистрофических и деструктивных изменений клеточных элементов и базальной мембраны микрососудов. Отмечается тенденция уменьшения проявлений отека-набухания вещества головного мозга, восстановления объема капиллярного русла. Однако в части капилляров обнаруживаются признаки спадения и облитерации. Кроме того, обнаруживается трансформация плазматических астроцитов в фибриллярные. Причинами непроходимости части капилляров в этот период, кроме облитерации, считают снижение тонуса капиллярной стенки и пролиферацию фибриллярной перикапиллярной астроглии [6]. С третьих суток после аноксии восстановление капиллярной сети головного мозга осуществляется путем замещения поврежденных эндотелиоцитов пролиферирующими молодыми эндотелиальными клетками.

В случае гибели новорожденных после 7-х суток жизни (VI период) в ГЭБ на фоне сохраняющегося в легкой степени набухания части астроцитов обнаруживается выраженная активизация компенсаторно-восстановительных процессов. Микрососудистое русло регенерирует не только путем пролиферации эндотелия на месте погибших клеток, а также путем неогенеза – образования новых капилляров. Однако полного восстановления проходимости капилляров гемокруляторного русла не происходит и через несколько месяцев постнатального периода [5]. Кроме того, в постаноксическом периоде постоянно идет интрацеребральная реорганизация микроциркуляторного русла и, что особенно важно, она осуществляется волнообразно и неравномерно даже внутри отдельных микросистем, создавая зоны различного обеспечения нейронов [7]. Возрастание числа капилляров и микрососудистых узлов, изменение размеров капиллярных петель, распределение капил-

ляров различной ориентации создают структурные предпосылки для восстановления сосудисто-капиллярного русла на всех уровнях его организации в головном мозге в постнатальном онтогенезе в отдаленном периоде течения перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Выводы

После перенесенной интранатальной асфиксии в ГЭБ новорожденных выявляется комплекс изменений, характеризующийся определенной стадийностью. Значительная мозаичность деструктивных и компенсаторно-восстановительных процессов, волнообразность постаноксических морфологических сдвигов и длительная реакция микро-

сосудистого русла на аноксию в конечном итоге завершаются пространственной реорганизацией и функциональной адаптацией структурно-функциональных систем мозга к изменившимся условиям функционирования их сосудистого компонента. Формируется иной уровень взаимоотношений между сосудами, глией и нейронами, характеризующийся меньшей гомеостатической устойчивостью к функциональным нагрузкам и патологическим воздействиям. Дальнейшие морфологические исследования патологических изменений различных компонентов гематоэнцефалического барьера станут теоретической базой для разработки новых клинических подходов к ведению новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию.

Литература

1. Педиатрия: Учебник для медицинских вузов. Под. ред. Н.П. Шабалова. СПб.: СпецЛит, 2002. 895 с.
2. Попов С.В. Состояние церебрального кровотока и его взаимосвязь с некоторыми показателями внутрисердечной гемодинамики. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2003; 48, 2: 51–52.
3. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск, 1999. 446 с.
4. Rosenberg G.A. Ischemic brain edema. Prog. Cardiovasc. Dis. 1999; 42, 3: 209–216.
5. Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь: этиология, патогенез, клиника, лечение. Реаниматол. и интенс. терапия 1999; 1: 8–18.
6. Гурвич А.М., Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш. и др. Влияние активации поведения в пост реанимационном периоде на функциональные и морфологические характеристики мозга. Анестезиол. и реаниматол. 1999; 1: 37–40.
7. Кржановский Г.Н. Патологические интеграции в центральной нервной системе. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1999; 127, 3: 244–247.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА НОВОНАРОДЖЕНИХ В ДИНАМІЦІ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ІНТРАНАТАЛЬНОЇ АСФІКСІЇ

О.В. Кихтенко

Комплекс морфологічних змін, обумовлених гострою інтранатальною асфіксією в структурних ланках гематоенцефалічного бар'єра головного мозку новонародженого, характеризується певною стадійністю. Деструктивні й компенсаторно-відновні процеси відзначаються мозаїчністю та хвилюподібністю. Процес регенерації завершується просторовою реорганізацією і функціональною адаптацією структурно-функціональних систем мозку до змінених умов функціонування їхнього судинного компонента.

Ключові слова: гостра гіпоксія, гематоенцефалічний бар'єр, ранній неонатальний період.

PATMORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF NEONATAL HEMATOENCEPHALIC BARRIER IN DYNAMICS AFTER INTRANATAL ASPHYXIA SURVIVING

E.V. Kikhtenko

The complex of morphological changes resulted by an acute intranatal hypoxia in structural parts of a neonatal hematoencephalic barrier is characterized definite vicissitude. The destructive and degenerative-regenerative processes are differed by variegation and undulation. The process of neogenesis is completed by spatial reorganization and function adaptation of cerebral structurally functional systems to changed conditions of their vascular component action.

Key words: acute hypoxia, hematoencephalic barrier, early term of newborn.

Поступила 02.06.08

ВПЛИВ ТЕТРАПЕПТИДУ ЕПІТАЛОНУ НА СТРЕС-ІНДУКОВАНІ УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ СУПРАХІАЗМАТИЧНИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА

Р.Є. Булик

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Досліджено ультраархітекtonіку пейсмерних клітин вентролатерального відділу супрахіазматичних ядер переднього гіпоталамуса щурів. За стандартного режиму освітлення ультраструктура пейсмерних нейронів свідчить про зниження їх функціональної активності у світловий період доби та зростання – у темний. Тривалий світловий стрес призводить до більш істотного десинхронізу циркадіанного пейсмерера та пригнічення його активності впродовж періоду спостереження, ніж світлова депривація. Ін'єкції епіталону на фоні світлового стресу привели до нормалізації нейронного складу нейросекреторних клітин супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, що особливо виражено о 02.00.
Ключові слова: супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, постійне освітлення, світлова депривація, епіталон.

Одним з основних пейсмерів циклічної циркадіанної модуляції активності багатьох функціональних систем в організмі ссавців є нейронні системи супрахіазматичних ядер (СХЯ) гіпоталамуса [1, 2]. Світлова інформація сприймається сітківкою, по ретинопоталамічному тракту передається в СХЯ гіпоталамуса і в подальшому через структури-посередники надходить до шишкоподібної залози (епіфіза мозку) [3, 4]. Секреторними клітинами залози – пінеалоцитами синтезується основний нейрогормон – мелатонін [5]. Серед широкого кола ефектів гормону визначальним є хроноритморегуляторний [6]. Фізіологічний контроль функції шишкоподібної залози ссавців здійснюється значною мірою світловим режимом [7]. На світлі продукція мелатоніну залозою пригнічується, а постійна темрява стимулює секрецію епіфізарного гормону, і таким чином зміни фотоперіоду спричиняють зміни діяльності циркадіанного пейсмерера – нейронів вентролатерального відділу СХЯ гіпоталамуса [8].

На основі аналізу даних про амінокислотний склад пептидів шишкоподібної залози в Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції і геронтології ПЗО РАМН сконструйований і синтезований епіфізарний тетрапептид – епіталон. Попередні дослідження показали, що він виявляє онкостатичну, антиоксидантну і геропротекторну дію [9]. Відомості, які б віддзеркалювали ефекти епіталону на структурні зміни в СХЯ гіпоталамуса, при тривалій експозиції світлом відсутні.

Метою роботи було дослідження ефектів тетрапептиду епіталону на субмікроскопічні

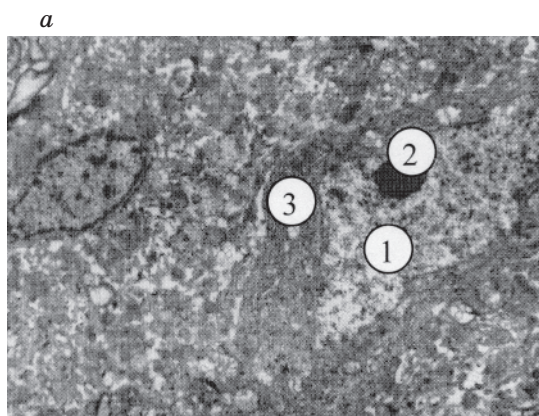
перебудови нейросекреторних клітин вентролатерального відділу СХЯ гіпоталамуса в різні добові періоди при постійному освітленні.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 36 статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,16–0,18 кг, яких утримували у віварії при сталих температурі і вологості повітря та вільному доступі до води і їжі. Тварин поділили на три групи. Забір біоматеріалу з кожної здійснювали о 14.00 і 02.00 год. Обрані терміни проведення експерименту зумовлені різною функціональною активністю шишкоподібної залози у вказані часові періоди доби щодо синтезу мелатоніну. Тварини 1-ї групи (інтактні) перебували сім діб в умовах звичайного світлового режиму – LD (світло з 08.00 до 20.00). Щурам 2-ї групи моделювали світловий стрес шляхом їх утримання впродовж семи діб за умов постійного освітлення (освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 лк). Тварини 3-ї групи знаходилися в тих самих умовах, що і щури 2-ї групи, проте щоденно о 19.00 год їм підшкірно робили ін'єкцію епіталону (Санкт-Петербурзький інститут біорегуляції і геронтології) в дозі 0,5 мкг/кг у 0,5 мл ізотонічного розчину NaCl. Після закінчення семиденного експерименту наступного дня о 14.00 і 02.00 год тварин виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під етаміналовим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревинно).

Для електронно-мікроскопічного дослідження СХЯ переднього гіпоталамуса забір матеріалу проводили згідно з загальноприйнятими правилами [11]. З гіпоталамуса вирізали тонку, суцільну пластинку товщи-

ною 1,0–1,5 мм, яка охоплювала СХЯ. Пластинку фіксували в 2,5% -вому розчині глютаральдегіду, який готували на фосфатному буфері Міллонга з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4. Фіксований матеріал переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хв. Після цього впродовж 60 хв здійснювали постфіксацію матеріалу, використовуючи для цього 1 %-вий розчин чотириокису осмію на буфері Міллонга. Далі проводили дегідратацію матеріалу у спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол відповідно до загальноприйнятої методики [11]. Дослідження в нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному світлі, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну шишкоподібною залозою [1]. Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

Результати та їх обговорення. Дослідження субмікроструктури СХЯ гіпоталамуса інтактної групи тварин о 14.00 год показали, що більшість нейросекреторних клітин мають зменшені ядра неправильної форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми. Каріоплазма має грудочки хроматину і щільне осміофільне ядерце (рис. 1, а). Нейроплазма займає невеликий об'єм, у ній щільно упаковані з невеликим просвітом каналічний гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та цистерни комплексу Гольджі, у складі останнього мало вакуолей і пухирців. Спостерігаються невеликі зі світлим матриксом і дещо зміненими кристами мітохондрії. У нейроплазмі таких нейросекреторних клітин міститься незначна кількість гормональних гранул. Субмікроскопічна організація нейросекреторних клітин віддзеркалює невисоку функціональну активність.



Дослідження ультраструктури СХЯ гіпоталамуса за стандартних умов освітлення о 02.00 год показало, що для нейросекреторних клітин характерні ядра, каріолема яких значно нерівна, має глибокі інвагінації, що збільшує площу взаємодії ядра і цитоплазми (рис. 1, б). У каріоплазмі переважає еухроматин, помітні лише невеликі осміофільні грудки гетерохроматину. В більшості ядер спостерігаються крупні ядерця і багато рибосомальних гранул. Ядерна оболонка має чисельні ядерні пори.

В нейроплазмі більшості нейросекреторних клітин є протяжні (довгі) каналічний гранулярного ендоплазматичного ретикулуму з вузьким просвітом, а на мембранах органели розташовані рибосоми. Диктіосоми комплексу Гольджі лежать парануклеарно, вони невеликі і мають неширокі цистерни, помірну кількість вакуолей і пухирців, окремі з яких заповнені осміофільним вмістом. Це нейрогормональні гранули, що формуються (рис. 1, б). В окремих полях зору за невеликого збільшення електронного мікроскопу спостерігається групове (попарне) розташування нейросекреторних клітин. Їх ультраструктура подібна до описаної. В аксоні, що відходить від цієї клітини, виявляється більше гормональних гранул, вони інтенсивно осміофільні і невеликі.

Ультраструктурна організація СХЯ гіпоталамуса о 14.00 год в умовах 24-годинного освітлення впродовж семи діб характеризувалася наявністю темних нейросекреторних клітин (рис. 2, а). Для них характерними є пікнотично змінені ядра, які мають осміофільну каріоплазму, інвагінації каріолеми. Їх електронощільна нейроплазма містить деструктивно змінені органели і мало гранул. Спостерігаються також світлі нейросекреторні клітини, в яких є великі, круглі ядра.

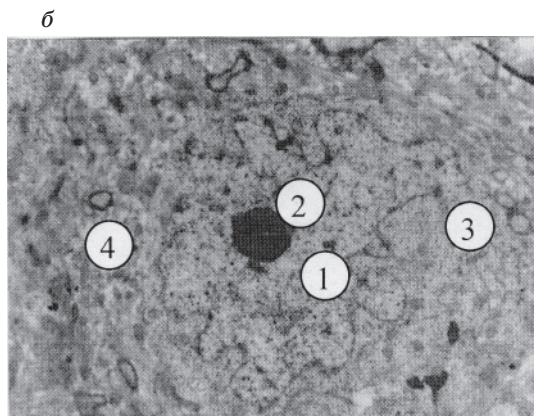


Рис. 1. Субмікроструктура нейросекреторної клітини супрахізматичних ядер гіпоталамуса тварини за стандартних умов освітлення:

а – о 14.00 год, невелике ядро (1), осміофільне ядерце (2), електронощільна нейроплазма (3), $\times 8\,000$;
б – о 02.00 год, неправильної форми ядро з інвагінаціями (1), велике ядерце (2), нейроплазма (3), секреторні гранули (4), $\times 14\,000$

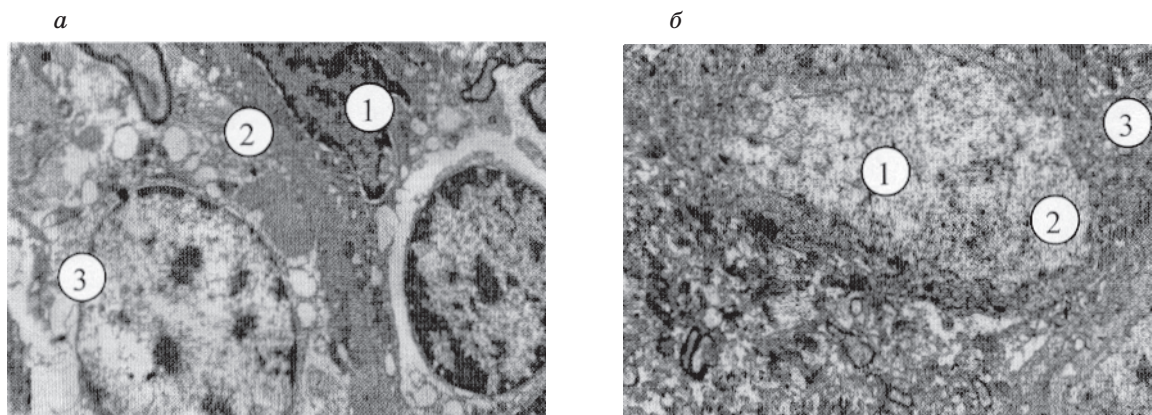


Рис. 2. Субмікроструктура нейросекреторної клітини супрагіазматичних ядер гіпоталамуса тварини за світлового стресу:

а – о 14.00 год, інвагінації каріолеми темного нейрота (1), розширені каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (2), деструкція комплексу Гольджі (3), $\times 7\,000$; *б* – о 02.00 год, ядро неправильної форми (1), електроносвітла каріоплазма (2), осміюфільна гіалоплазма і щільно розташовані органели (3), $\times 10\,000$

У каріоплазмі переважає еухроматин і наявні ділянки гетерохроматину. В нейроплазмі таких нейросекреторних клітин встановлені деструктивні зміни органел: розширення і фрагментація каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і цистерн комплексу Гольджі, утворення вакуолей. Вогнище просвітлення матриксу мітохондрій супроводжується зруйнуванням крист. У таких нейросекреторних клітин мало гормональних гранул.

Дослідження субмікроструктури СХЯ гіпоталамуса тварини в умовах цілодобового освітлення о 02.00 год доби показало, що для нейросекреторних клітин характерними є неправильної форми ядра з електроносвітлою каріоплазмою, нерівною, з інвагінаціями каріолемою (рис. 2, *б*). Ядерця в таких ядрах відсутні, зрідка спостерігаються невеликі осміюфільні утворення. Електронно-

щільна гіалоплазма має густо розташовані органели, плоскі з вузькими просвітами каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та цистерни комплексу Гольджі; пухирців і вакуолей, як і гормональних гранул, обмаль. Мітохондрії невеликих розмірів, видовженої або округлої форми, з осміюфільним матриксом, тому кристи погано контуруються. Такий субмікроскопічний стан свідчить про низьку функціональну активність нейросекреторних клітин.

Електронно-мікроскопічні дослідження СХЯ гіпоталамуса тварин, які отримували епіталон за умов цілодобового освітлення, показали, що частина нейросекреторних клітин містить великі ядра з ядерцями. Їх каріоплазма насичена рибосомальними гранулами. Каріолема нерівномірна, має інвагінації та ядерні пори (рис. 3, *а*). Нейроплазма містить багато рибосом, каналці гранулярно-

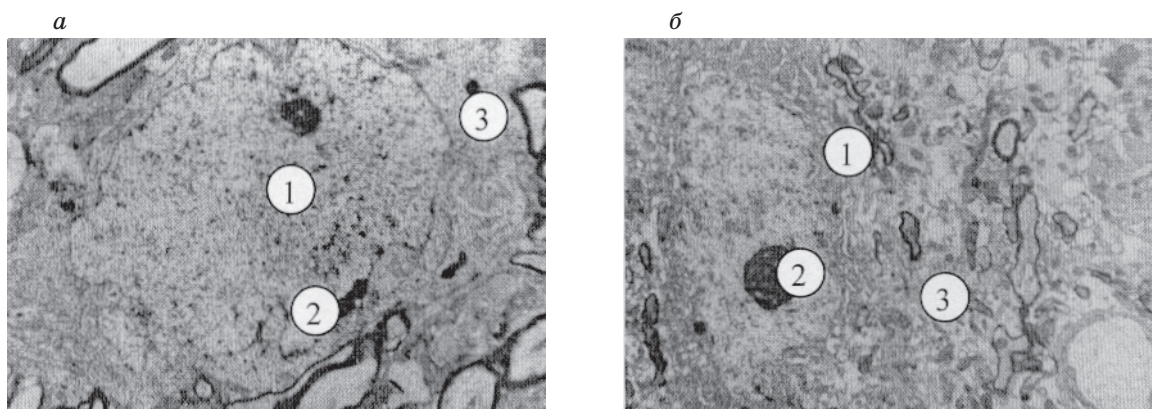


Рис. 3. Вплив тетрапептиду епіталону на стрес-індуковані ультрамікроскопічні зміни нейронів супрагіазматичних ядер гіпоталамуса:

а – о 14.00 год, велике ядро (1), інвагінації каріолеми (2), у нейроплазмі багато рибосом (3), $\times 12\,000$; *б* – о 02.00 год, інвагінації каріолеми (1), велике ядерце (2), помірно розширені каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (3), $\times 7\,000$

го ендоплазматичного ретикулуму, цистерни і пухирці комплексу Гольджі. Наявні скопчення мітохондрій, вони мають видовжену форму, з помірно світлим матриксом і збереженими кристами. Проте в нейроплазмі таких нейросекреторних клітин небагато гормональних гранул.

Дослідженням ультраструктури СХЯ гіпоталамуса щурів, яким вводили епіталон на фоні гіпофункції шишкоподібної залози о 02.00 год, показано нейросекреторні клітини зі значними інвагінаціями каріолеми ядра. У каріоплазмі є великі ядерця, багато рибосомальних гранул. Перинуклеарні простори нерівномірно розширені, а ядерна оболонка має багато ядерних пор. У помірно електроногнійній нейроплазмі велика кількість рибосом, помірно розширені каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та цистерн комплексу Гольджі (рис. 3, б). У видовжених мітохондріях спостерігаються невисокої електронної щільності матрикс і чіткі кристи. Гормональних гранул небагато, вони наявні в ділянках комплексу Гольджі. Такий стан нейросекреторних клітин відповідає високій функціональній активності.

Отже, результати ультраархітекtonіки пейсмерних нейронів СХЯ гіпоталамуса щурів, яким моделювали епіфізарну гіпер- або гіпофункцію, підтверджують дані світлової мікроскопії щодо більш виражених порушень структури досліджуваних нейронів в умовах пригніченої функціональної актив-

ності шишкоподібної залози, ніж при підвищеній функції залози. Ін'єкції синтетичного тетрапептиду епіталону на фоні гіпофункції шишкоподібної залози привели до нормалізації нейронного складу нейросекреторних клітин вентролатерального відділу СХЯ гіпоталамуса, що особливо ілюструють дослідження о 02.00 год.

Висновки

1. У тварин, що перебували в умовах стандартного фотоперіоду, ультраархітекtonіка пейсмерних нейронів супрахізматичних ядер гіпоталамуса вночі віддзеркалює внутрішньоклітинні синтезувальні процеси, що наростають. Удень відзначається зниження активності досліджуваних структур.

2. В умовах світлового стресу (цілодобового постійного освітлення) ультраархітекtonіка пейсмерних нейронів свідчить про виражені порушення реактивного характеру з ознаками деструкції органел впродовж періоду спостережень.

3. Ін'єкції синтетичного тетрапептиду епіталону на фоні світлового стресу привели до нормалізації нейронного складу нейросекреторних клітин вентролатерального відділу супрахізматичних ядер гіпоталамуса.

Подальші дослідження у даному напрямку дозволять глибше пізнати місце і роль супрахізматичних ядер гіпоталамуса в механізмах формування циркадіанних ритмів головного мозку вищих хребетних.

Література

1. Баюс Р.М., Гончарук В.Д. Функционально-морфологический статус супрахiasmатического ядра гипоталамуса при первичной гипертензии. Кардиология 2000; 40, 4: 36–39.
2. Заморский И.И., В.П. Пишак. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга. Успехи физиол. наук 2003; 34, 4: 37–53.
3. Cantwell E.L., Cassone V.M. Chicken suprachiasmatic nuclei: I. Efferent and afferent connections. J. Comp. Neurol. 2006; 496, 1: 97–120.
4. Saeb-Parsy K., Dyball R. Responses of cells in the rat supraoptic nucleus in vivo to stimulation of afferent pathways are different at different times of the light/dark cycle. J. Neuroendocrinol. 2004; 16, 2: 131–137.
5. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 17, 2: 273–285.
6. Перцов С.С. Роль супрахiasmатического ядра гипоталамуса в реализации эффектов мелатонина на тимус, надпочечники и селезенку крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006; 141, 4: 364–367.
7. Герасимов А. В. Функциональная морфология нейронов супрахiasmатических ядер крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света. Радиационная биол. 2003; 43, 4: 389–395.
8. Bryant D., le Sauter J., Silver R., Romero M. Retinal innervation of calbindin-D28K cells in the hamster suprachiasmatic nucleus: ultrastructural characterization. J. Biol. Rhythms. 2000; 15, 2: 103–111.
9. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Механизмы адаптогенного действия пептидных биорегуляторов при старении. Бук. мед. вісник 2006; 10, 4: 12–14.
10. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 1963; 17: 208–212.
11. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру pineальной железы у кроликов. Пробл. эндокринной патологии 2005; 4: 38–45.

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА ЭПИТАЛОНА НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА**Р.Е. Булык**

Исследована ультраархитектоника пейсмекерных клеток вентролатерального отдела супрахиазматических ядер переднего гипоталамуса крыс. При стандартном режиме освещения ультраструктура пейсмекерных нейронов свидетельствует о снижении их функциональной активности в световой период суток и возрастание – в темный. Длительный световой стресс приводит к более существенному десинхронизму циркадианного пейсмекера и угнетению его активности в течение периода наблюдения, чем световая депривация. Инъекции эпителина на фоне светового стресса привели к нормализации нейронного состава нейросекреторных клеток супрахиазматических ядер гипоталамуса, что особенно выражено в 02.00.

Ключевые слова: супрахиазматические ядра гипоталамуса, постоянное освещение, световая депривация, эпителин.

EFFECT OF TETRAPEPTIDE EPITHALON ON STRESS-INDUCED ULTRAMICROSCOPIC CHANGES OF NEURONS OF THE SUPRACHIASMATIC NUCLEI OF THE HYPOTHALAMUS**R.Ye. Bulyk**

The submicroscopic organization of pacemaker cells of the ventrolateral segment of the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the rat anterior hypothalamus have been studied. With the standard regimen of illumination the ultrastructure of pacemaker neurons is indicative of a decline of their functional activity during the light period of a 24-hour period and an elevation during the dark period. A prolonged light stress results in more essential desynchronization of the circadian pacemaker and an inhibition of its activity during the period of monitoring than light deprivation. Injections of epithalon against a background of light stress resulted in a normalization of the neuronal composition of the neurosecretory cells of the hypothalamic SCN and that is particularly evident at 02.00.

Key words: hypothalamic suprachiasmatic nuclei, permanent illumination, light deprivation, epithalon.

Поступила 19.06.08

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА ЛЕЦИТИН-ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗНУЮ И γ -ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ БОЛЕЗНЯХ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА

В.В. Соколик, И.В. Богданова, Г.Х. Божко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков

Установлена гипоактивность лецитин-холестерол-ацилтрансферазы в сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, а также гиперактивность γ -глутамилтранспептидазы при болезни Альцгеймера. В гепариновом тесте продемонстрированы специфичность динамики γ -глутамилтранспептидазной активности при болезни Альцгеймера и отсутствие изменений лецитин-холестерол-ацилтрансферазной активности в условиях обеих изучаемых нейродегенеративных патологий. Определение лецитин-холестерол-ацилтрансферазной и γ -глутамилтранспептидазной активности сыворотки крови в гепариновом тесте рекомендуется для прижизненной дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона у пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией.

Ключевые слова: лецитин-холестерол-ацилтрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, гепариновый тест, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.

Среди большого числа нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) особое место по негативному значению для общества занимают болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [1–3]. Данные патологии можно отнести к категории белковых конформационных болезней с генетической основой [4–6]. Роль предиктора энзимопатий при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, кроме мутаций в генах белка предшественника амилоида, пресенилинов, паркина, α -синуклеина, С-концевой убиквитингидролазы, а также полиморфизма гена аполипопротеина Е (апоЕ), могут играть изменения в других генах, лишь опосредованно связанных с регуляцией амилоидоза [7–9]. Значение α -, β - и γ -секретаза, т-протеинкиназ, молекулярных шаперонов и убиквитин-протеасомной системы в развитии амилоидоза всесторонне исследовано на моделях клеточных линий, трансгенных животных и постмортальном материале пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона [10, 11]. Однако это мало что дает для дифференциальной прижизненной диагностики названных НДЗ в клинике, поскольку все перечисленные биохимические показатели относятся к внутринейрональным. Цель исследования состояла в анализе ферментативной активности лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови при НДЗ, поскольку данные показатели косвенно связаны со становлением деменции при развитии амилоидоза и легко определяются прижизненно [12–15], а также в изучении влияния экзогенного гепарина на

ЛХАТ- и ГГТ-активность для дифференциальной диагностики БА и БП.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 16 пациентов с болезнью Альцгеймера и 19 пациентов с болезнью Паркинсона, средний возраст которых составлял (80 ± 2) года и (77 ± 4) года соответственно. Группу возрастного контроля составили 10 практически здоровых лиц репрезентативного возраста – (78 ± 5) лет. В группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев в возрасте (41 ± 5) лет. В момент обследования на специальной диете никто не находился. Забор венозной крови для исследования осуществляли утром натощак.

Состояние липидного обмена характеризовали, определяя энзиматическими методами в сыворотке крови содержание общего, свободного и этерифицированного холестерина; триацилглицеролов и фосфолипидов с помощью соответствующих наборов реактивов «Реагент» (Украина), Cormay (Польша) и SENTIEL Diagnostes (Италия). ЛХАТ-активность сыворотки крови выявляли методом К.Т. Stokke и К.Р. Norum и выражали в нмоль холестерина, подвергнувшегося этерификации, в 1 л сыворотки крови за 1 с инкубации при 37 °C [16]. ГГТ-активность сыворотки крови устанавливали колориметрическим методом по скорости расщепления γ -глутамил-нитроанилида с помощью набора реактивов «Реагент» (Украина) [17]. В гепариновом тесте дополнительно получали постгепариновую сыворотку крови: стерильный раствор нефракционированного гепарина (ВАТ «Белмед-препараты») в дозе 50 ЕД/кг массы тела вво-

дили внутривенно и спустя 15 мин осуществляли забор крови, которая служила источником постгепариновой сыворотки [18]. Образцы безгепариновой (до введения гепарина) и постгепариновой сывороток крови замораживали и хранили при -20°C . ЛХАТ- и ГГТ-активность определяли также в постгепариновой сыворотке крови названными методами.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Достоверность различий между группами оценивали, используя t-критерий Фишера–Стьюдента. Различие считали статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Показатели ферментативной активности безгепариновой сыворотки крови пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона по сравнению со здоровыми донорами 40 и 80 лет представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание разнонаправленное изменение ЛХАТ- и ГГТ-активности при болезни Альцгеймера у этих пациентов по сравнению с группой здоровых добровольцев среднего возраста, а именно двукратное снижение ЛХАТ-активности и повышение в 1,6 раза ГГТ-активности. У пациентов с болезнью Паркинсона также наблюдалось значимое снижение ЛХАТ-активности, но ГГТ-активность не отличалась от контрольных величин. При сравнении соответствующих показателей двух групп контроля разного возраста отмечается отсутствие возрастной динамики ГГТ-активности. А вот угнетение этерификации холестерина в сыворотке крови пациентов с НДЗ вызвано, на наш взгляд,

прежде всего возрастными обусловленными изменениями состава и обмена липопротеинов. Об этом свидетельствуют значимое снижение ЛХАТ-активности в группе здоровых добровольцев 80 лет по сравнению с 40-летними, а также характерные особенности липидного спектра сыворотки крови, представленные в табл. 2.

Снижение ЛХАТ-активности, на первый взгляд, противоречит избыточному содержанию эфиров холестерина в сыворотке крови (табл. 2) в группах больных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и здоровых лиц 80 лет. Однако если допустить снижение активности эфир-холестеролпереносящих белков, то все становится на свои места: параллельно с угнетением этерификации холестерина наблюдается накопление эфиров холестерина, разобщение обмена липидными составляющими между апоА- и апоВ-содержащими липопротеинами (ЛП) и торможение обратного транспорта холестерина в кровотоке [19]. Это негативно отражается и на метаболизме триацилглицерол-богатых фракций ЛП, что, в конечном счете, манифестирует гипертриглицеролемией у пациентов с болезнью Альцгеймера (табл. 2).

Известно, что ЛХАТ рассматривают в качестве ключевого фермента обмена ЛП крови и спинномозговой жидкости [20, 21]. Этот фермент ассоциирован с апоА-содержащими ЛП и регулирует их взаимопревращение. АпоВ- и апоА-содержащие ЛП крови имеют в своем составе различное количество молекул аполипопротеина Е. В головном мозге и спинномозговой жидкости апоЕ является

Таблица 1. Ферментемия при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с БА (80 \pm 20) года	Пациенты с БП (77 \pm 4) года	Здоровые доноры (78 \pm 5) лет	Здоровые доноры (41 \pm 5) лет
ЛХАТ, нмоль/(с·л)	4,8 \pm 0,5*	3,6 \pm 0,7*	5,5 \pm 0,2*	10,2 \pm 0,4
ГГТ ² , ммоль/(г·л)	1,5 \pm 0,1* [#]	0,94 \pm 0,05	0,90 \pm 0,05	0,96 \pm 0,06

Примечание. $p \leq 0,05$; * изменение достоверно по сравнению с группой здоровых доноров 40 лет; [#] изменение достоверно между показателями групп пациентов с НДЗ и здоровыми донорами 80 лет. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Липидемия при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, ($M \pm m$) ммоль/л

Показатель	Пациенты с БА (80 \pm 2) года	Пациенты с БП (77 \pm 4) года	Здоровые доноры (78 \pm 5) лет	Здоровые доноры (41 \pm 5) лет
ОХ	4,2 \pm 0,4	4,3 \pm 0,2	4,7 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3
СХ	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1
ЭХ	3,0 \pm 0,2*	3,1 \pm 0,1*	3,1 \pm 0,2*	2,3 \pm 0,2
ТГ	1,6 \pm 0,1* [#]	0,60 \pm 0,05	0,90 \pm 0,05	0,80 \pm 0,07
ФЛ	2,6 \pm 0,1	3,4 \pm 0,3	2,9 \pm 0,2	3,1 \pm 0,2

Примечание. ОХ – общий холестерол; СХ – свободный холестерол; ЭХ – эфиры холестерола; ТГ – триацилглицерол; ФЛ – фосфолипиды.

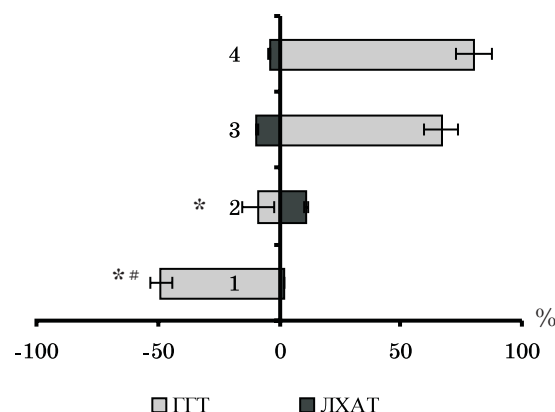
главным структурным белком ЛП-частиц. В составе апоА-содержащих ЛП он переносит холестерол, синтезируемый в клетках нейроглии, к нейронам. Полиморфизм апоЕ, а точнее наличие в геноме одного или двух аллелей апоЕ4 существенно повышает вероятность развития болезни Альцгеймера и снижает возраст ее начала [22].

ГГТ, в отличие от ЛХАТ, является трансмембранным ферментом, высвобождение которого в кровоток наблюдается при ряде патологий. Этот фермент переносит γ -глутамильную группу глутатиона, находящегося внутри клетки, на аминокислоту, локализованную с наружной стороны мембраны. Образовавшийся дипептид транспортируется ГГТ внутрь клетки [23].

Повышение ГГТ-активности безгепариновой сыворотки крови при болезни Альцгеймера (см. табл. 1) не является специфичным для данной патологии. Показано, что увеличение ГГТ-активности наблюдается при употреблении алкоголя или наркотиков, а также при патологии печени и желчных путей [24]. Однако данные рисунка иллюстрируют специфичность динамики ГГТ-активности в гепариновом тесте при НДЗ. Только у пациентов с болезнью Альцгеймера ГГТ-активность постгепариновой сыворотки крови значимо снижалась (на 49 %), тогда как в группах здоровых лиц 40 и 80 лет отмечалось повышение этого показателя (на 67 и 80 % соответственно), а при болезни Паркинсона изменения отсутствовали.

Экзогенный гепарин *in vivo* не оказал эффекта на ЛХАТ-активность ни в одной из исследованных групп (рисунок).

Таким образом, исследование динамики ферментемии в гепариновом тесте можно рекомендовать для прижизненной дифферен-



Изменение ГГТ- и ЛХАТ-активности сыворотки крови в гепариновом тесте. Различия в активности между постгепариновой и безгепариновой сыворотками крови представлено в % от уровня соответствующих показателей догепариновой сыворотки крови:

1 – группа пациентов с болезнью Альцгеймера; 2 – с болезнью Паркинсона; 3 – группа возрастного контроля – (78±5) лет; 4 – группа контроля – (41±5) лет. * достоверные отличия показателя в группах нейродегенеративных заболеваний при сравнении с группами контроля ($p \leq 0,05$); # между пациентами с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона ($p \leq 0,05$)

циальной диагностики болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Выводы

1. Снижение ЛХАТ-активности сыворотки крови при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона является следствием возрастных нарушений липидного обмена.

2. Динамика ГГТ-активности в гепариновом тесте характеризуется специфичностью для болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, что позволяет их прижизненно дифференцировать.

Литература

1. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. СПб.: Изд-во С.-Пб. ун-та, 2004. 200 с.
2. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера и старение. М.: Пульс, 2003: 9–20.
3. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н. Болезнь Паркинсона. М.: Медицина, 2002. 336 с.
4. Завалишин И.А., Захаров М.Н. Конформационные болезни (неврологические аспекты). Журн. неврол. и психиатр. 2003; 103, 1: 54–60.
5. Суханов А.В., Короленко Ц.П., Виноградова Т.Е. и др. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 101, 1: 65–68.
6. Соколик В.В. Болезнь Альцгеймера: генетическая предрасположенность, биохимические механизмы и психические проявления. Укр. вісник психоневрол. 2007; 15, 3: 101–105.
7. Murrell J., Farlow M., Ghetti B. et al. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. Science 1991; 254: 97–99.
8. Kaether C., Haass C., Steiner H. Assembly, trafficking and function of gamma-secretase. Neurodegener Dis. 2006; 3, 4-5: 275–283.
9. Рогов Е.И. Генетические факторы и полигенная модель болезни Альцгеймера. Генетика 1999; 35, 11: 1558–71.
10. Wolfe M.S., Guenette S.Y. APP at a glance. J. Cell Science 2007; 120: 3157–61.
11. Ma H., Lesne S., Kotilinek L. et al. Involvement of beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) in amyloid precursor protein-mediated enhancement of memory and activity-dependent synaptic plasticity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104: 8167–72.

12. Соколик В.В. Снижение этерифицирующей способности сыворотки крови при болезни Паркинсона. Биол. вестник 2007; 11, 2: 23–24.
13. Demeestera N., Castroc G., Desrumaux C. et al. Characterization and functional studies of lipoproteins, lipid transfer proteins, and lecithin:cholesterol acyltransferase in CSF of normal individuals and patients with Alzheimer's disease. J. Lipid Res. 2000; 41: 963–974.
14. Соколик В.В., Божко Г.Х., Мальцев А.В. Диагностическое значение гамма-глутамил транспептидазы при болезни Альцгеймера. Матер. III научн.-практ. геронтол. конф. с междунар. участием «Пушковские чтения» (8–9 ноября 2007 г., г. С.-Петербург). СПб., 2007: 157–158.
15. Колсанов А.Б., Новиков А.Е., Бугрова С.Г. Активность глутаматергической системы у больных с умеренными когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии. Клин. геронтология 2006; 12, 9: 43.
16. Stokke K.T., Norum K.R. Determination of lecithin: cholesterol acyltransferase. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1971; 27: 21–27.
17. Goore M.Y., Thompson J.F. γ -Glutamyl transpeptidase from kidney bean fruit. I. Purification and mechanism of action. Biochim. Biophys. Acta 1967; 132: 15–26.
18. Соколик В.В., Божко Г.Х., Чурсина В.С., Перцева Т.Г. Спосіб діагностики інсулінорезистентності в тесті з гепарином. Декларац. пат. № 18577 від 15.11.2006.
19. Соколик В.В., Чурсина В.С., Артемчук А.А. и др. Угнетение этерифицирующей и липопротеин-липазной активности сыворотки крови при остром и длительном действии этанола. Биомед. химия 2006; 52, 1: 95–100.
20. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999. 512 с.
21. Wellington C.L. Cholesterol at the crossroads: Alzheimer's disease and lipid metabolism. Clin. Genet. 2004; 66, 1: 1–16.
22. Lehtovirta M., Laakso M.P., Frisoni G.B., Soininen H. How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. Neurobiol. Aging 2000; 21: 293–300.
23. Курбатова Е.А. Активность гамма-глутамилтрансферазы как индикатор заболеваний печени и гепатобилиарного тракта. Новости «Вектор-Бест» 2006; 2 (40): 14–17.
24. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме. К.: Здоров'я, 1992: 81–94.

ВПЛИВ ГЕПАРИНУ НА ЛЕЦИТИН-ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗНУ ТА γ -ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗНУ АКТИВНІСТЬ ПРИ ХВОРОБАХ АЛЬЦГЕЙМЕРА І ПАРКІНСОНА

В.В. Соколик, І.В. Богданова, Г.Х. Божко

Встановлена гіпоактивність лецитин-холестерол-ацилтрансферази у сироватці крові пацієнтів з хворобою Альцгеймера і хворобою Паркінсона та гіперактивність γ -глутамілтрансептидази при хворобі Альцгеймера. У гепариновому тесті з'ясовано специфічність динаміки γ -глутамілтрансептидазної активності при хворобі Альцгеймера і відсутність змін лецитин-холестерол-ацилтрансферазної активності за умов обох розглянутих нейродегенеративних патологій. Вимірювання лецитин-холестерол-ацилтрансферазної і γ -глутамілтрансептидазної активності сироватки крові в гепариновому тесті рекомендовано для диференційної діагностики хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона у пацієнтів з когнітивними порушеннями і деменцією.

Ключові слова: лецитин-холестерол-ацилтрансфераза, γ -глутамілтрансептидаза, гепариновий тест, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона.

HEPARIN INFLUENCE ON LECITHIN-CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE AND γ -GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE ACTIVITY IN ALZHEIMER'S DISEASE AND PARKINSON'S DISEASE

V.V. Sokolik, I.V. Bogdanova, G.Kh. Bozhko

Hypoactivity of lecithin-cholesterol acyltransferase in blood serum of patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease and hyperactivity of γ -glutamyltranspeptidase in Alzheimer's disease exposed. Specificity of dynamics of γ -glutamyltranspeptidase activity in Alzheimer's disease and absent changes of lecithin-cholesterol acyltransferase activity in condition of both examined neuron-degenerative pathology was discovered in heparin test. Measuring of lecithin-cholesterol acyltransferase and γ -glutamyltranspeptidase activity in blood serum in heparin test recommends for different diagnostic of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with cognitive disturbances and dementia.

Key words: lecithin-cholesterol acyltransferase, γ -glutamyltranspeptidase, heparin test, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

Поступила 04.04.08

ПОРІВНЯННЯ ЗМІН ВМІСТУ ЛІПОПРОТЕЇНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ЗА ДІЇ ГІРУДОТЕРАПІЇ, ЛОВАСТАТИНУ І ПЛАВІКСУ

Т.І. Гармаш, В.С. Чурсіна, Г.Х. Божко

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків

У сироватці крові хворих з цереброваскулярними порушеннями методом градієнтного гель-електрофорезу визначали кількість ліпопротеїнів після застосування гірудотерапії, ловастатину і плавіксу. З'ясували подібні антиатерогенні зміни ліпопротеїдного профілю, які щонайчіткіше відбивалися підвищенням рівня апоА-вмісних фракцій. Одержані дані свідчать про перспективність застосування гірудотерапії з метою корекції дисліпопротеїнемій у пацієнтів з цереброваскулярними порушеннями.

Ключові слова: *цереброваскулярні порушення, ліпопротеїни, гірудотерапія, ловастатин, плавікс.*

Останнім часом відбувається збільшення інтересу до гірудотерапії як методу профілактики і лікування серцево-судинних порушень. Новітні клінічні і біохімічні дослідження розкривають універсальну значущість і механізми дії секрету слинних залоз медичних п'явок в корекції процесів кровообігу [1]. Незаперечним є погляд, що провідниками певної категорії цереброваскулярних порушень (ЦВП) виступають процеси атеросклерозу і атеротромбозу. Вони розглядаються переважно як одне клінічне явище. Атеротромбоз є ніщо інше, як ускладнення атеросклерозу [2, 3]. Є дані, які свідчать, що центральна позиція в патогенезі атеротромбозу вкупі з атеросклерозом належить відхиленням обміну ліпопротеїнів. У пацієнтів з серцево-судинними порушеннями визначення кількісних параметрів профілю ліпопротеїнів свідчило про те, що підсилення їх «атерогенності» закономірно спричинює тромботичні ускладнення: повторні ішемічні інсульти, гострі інфаркти міокарда, тромбоемболію легеневої артерії, тромбоз підколінної артерії та мезентеральних судин [4].

Наведені міркування і дані літератури свідчать про актуальність подальшого поглибленого дослідження можливостей застосування гірудотерапії при ЦВП. Метою даної роботи було порівняння змін вмісту ліпопротеїнів сироватки крові хворих з цереброваскулярними порушеннями за дії гірудотерапії, одного із статинів і дезагреганту.

Матеріал і методи. Досліджували сироватку крові 36 хворих чоловічої і жіночої статі з ЦВП віком ($55,3 \pm 3,3$) року. Під час перебування в неврологічному стаціонарі виконували клінічний аналіз крові, робили коагулограму, вимірювали ЕКГ та ЕЕГ. Усім

пацієнтам надавалося відновне базисне лікування (NaBr, вітамін B₆, фуросемід, АТФ). Усіх хворих розподілили на три групи, по 12 у кожній. Пацієнтів 1-ї групи лікували п'явками відповідно до рекомендацій [5]. Здійснювали по 6–7 доточок медичних п'явок через добу, усього проводили 7 сеансів. Хворим 2-ї групи призначали додаткове до базового лікування ловастатином у дозі 20 мг на добу. Лікування починали у стаціонарі (14–20 діб) і згодом продовжували амбулаторно протягом двох місяців. Пацієнти 3-ї групи одержували плавікс по 75 мг на добу у складі стандартної терапії. В усіх випадках була отримана інформована згода на участь у дослідженні. Обстеження пацієнтів здійснювали на 2-й–3-й день після надходження до клініки до початку лікування та після завершення курсів терапії. Контрольну групу складала 12 здорових донорів чоловічої і жіночої статі віком ($55,4 \pm 4,0$) року. Сироватку отримували шляхом центрифугування крові протягом 10 хв (5 с^{-1} , 4°C). Гель-електрофорез здійснювали за методом, який описаний у роботі [6]. Визначали апоВ-вмісні ліпопротеїни: хіломікрони (ХМ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), проміжної (ЛППЩ) та низької (ЛПНЩ). До апоА-вмісних ліпопротеїнів належали субфракції ЛП високої щільності ЛПВЩ_{2в}, ЛПВЩ_{2а}, ЛПВЩ₃.

Одержані дані опрацьовували, користуючись методом Стьюдента–Фішера.

Результати та їх обговорення. Одержані дані свідчили про те, що ліпопротеїновому профілю сироватки крові хворих усіх досліджених груп до початку лікування властива виразна подібність. З цієї причини кількісні дані щодо вмісту ліпопротеїнів об'єднали в

одну групу. Отримані результати свідчать про типові кількісні і якісні зміни ліпопротеїнів, які притаманні виразному атеросклерозу (табл. 1). В першу чергу це відбивається підвищенням загальної кількості апоВ-вмісних

Таблиця 1. Вміст фракцій ліпопротеїнів у сироватці крові здорових осіб і хворих з цереброваскулярними порушеннями (n=36), (M±m) мм² площі піків денситограм

Фракції ліпопротеїнів	Здорові особи (контроль)	Хворі
Хіломікрони	80±4	49±2*
ЛПДНЩ	140±9	285±14*
ЛППЩ	193±14	110±5*
ЛПНЩ	332±17	550±21*
Σ апоВ	745±41	994±48*
ЛПВЩ _{2в}	188±11	114±5*
ЛПВЩ _{2а}	217±15	126±6*
ЛПВЩ ₃	247±16	113±5*
Σ апоА	652±32	354±17*
Σ всіх фракцій	1397±57	1349±53
апоВ/апоА	1, 14	2,96*

Примітка. p ≤ 0,05 у порівнянні з контролем.

ліпопротеїнів. Одночасно на цьому тлі знижувався рівень хіломікронів, що можна пояснити дотриманням хворими гіполіпідемічної дієти під час перебування в судинній клініці. Концентрація ЛППЩ у хворих також зменшувалася і складала лише 57 % у порівнянні з контролем. Як було з'ясовано у попередніх дослідженнях, зазначена відмін-

ність також є ознакою атерогенезу, тому що побічно відбиває порушення синтезу і перетворення ЛПНЩ, їх модифікацію і гальмування елімінації за рецепторними механізмами [7]. Отже, істотне зростання загального вмісту апоВ-ліпопротеїнів у кровообігу досліджених хворих відбувається через підвищення рівня лише двох «щонайатерогенніших» фракцій – ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Дані табл. 1 свідчать про те, що, як завжди, у хворих на атеросклероз підвищення загального рівня апоВ-вмісних ліпопротеїнів сполучене з реципрокним зниженням вмісту ліпопротеїнів апоА-класу [8]. Майже подвійне зменшення їх суми відбувається за рахунок усіх досліджених субфракцій. Розрахунок співвідношення між апоВ- та апоА-вмісними фракціями, яке є відповідним індексу атерогенності, показує, що його величина у хворих зростала майже у 2,5 раза.

Результати змін вмісту фракцій ліпопротеїнів, які відбувалися в сироватці крові хворих внаслідок застосування лікувальних заходів, наведені в табл. 2. На підставі одержаних даних можна вважати, що використання гірудотерапії супроводжувалося стійкою тенденцією до зменшення, у порівнянні з вихідною величиною, майже усіх апоВ-вмісних фракцій ліпопротеїнів. Про це свідчить знижений у межах 12–17 % рівень ЛПДНЩ, ЛППЩ та ЛПНЩ. Природно, що результатом гірудотерапії є тенденція до зниження суми апоВ-ліпопротеїнів.

Зазначимо, що група хворих з цереброваскулярними порушеннями, які отримували лікування ловастатином, так само характеризувалися проатерогенною спрямованістю ліпопротеїдного профілю. Нетривала дія

Таблиця 2. Відносні зміни вмісту ліпопротеїнів у сироватці крові хворих (n=36) після застосування гірудотерапії, ловастатину і плавіксу, (M±m) % відносно початку лікування

Фракції ліпопротеїнів	Гірудотерапія	Ловастатин	Плавікс
Хіломікрони	102±1,9	64±1,0*	66±1,0*
ЛПДНЩ	88±1,1**	91±2,1	121±1,9
ЛППЩ	85±1,1**	86±2,4	168±2,1*
ЛПНЩ	83±1,0**	101±1,9	88±1,1
Σ апоВ	86±1,0**	94±1,8	100±1,8
ЛПВЩ _{2в}	149±2,3*	138±1,7*	141±2,1*
ЛПВЩ _{2а}	126±2,1*	140±1,7*	95±2,2
ЛПВЩ ₃	157±2,6*	130±1,5*	118±1,8**
Σ апоА	141±2,2*	136±1,5*	114±1,8
Σ всіх фракцій	101±1,8	104±1,8	104±1,8
апоВ/апоА	63±1,0*	69±1,0*	85±1,3**

Примітка. p ≤ 0,05; * у порівнянні з контролем; ** p > 0,01 < 0,05

інгібітора ГМГ-КоА-редуктази призводила, на відміну від дії гірудотерапії, до зниження хіломікронів (табл. 2). Кількість інших індивідуальних фракцій апоВ-вмісних ліпопротеїнів та їх сума внаслідок застосування ловастатину не змінювалися.

Як видно з даних табл. 2, подібно до дії ловастатину ліпопротеїни класу апоВ сироватки крові хворих не виявили істотної чутливості внаслідок застосування дезагрегантного препарату плавікс. Так само, як у попередній групі хворих, за дії плавіксу відбувалося зниження кількості хіломікронів, сума апоВ-вмісних фракцій ліпопротеїнів не змінювалася. Спостерігалася відмінність стосовно фракції ЛППЩ: внаслідок дії плавіксу їх кількість збільшувалася. Можливо, це пояснюється надто інтенсивним попереднім зниженням ЛППЩ у пацієнтів зазначеної групи у порівнянні зі здоровими особами.

Найперше і найбільше антиатерогенний ефект гірудотерапії виявлявся у підвищенні рівня апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів (табл. 2). Отже, спираючись на клінічні спостереження і дані літератури, можна сподіватися, що це сприятиме позитивним змінам певних синдромів, які притаманні протіканню ЦВП. Виконані дослідження показали, що після застосування гірудотерапії підвищення рівня ЛПВЩ₃ і ЛПВЩ_{2в} досягало 150 % (табл. 2). Кількість субфракцій ЛПВЩ_{2а} зростала на 26 %. На підставі цих результатів можна судити про те, що гірудотерапія сприятиме активуванню процесів акцепції холестерину з мембран клітин, його наступній етерифікації у складові частинок підкласу ЛПВЩ₂ і переносу з кровотоку до гепатоцитів з подальшою елімінацією.

Тотожні якісні зміни вмісту апоА-ЛПП спостерігалися при лікуванні ловастатином. У той же час відмічалися деякі кількісні відмінності у порівнянні із гірудотерапією: не так інтенсивно підвищувався рівень

ЛПВЩ₃, проте більшою мірою зростала кількість ЛПВЩ_{2а} (табл. 2).

Отримані результати показують, що деяка позитивна антиатерогенна дія притаманна також лікуванню плавіксом. За цих умов щонайбільше зростав рівень ЛПВЩ_{2в}. Кількість цієї фракції після лікування була навіть підвищеною у порівнянні зі здоровими особами. Водночас вміст ЛПВЩ_{2а} не змінювався.

Як уже зазначалося, досліджені групи хворих з цереброваскулярними порушеннями характеризувалися підвищеним рівнем співвідношення апоВ/апоА. Це, поряд з іншими чинниками, свідчить про наявність інтенсивних процесів атерогенезу. У той же час величина «індексу атерогенності» за впливу усіх досліджених лікувальних заходів тією чи іншою мірою зменшувалася (табл. 2). Однак загальна кількість усіх фракцій ліпопротеїнів після лікування не відрізнялася від контрольного значення. Отже, можна вважати, що механізм запобіжного впливу терапії полягає у відповідному перерозподілі кількості апоВ- і апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів.

Позитивні зміни вмісту окремих фракцій ліпопротеїнів за дії гірудотерапії, які схожі з ефектами ловастатину і плавіксу, свідчать про перспективність її застосування для корекції судинної патології при ЦВП.

Висновки

1. Сироватка крові пацієнтів з цереброваскулярними порушеннями характеризується інтенсивним збільшенням рівня апоВ- і зменшенням кількості апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів у порівнянні з такою здорових осіб.

2. Застосування гірудотерапії нормалізує до певної міри дисліпідемію, яка притаманна хворим з ЦВП. Зазначений ефект подібний впливу ловастатину і плавіксу. В усіх випадках зростає кількість апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів.

Література

1. Баскова И.П., Исаханян Г.С. Гирудотерапия. Наука и практика. М., 2004. 507 с.
2. La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. New. Engl. J. Med. 2005; 352, 7: 1425–35.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А. и др. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин разного возраста. Клиническое и прогностическое значение. Кардиология 2007; 47, 9: 84–89.
4. Григорова Г.А., Дубівська С.С., Шевченко Е.Т. Клініко-параклінічні особливості ішемічного інсульту в гострому та резидуальному періодах. Укр. вісник психоневрології 2004; 12, 2: 41–43.
5. Каменев О.Ю., Барановский А.Ю. Лечение пиявками: теория и практика гирудотерапии. Руководство для врачей. СПб.: Весь, 2006, 304 с.
6. Божко Г.Х., Кулабухов В.М. Перераспределение липопротеинов сыворотки крови кроликов, вызванное однократным введением холестерина. Биохимия 1993; 58, 10: 1594–1603.
7. Соколик В.В., Чурсина В.С., Божко Г.Х. Сравнительный анализ влияния антитромбоцитарной терапии плавиксом и аспирином на функцию ключевых ферментов обмена липопротеинов при атеротромбозе. Патогенез 2006; 4, 4: 57–61.
8. Grundy S.H., Cleeman C.N. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Program Adult Treatment Panel Guidelines. Circulation 2004; 110, 1: 227–239.

СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИРУДОТЕРАПИИ, ЛОВАСТАТИНА И ПЛАВИКСА***Т.И. Гармаш, В.С. Чурсина, Г.Х. Божко***

В сыворотке крови больных с цереброваскулярными нарушениями методом градиентного гелевого электрофореза определяли количество липопротеинов после воздействия гирудотерапии, ловастати-на и плавикса. Обнаружили подобные антиатерогенные изменения липопротеидного профиля, кото-рые наиболее отчетливо выражались в повышении уровня апоА-содержащих фракций. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения гирудотерапии для коррекции дислипо-протеинемий у пациентов с цереброваскулярными нарушениями.

Ключевые слова: *цереброваскулярные нарушения, липопротеины, гирудотерапия, ловастатин, плавикс.*

**COMPARISON OF CHANGES OF SERUM LIPOPROTEINS CONTENTS IN PATIENTS WITH CEREBROVAS-
CULAR IMPAIRMENTS UNDER ACTION OF HIRUDOTHERAPY, LOVASTATINE AND PLAVIX*****T.I. Garmach, V.S. Chursina, G. Kh. Bozhko***

In blood serum of patients with cerebrovascular impairments contents of lipoproteins were defined with the method of gradient gel-electrophoresis after actions of hirudotherapy, Lovastatine, and Plavix. Similar anti-atherogenic changes of a lipoprotein profile the most manifested in an elevation of a level of apoA-containing fractions were detected. The data obtained support a perspective of hirudotherapy usage to correct dyslipoproteinemias in patients with cerebrovascular disorders.

Key words: *cerebrovascular disorders, lipoproteins, hirudotherapy, Lovastatin, Plavix.*

Поступила 24.04.08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Н. Литвинова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Изучено антиэкссудативное действие производного оксаминовой кислоты – метоксарада на модели адьювантного артрита. Установлено, что метоксарада обладает достаточным антиэкссудативным действием при хроническом воспалительном процессе у экспериментальных животных. Введение метоксарада снижало выраженность воспалительного процесса в суставах у лабораторных животных, нормализовало показатели крови, предупреждало развитие грубых изменений стромы миокарда. Целесообразно дальнейшее изучение метоксарада с целью создания нового лекарственного средства с противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: воспаление, модель адьювантного артрита, производные оксаминовой кислоты, антиэкссудативное действие.

Фармакологическая регуляция воспалительного процесса относится к числу наиболее важных и сложных проблем современной фармакологии [1].

В настоящее время в клинической практике применяется большое количество лекарственных средств для лечения воспалительного процесса, среди них ведущими являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2]. НПВС – одни из наиболее применяемых препаратов в мире, их используют около 20 % населения земного шара. Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлены десятки наименований НПВС [3].

При хроническом воспалении терапия должна быть длительной, поэтому основным требованием к ней является безопасность лечения [4]. Широкий спектр влияния НПВС на ферментативную деятельность организма обуславливает развитие многих нежелательных побочных эффектов [5–7]. В связи с этим целесообразно продолжить поиски новых отечественных высокоэффективных и малотоксичных лекарственных веществ, обладающих противовоспалительной активностью.

Из различных классов химических веществ в качестве источника потенциальных лекарств широкую известность приобрели дикарбоновые кислоты. Анализ результатов компьютерного прогноза и доступной литературы показал, что изучаемые нами производные дикарбоновых кислот обладают противовоспалительными свойствами [8]. В ходе изучения противовоспалительной активности 218 новых производных дикарбоновых кислот отобраны для доклинического изуче-

ния 4-метил-аренсульфамида-1-адамантил-оксаминовой кислоты – метоксарада.

Целью исследования являлось выявление антиэкссудативного действия метоксарада на модели хронического воспалительного процесса типа адьювантного артрита, близкого по патогенезу и морфофункциональным изменениям к коллагенозам человека.

Материал и методы. Специфическую активность метоксарада изучали согласно Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) исследованию НПВС [9]. Метоксарада представляет собой белый порошок с температурой плавления 203–205 °С, труднорастворим в воде. Данное соединение синтезировано на кафедре фармацевтического анализа Национального фармацевтического университета.

Влияние метоксарада на течение хронического воспаления изучали на модели адьювантного артрита у белых крыс линии Вистар массой 150–180 г четырех групп по 7 шт. в каждой: 1-я интактные; 2-я – контрольная; 3-я – которым вводили вольтарен в дозе 10 мг/кг; 4-я – которым вводили метоксарада в дозе 39,8 мг/кг, в патогенезе которого имеют место реакция гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунные механизмы с преимущественной локализацией патологического процесса в суставах и миокарде. Адьювантный артрит вызывали субплантарным в правую заднюю конечность введением 0,1 мл адьюванта Фрейнда, который является взвесью убитой при 100 °С вакцины БЦЖ в вазелиновом масле. Компоненты для приготовления адьюванта Фрейнда брали в следующих пропорциях: 7 мл вазе-

линового масла, 2 мл безводного ланолина, 3 мл изотонического раствора NaCl и 60 мл вакцины ВЦЖ. Исследование после инокуляции адьюванта проводили в течение 28 дней. Лечебно-профилактический эффект метоксада учитывали по способности уменьшать отек лапки, вторичные воспалительные изменения, периметр хвоста и нормализовать следующие гематологические показатели: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), изменение лейкоцитарной формулы; по способности предотвращать деструктивные изменения соединительной ткани коленных и голеностопных суставов, а также уменьшать дистрофические изменения миокарда. Данные параметры противовоспалительной активности регистрировали в начале и конце эксперимента. В ходе опыта регистрировали объем лапок, массу тела и уровень вторичных воспалительных поражений (степень воспаления ушей, передних лапок, левой задней лапки). Объем пораженной лапки измеряли онкометрическим методом. Гематологические показатели крови регистрировали трижды: в исходном состоянии, на 14-е и 28-е сутки опыта. Клинический анализ крови и время свертывания крови определяли по общепринятым методикам [9]. Для проведения патоморфологических исследований на 28-е сутки опыта животных декапитировали под эфирным наркозом и проводили забор голеностопных и коленных суставов, а также миокарда. По данным гистологических исследований определяли состояние суставов животных и оценивали в баллах (от 0 до 3) в зависимости от степени выраженности изменений: 0 – отсутствие изменений в суставном хряще и капсуле сустава; + 1 – слабовыраженные изменения; + 2 – средневыраженные изменения; + 3 – выраженные изменения.

Экспериментальные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента [10].

Результаты и их обсуждение. У животных с экспериментальным адьювантным

артритом (контрольная группа) максимальный отек пораженной лапки наблюдали на 5-е–15-е сутки после инокуляции адьюванта, что составило 135,9 % по отношению к исходному значению объема (табл. 1).

На 10-е–14-е сутки после введения адьюванта Фрейнда у животных наблюдалось воспаление голеностопного и коленного суставов, что выражалось в припухлости и гиперемии периапартулярных тканей. На 15-е сутки появлялись гиперемия и отек контралатеральной задней и передних лапок. У животных, получавших метоксад в дозе 39,8 мг/кг, прирост объема лапки на 5-е и 15-е сутки составил 14,5 и 12,4 % соответственно. Метоксад предотвращал проявление вторичных признаков экссудации, не наблюдались признаки артрита передних и задних лапок. Вольтарен в дозе 10 мг/кг достоверно изменял воспалительную реакцию пораженной лапки, однако по антиэкссудативному эффекту он уступал метоксаду. В данной группе животных прирост объема лапки на 5-е и 15-е сутки составил 19,9 и 21,0 % соответственно, что в 1,4 и 1,7 раза больше, чем у животных, пролеченных метоксадом (табл. 1).

Результаты анализа гематологических показателей крови у животных с экспериментальным адьювантным артритом показали наличие в организме животных воспалительного процесса. СОЭ у животных данной группы возросла (28-й день опыта) по сравнению с исходным значением на 6,4 мм/ч (табл. 2). У животных, получавших вольтарен и метоксад, значение СОЭ находилось в пределах физиологической нормы в течение всего времени выполнения данной серии исследований. В контрольной группе животных наблюдался выраженный лейкоцитоз: общее количество лейкоцитов возросло на 14-е сутки в среднем на $4,3 \times 10^9/\text{л}$, а на 28-е – на $16,3 \times 10^9/\text{л}$ (табл.2).

Исследование влияния вольтарена и метоксада на время свертывания крови у крыс с адьювантной болезнью при их лечеб-

Таблица 1. Антиэкссудативная активность метоксада и вольтарена модели адьювантного артрита у крыс линии Вистар ($M \pm m$)

Группа	Исходный объем лапки, мл	Прирост объема лапки, мл (%) через суток				
		5	10	15	20	28
Контроль	$1,95 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,15$ (35,9)	$0,48 \pm 0,15$ (24,2)	$0,71 \pm 0,18$ (35,9)	$0,66 \pm 0,08$ (33,3)	$0,64 \pm 0,08$ (32,3)
Вольтарен	$1,76 \pm 0,16$	$0,35 \pm 0,09$ (19,9)*	$0,32 \pm 0,08$ (18,2)*	$0,37 \pm 0,08$ (21,0)*	$0,35 \pm 0,08$ (19,9)*	$0,17 \pm 0,03$ (9,7)*
Метоксад	$1,86 \pm 0,10$	$0,27 \pm 0,07$ (14,5)*	$0,19 \pm 0,08$ (10,2)*	$0,23 \pm 0,07$ (12,4)*	$0,18 \pm 0,04$ (9,7)*	$0,10 \pm 0,08$ (5,4)*

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблиця 2. *Изменение СОЭ и общего количества лейкоцитов в крови при адъювантной болезни у крыс под действием вольтарена и метоксада ($M \pm t$)*

Группа	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч			Общее количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$		
	исх.	на 14-й день	на 28-й день	исх.	на 14-й день	на 28-й день
Контроль	3,0 \pm 0,24	5,6 \pm 0,35	9,4 \pm 0,38	14,9 \pm 1,22	19,2 \pm 1,18	31,2 \pm 1,28
Вольтарен	2,3 \pm 0,29	2,1 \pm 0,14*	3,6 \pm 0,28*	14,1 \pm 1,18*	12,8 \pm 1,34*	17,2 \pm 1,19*
Метоксарад	2,4 \pm 0,31	2,4 \pm 0,25*	3,6 \pm 0,25*	14,8 \pm 0,38*	17,0 \pm 0,49*	16,4 \pm 1,26*

Примечание. * $p < 0,05$.

но-профилактическом применении представлены в табл. 3. В контрольной группе животных исходное время свертывания крови составило 72,1 с, на 14-е и 28-е сутки отмечалось уменьшение времени свертывания крови в 1,39 и 1,41 раза. Лечение вольтареном привело к незначительному, но достоверному увеличению времени свертывания крови на 28-е сутки и составило 13,5 % к исходному значению. Существенное влияние на время свертывания крови оказывал метоксарад, удлиняя его на 11,0 и 25,5 % соответственно (табл. 3).

Таблиця 3. *Время свертывания крови у крыс с адъювантной болезнью при лечебно-профилактическом применении вольтарена и метоксада ($M \pm t$)*

Группа	Время свертывания крови, с		
	исходное значение	на 14-й день	на 28-й день
Контроль	72,1 \pm 3,68	51,9 \pm 2,67*	51,0 \pm 2,29* [@]
Вольтарен	75,6 \pm 2,22	78,4 \pm 2,65*	85,8 \pm 3,56* ^{#@}
Метоксарад	73,7 \pm 3,15	81,8 \pm 2,66* ^{#^}	92,5 \pm 3,78* ^{#^}

Примечание. $p > 0,05$; * достоверность по отношению к исходному фону; # по отношению к контролю; ^ по отношению к вольтарену; @ по отношению к животным той же группы на 14-й день опыта.

Макроскопически и микроскопически коленные суставы во всех исследованных группах соответствуют интактным, однако в голеностопных суставах выявлены изменения, характерные для каждой из исследованных групп.

В голеностопном суставе интактных животных, включая суставной хрящ, обнаруживались три зоны: поверхностная, промежуточная и глубокая, с относительно равномерным и характерным распределением клеток в этих зонах. Так, поверхностная зона состояла из одного ряда вытянутых клеток. В промежуточной зоне, наряду с одиночно расположенными хондроцитами, определялись изогенные группы из 2–3 клеток. В глубокой зоне клетки формировались колонковые структуры. Синовиальный слой капсулы состоял из 3–4 рядов синовиоцитов, а фиброзный слой был образован коллагеновыми волокнами с относительно упорядоченным расположением. Состояние суставов интактных крыс принималось за 0 баллов.

У животных с адъювантной болезнью макроскопически в голеностопных суставах определялись выраженный отек периаптркулярных тканей, повышенное количество синовиальной жидкости кровавистого цвета, выраженная гиперемия синовиальной оболочки. Изменения суставов у крыс данной группы оценивались в 2,5–3,0 балла. В группе, получавшей метоксарад, макроскопически сустав сохранял строение, характерное для интактного. Микроскопически, в большинстве случаев, сустав был без изменений. Изменения суставов в данной группе

оценивались в 0–1 балл. В группе, получавшей вольтарен, макроскопически сустав сохранил строение, характерное для интактного. Микроскопически определились локальные участки хряща, не содержащие клеток. Изменения суставов животных, получавших вольтарен, оценивались 1,5 балла.

При патоморфологическом исследовании миокарда крыс с адъювантной болезнью (2-я группа) выявлялись интерстициальный и перикапиллярный отек, разрастание соединительной ткани, увеличение количества коллагеновых волокон, что связано с повышенной активностью фибробластов. В мышечной соединительной ткани расположены многочисленные расширенные капилляры, что свидетельствует об их повышенном тонусе. В просвете сосудов микроциркуляторного русла миокарда наблюдали скопление эритроцитов, что приводит к замедлению тока крови и образованию микротромбов в мелких артериях. В условиях терапии метоксарадом структурная организация стромально-

го компонента миокарда животных (3-я группа) мало отличается от нормы. Капилляры полнокровны, в некоторых участках миокарда выявляются умеренный перикапиллярный отек и частичное разрыхление базальной мембраны капилляров. У крыс, получавших вольтарен (4-я группа), в участках миокарда обнаружен умеренный интерстициальный отек, вблизи сосудов интрамурального русла наблюдаются пролиферация фибробластов, увеличение содержания коллагеновых волокон и накопление гликозаминогликанов. Многочисленные капилляры открыты, в их просвете выявлялись отдельные эритроциты.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о достаточно высокой противовоспалительной активности метоксарада. В эксперименте соединение обнаружило следующие свойства: предотвращало развитие системного поражения суставов, снижало процент деструктивных изменений в суставах, активировало процессы репаративной регенерации первоначально поврежденных экспериментальной адъювантной болезнью ультраструктур мышечных клеток сердца. Метоксарад раньше нормализовал гематологические показатели лабораторных крыс. Известно, что при воспалении изменяются также и реологические свойства крови в результате изменения соотношения белковых фракций крови, увеличения содержания фибрина в плазме, что ведет к сокращению времени свертывания крови [11]. Метоксарад увеличивал время свертывания крови на 25,5 %. Животные хорошо переносили введение метоксарада, выраженных изменений

в общем состоянии и поведении животных в опытах не выявлено.

Выводы

1. В условиях терапии вольтареном уменьшались степень структурно-метаболических нарушений соединительной ткани и признаки хронического воспалительного процесса, значение СОЭ и количество лейкоцитов находилось в пределах физиологической нормы в течение всего эксперимента. В миокарде крыс, леченных вольтареном, уменьшались перикапиллярный и интерстициальный отек, гемокоагуляция, однако наблюдалась повышенная пролиферация фибробластов, следствием которой явилось увеличение содержания коллагеновых фибрилл и накопление гликозаминогликанов.

2. Установлено, что метоксарад обладает достаточным антиэкссудативным действием при хроническом воспалительном процессе у экспериментальных животных, значительно снижает выраженность воспалительных изменений и по антиэкссудативному эффекту сравним с вольтареном. Введение метоксарада нормализовало гематологические показатели у лабораторных животных с экспериментальной адъювантной болезнью, купировало воспалительный процесс в суставах, а также предупреждало развитие грубых изменений стромального компонента миокарда и вызывало активацию процессов репаративной регенерации.

3. Совокупность изученных фармакологических свойств делает метоксарад перспективным соединением, дальнейшее его изучение позволит создать на его основе лекарственное средство с противовоспалительными свойствами.

Литература

1. Дзяк Г.В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии: Матер. Укр. ревматол. школы. К., 2002: 24–41.
2. Компендиум 2005. Лекарственные препараты. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: Морион, 2004. 1460 с.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. Леч. врач 2006; 2: 50–53.
4. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах. Леч. врач 2004; 2: 48–51.
5. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП – гастропатій. Полтава, 2005. 111 с.
6. Ashton M., Hanson P.J. Disparate effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on apoptosis by diclofenac. Br. J. Pharmacol. 2002; 135 (2): 407–416.
7. Graham D.Y. Strategies to prevent NSAID – induced upper GI complications. DDW. Scientific sessions handouts. Digestive disease week 2003: 81–83.
8. Роман О.М., Лесык Р.Б., Нектечаев И.А. Поиск биологически активных соединений среди арилимидов 5-арилденроданин-3-карбоновых кислот. Фарм. журн. 2002; 5: 47–51.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000. 320 с.
11. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби і синдроми. К.: Книга плюс, 2006. 680 с.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ НОВОЇ ПОХІДНОЇ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ**О.М. Литвинова**

Вивчено аспекти антиексудативної дії нової похідної оксамінової кислоти – метоксараду на моделі ад'ювантного артриту. Встановлено, що метоксарад має достатню антиексудативну дію при хронічному запальному процесі в експериментальних тварин. Введення метоксараду знижувало прояви запального процесу в суглобах у лабораторних тварин, приводило в норму показники крові, запобігало розвитку грубих змін строми міокарда. Доцільним є подальше вивчення метоксараду з метою створення нового лікарського засобу з протизапальними властивостями.

Ключові слова: запалення, модель ад'ювантного артриту, похідні оксамінової кислоти, антиексудативна дія.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF ANTI- EXUDATIVE ACTIVITY OF A NEW OXAMINE ACID DERIVATIVE**O.N. Litvinova**

New aspects of anti-exudative activity of an oxamine acid derivative – metoxarade – were studied on the adjuvant arthrititis model. It was found that metoxarade has sufficient anti-exudative activity in experimental animals with chronic inflammatory process. Metoxarade introduction inhibited inflammatory process in the joints of laboratory animals, normalized blood indices, prevented development of coarsening processes in the stroma of myocard. Further study of metoxarade with the aim of development of a new medicine with anti-inflammatory effects is considered appropriate.

Key words: inflammation, adjuvant arthrititis model, oxamine acid derivatives, anti-exudative activity.

Поступила 28.05.08

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СРОКОВ СУБПЛЕВРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

В.В. Бойко, В.В. Макаров, В.Ф. Омельченко

Харьковский национальный медицинский университет

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

При раннем субплевральном введении антибиотика (до 30-х суток от начала заболевания) уменьшается интенсивность спаечного процесса. Воспалительный процесс переходит на легочную паренхиму, но пневмония не носит деструктивный характер, что свидетельствует об эффективности лечения. При более позднем субплевральном введении антибиотика (30-е – 45-е сутки) при хорошо сформированных спайках и наличии мощных организованных наложений на плевральных листках добиться выраженного положительного эффекта не удастся. Это обусловлено уменьшением или даже отсутствием диффузии раствора антибиотика через утолщенную склерозированную париетальную плевру.

Ключевые слова: острая эмпиема плевры, субплевральная антибактериальная терапия.

В комплексном лечении острой эмпиемы плевры большое значение имеет поступление антибактериальных веществ непосредственно в зону поражения. Ограничение воспалительного очага в плевральной полости затрудняет проникновение препаратов из кровяного русла в данную область [1, 2].

При лечении гнойных заболеваний легких для введения антибактериальных веществ непосредственно в зону воспаления используют игльно-струйный иньектор. По данным ряда авторов, данная методика введения препаратов позволяет ликвидировать полость острого абсцесса на 23 % чаще, чем при применении комбинированного консервативного лечения [2].

Возможности введения веществ в субплевральное пространство обосновал G. Slavin (1980 г.), изучив особенности субплеврального и межмышечного распространения препарата в эксперименте [3].

Начиная с 80-х годов прошлого века появились сообщения о применении субплеврального введения анестетиков при различной патологии [3, 4]. Вопросу же применения субплеврального метода введения антибиотиков, противовоспалительных препаратов у больных с неспецифической эмпиемой плевры посвящены лишь единичные сообщения [5]. Все это послужило основанием для проведения экспериментального исследования, направленного на изучение возможности применения субплевральной антибактериальной терапии в зависимости от начала заболевания.

Целью данного исследования было изучение в эксперименте особенностей морфологических изменений ткани легких и плевры

при моделировании острой эмпиемы плевры у половозрелых кроликов в зависимости от сроков проведения субплевральной антибактериальной терапии.

Материал и методы. Отработана методика субплеврального введения вещества на 10 трупах кроликов породы шиншилла массой тела 4 кг. В данной группе животных гнойные заболевания легких и плевры не моделировались, оперативные вмешательства на грудной клетке не выполнялись. Необходимость выполнения данной части работы была обусловлена тем, что в доступной литературе отсутствовала информация о возможном количестве введения вещества при субплевральной антибактериальной терапии у кроликов породы шиншилла массой 4 кг при моделировании острой эмпиемы плевры. В дальнейшем опыт проводили на 38 половозрелых кроликах породы шиншилла обоего пола массой 4 кг с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Моделирование острой эмпиемы плевры проводили согласно рекомендациям J.B. West [6]. Кролику внутривидеально вводили культуру синегнойной палочки в дозе $(5 \pm 0,03) \cdot 10^9$ КОЕ/мл с заранее определенной чувствительностью к амикацину.

В лечении использовали субплевральное введение амикацина и дексаметазона. Первая группа животных (24 шт.) получала лечение с 1-х по 14-е и с 14-х по 30-е сутки, на 14, 30, 45 и 60-е сутки вывели из эксперимента по 6 животных. Вторая группа животных (12 шт.) получала лечение с 30-х по 45-е сутки. На 45-е и 60-е сутки вывели из эксперимента также по 6 кроликов.

Каждая группа получала субплевральную антибактериальную терапию 14 суток.

В качестве растворителя вводимого антибиотика в обеих группах использовали 0,25% -ный раствор новокаина.

Для морфологического исследования использовали материал, полученный в ходе эксперимента. Морфологическому исследованию подвергли иссеченные спайки с фрагментами висцеральной и париетальной плевры, а также прилежащие отделы субплевральной паренхимы. Исследуемый материал фиксировали в 10% -ном растворе нейтрального формалина, затем подвергали стандартной гистологической проводке через спирты увеличивающей концентрации жидкость Никифорова (96% -ный спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной 4–5–10 мк. Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселеном на эластические волокна по Вейгеру с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Для оценки функциональной активности регенерирующих тканей использовали комплекс гистохимических методик. Дезоксирибонуклеопротеиды выявляли реакцией по Фельгену – Росенбеку, рибонуклеопротеиды – окраской по методу Браше. Для оценки степени зрелости соединительной ткани препараты окрашивали по методу Маллори. Гистологические и гистохимические методики выполняли по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике [7]. Комплекс гистологических и цитофотометрических исследований проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония).

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что для тугого инфильтрирования одного межреберья при субплевральном введении вещества необходим 1 мл раствора.

У лабораторных животных первой группы к 14-му дню на висцеральном и париетальном плевральных листках выявляются необильные пленчатые и нитчатые наложения грязно-желтого цвета. Спайки немногочисленные, рыхлые. Мезотелий десквамирован на большом протяжении. Выявляется переход воспалительного процесса с висцеральной плевры на внутрилегочную паренхиму. Однако пневмония носит десквамативно-гнойный неструктурный характер. Ни в одном случае деструктивных абсцедирующих

форм пневмонии у животных данной группы нами не выявлено. В перифокальной пневмонической зоне обнаруживаются умеренный отек, дилатация и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, а также признаки отграничения инфекта путем тромбоза капилляров по периферии очагов пневмонии.

Спайки необильные, рыхлые. Представлены грануляционной тканью. Основу грануляционной ткани составляют сосуды, клеточные элементы и единичные тонкие волокна без выраженной «пучковости». Среди клеточных элементов преобладают в этот период фибробласты. По морфологическому виду фибробласты имеют очень высокий уровень морфофункциональной активности. Межтканевое вещество соединительной ткани Хейл-позитивно, кое-где появляются зоны PAS-позитивности, что свидетельствует об интенсивно идущих процессах коллагенизации.

К 30-м суткам эксперимента плевральные листки утолщены за счет небольшого количества желтоватых наложений. В плевральных полостях обнаруживаются единичные тонкие спайки в виде пленчатых структур. В субплевральных отделах легких лишь кое-где продолжают пневмонические процессы. Пневмония носит десквамативно-гнойный характер, но с признаками перехода экссудативной фазы воспаления в пролиферативную. Об этом свидетельствует частичное очищение просветов альвеол от экссудата, присутствие большого количества альвеолярных макрофагов как в просвете альвеол, так и в интерстиции легочной паренхимы (рис. 1). Протяженность пневмонических очагов крайне небольшая.

Немногочисленные спайки представлены в основном созревающей рыхлой соединительной тканью с обилием сосудов. Коллагеновые волокна фуксинофильны, форми-

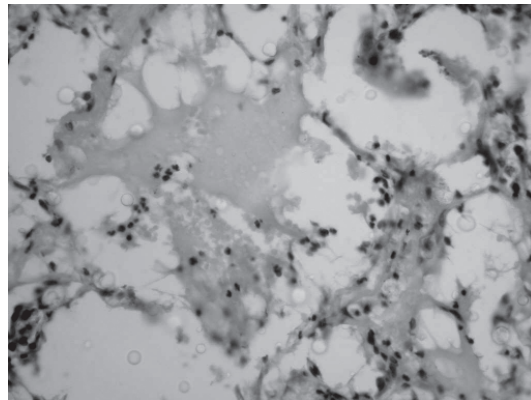


Рис. 1. Плевральная полость животных с пневмонией десквамативно-гнойного характера. Лечение субплевральным введением антибиотика с 1-х по 14-е сутки, вывод из эксперимента на 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

руют тонкие пучки. Среди клеточных элементов соединительной ткани начинают преобладать фиброциты, фибробласты обнаруживаются в небольшом количестве. Воспалительной инфильтрации к этому моменту времени в основе соединительной ткани спаяк уже не выявляется (рис. 2).

На 45-е сутки в плевральных полостях экспериментальных животных выявляется слабо выраженный спаечный процесс. Спайки немногочисленные, пленчатого характера. При гистологическом исследовании обнаруживается, что они состоят из молодой рыхлой соединительной ткани с хорошо сформированными пучками коллагеновых волокон и PAS-позитивным межуточным веществом. Клеток в соединительной ткани немного, практически все клетки являются фиброцитами с невысоким уровнем морфофункциональной активности (рис. 3).

В субплевральных отделах признаков пневмонии уже не выявляется. Однако в

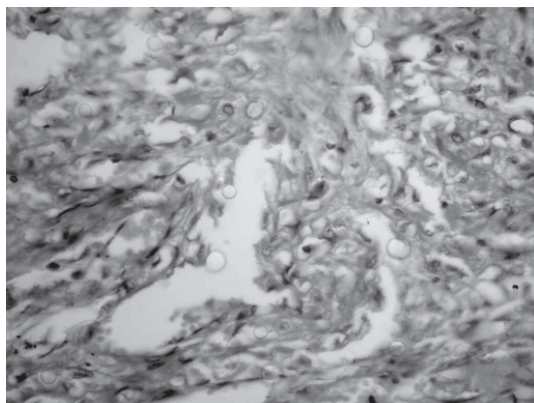


Рис. 2. Спайки в плевральной полости животного, леченного субплевральным введением антибиотика с 14-х по 30-е сутки, вывод из эксперимента на 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

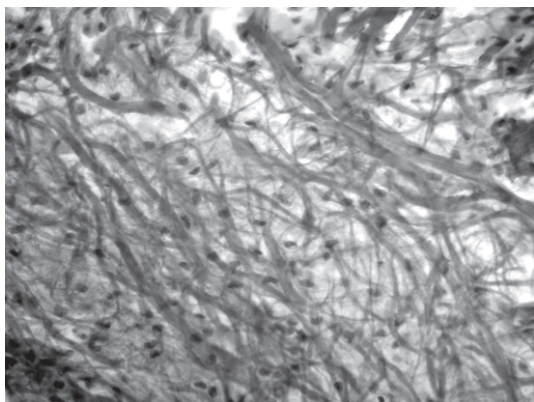


Рис. 3. Спайки в плевральной полости животных, леченных субплевральным введением антибиотика с 14-х по 30-е сутки, вывод из эксперимента на 45-е сутки. Окраска пикрофуксином по ван Гизон. $\times 400$

предшествующих пневмонических очагах с умеренной интенсивностью идет новообразование соединительной ткани с явлениями незначительно выраженного и не глубоко проникающего пневмосклероза.

На 60-е сутки соединительная ткань немногочисленных спаек окончательно созревает. Она представлена PAS-позитивным межуточным веществом, широкими фуксинофильными пучками коллагеновых волокон и немногочисленными фиброцитами. Очагов гиалиноза волокон и сосудов практически не выявляется.

Субплевральные отделы легочной паренхимы очагово деформированы, межалвеолярные перегородки утолщены. Необходимо отметить, что явления пневмосклероза выражены слабо. Вглубь легочной паренхимы пучки новообразованной соединительной ткани не проникают. Карнификации в данной группе животных не обнаруживаются.

У лабораторных животных второй группы при вскрытии плевральных полостей на 45-е сутки обнаруживается значительное утолщение как висцерального, так и париетального листков. Спаечные процессы в плевральных полостях выражены значительно. Спайки имеют вид бугристых белесоватых плотных полупрозрачных тяжей. Гистологически представлены соединительной тканью с хорошо выраженными широкими пучками коллагеновых волокон. Количество фибробластов небольшое, уровень их морфофункциональной активности снижен. В большом количестве обнаруживаются фиброциты. Воспалительная инфильтрация выражена умеренно (рис. 4). Воспалительный клеточный инфильтрат представлен сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами.

В субплевральной легочной паренхиме обнаруживаются признаки предшествую-

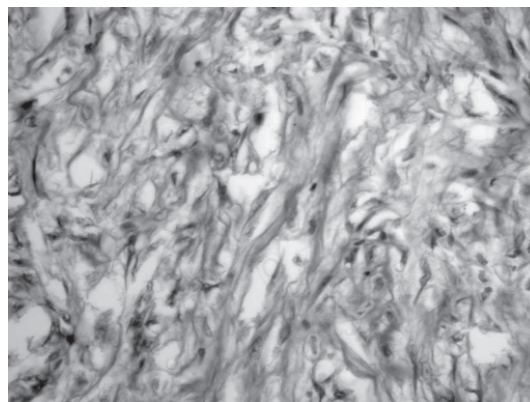


Рис. 4. Спайки в плевральной полости животного, леченного субплевральным введением антибиотика с 30-х по 45-е сутки, вывод из эксперимента на 45-е сутки. Окраска пикрофуксином по ван Гизон. $\times 400$

щей абсцедирующей пневмонии. Однако к этому сроку большинство полостей абсцессов очищено от отделяемого, часть абсцессов спавшаяся. В перифокальной зоне обнаруживаются признаки пневмосклеротизации с умеренно выраженным новообразованием соединительной ткани, незначительной деформацией альвеол и ацинусов. Также выявляются микрофокусы карнификации.

К 60-м суткам в плевральных полостях исследуемых животных обнаруживаются умеренно развитые плотные непрозрачные спайки. Основу спаек составляет зрелая соединительная ткань с широкими пучками коллагеновых волокон. Кое-где выявляются очаги гомогенизации коллагеновых волокон с потерей фибриллярности и гиалинозом, стенки сосудов местами гиалинизированы. В основе соединительной ткани спаек отмечается незначительно выраженная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и макрофагов (рис. 5).

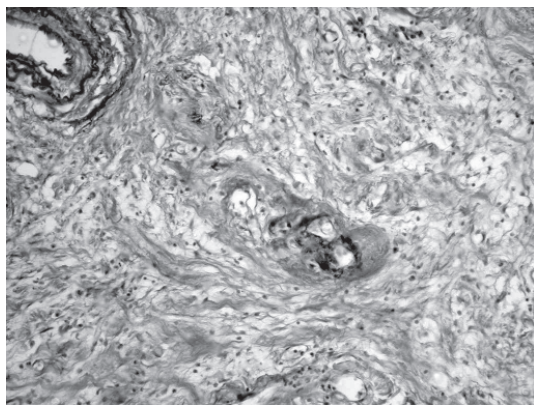


Рис. 5. Гиалиноз стенок сосудов в соединительной ткани, составляющей основу спайки, животного, леченного субплевральным введением антибиотика с 30-х по 45-е сутки, вывод из эксперимента на 60-е сутки. Окраска микрофуксином по ван Гизон. $\times 400$

В субплевральных отделах легочной паренхимы выявляется умеренно выраженный

пневмосклероз с утолщением межальвеолярных перегородок, деформацией альвеол и ацинусов, а также необширными полями карнификации. Процессы пневмосклероза выражены менее значительно, чем в группе сравнения и распространены не так глубоко.

Таким образом, субплевральное введение антибиотика является эффективным методом лечения острой эмпиемы плевры в ранние сроки заболевания.

Выводы

1. При раннем субплевральном введении антибиотика (до 30-х суток от начала заболевания) уменьшается интенсивность спаечного процесса. В спайках не обнаруживается нарушения коллагенизации, нет резкого гиалиноза. Воспалительный процесс переходит на легочную паренхиму, однако пневмония не носит деструктивный характер. В течении пневмонии отмечается быстрая смена экссудативной фазы воспаления на пролиферативную. Высокая активность альвеолярных макрофагов позволяет избежать формирования обширных полей карнификации, что свидетельствует об эффективности лечения.

2. При более позднем субплевральном введении антибиотика (30-е – 45-е сутки) при хорошо сформированных спайках и наличии мощных организованных наложений на плевральных листках добиться особо выраженного положительного эффекта не удается. Это обусловлено уменьшением или даже отсутствием диффузии раствора антибиотика через утолщенную склерозированную париетальную плевру.

3. Экспериментальное обоснование сроков субплевального введения антибактериальных препаратов при острой эмпиеме плевры является важным этапом в консервативной терапии данного заболевания, способствует повышению эффективности антибактериальной терапии.

Литература

1. Гуральник С.Б., Стрельцов В. П. Внутрикавернозное лечение хронического деструктивного туберкулеза легких у больных старческого возраста. Достижения и проблемы современной фтизиохирургии: Тез. докл. Новочеркасск, 1988: 81–84.
2. Лечение больных неспецифическими заболеваниями легких с применением интрапульмонального введения жидких лекарственных веществ: Метод. рекомендации. Сост.: В.М. Провоторов, П.Е. Чеснаков, Г.Г. Семенова, С.И. Кузнецов. Воронеж, 1989. 28 с.
3. Strange C., Sahn S.A. Management of parapneumonic pleural effusions and empyema. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1999; 3: 539–559.
4. Cowen M.E., Johnston M.R. Thoracic empyema: causes, diagnosis, and treatment. Compr. Ther. 1998; 10: 40–45.
5. Соботович В.Ф. Парахирургические методы лечения острой эмпиемы плевры: Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. докл. 2-й итог. научн. сессии. Иркутск, 1984: 72–73.
6. West J.B. Pulmonary Pathophysiology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
7. Микробиологическая техника: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕРМІНУ СУБПЛЕВРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ****В.В. Бойко, В.В. Макаров, В.Ф. Омельченко**

При ранньому субплевральному введенні антибіотика (до 30-ї доби від початку захворювання) зменшується інтенсивність спайкового процесу. Запальний процес переходить на легеневу паренхіму, але пневмонія не носить деструктивного характеру, що свідчить про ефективність лікування. При субплевральному введенні антибіотиків у більш пізній термін (30-та – 45-та доба) досягти позитивного ефекту від лікування не вдається через зменшення дифузії препарату через склерозовану стовщеву плевру.

Ключові слова: гостра емпієма плеври, субплевральна антибактеріальна терапія.

**THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATIONS OF TERMS SUBPLEURAL BRINGING IN ANTIBIOTICS
BY TREATMENT ACUTE EMPYEMA OF PLEURA****V.V. Boyko, V.V. Makarov, V.F. Omelchenko**

By earlier subpleural bringing in antibiotics (under 30 days from beginning of disease) intensity of commissural process move on parenchyma of lungs but a pneumonia isn't carry destructive character, that is evidence of effectiveness of treatment. By more later subpleural bringing in antibiotics (30–45 days) by well formed commissural and in the presence of strong organized impositions on pleural sheets to achieve more positive effect does not work. This is making by decrease or absent a diffusion of solution antibiotic through sclerotic parietal pleura.

Key words: acute empyema of pleura, subpleural antibiotic therapy.

Поступила 26.02.08

ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОЇ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА

Н.М. Кононенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

При виразковій хворобі шлунка збільшується рівень трипсино- та еластазоподібної активності шлункового соку, а активність кислотостабільних інгібіторів, що в нормі пригнічують ферментативну активність протеїназ, виснажується. В системі гомеостазу спостерігаються гіперкоагуляція зі зниженням активності антитромбопластину та анти-тромбіну III, зменшення активності неферментативної ланки фібринолізу.

Ключові слова: виразка шлунка, гіперкоагуляція, протеїнази.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення. В економічно розвинених країнах виразкова хвороба виявляється у 5–10 % дорослого населення [1]. В Україні в 2007 р. порівняно з 2000 р. поширеність виразкової хвороби зростає на 9,6 %. Найбільш високим цей показник був у Вінницькій, Донецькій, Чернігівській та Чернівецькій областях. Значна поширеність, часті рецидиви та залучення в патологічний процес суміжних органів травлення, важкість ускладнень, тривала непрацездатність хворих, а також великі економічні витрати зумовлюють актуальність виразкової хвороби і медико-соціальне значення цієї проблеми. Цим і пояснюється велика кількість клініко-експериментальних досліджень, присвячених вивченню механізмів виникнення, рецидивування і прогресування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, розробці нових підходів у використанні лікарських засобів, поетапності їх призначення з урахуванням віку хворих, наявності супровідної патології та ускладнень. Загальноновизнаним вважається, що виразкова хвороба виникає внаслідок порушення динамічної рівноваги між факторами агресії шлункового вмісту та факторами захисту слизової оболонки шлунка (СОШ) і дванадцятипалої кишки, що призводить до «зриву» механізмів, які забезпечують автоматизм функції і координацію дій автономної гастродуоденохолангіопанкреатичної системи саморегуляції, та порушення взаємозв'язків і синхронізації їх секреторної і моторної діяльності [2]. У розвитку неспецифічного запалення задіяні гуморальні і клітинні механізми, одним із ключових компонентів яких є нейтрофільні гранулоцити, що містять значну кількість лізосомальних протеїназ,

які мають деструктивний потенціал [3]. Активація лізосомальних протеїназ відбиває патогенез запального процесу, у тому числі у СОШ, а їхня взаємодія з інгібіторами протеїназ визначає ступінь протеолітичної агресії в плані розвитку деструктивних змін в тканинах, які вони ушкоджують. Розуміння ролі взаємодії компонентів протеїназ-інгібіторної системи є важливою ланкою у з'ясуванні молекулярних основ патології.

Важливе значення у збереженні тканинного гомеостазу, забезпеченні трофіки, фізіологічної регенерації та захисту слизової оболонки має мікроциркуляція в СОШ, яка значною мірою залежить від реологічних властивостей крові [4]. Проте роль місцевих неспецифічних протеолітичних механізмів і стан систем крові, що зсідують і протизсідують, при виразковій хворобі залишаються недостатньо вивченими.

У зв'язку з цим метою даної роботи було вивчення ролі місцевих неспецифічних протеолітичних механізмів і розладів гемокоагуляції у розвитку виразкових уражень шлунка.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 70 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою (200 ± 20) г. Щури були розподілені на контрольну та дослідну групи. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з Міжнародними положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986). У щурів дослідної групи відтворювали виразку шлунка за Окабе [5]. Після евтаназії тварин видаляли шлунок, розтинали його за великою кривиною. Трипсиноподібну активність (ТПА) біологічного матеріалу визначали спектрофотометричним методом [6]. Дослідження еластазо-

подібної активності (ЕПА) проводили за гідролізом синтетичного субстрату N-t-ВОС-аланіл-р-нітрофенілового ефіру [6]. Визначення антитриптичної активності (АТА) шлункового соку проводили за його здатністю гальмувати гідроліз бензоїларгінін-р-нітроанілін-трипсином. Для дослідження кислотостабільних інгібіторів (КСІ) протеїназ у пробах попередньо осаджували кислотостабільні білки [6].

Визначали показники коагулограми: час рекальцифікації плазми за методом Bergehoff і Роса в модифікації В.П. Балуди з співавт. [7], протромбіновий час за Квіком [8], тромбіновий час плазми, активність фібринстабілізуючого фактора за методом В.П. Балуди з співавт.; силіконовий час плазми за Beller і Graeff та каоліновий час звичайної і безтромбоцитної плазми [7]; індекс діапазону контактної активації плазми і індекс звільнення тромбоцитарних активаторів за З.С. Баркаганом з співавт. [9]; каолін-кефаліновий час плазми за J. Caen et al. [7]; активність термолабільного і термостабільного антитромбопластину сироватки крові за Е.Л. Рудзевич і О.Ш. Бишевським, гепаріновий час за Е. Szirmai; активність антитромбіну ІІІ за Hensen і Loeliger [10]; концентрацію фібриногену за Бідвел [6]; етаноловий тест за Н. Godal et al. [7], природний лізис кров'яного згустка за М.А. Котовщиною і Б.І. Кузником, активність компонентів фібринолітичної системи за А.Н. Коваленко [7]; вміст продуктів деградації фібриногену і фібрину (ПДФ) – за С.З. Габітовим з співавт. [11]; сумарну фібринолітичну активність і неферментативну фібринолітичну активність плазми за Б.А. Кудряшовим і Л.А. Ляпіною [7].

Клінічні дослідження проводили на 15 пацієнтах з визначенням фіброгастроуденоскопії з використанням ендоскопу «Olympus» (Японія). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою параметричних методів. Значущість розходжень визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. При вивченні місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу шлунка тварин з виразками встановлено, що в шлунковому змиві підвищувався ТПА та ЕПА на 145,0 і 154,3 % відповідно у порівнянні з контролем (табл. 1). Одночасно спостерігалось зниження рівня КСІ шлункового змиву на 50 % відносно контролю.

В супернатанті гомогенату слизової оболонки стравохідного відділу шлунка щурів спостерігалось збільшення ТПА і ЕПА на 69 та 171 % відповідно та зниження рівня КСІ на 88 % у порівнянні з контролем. В сироватці крові при виразці рівень ТПА і ЕПА підвищував контрольні значення на 62 і 55 % відповідно, активність КСІ знизилася на 46 %. Дослідження в супернатанті гомогенату слизової оболонки фундального відділу шлунка при виразковій хворобі показало збільшення ТПА та ЕПА на 50 і 56 % відповідно в порівнянні з контрольною групою, активність КСІ знизилася на 78 %. У кишковому змиві дослідних тварин відзначався ріст ТПА та ЕПА на 144,0 і 43,7 % відповідно у порівнянні з контрольною групою, активність КСІ знизилася на 64,3 %. У супернатанті гомогенату слизової оболонки тонкої кишки ТПА і ЕПА збільшилися на 54 та 59 % відповідно у порівнянні з контролем, активність КСІ знизилася на 35 %.

Таблиця 1. Показники місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу шлунка при експериментальній виразці шлунка у щурів ($X \pm x$, $n=10$)

Показник	Контроль (інтактні тварини)			Виразка шлунка		
	ЕПА, нМ/(мг·хв)	ТПА, нМ/(мг·хв)	КСІ, мІО/мг	ЕПА, нМ/(мг·хв)	ТПА, нМ/(мг·хв)	КСІ, мІО/мг
Шлунковий змив	35,0±2,1	29,0±1,5	9,2±1,2	89,0±1,8*	71,0±1,3*	4,6±0,6*
Супернатант гомогенату стравохідного відділу шлунка	31,0±1,8	5,4±0,3	16,7±1,0	84,0±1,5*	9,1±0,9*	2,0±0,3*
Супернатант гомогенату фундального відділу шлунка	100,0±3,6	25,3±1,3	21,0±0,6	156,0±2,1*	38,0±1,6*	4,6±0,8*
Змив тонкої кишки	103,0±4,0	25,4±1,0	14,0±0,9	148,0±2,0*	62,0±1,2*	5,0±0,6*
Супернатант гомогенату слизової оболонки тонкої кишки	176,0±3,8	29,2±1,3	27,6±1,9	280,0±1,8*	45,0±1,0*	18,0±0,5*
Сироватка крові	1,1±0,1	278,0±7,3	5,9±0,3	1,7±0,4*	450,0±2,1*	3,2±0,5*

* $p < 0,05$.

Отже, при моделюванні виразкової хвороби спостерігалася активація місцевих неспецифічних протеїназ – ТПА і ЕПА, та зниження активності КСІ, що вказує на участь неспецифічних протеїназ і їхніх інгібіторів у механізмах деструкції слизової оболонки гастродуоденальної зони і свідчить про патогенетичну значущість їхньої активації при даній патології.

Клінічні дослідження показали, що у хворих з поверхневим гастритом рівень ТПА шлункового соку збільшився в порівнянні з контролем (пацієнти, яким була проведена фіброгастродуоденоскопія, але патологічних змін СОШ і дванадцятипалої кишки не було виявлено) на 192 %, ЕПА – на 50 % відносно контролю, активність КСІ знизилася на 53 %. Дослідження групи пацієнтів з ерозивним гастритом виявило збільшення ТПА шлункового соку в 2,3 рази, ЕПА – на 134 % відносно контролю; активність КСІ знизилася на 63 %. У групі хворих з виразковою хворобою шлунка ТПА і ЕПА шлункового соку збільшилися в порівнянні з контролем у 3,7 і 4,1 рази відповідно; активність КСІ знизилася на 81 % щодо контролю.

Наступним етапом дослідження було вивчення гемостатичних показників у щурів з виразкою. Аналіз отриманих результатів показав наявність гіперкоагуляційних змін у тварин з гастральними виразками. Так, силіконовий час плазми зменшувався на 9,5 % у порівнянні з контролем (табл. 2). Мала місце тенденція до скорочення часу рекальцифікації і каолінового часу плазми, однак індекс діапазону контактної активації плазми і індекс звільнення тромбоцитарних активаторів не змінилися. У щурів недостовірно прискорювалося утворення протромбінази за внутрішнім шляхом, а швидкість її формування за зовнішнім шляхом залишалася без змін.

З нашої точки зору, такі порушення гемокоагуляції пов'язані із пригніченням механізмів, що протизсідують, тому що контактна фаза гемокоагуляції і зсідання тромбоцитів істотно не порушувалися. Для підтвердження цього припущення була визначена антитромбопластична і антитромбінова активність крові. Встановлено, що активність термостабільного антитромбопластину в дослідних тварин така ж, як і в контрольних, однак активність термолабільного інгібітора тромбопластину знижувалася на 79 %. Тромбіновий час плазми і активність антитромбіну III зменшувалися на 62 та 81 % відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин.

Отже, гіперкоагуляція у тварин з виразками шлунка обумовлена, згідно з отримани-

ми нами даними, зниженням антикоагулянтних властивостей крові, особливо активності антитромбопластину та антитромбіну III. Активність фібринази крові і концентрації фібриногену в дослідних щурів вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи тварин.

Фібринолітична активність цільної крові в щурів з виразками шлунка була нижче, ніж у контрольних тварин, на 56 %. Для з'ясування змін, що відбувалися в системі ферментативного фібринолізу при виразковій хворобі, визначали активність компонентів цієї системи. Було встановлено, що в крові дослідних тварин незначно збільшувався вміст активаторів плазміногену і різко зростала концентрація активного плазміну на 191 % відносно контрольної групи щурів.

Плазмін визначався в крові дослідних тварин з великою постійністю, у той час як у контрольних щурів виявлялися іноді лише його сліди. Концентрація плазміногену у тварин з гастральними виразками вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника у контрольних щурів, однак рівень антиплазмінів був на 96 % вищим.

Таким чином, при виразковій хворобі ферментативний фібриноліз змінюється в двох напрямках. З одного боку, різко посилене утворення активного плазміну, що підтверджується збільшенням концентрації ПДФ на 50 % (табл. 2). На наявність у крові у дослідних щурів активності саме плазміну, а не будь-якого іншого протеолітичного ферменту вказує відсутність лізису на фібринових пластинах з ϵ -амінокапроною кислотою. З іншого боку, виявляється тенденція до протидії цьому процесу і блокаді плазміну, що утворився.

При визначенні сумарної і неферментативної фібринолітичної активності плазми з'ясовано, що у дослідних щурів перша збільшена, а інша пригнічена. В інтактних тварин на частку неферментативної фібринолітичної активності припадає 78,8 % загальної фібринолітичної активності плазми. У щурів з виразками шлунка неферментативна фібринолітична активність складала 42 %, що вказує на зниження активності механізмів, що протизсідують.

Отже, при посиленні деструкції СОШ збільшується рівень трипсину-та еластазоподібної активності шлункового соку, а активність кислотостабільних інгібіторів, що в нормі пригнічують ферментативну активність протеїназ, виснажується. Узагальнення отриманих експериментальних і клінічних результатів вказує на існування певних закономірностей у зміні стану місцевої протеїназ-інгібіторної системи в експеримен-

Таблиця 2. Показники гемокоагуляції та фібринолізу у щурів з гастральними виразками ($X \pm x$, $n=10$)

Показник	Групи щурів	
	контрольна	дослідна
Час рекальцифікації плазми, с	47,0 \pm 1,2	43,7 \pm 1,4
Силіконовий час плазми, с	160,4 \pm 6,1	145,2 \pm 2,4*
Каоліновий час плазми, с	62,3 \pm 5,0	54,8 \pm 2,8
ІДКА плазми, %	64,8 \pm 5,2	65,2 \pm 2,3
Каоліновий час безтромбоцитної плазми, с	71,0 \pm 5,9	64,0 \pm 4,4
ІЗТА, %	16,8 \pm 2,5	19,1 \pm 1,8
Каолін-кефаліновий час плазми, с	31,6 \pm 3,2	27,6 \pm 2,8
Протромбіновий час плазми, с	13,7 \pm 1,2	13,9 \pm 1,5
Термостабільний інгібітор тромбопластину, с	8,5 \pm 1,8	8,4 \pm 1,6
Термолабільний інгібітор тромбопластину, с	29,0 \pm 3,6	6,0 \pm 0,9*
Тромбіновий час плазми, с	13,0 \pm 0,8	5,0 \pm 0,3*
Гепариновий час, с	7,7 \pm 1,5	7,3 \pm 1,2
Антитромбін III при інкубації, хв		
1	15,3 \pm 1,7	14,3 \pm 0,9
3	26,1 \pm 2,8	20,8 \pm 1,6
6	58,0 \pm 6,9	11,0 \pm 0,5*
Фібриназа, %	61,5 \pm 6,2	65,1 \pm 5,5
Фібриноген, мг %	288,0 \pm 14,0	286,0 \pm 14,3
Фібриноліз цільної крові, %	16,0 \pm 0,9	7,0 \pm 0,5*
Активність компонентів фібринолітичної системи, мм ²		
активатори плазміногену	14,3 \pm 6,9	28,2 \pm 5,1
проактиватори	537,3 \pm 27,0	495,4 \pm 21,9
плазмін	7,6 \pm 3,1	22,0 \pm 1,5*
плазміноген	61,9 \pm 9,2	65,6 \pm 7,8
антифібринолітична активність	197,1 \pm 25,7	245,7 \pm 24,3
інгібітори активації	171,9 \pm 21,8	190,5 \pm 24,3
антиплазміни	27,0 \pm 7,1	53,0 \pm 5,9*
ПДФ, мг %	4,4 \pm 0,8	6,6 \pm 0,4*
СФА, мм ²	132,0 \pm 4,2	180,0 \pm 3,0*
НФА, мм ²	104,0 \pm 3,1	75,0 \pm 1,5*

Примітки: 1. ІДКА – індекс діапазону контактної активації плазми; ІЗТА – індекс звільнення тромбоцитарних активаторів.

2. Неспецифічна протеазна активність (пластини фібрину ϵ -АКК) 0 в обох групах.

3. * $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

тальних тварин і у хворих при розвитку виразкових ушкоджень СОШ, які проявляються підвищенням активності місцевих неспецифічних протеїназ і зниженням активності їх інгібіторів. З боку системи гемостазу спостерігаються гіперкоагуляція, зниження активності антитромбопластину та антитромбіну III, зменшення активності нефер-

ментативної ланки фібринолізу. Отримані дані дозволяють нам додати до ульцерогенезу порушення місцевої неспецифічної протеїназ-інгібіторної системи з розвитком протеїназ-інгібіторного дисбалансу та гіперкоагуляційні зміни, які обумовлюють розлади мікроциркуляції (рисунок). Визначення стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібі-

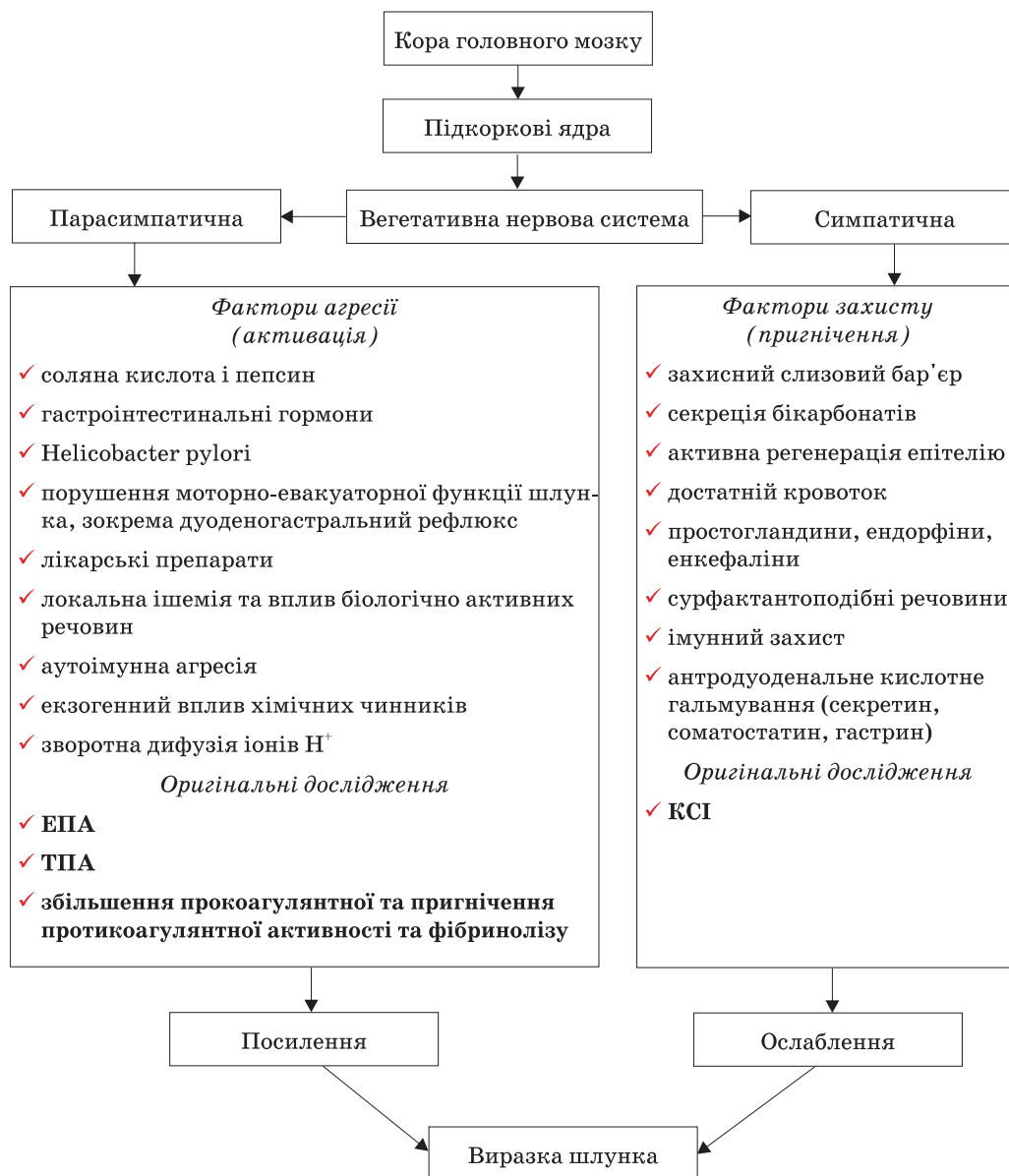


Схема ulcerогенезу із включенням ролі місцевих неспецифічних протеїназ, їх інгібіторів і гемокоагуляційних розладів

торного потенціалу має велике діагностичне значення для оцінки ступеня важкості запальних змін, судження про наявність деструктивного компоненту й з'ясування захисних можливостей СОШ.

Висновки

1. Деструкція слизової оболонки шлунка взаємопов'язана з активацією системи

протеолізу, що проявляється збільшенням активності трипсино- та еластазоподібних протеїназ і зниженням місцевого антипротеїназного потенціалу шлунка.

2. У системі гемостазу спостерігаються гіперкоагуляція, зниження активності антитромбопластину та антитромбіну ІІІ, зменшення активності неферментативної ланки фібринолізу.

Література

1. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МЕД-пресс-информ, 2002. 376 с.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. К., 256 с. (год не указан).

3. Хендерсон Дж. М. Патофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. М. – СПб.: БИНОМ – Невский Диалект, 2-е изд. испр., 1999. 286 с.
4. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. М. – СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский диалект, 2001. 448 с.
5. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. *Digestive Diseases* 1971; 16, 3: 277–284.
6. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 2003: 390–397.
7. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 313 с.
8. Макаров В.А., Козинец Г.М., Арутамян Ю.С., Ащуров Г.Д. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. М.: Трида-Х, 1997. 480 с.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 286 с.
10. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. К.: Здоров'я, 1994. 256 с.
11. Габитов С.З., Воронина И.Е., Литвинов Р.И. Два простых способа обнаружения продуктов деградации фибрина в крови. *Лаб. дело* 1982; 6: 354–356.

НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОГО И ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНЬЕВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Н.М. Кононенко

При язвенной болезни желудка повышается уровень трипсина- и эластазоподобной активности желудочного сока, а уровень активности кислотостабильных ингибиторов, которые в норме угнетают ферментативную активность протеиназ, истощается. В системе гемостаза наблюдается гиперкоагуляция со снижением активности антитромбопластина и антитромбина III, уменьшением активности неферментативного звена фибринолиза.

Ключевые слова: язва желудка, гиперкоагуляция, протеиназы.

DISORDER LOCAL NONSPECIFIC PROTEOLYSIS AND HEMOCOAGULATION OF PARTS OF THE HOMEOSTASIS AT THE STOMACH ULCER

N.N. Kononenko

At a stomach ulcer the level proteinase gastric juice raises. The level of their activity inhibitor is exhausted. In system of a hemostasis hypercoagulation, decrease in activity antithromboplastin and antithrombin III, reduction of activity nonenzymatic a part fibrinolysis is observed.

Keywords: stomach ulcer, hypercoagulation, proteinase.

Поступила 11.06.08

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

К.В. Гидулянова

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

Исследовано содержание продуктов ПОЛ в мембранах и гемолизате эритроцитов детей, подростков и взрослых в норме и в условиях индуцированного окислительного стресса с использованием среды Фентона. Показано снижение уровня первичных и увеличение содержания вторичных продуктов с возрастом. В условиях воздействия среды Фентона наиболее интенсивное протекание процессов липопероксидации отмечено для мембран и гемолизата эритроцитов взрослых.

Ключевые слова: окислительный стресс, перекисное окисление, эритроциты, онтогенез.

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) являются неотъемлемой составляющей существования аэробных организмов, включая человека [1]. Свободные радикалы кислорода и нерадикальные активные формы кислорода (АФК) необходимы для реализации многих важных физиологических функций [2]. В то же время АФК являются высокоактивными соединениями, легко вступающими в реакции с разнообразными классами органических веществ. Поэтому многие химические компоненты организма (липиды, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и др.) могут относительно легко подвергаться окислительной модификации [2]. Избыточная продукция АФК может сопровождаться альтерацией клеток. В этой связи стимуляция СРО и возникновение оксидативного стресса выступают в качестве неспецифического звена патогенеза многих заболеваний [3].

В процессе онтогенеза чувствительность тканей внутренних органов к оксидативному стрессу изменяется, возможной причиной чего является изменение устойчивости клеток к действию прооксидантных факторов. Особенности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови в процессе восходящего онтогенеза изучены недостаточно, хотя известно, что для организма лиц подросткового возраста характерна высокая чувствительность к воздействию неблагоприятных внешних факторов. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение возрастной динамики изменений ПОЛ в эритроцитах в условиях индуцированного окислительного стресса.

Материал и методы. Материалом для исследований служила кровь детей 8–10 лет, подростков 13–14 лет и взрослых 30–40 лет (все

мужского пола). Эритроцитарные мембраны выделяли по методу Т.А. Сербиновой [4]. Гемолизат крови получали по методу D. Drabkin [5]. Содержание общих липидов в эритроцитарных мембранах и гемолизате эритроцитов определяли колориметрическим методом [6], содержание ди- и триеновых конъюгатов – по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной [7], содержание ТБК-активных продуктов – тиобарбитуровым методом по Н. Ohkava et al. [8]. Индукцию окислительного стресса в эритроцитах выполняли с использованием среды Фентона (перекись водорода, сернокислородное железо) [9]. Экспозиция эритроцитов в среде Фентона – в течение 1 и 2 часов. Полученные данные статистически обрабатывали [10].

Результаты. Исследование показало, что содержание первичных продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов у взрослых было ниже, чем у детей, в 2,6 раза, у подростков – в 2,3 раза (таблица). Уровень общих липидов не менялся. Несмотря на это, в процессе онтогенеза происходило увеличение ТБК-активных продуктов, и наиболее высокое их содержание отмечено в мембранах эритроцитов взрослых. В мембранах эритроцитов детей и подростков вторичные продукты не накапливались в том количестве, в котором они присутствовали в группе взрослых и были в среднем в 1,8 раза ниже, чем в мембранах эритроцитов взрослых.

В условиях индуцированного окислительного стресса (1- и 2-часовая инкубация эритроцитов в среде Фентона) отмечено увеличение уровня ди- и триеновых конъюгатов во всех исследуемых возрастных группах ($p < 0,05$). Так, после воздействия в течение 1 часа среды Фентона в мембранах эритроцитов детей и подростков уровень первичных

Содержание общих липидов, ди- и триеновых конъюгат и ТБК-активных продуктов в условиях индуцированного

Группа	Продолжительность инкубации	Общие липиды, мг/мл	
		при инкубации в среде Фентона	при инкубации с физраствором
Дети 8–10 лет	Контроль	Мембраны	
	1 ч	1,5±0,125	
	2 ч	0,450±0,039*	1,482±0,124
		0,220±0,027*	1,461±0,123
Подростки 13–14 лет	Контроль	1,181±0,145	
	1 ч	0,345±0,031*	1,128±0,157
	2 ч	0,240±0,031*	1,078±0,149
Взрослые 30–40 лет	Контроль	1,258±0,059	
	1 ч	0,438±0,058*	1,248±0,064
	2 ч	0,284±0,047*	1,245±0,076
Дети 8–10 лет	Контроль	Гемолизат	
	1 ч	2,01±0,170	
	2 ч	1,381±0,088*	1,977±0,194
		1,330±0,134*	1,968±0,178
Подростки 13–14 лет	Контроль	2,15±0,153	
	1 ч	1,60±0,165*	2,131±0,158
	2 ч	1,10±0,131*	2,119±0,175
Взрослые 30–40 лет	Контроль	2,350±0,230	
	1 ч	2,020±0,170	2,349±0,257
	2 ч	1,620±0,130*	2,318±0,140

Примечание. $p < 0,05$; * достоверно относительно контроля; * у подростков и взрослых относительно

продуктов ПОЛ вырос в 1,9 раза, взрослых – в 1,8 раза; через 2 часа инкубации – соответственно в 3,4 и 3,8 раза.

Отмечено снижение содержания общих липидов с увеличением времени воздействия АФК ($p < 0,05$): в период 1- и 2-часового воздействия у детей в 3,3 и 6,8 раза, у подростков в 3,4 и 4,9 раза, а у взрослых оно менее выраженное – в 2,9 и 4,4 раза соответственно. Увеличение уровня вторичных продуктов прослеживалось только в мембранах эритроцитов взрослых в условиях 2-часовой стимуляции окислительных процессов ($p < 0,05$) и превышало показатели контроля в 3 раза.

При исследовании протекания процессов ПОЛ в гемолизате эритроцитов было установлено, что наименее интенсивно процессы липопероксидации протекали у взрослых. Это подтверждается низким уровнем содержания первичных продуктов ПОЛ у них по сравнению с двумя другими возрастными

группами. Уровень ди- и триеновых конъюгат у взрослых был в 2,7 раза ниже, чем у детей, и в 2,3 раза ниже, чем у подростков.

Под влиянием среды Фентона в гемолизате эритроцитов детей, подростков и взрослых отмечено увеличение содержания не только первичных, но и вторичных продуктов ПОЛ. Так, уровень первичных продуктов во всех исследуемых группах превышал показатели контроля в 2 раза через 1 час воздействия АФК и в 3 раза через 2 часа инкубации эритроцитов в среде Фентона. Однако в гемолизате эритроцитов детей через 2 часа воздействия среды Фентона прослеживалось снижение их содержания относительно уровня при 1-часовой инкубации в 1,7 раза ($p < 0,05$) и достижение уровня контроля.

Установлено, что уровень вторичных продуктов в гемолизате эритроцитов детей и подростков в условиях 1-часовой инкубации эритроцитов увеличивался в 1,3 и 1,4 раза соответственно. При 2-часовой инкубации

в мембранах и гемоллизате эритроцитов детей, подростков и взрослых окислительного стресса ($M \pm m$)

Ди- и триеновые конъюгаты, усл. ед./мг липидов		ТБК-активные продукты, усл. ед./мг липидов	
при инкубации в среде Фентона	при инкубации с физраствором	при инкубации в среде Фентона	при инкубации с физраствором
<i>эритроцитов</i>			
0,49±0,044		0,033±0,0036	
0,947±0,096*	0,506±0,044	0,037±0,0052	0,035±0,0036
1,670±0,121*	0,526±0,043	0,037±0,0069	0,036±0,0044
0,431±0,054		0,032±0,0037	
0,846±0,044*	0,461±0,049	0,034±0,0036	0,033±0,0037
1,47±0,113*	0,471±0,052	0,035±0,005	0,034±0,0036
0,185±0,012 ^{#^}		0,059±0,006 ^{#^}	
0,332±0,056*	0,192±0,014	0,080±0,009	0,060±0,0066
0,707±0,066*	0,192±0,017	0,175±0,03*	0,062±0,0081
<i>эритроцитов</i>			
0,249±0,023		0,118±0,015	
0,488±0,063*	0,256±0,037	0,159±0,020*	0,122±0,018
0,311±0,038	0,258±0,021	0,123±0,016	0,123±0,015
0,214±0,021		0,123±0,013	
0,434±0,037*	0,218±0,021	0,173±0,017*	0,127±0,013
0,643±0,060*	0,224±0,035	0,237±0,029*	0,130±0,019
0,092±0,010 ^{#^}		0,162±0,031	
0,203±0,027*	0,111±0,013	0,213±0,030	0,181±0,013
0,292±0,037*	0,112±0,011	0,273±0,023*	0,187±0,012

детей; ^ у взрослых относительно подростков.

их уровень у подростков и взрослых увеличивался в 1,9 и 1,7 раза соответственно.

Обсуждение результатов. Установлено, что интенсивность процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов детей и подростков выше, чем в мембранах эритроцитов взрослых, на что указывает повышенный уровень ди- и триеновых конъюгатов ($p < 0,05$). Причиной этого может быть более высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитарных мембран у детей и подростков [11].

Известно, что интенсивно протекающие метаболические и окислительные процессы в организме детей и подростков нуждаются в повышенном поступлении кислорода, поэтому объемная скорость кровотока в расчете на единицу массы тела у них больше, чем у взрослых. Высокий уровень энергозатрат обеспечивается более интенсивной работой сердца и дыхания. Это, в свою очередь, приводит к тому, что их эритроциты за единицу

времени чаще, чем эритроциты взрослых, попадают в легочные капилляры и контактируют с кислородом, и, как следствие, происходит более активное образование АФК [12].

Однако наряду с активно протекающими процессами ПОЛ накопления вторичных продуктов в мембранах эритроцитов детей и подростков не происходило, что может свидетельствовать об активной работе систем, утилизирующих карбонильные продукты метаболизма [13]. По всей вероятности, снижение активности ферментов утилизации альдегидов, в частности альдегиддегидрогеназы [14], с возрастом приводило к накоплению ТБК-активных продуктов в мембранах эритроцитов, несмотря на менее интенсивно протекающие у взрослых по сравнению с детьми и подростками процессы ПОЛ.

В условиях стимуляции ПОЛ *in vitro* в мембранах эритроцитов детей и подростков на фоне увеличения уровня ди- и триеновых конъюгатов не происходило накопления вто-

ричных продуктов ПОЛ, а в мембранах эритроцитов взрослых зафиксировано их накопление. Поскольку в процессе онтогенеза чувствительность клеток к действию АФК может меняться, то возможной причиной отмеченного явления может быть возрастное снижение активности ферментов, катализирующих реакцию утилизации альдегидов у взрослых.

Поскольку гемолизат эритроцитов, как и цитоплазма любой эукариотической клетки, содержит липиды [15], наличие которых мы фиксируем и во внутреннем содержимом эритроцита (общие липиды), представляло интерес проследить изменение уровня продуктов липидпероксидации в гемолизате эритроцитов.

Исследования показали, что у взрослых обследуемых уровень первичных продуктов ПОЛ в гемолизате эритроцитов был существенно меньше, чем у детей и подростков. Вместе с тем достоверного изменения содержания вторичных продуктов ПОЛ у обследуемых всех изученных групп не выявлено. Причиной возрастного накопления ди- и триеновых конъюгатов в гемолизате эритроцитов у взрослых, по всей вероятности, является понижение активности отдельных ферментов антиоксидантной системы, в частности субоксидисмутаза и глутатионредуктазы [16].

Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ (ди- и триеновых конъюгатов) в гемолизате эритроцитов, подвергнутом экспозиции со средой Фентона, свидетельствует об усилении в нем СРО липидов, в большей мере у взрослых и в меньшей – у детей и подростков. Вместе с тем выраженность этих изменений была меньше, чем в эритроцитар-

ных мембранах. Поскольку в условиях повышенной концентрации АФК происходит активация ферментов системы антиоксидантной защиты у детей и подростков [16], то это может свидетельствовать о компенсаторном ответе эритроцитов обследуемых этих групп на воздействие АФК.

Возможной причиной различий в ответе ферментов антиоксидантной системы на повышенную концентрацию АФК в эритроцитах различных возрастных групп может являться изменение их изоферментного спектра с возрастом, а также различная чувствительность к СРО данных ферментов.

В связи с этим можно заключить, что в процессе онтогенеза происходит снижение устойчивости эритроцитов к воздействию прооксидантных факторов.

Выводы

1. Для мембран и гемолизатов эритроцитов детей и подростков характерны более высокая концентрация первичных продуктов ПОЛ и более низкое – вторичных, чем у взрослых.

2. В условиях индуцированного окислительного стресса происходит увеличение уровня первичных продуктов ПОЛ в мембранах и гемолизате эритроцитов всех исследованных возрастных групп. Накопление первичных продуктов ПОЛ при этом в большей мере происходит у взрослых. У них же отмечено и накопление вторичных продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов, что не характерно для детей и подростков.

3. В процессе онтогенеза происходит изменение устойчивости эритроцитов к действию прооксидантных факторов.

Литература

1. Jenner A., England T.G., Aruoma O.I et al. Measurement of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry: ethanethiol prevents artifactual generation of oxidized DNA bases. *Biochem. J.* 1998; 331: 365–369.
2. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 47–95.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука – Интерпериодика, 2001. 343 с.
4. Сербинова А. Получение свободной от гемоглобина мембраны эритроцитов и изменение ее структуры при повреждающих воздействиях и хранении консервируемой крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. 19 с.
5. Drabkin D. Asimplified technique for large state crystallization of hemoglobine in the enistolliene. *Ann.N.I.Acad.Sci.* 1964; 121, 11: 404–407.
6. Биохимические методы исследования в клинике. Под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969. 652 с.
7. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей в плазме крови. *Лаб. дело* 1983; 3: 34–37.
8. Ohkava H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analit.Biochem.* 1979; 2: 351–358.
9. Дубинина Е.Е., Бурмистров О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии* 1995; 41, 1: 24–26.
10. Бейли Н. Статистические методы в биологии. М.: Мир, 1964. 260 с.
11. Аряев Н.Л. Ультраструктурные, транспортные и функционально-метаболические особенности биологических мембран клеток крови ребенка в различные возрастные периоды. *Педиатрия* 1982; 11: 4–6.

12. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология: Физиология развития ребенка. М.: Изд. центр «Академия», 2002. 416 с.
13. Трускавецкий Е. Цитология. К.: Вища шк., 2004. 254 с.
14. Соловьева А.Г. Взаимодействие Mg^{2+} с альдегиддегидрогеназой эритроцитов человека и крыс. Фундамент. исслед. 2007; 12: 291.
15. Банкова В.В., Шелковский В.И., Знаменская Е.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительная система у детей с церебральным параличом. Педиатрия 1987; 7: 48–51.
16. Гидулянова К.В. Возрастные особенности изменения антиоксидантного статуса эритроцитов в условиях индуцированного окислительного стресса. Матер. 2-ї Міжнар. конф. молодих вчених «Біологія: від молекули до біосфери». Харків, 2007: 35–36.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В ЕРИТРОЦИТАХ В УМОВАХ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ

Х.В. Гидулянова

Досліджено вміст продуктів ПОЛ в мембранах і гемолізаті еритроцитів дітей, підлітків і дорослих у нормі та в умовах індукованого окислювального стресу з використанням середовища Фентона. Показано зменшення рівня вмісту первинних і підвищення рівня вторинних продуктів з віком. В умовах впливу середовища Фентона найбільш інтенсивне протікання процесів ліпопероксидації відзначено для мембран і гемолізату еритроцитів дорослих.

Ключові слова: окислювальний стрес, перекисне окиснення, еритроцити, онтогенез.

FEATURES OF LIPID PEROXIDATION IN ERYTHROCYTES IN CONDITIONS OF OXIDIZING STRESS IN AGE ASPECT

K.V. Gidulyanova

It has been investigated the contents of products of lipid peroxidation in membranes and hemolysate of erythrocytes of children, adolescents and adults in normal and in conditions of induced oxidative stress with use of Fenton solution. It has been shown decrease the level of primary and increase the level of secondary products with the age. Under influence of Fenton solution the most intensive course of processes of lipid peroxidation is marked for membranes and hemolysate of adults erythrocytes.

Key words: oxidative stress, peroxidation, erythrocytes, ontogenesis.

Поступила 29.02.08

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОТОКОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НЕСВОБОДНОЙ КОЖНОЙ ПЛАСТИКОЙ

Е.Б. Сизаев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены особенности течения раневого процесса после формирования полнослойного кожно-подкожного лоскута на питающей ножке, его реплантации и фиксации к краям раневого дефекта в условиях натяжения и без такового. Показана разница в течении раневого процесса в исследуемых группах уже на ранних этапах исследования. Профилактическое и лечебное применение микротоковой терапии способствовало быстрому восстановлению микроциркуляции в реплантированных лоскутах, безосложненному течению раневого процесса, формированию рубца кожного типа.

Ключевые слова: *операционная рана, реплантация, осложнения кожной пластики, микротоковая терапия.*

В хирургической реабилитации больных с последствиями термической травмы в последнее время все более широко применяют методы несвободной кожной пластики, многие из которых имеют недостатки. Новые возможности открывает метод дермотензии, который позволяет получать необходимые объемы пластического материала, особенно в зонах с дефицитом донорских полей. Однако в области лица и шеи частота ишемических осложнений при реализации дермотензии остается высокой, что определяется анатомо-функциональными особенностями и другими факторами. Поиск способов преодоления этих осложнений, таких как разработка новых оперативно-тактических приемов и использование физиотерапевтических методов, остается актуальной задачей [1–3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния микротоковой терапии на регенераторные способности кожи при различных вариантах моделирования операционной травмы и последующей несвободной кожной пластики, а также выбор режима воздействия микротоков на операционную зону.

Материал и методы. Исследование проведено на 54 крысах линии Вистар обоего пола, массой 200–220 г. В ходе эксперимента соблюдались требования Европейской конвенции о работе с экспериментальными животными [4]. Перед экспериментом крыс взвешивали, удаляли волосяной покров на боковых поверхностях туловища. Всех животных разделили на контрольную (18 шт.) и опытную (36) группы.

У крыс контрольной группы изучали особенности репаративных процессов в условиях реплантации кожных лоскутов без натя-

жения и с натяжением краев раны. Под тиопенталовым наркозом на боковых поверхностях туловища этих животных формировали по два полнослойных кожных лоскута на питающих ножках с соотношением ширины к длине 1 : 3. Затем лоскуты реплантировали и ушивали узловыми швами. Крыс этой группы разделили на две подгруппы по 9 шт. в каждой. Животным 1-й подгруппы реплантировали кожные лоскуты без натяжения на одной из боковых поверхностей туловища (18 лоскутов); у животных 2-й подгруппы сформированный кожный лоскут был укорочен на 1/3 для того, чтобы при реплантации и ушивании смоделировать натяжение (18 лоскутов).

У крыс опытной группы изучали особенности репаративных процессов под воздействием различных режимов микротоковой терапии и при приживлении реплантированных кожных лоскутов в условиях натяжения и без такового.

Животных этой группы разделили на четыре подгруппы по 9 шт. в каждой:

кожные лоскуты крыс 1-й подгруппы реплантировали без натяжения с последующим пятикратным ежедневным воздействием микротоками (18 лоскутов). Микротоковое воздействие осуществляли аппаратом Е-275 фирмы «Bio Therapeutic Computers» (США) с физическими параметрами: частота тока 0,3–0,5 Гц; сила тока 40–80 мкА; напряжение 11–14 В; длительность импульса – 500 тыс. мкс;

кожные лоскуты крыс 2-й подгруппы реплантировали с натяжением с последующим пятикратным ежедневным воздействием микротоками (18 лоскутов);

кожные лоскуты крыс 3-й подгруппы реплантировали без натяжения с трехкратным воздействием микроотоков в предоперационном периоде и с пятикратным воздействием в послеоперационном периоде (18 лоскутов);

кожные лоскуты крыс 4-й подгруппы реплантировали с натяжением и с трехкратным ежедневным воздействием микроотоков в предоперационном периоде и с пятикратным воздействием в послеоперационном периоде (18 лоскутов).

Сеанс микроотоковой терапии был аналогичным во всех подгруппах опытных животных.

Общая продолжительность эксперимента во всех группах составила 17 суток, после чего животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопентала натрия.

Материалом для гистологического исследования служили кожные лоскуты, которые были взяты у крыс в области послеоперационной раны с участками прилежащей интактной кожи после выведения животных из опыта на 3, 7 и 14-е сутки. Полученный материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах, заливали в парафин, после чего изготавливали серийные срезы толщиной 4–5·10⁻⁶ м. Патоморфологическое исследование осуществляли, используя комплекс соответствующих гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, а также морфометрических методик. Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей, а также для морфометрических исследований. Препараты, окрашенные фукселем на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон, использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Окраской препаратов по Шуенинову идентифицировали фибрин и очаги некроза. Для оценки микроциркуляторного русла реплантатов и последовательности ревазуляризации кожных лоскутов проводили серебрение препаратов по методике В.В. Куприянова. Гистологические и гистохимические исследования выполняли по методикам, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [5, 6]. Изучение микропрепаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим микрофотографированием.

Результаты и их обсуждение. При исследовании биоптатов кожи экспериментальных животных были выявлены изменения как в структуре кожных лоскутов, так и топические, связанные с динамикой приживления

реплантированных кожно-жировых лоскутов без натяжения и с натяжением [6–9].

У контрольных крыс 1-й подгруппы на 3-и сутки эксперимента обнаруживалась дезинтеграция эпителия и собственно кожи вследствие формирования лейкоцитарного вала и гибели клеток в прилежащем эпидермисе. В краевых отделах раны, наряду с участками десквамации некротически измененного эпидермиса, выявлялись зоны с резко истонченным эпидермисом, но с сохраненным базальным слоем, представленным 1–2 рядами кератиноцитов и небольшими очагами пролиферации. Заживление раны протекало «под струпом», путем эпителизации краев раны и формирования грануляционной ткани в области дермы. Новообразованный утолщенный пласт эпидермиса без четкого разграничения на слои напознал на грануляционную ткань (рис. 1).

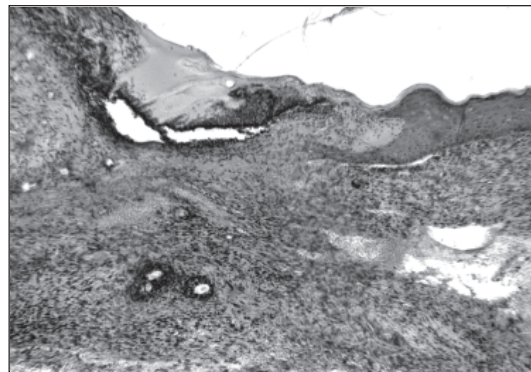


Рис. 1. Эпидермис, напозлающий на область повреждения кожи. Лоскут реплантирован без натяжения кожи. Контрольная группа, 1-я подгруппа, 3-и сутки. Гематоксин и эозин. ×80

Грануляционная ткань, выстилающая дно дефекта, была представлена преимущественно клетками фибробластического ряда, единичными лимфоцитами и макрофагами. В собственно коже, прилежащей к области дефекта, в сосочковом слое повышена плотность фибробластов, макрофагов и лимфоцитов. Обнаруживаются мелкие сосуды капиллярного типа. Волокнистая строма сосочкового слоя разрыхлена и отечна. В сетчатом слое эпителий воронок волосяных фолликулов, прилежащих к области дефекта, гиперплазирован и превосходит таковой на расстоянии от области травматического повреждения. Узкая полоса мышечной ткани на границе между собственно кожей и подочно-жировой клетчаткой в области травматического повреждения дезинтегрирована. Мышечные пучки теряли целостность и замещались рыхлой соединительной тканью. Плотность клеток фибробластического дифферона и лимфоцитов в таких областях была высокой.

При исследовании ран, сформировавшихся вследствие натяжения лоскута кожи у контрольных крыс 2-й подгруппы и при сравнении их с ранами, воспроизведенными без натяжения кожного лоскута (1-я подгруппа), обнаружены сходные морфологические закономерности формирования эпидермиса. Также наблюдалось лишь краевое образование эпителиального пласта, который подрастал под лейкоцитарно-некротический вал. На таких участках имело место частичное отторжение струпа (рис. 2). Отличительной особенностью кожных ран, выполненных с натяжением кожного лоскута, по сравнению с ранами, выполненными без натяжения, была выраженная экссудативная реакция.

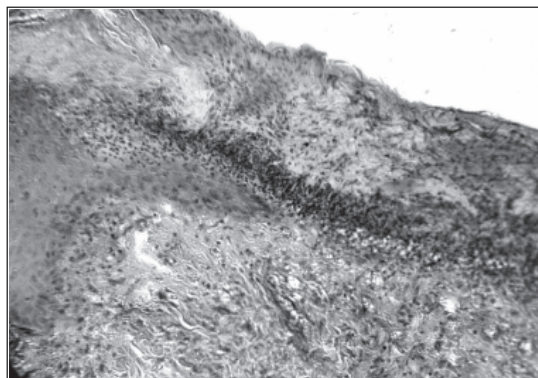


Рис. 2. Новообразованный эпидермис в краевых отделах раны. Рана выполнена с натяжением кожи. Контрольная группа, 2-я подгруппа. 3-и сутки. Гематоксилин и эозин. $\times 160$

У опытных крыс 1-й и 2-й подгрупп заживление раны, воспроизведенной без натяжения лоскута кожи и с натяжением, под воздействием микроотоков после операции протекало «под струпом» путем эпителизации краев раны и формирования грануляционной ткани в области дермы (рис. 3.). Новообразованный утолщенный пласт эпидермиса без четкого разграничения на слои напозал на грануляционную ткань. Полной эпителизации не выявлено. Однако слой эпидермиса, покрывающий краевые отделы раны, был шире. В поверхностном слое эпидермиса зафиксировано формирование гранулярного слоя, в котором кератиноциты содержали гранулы кератогиалина, и рогового. В базальном слое эпидермиса обнаружались единичные митозы. В области дермы располагалась грануляционная ткань с относительно равномерным распределением фибробластов. Присутствовали лимфоциты и макрофаги. Инфильтраты отсутствовали. В волосяных фолликулах и сальных железах, расположенных в краевых отделах раны и прилежащих к неповрежденному эпителиальному пласту, обнаруживалась гиперплазия эпителиальных клеток.

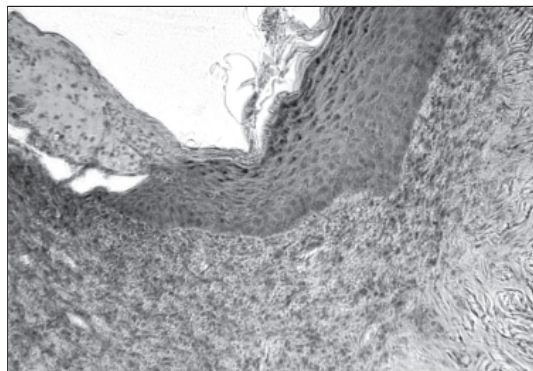


Рис. 3. Новообразованный эпидермис над областью травматического повреждения кожи. Действие микроотоков после операции. Рана выполнена без натяжения кожи. Опытная группа, 1-я подгруппа. 3-и сутки. Гематоксилин и эозин. $\times 160$

Раны опытных животных 3-й и 4-й подгрупп, на которых воздействовали микроотоками до и после операции, заживали первичным натяжением путем формирования эпителиального слоя и грануляционной ткани в области дермы (рис. 4).

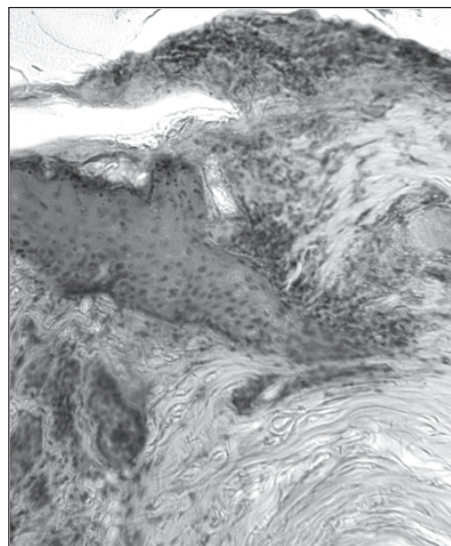


Рис. 4. Новообразованный эпидермис над областью травматического повреждения. Действие микроотоков до и после операции. Рана выполнена с натяжением кожи. Опытная группа, 4-я подгруппа. 3-и сутки. Гематоксилин и эозин. $\times 160$

Новообразованный эпидермис представлял собой широкий пласт с четкой дифференцировкой на слои. В базальном слое эпидермиса увеличено количество делящихся клеток. Основная масса кератиноцитов в этой области была крупных размеров. Клетки формировали «частокол». Ядра клеток крупные, с рыхлым хроматином, цитоплазма слабо базофильная. Слой формирующихся шиповатых клеток неравномерен по толщине. В утолщенных областях клетки име-

ли округлую и ромбовидную форму. Расположенные выше зернистые клетки содержали гранулы кератогиалина. Представленные данные свидетельствуют о том, что формирование эпидермиса над областью травматического повреждения протекало синхронно, с дифференцировкой на слои. В грануляционной ткани в области дермы выявлялись фибробласты, расположенные относительно равномерно по площади раны. Волокнистая строма была представлена тонкими пучками коллагеновых волокон, расположенных неупорядоченно.

Таким образом, через трое суток после операции кожные раны контрольных животных 1-й и 2-й подгрупп (без натяжения и с натяжением) заживали благодаря прорастанию эпидермиса под лейкоцитарно-некротический вал и десквамированный эпидермис. Клетки эпидермиса, прилежащие к области травматического повреждения, и клетки волосных луковиц были гиперплазированы и способствовали формированию новообразованного эпидермального слоя. В собственно коже и подкожно-жировой клетчатке обнаруживались признаки воспалительно-пролиферативного процесса. Мышечная ткань в области травматического повреждения была дезинтегрирована на участках и замещена рыхлой соединительной тканью с высокой плотностью фибробластов. Отличительной особенностью данных животных, на которых воздействовали микротоками после операции, было повышение митотической активности камбиальных эпителиальных клеток в базальном слое и равномерное развитие воспалительной реакции в области дермы.

На 7-е сутки эксперимента кожная рана по наружной поверхности у 50 % животных контрольной группы была полностью покрыта тонким новообразованным эпителиальным пластом, в котором отсутствовало четкое разграничение на слои, однако базальный слой определялся (рис. 5). На от-

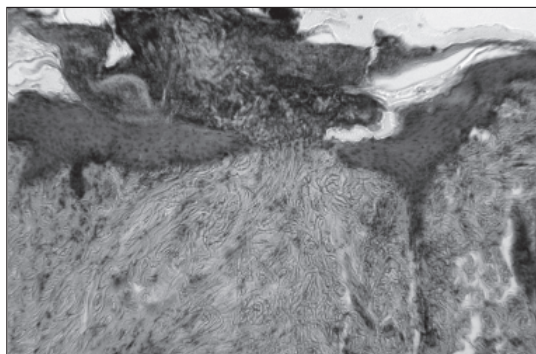


Рис. 5. Новообразованный эпидермис в области кожной раны. Рана воспроизведена без натяжения кожи. Контрольная группа, 1-я подгруппа. 7-е сутки. Гематоксисин и эозин. $\times 80$

далении от области травматического повреждения эпителиальный пласт не нарушен, представлен 1–2 рядами кератиноцитов и небольшими очагами пролиферации эпителиальных клеток, формирующих окантозы.

В области травматического повреждения дифференцировка на сосочковый и сетчатый слои отсутствовала, травмированная область выполнена рыхлой соединительной тканью с высокой плотностью клеток фибробластического дифферона и лимфоцитов. Большинство фибробластов располагались длинной осью параллельно поверхности эпителиального пласта. Коллагеновые волокна в этой области были тонкими, располагались хаотично и не формировали пучки. Единичные сосуды имели узкие просветы.

У контрольных крыс 1-й подгруппы рана была закрыта новообразованным эпителиальным пластом, а область травматического повреждения дермы заполнена рыхлой соединительной тканью с высокой плотностью фибробластов. Волокнистая строма состояла из тонких коллагеновых волокон, не формирующих пучки.

В ранах контрольных крыс 2-й подгруппы, воспроизведенных с натяжением лоскута кожи, отмечены выраженный отек подкожной клетчатки, разобщение пучков коллагеновых волокон и наличие кровоизлияний, что отличает их от ран, выполненных без натяжения лоскута кожи.

У опытных крыс 1-й подгруппы, как и у контрольных, после операции выявлена полная эпителизация раневой поверхности. Отличительной особенностью было снижение плотности лимфоцитов в области дермы и формирование рыхлой соединительной ткани с относительно равномерным распределением в ней фибробластов (рис. 6).

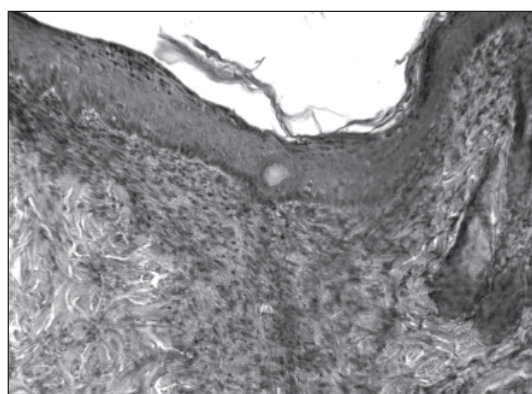


Рис. 6. Новообразованный слой эпидермиса над областью травматического повреждения. Рана воспроизведена без натяжения кожи. Опытная группа, 1-я подгруппа. $\times 160$

Отличительной особенностью раны опытных крыс 2-й подгруппы было отсутствие по-

сле операции отека в области дермы и очагов инфильтрации в прилежащей мышце.

Формирования придатков кожи в соединительной ткани, заполняющей область дефекта, не выявлено ни у опытных, ни у контрольных животных.

У опытных крыс 3-й и 4-й подгрупп до и после операции микроскопически отмечается формирование эпидермиса над всей поверхностью раны. Эпидермальный пласт состоит из 2–3 рядов клеток с четкой дифференцировкой на слои, характерные для эпидермиса. В краевых участках раны отмечено образование сетчатого слоя.

Итак, через 7 суток у животных, на которых воздействовали трехкратно микротоками до и после моделирования травматического повреждения, а также у контрольных животных без лечения, рана заживает первичным натяжением. У опытных крыс происходит полная эпителизация краев раны, раневая щель заполнена соединительной тканью, в которой преобладают фибробласты. Толщина эпителиального пласта, сформированного над областью травматического повреждения, у опытных крыс была больше, чем у контрольных, а площадь, занимаемая соединительной тканью, – меньше. Наиболее эффективно лечение животных микротоками до и после оперативного вмешательства.

Во всех случаях на 14-е сутки эксперимента раны были полностью покрыты эпидермисом. Под эпидермисом и в глубине дефекта располагалась рубцовая соединительная ткань, различающаяся строением волокнистой стромы и клеточным составом.

У опытных животных 1-й и 2-й подгрупп при реплантации лоскутов с натяжением и без натяжения и с последующим воздействием микротоками значительных отличий в организации эпидермиса и соединительной ткани, формирующейся в области дермы, по сравнению с аналогичными подгруппами контрольных животных не выявлено.

Выраженные отличительные особенности в морфогенезе раневого процесса выявлены у опытных животных 3-й и 4-й подгрупп, которые подвергались воздействию микротоками до и после оперативного вмешательства. Сформировавшийся эпидермис имел эпидермальные выросты, между которыми находились сосочки. В области травматического повреждения дермы плотность фибробластов была низкой, а распределение их относительно равномерным, что свидетельствовало о реорганизации рубцовой ткани. Коллагеновые волокна были тонкими, в отличие от животных опытной группы, у которых в травмированной области хаотично располагались

толстые пучки коллагеновых волокон. В области травматического повреждения у опытных животных формируются придатки кожи – волосяные фолликулы и сальные железы (рис. 7).

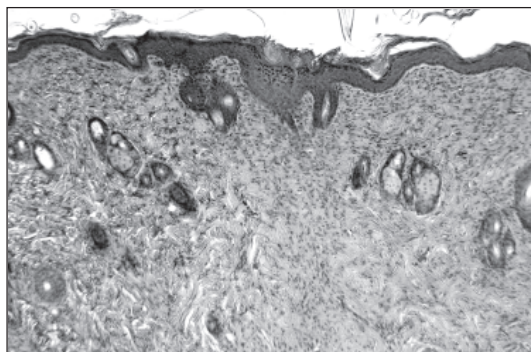


Рис. 7. Формирование эпителия волосяных фолликулов и сальной железы в соединительной ткани, заполняющей область травматического повреждения кожи. Рана выполнена без натяжения кожи. Опытная группа, 3-я подгруппа. 14-е сутки. Гематоксилин и эозин. $\times 80$

Таким образом, на 14-е сутки после воспроизведения кожной раны, выполненной с натяжением и без натяжения кожного лоскута, после лечения различными вариантами воздействия микротоками (до и после оперативного вмешательства), обнаруживалась полная эпителизация раны. В эпителиальном пласте дифференцировались роговой, зернистый, шиповатый и базальный слои. В области травматически поврежденной дермы располагалась соединительная ткань с относительно равномерным распределением фибробластов. Соединительная ткань отличалась от прилежащей сохраненной дермы характером расположения пучков коллагеновых волокон. Отличительной особенностью строения соединительной ткани опытных групп животных по сравнению с контрольными было формирование придатков кожи в области травматического повреждения – волосяных фолликулов и сальных желез.

В ходе моделирования у экспериментальных животных кожно-пластических операций с формированием лоскутов на питающей ножке и последующей реплантацией с натяжением и без него выявлено, что натяжение нарушало течение раневого процесса и сопровождалось дисциркуляторными, местами ишемическими нарушениями в реплантированных лоскутах, приводило к замедлению эпителизации раневой полости и формированию соединительнотканного рубца.

Выводы

Получены данные о положительном влиянии микротоков на регенераторные процессы

в послеоперационных ранах у животных. Под влиянием микроотоков, особенно в профилактическом (до операции) и лечебном режимах (после реплантации), происходит не только полная эпителизация раны на 7-е сутки, но и появляются признаки реорганизации рубца на 14-е сутки с формированием придатков кожи – волосяных фолликулов и сальных желез.

Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для оптимизации исходов кожно-пластических операций как в зонах с повышенным риском ишемических осложнений, так и при технологии дермотензии – дозированном растяжении тканей в целях получения дополнительного пластического материала.

Литература

1. Григорьева Т.Г. Новые технологии хирургического лечения обширных глубоких ожогов и их последствий. Междунар. мед. журн. 2002; 1–2: 116–121.
2. Ревазова Е., Сорокина Ю., Брызгалов И. и др. Использование низкосилового лазерного облучения для ускорения васкуляризации тканевых трансплантатов. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2001; 132, 9: 306–309.
3. Тимченко О.К. Удосконалення превентивного та відновлювального лікування опіків обличчя та шиї на базі принципів дермотензії: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Харків, 2005. 22 с.
4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasburg, 1986; 123: 52.
5. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. М.: Медицина, 1996. 544 с.
6. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 296 с.
7. Есипова И.К. Регенерация кожи у млекопитающих животных и человека: очерки по проблеме регенерации. М., 1966: 29–55.
8. Ефимов Е.А. Посттравматическая регенерация кожи. М.: Медицина, 1975. 168 с.
9. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. К.: Здоров'я, 1972. 265 с.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МІКРОСТРУМОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЯХ НЕСВОБОДНОЮ КОЖНОЮ ПЛАСТИКОЮ

Є.Б. Сігасєв

Вивчено особливості перебігу ранового процесу після формування повношарового шкірно-підшкірного клаптя на живій нізці, його реплантації та фіксації до країв ранового дефекту в умовах натягнення та без нього. Показана різниця в перебігу ранового процесу в групах дослідження вже на ранніх етапах. Профілактичне та лікувальне застосування мікрострумової терапії сприяло швидкому відновленню мікроциркуляції в реплантованих клаптях, безускладненому перебігу ранового процесу, формуванню рубця шкірного типу.

Ключові слова: операційна рана, реплантація, ускладнення шкірної пластики, мікрострумова терапія.

EXPERIMENTAL SUBTANTION USAGIE OF MICROCURRENT THERAPY WHILE RECONSTRUCTION-RECOVERY OPERATION RESTRICT SKIN PLASTIC

E.B. Sygaev

Specific of a wound process flowing after skin-plastic operation on forming of full-layer skin-subcutaneous flap on feeding leg and its replanted in conditions with and without of tension were investigated. Difference in flowing of a wound process in the investigated groups on early stages of the research is shown. Prophylaxis and treatment usage of microcurrent therapy encouraged to fast reparation of microcirculation in replanted flaps, smooth flowing of a wound process, and formation of a scar of the skin layer.

Key words: operation wound, replanted flap, complication of a skin plastic, microcurrent therapy.

Поступила 12.03.08

ЭКСПРЕССИЯ CD95-АНТИГЕНА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

**И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, И.К. Кондаков,
Т.Д. Щербань, П.С. Семеновых, А.Б. Шитова**

ГП «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Проведено сравнительное изучение экспрессии проапоптотического рецептора CD95 на лейкоцитах периферической крови больных диабетической нефропатией и здоровых доноров. Выявлено увеличение содержания CD95-положительных клеток при диабетической нефропатии на различных стадиях заболевания, что свидетельствует о повышении готовности клеток к апоптозу. Наиболее высокая апоптотическая готовность имеет место на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, апоптоз, лимфоциты.

Нарушение контроля клеточной гибели (апоптоза) ведет к сдвигам гомеостаза и развитию различных патологических состояний. Изменение процессов апоптоза выявлено на уровне не только соматических клеток, но и клеток периферической крови, однако вопрос о том, является дисбаланс апоптоза иммунокомпетентных клеток у больных следствием или причиной болезни, не решен и не ясно, как этот процесс зависит от применяемой фармакотерапии. Запрограммированная клеточная гибель при таких заболеваниях, как сахарный диабет и его осложнение, диабетическая нефропатия (ДН), практически не изучена.

Анализ клинических исследований, выполненных у больных ДН, свидетельствует о резком снижении количества гломерулярных клеток, которое коррелирует с прогрессированием диабетического гломерулосклероза [1, 2]. Как причину потери клеток почки при ДН рассматривают именно апоптоз – вид запрограммированной гибели клеток, связанной с активацией каспаз, что приводит к распаду белковых субстратов и фрагментации ДНК [3, 4]. Среди мембранных рецепторов, через которые осуществляется начальная фаза индукции запрограммированной смерти клеток, важное место занимают семейство рецепторов фактора некроза опухолей (TNF) и их соответствующие лиганды. Именно к таким рецепторам относится трансмембранный гликопротеин CD95 (Fas, APO-1) – первый специализированный рецептор для индукции апоптоза. Перекрестное связывание внешнеклеточного домена рецептора CD95 и образование тримеров с Fas-лигандом или моноклональными антителами CD95 приводит к активации цитоплазматического домена смерти рецептора

CD95 с последующей каскадной передачей апоптотического сигнала к клеточным субстратам, в которых происходят функциональные и морфологические изменения, присущие апоптозу. Именно процент CD95⁺-клеток в крови считается количественным показателем готовности клеток к апоптозу [5].

Задачей данного исследования было сравнительное изучение процентного содержания CD95⁺-клеток в крови больных ДН в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. Было обследовано 55 больных ДН в возрасте от 40 до 67 лет, распределенных на две группы в зависимости от степени поражения почек по Mogensen (1983). Первую группу составили 36 пациентов с начальными доклиническими стадиями заболевания (ДН I–III стадий). Во вторую группу вошли 19 больных с выраженными клиническими проявлениями поражения почек: протеинурией и нарушением азотовыделительной функции (ДН IV–V стадий). Контрольную группу составили 10 здоровых доноров соответствующего возраста.

Диагноз и стадию ДН устанавливали на основании общеклинических методов обследования (клинические анализы крови и мочи, гликемический профиль, среднесуточная глюкозурия, определение микроальбуминурии, уровней общего белка, креатинина и мочевины в крови и моче, ультразвуковое исследование паренхимы почек, офтальмоскопическое исследование глазного дна, измерение артериального давления). Исходные средние значения систолического артериального давления составили (198±17) мм рт. ст., диастолического – (102±14) мм рт. ст. Из исследования исключали лиц с декомпенсацией сахарного диабета, первичной патологией почек (мочекаменная болезнь, инфекции мо-

чевыводящих путей, врожденные аномалии мочевыводящих путей и почек), тяжелыми заболеваниями печени, злокачественными заболеваниями, заболеваниями системы крови. Кровь для исследования забирали из локтевой вены натошак в количестве 10 мл, стабилизировали ЭДТА.

Лимфоциты выделяли путем градиентно-го центрифугирования из периферической крови больных ДН и здоровых доноров.

Количество CD95⁺-клеток оценивали непосредственным иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к антигену CD95 (ООО «Сорбент», Москва).

Полученные результаты обработали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень CD95(Fas/APO-1)-антигена на лимфоцитах периферической крови зависит от возраста людей. У новорожденных антиген экспрессирован очень слабо, у старших детей и здоровых взрослых людей экспрессия повышается и затем прогрессивно нарастает с возрастом [5]. Аналогичным образом изменяется и восприимчивость клеток к Fas-опосредованному апоптозу. Исходя из этого, мы ограничили возрастной диапазон групп исследования и контроля. Распределение больных соответственно возрасту было следующим: 40–49 лет – 12 %; 50–59 лет – 29 %; 60–69 лет – 20 %.

Анализ результатов исследования (таблица) показал, что содержание CD95⁺-клеток в крови больных ДН достоверно выше, чем у здоровых доноров. При этом количество CD95⁺-клеток повышается в зависимости от стадии заболевания и достигает значимой величины уже в 1-й группе – (31,4±4,9) против (22,5±3,6) % в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что усиленная экспрессия CD95-антигена – достаточно ранний феномен. У больных 2-й группы экспрессия CD95-антигена была наиболее значимой и достигала (51,9±4,8) %.

Сведения об экспрессии CD95-антигена на лейкоцитах периферической крови весьма противоречивы. К примеру, некоторые исследователи вовсе не обнаруживают антиген на покоящихся лимфоцитах и нейтрофилах,

однако в большинстве работ антиген выявлялся как на покоящихся, так и на активированных клетках. По данным [6, 7], у здоровых взрослых людей Fas-антиген экспрессирован на 23,8–27,0 % лимфоцитов периферической крови.

Вероятно, CD95-опосредованный апоптоз вовлечен в патогенез инсулинзависимого диабета. Авторы [8] изучали экспрессию CD95-антигена на лимфоцитах периферической крови больных сахарным диабетом. Они обнаружили значительное снижение экспрессии антигена на лимфоцитах у вновь диагностированных больных, долго болеющих и лиц с высоким риском заболевания диабетом. Авторы высказали гипотезу, что дефектная экспрессия CD95-антигена ослабляет способность аутореактивных лимфоцитов подвергаться CD95-опосредованному апоптозу.

Авторы [9] использовали разные методы исследования апоптоза и его эффекторов в почечных биоптатах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях заболевания. Их исследование показало значимое повышение апоптоза и экспрессии его маркеров (в частности CD95-антигена) в зависимости от стадии заболевания: наиболее высокие показатели определены на поздних стадиях ДН.

Известно, что CD95-антиген регулирует некоторые типы заболеваний почки у человека. Японские ученые [10] исследовали CD95-апоптоз при хронической почечной недостаточности. Хроническая почечная недостаточность обычно осложняется лимфопенией. Авторы высказали гипотезу, что лимфопения у этих больных является результатом апоптоза Т-клеток *in vivo*. Они анализировали экспрессию Fas-антигена у уремических больных с гемодиализом и без диализа. Т-клетки от таких больных значительно сильнее экспрессировали Fas-антиген, чем Т-клетки здоровых людей. Более того, Т-клетки подвергались усиленному апоптозу при культивировании *in vitro*, что коррелировало с экспрессией CD95-антигена.

Методом иммунофлюоресценции выявлено повышение экспрессии CD95-антигена в гломерулах почек больных с различными формами гломерулонефрита. Методом двой-

Содержание CD95⁺-клеток в крови больных ДН (M±m)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контроль
СКФ, мл/мин	100,4±18,2	68,8±13,5*	94,4±14,6
Креатинин плазмы, мкмоль/мл	72,4±14,2	118,2±32,1*	68,6±12,3
Содержание CD95 ⁺ -клеток крови, %	38,4±3,9*	51,9±6,8*	26,5±3,6

* Достоверно по сравнению с контролем.

ного окрашивания выявлено, что антиген экспрессировали мезотелиальные клетки и инфильтрирующие лейкоциты [11, 12].

Следует отметить, что экспрессия CD95-антигена отражает лишь готовность к реализации апоптозной программы, что не обязательно сочетается с усилением апоптоза как такового. Таким образом, полученные нами результаты показывают, что у больных ДН возникновение и прогрессирование заболевания сопровождается повышением готовности клеток к апоптозу или, другими словами, активацией клеток на стадии индукции апоптоза. Учитывая, что ДН сопровождается хронической клеточной активацией, вызванной разными патологическими процессами, можно предположить, что повышение апоптотической готовности клеток происходит в основном в результате дисбаланса активационных сигналов или вследствие связывания различных рецепторов для индукторов апоптоза.

Литература

1. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A.M. et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1031–35.
2. Wolf G., Chen S., Ziyadeh F.N. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease. *Diabetes* 2005; 54: 1626–34.
3. Allen D.A., Harwood S., Varagunam M. et al. High-glucose-induced oxidative stress causes apoptosis in proximal tubular epithelial cells and is mediated by multiple caspases. *FASEB J.* 2003; 17: 908–910.
4. Verzola D., Bertolotto M.B., Villaggio B. et al. Taurine promotes apoptosis induced by high ambient glucose in human tubule renal cells. *J. Investig. Med.* 2002; 50: 443–451.
5. Барышников А.Ю., Пишук Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Наука, 2002: 310.
6. Yoon J.W., Gollapudi S., Pahl M.V., Vaziri N.D. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006; 70, 2: 371–376.
7. Bordoni V., Piroddi M., Galli F. et al. Oxidant and carbonyl stress-related apoptosis in end-stage kidney disease: impact of membrane flux. *Blood Purif.* 2006; 24, 1: 149–156.
8. Giordano C., De Maria R., Stassi G. et al. Defective expression of the apoptosis-inducing CD95 (Fas/APO-1) molecule on T and B-cells in 1DDM. *Diabetologia* 1995; 38, 12: 1449–54.
9. Verzola D., Gandolfo M.T., Ferrario F. et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy. *Kidney Intern.* 2007; 72: 1262–72.
10. Matsumoto K., Schleimer R.P., Suito I. et al. Induction apoptosis in human eosinophils by anti-Fas antibody treatment in vitro. *Blood* 1995; 86: 1437–43.
11. Wu C.C., Liao T.N., Lu K.C. et al. Apoptotic markers on lymphocytes and monocytes are unchanged during single hemodialysis sessions using either regenerated cellulose or polysulfone membranes. *Clin. Nephrol.* 2005; 64, 3: 198–204.
12. Kettritz R., Wilke S., von Vietinghoff S., Luft F., Schneider W. Apoptosis, proliferation and inflammatory infiltration in ANCA-positive glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2006; 65, 5: 309–316.

ЕКСПРЕСІЯ CD95-АНТИГЕНУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

І.І. Топчий, В.Ю. Гальчинська, І.К. Кондаков, Т.Д. Щербань, П.С. Семенович, Г.Б. Шитова

Проведено порівняльне вивчення експресії проапоптотичного рецептора CD95 на лейкоцитах периферичної крові хворих на діабетичну нефропатію і здорових донорів. Виявлено збільшення вмісту CD95-позитивних клітин при діабетичній нефропатії, що свідчить про підвищення готовності клітин до апоптозу. Найбільш висока апоптотична готовність має місце на пізніх стадіях захворювання.

Ключові слова: діабетична нефропатія, апоптоз, лімфоцити.

CD95-ANTIGEN EXPRESSION IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

I.I. Topchiy, V.Yu. Galchinskaya, I.K. Kondakov, T.D. Scherban, P.S. Semenovych, A.B. Shitova

It has been conducted comparative examination apoptotic receptor cd95 expression on cells of the blood of patients with diabetic nephropathy and healthy donors. Development of diabetic nephropathy is accompanied by augmentation the content of cd95-positive cells that testifies about increase the readiness of cells to apoptosis. The apoptotic readiness has been significantly increased at the late stages of disease.

Key words: diabetic nephropathy, apoptosis, lymphocytes.

Поступила 01.04.08

ВЛИЯНИЕ ФУКСАМЕТА НА ВОДНЫЙ ДИУРЕЗ

И.В. Киреев

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

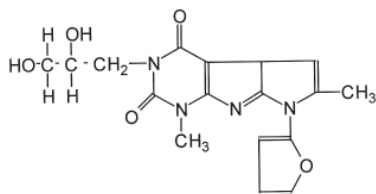
В эксперименте на белых крысах установлено влияние производных ксантина на мочевыделительную функцию почек. Зарегистрированные изменения свидетельствуют о диуретической активности 1-фурил-2-метил-6- β , γ -диоксипропил-8-метилимидазо(1,2-f)ксантина, что позволяет сделать вывод о перспективности данного соединения для последующего изучения как препарата, обладающего диуретической активностью.

Ключевые слова: производные ксантина, водный диурез, диуретические средства.

В терапии заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем применяют диуретические средства различных классов и механизмов действия. Среди наиболее часто применяемых препаратов – фуросемид, торасемид, индапамид, гипотиазид, спиронолактон [1, 2]. Фармакотерапия диуретическими средствами нередко сопровождается такими побочными эффектами, как гипокалиемия, гипонатриемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гинекомастия, нарушение эрекции у мужчин, метаболический алкалоз и др. [3–5]. В связи с этим важной проблемой в фармакологии остается создание новых эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [6].

Из различных классов химических веществ в качестве источника потенциальных лекарств широкую известность приобрели производные ксантина. В последние годы уделяется внимание дальнейшему проведению целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений в ряду замещенных и конденсированных производных ксантина.

В результате структурно-фармакологического анализа замещенных и аннелированных производных ксантина для доклинического изучения отобрано соединение 1-фурил-2-метил-6- β , γ -диоксипропил-8-метилимидазо(1,2-f)ксантин (условное название – фуксамет)



Брутто формула – $C_{17}H_{19}N_5O_5$.
Молекулярная масса – 373,37.

Для изучения специфической активности и безопасности нового синтетического ве-

щества в условиях полуукрупненного синтеза в Запорожском государственном медицинском университете наработан порошок – субстанция фуксамета*.

Целью настоящего исследования является изучение дозозависимого диуретического эффекта при водной нагрузке и влияние фуксамета на спонтанный диурез у крыс.

Материал и методы. Фуксамет представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха, с горьким вкусом, растворимый в воде, легко растворимый в диметилформамиде, растворимый в спирте при нагревании, практически не растворимый в эфире, хлороформе, ледяной уксусной кислоте, с температурой плавления 215–217 °С.

Влияние фуксамета на деятельность почек изучали на белых крысах линии Вистар массой 130–160 г по методу Е.Б. Берхина [7, 8]. Исследовано влияние однократного введения фуксамета на водный и спонтанный диурез, питьевую возбудимость, фильтрационно-реабсорбционную функцию почек (по эндогенному креатинину) и экскрецию электролитов. При изучении дозозависимого диуретического эффекта при водной нагрузке крысам внутрижелудочно вводили фуксамет в дозах 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг. Спустя 30 мин крысам внутрижелудочно с помощью специального металлического зонда вводили водопроводную воду из расчета 3 мл на 100 г массы тела животного. Для исследования диуретического эффекта фуксамета в каждой серии использовали по 7 животных. Содержание и уход за животными соответствовали общепринятым нормам [9]. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. До водной нагрузки крыс выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. При исследовании спонтанного диуреза крыс содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде в индивидуальных обменных клетках,

* Под руководством зав. кафедрой органической химии докт. фарм. наук, проф. Б.А. Приймченко.

приспособленных для учета количества выпиваемой воды и выделенной мочи. Изучено также влияние фуксамета на мочеотделение с солевой нагрузкой (с помощью изогнутого металлического зонда вводили внутрижелудочно изотонический раствор хлорида натрия, подогретый до 30°C), что способствует задержке воды в организме и создает лучший фон для выявления диуретического и натрий-уретического действия исследуемых препаратов. Опыты осуществляли в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другими научными целями (Страсбург, 1986) Полученные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Анализ данных изучения дозозависимого эффекта показывает, что фуксамет в дозе 10 мг/кг увеличивает мочеотделение у лабораторных животных за 2 часа в среднем на 14,1 %, а за 4 часа – на 33,1 %, в дозе 20 мг/кг – соответственно на 20,3 и 57,3 %.

Диуретическая активность фуксамета в дозе 30 мг/кг составила 110,2 % через 2 часа и 137,6 % через 4 часа. Фуксамет в дозах 40 и 50 мг/кг повышал диурез у крыс на 170,3 и 148,3 % через 2 часа и 257,7 и 210,2 % за 4 часа соответственно. На основании полученных данных вычислена ED_{50} , которая равна 38 мг/кг (табл. 1).

Таким образом, фуксамет показал дозозависимую диуретическую активность.

Препараты сравнения гипотиазид и фуросемид увеличивают водный диурез за 2 часа на 39,1 и 188,3 %, а за 4 часа на 80,3 и 273,9 % соответственно.

Фуксамет в дозе ED_{50} повышает жажду у животных на 5,3 %, а спонтанный диурез увеличивается на 210,8 % по сравнению с контрольной группой. Под влиянием фуксамета увеличилась экскреция креатинина на 19,2 %, что свидетельствует об улучшении фильтрационной функции почек. Фуксамет увеличивает также выведение ионов натрия на 39,9 % и калия на 4,4 % по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 1. Действие фуксамета, гипотиазида и фуросемида на водный диурез у крыс

Препарат	Доза мг/кг	Диурез в течение, ч			
		2		4	
		мл	%	мл	%
Контроль	–	1,28±0,12	100	2,34±0,15	100
Фуксамет	10	1,46±0,11	114,1	3,12±0,09*	133,3
Фуксамет	20	1,54±0,14	120,3	3,68±0,26*	157,3
Фуксамет	30	2,69±0,17*	210,2	5,56±0,28*	237,6
Фуксамет	40	3,46±0,21*	270,3	8,37±0,37*	357,7
Фуксамет	50	3,18±0,26*	248,4	7,26±0,31*	310,2
Гипотиазид	50	1,78±0,17*	139,1	4,22±0,27*	180,3
Фуросемид	10	3,69±0,28*	288,3	8,75±0,39*	373,9

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние фуксамета, гипотиазида и фуросемида на потребление воды, спонтанный диурез, экскрецию креатинина и электролитов у крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Выпито воды, мл (%)	Выделено мочи, мл (%)	Экскреция креатинина, мкмоль (%)	Экскреция натрия, мкмоль (%)	Экскреция калия, мкмоль (%)
Фуксамет	38	19,9±1,4 (105,3)	14,3±1,2* (310,8)	3,1±0,11 (119,2)	130,7±1,4* (139,9)	28,7±1,3 (104,4)
Гипотиазид	50	20,7±1,8 (109,5)	7,88±1,4* (171,3)	2,7±0,13 (103,8)	122,4±1,8* (131,0)	32,6±2,1 (118,5)
Фуросемид	10	24,9±1,8 (131,7)	14,8±2,1* (334,7)	3,3±0,22 (126,9)	138,9±1,9* (148,7)	36,7±2,3 (133,4)
Контроль	–	18,9±1,1	4,6±0,21	2,6±0,11	93,4±0,23	27,5±1,17

* $p < 0,05$.

Под действием гипотиазида потребление воды у крыс увеличилось на 9,5 %. Мочеотделение под влиянием гипотиазида возросло на 71,3 %, а экскреция креатинина увеличилась на 3,8 %. При приеме гипотиазида ионов калия выводится на 14,1 % больше и ионов натрия выделяется с мочой на 8,9 % меньше, чем при приеме фуросамета.

Фуросемид повышает жажду у крыс на 31,7 %, спонтанный диурез на 234,7 %, выведение креатинина на 26,9 %, а экскреция натрия и калия возрастает соответственно на 48,7 и 33,4 %.

Таким образом, фуksamет увеличивает спонтанный диурез в результате увеличения фильтрационной функции почек, а также обладает натрийуретическим действием. По мочегонному эффекту фуksamет превосходит гипотиазид на 139,5 %, но уступает фуросемиду на 23,9 %. Преимуществом фуksamета перед гипотиазидом и фуросемидом является его меньшая калийуретическая активность.

Для всестороннего изучения механизма действия фуksamета на выделительную функцию почек у крыс проанализировали экскрецию электролитов при водной и солевой нагрузках (табл. 3).

Таблица 3. Влияние фуksamета, гипотиазида и фуросемид на экскрецию воды и электролитов у белых крыс после водной и солевой нагрузок

Препарат	Доза, мг/кг	Диурез за 4 ч, мл (%)	Экскреция натрия, мкмоль (%)	Экскреция калия, мкмоль (%)
<i>Водная нагрузка</i>				
Контроль	–	2,4±0,19	91,5±0,26	22,5±0,22
Фуksamет	38	7,5±0,21* (312,5)	124,7±0,34* (136,3)	24,9±0,38 (110,7)
Гипотиазид	50	4,1±0,21* (170,8)	119,2±0,31 (130,3)	30,9±0,43 (137,3)
Фуросемид	20	7,9±0,43* (329,2)	154,7±0,47* (169,1)	35,7±0,67 (160,1)
<i>Солевая нагрузка</i>				
Контроль	–	2,3±0,21	110,8±0,31	21,4±0,46
Фуksamет	38	7,1±0,18* (308,7)	169,8±0,47* (153,2)	23,1±0,57 (107,9)
Гипотиазид	50	4,7±0,21* (204,3)	158,9±0,43* (143,4)	27,8±0,63* (129,9)
Фуросемид	20	7,8±0,34* (339,1)	210,6±0,54* (190,1)	30,9±0,43* (144,4)

* $p < 0,05$.

Анализ показал, что фуksamет в дозе 38,0 мг/кг (ED_{50}) увеличивает водный диурез на 212,5 % ($p < 0,01$), что на 141,4 % больше, чем при действии гипотиазида. На-

триуретический эффект фуksamета также превосходит таковой гипотиазида на 6 %. Положительным эффектом фуksamета является то, что он на 22 % меньше выводит из организма животных ионов калия по сравнению с гипотиазидом и на 36,5 % меньше по сравнению с фуросемидом.

Из данных табл. 3 следует, что фуksamет на фоне солевой нагрузки за 4 часа увеличил мочеотделение на 208,7 % ($p < 0,01$), экскрецию ионов натрия на 53,2 %, ионов калия на 7,9 %.

Под действием гипотиазида у животных с солевой нагрузкой диурез увеличился на 104,3 % ($p < 0,05$), а выведение ионов натрия возросло на 43,4 % ($p < 0,05$), ионов калия – на 29,9 % ($p < 0,05$). Наиболее активным оказался фуросемид, который усилил мочеотделение на 229,2 % ($p < 0,01$), экскреция ионов натрия увеличилась на 91,1 % ($p < 0,01$), ионов калия – на 44,4 % ($p < 0,05$).

Таким образом, в опытах на здоровых животных фуksamет проявляет мочегонное и натрийуретическое действие и по активности превосходит гипотиазид, но уступает фуросемиду. Преимуществом фуksamета является его менее выраженный калийуретиче-

ский эффект, поскольку потеря большого количества этого электролита является отрицательной стороной действия диуретических препаратов и может вызвать гипокалиемию.

Выводы

1. В опытах на белых крысах показано, что фуксамет превосходит диуретическое действие гипотиазида, но незначительно уступает мочегонному эффекту фуросемида.

2. Диуретический эффект фуксамета сопровождается натрийуретическим действи-

ем с менее выраженным калийуретическим эффектом, чем у препаратов сравнения.

3. Представляет интерес дальнейшее изучение фуксамета с точки зрения специфической активности и безопасности для создания на его основе препарата, обладающего диуретическими свойствами.

Литература

1. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста. *Consilium medicum* 2005; 11, 2:
2. Ambrosioni E., Safar M., Degaut J-P et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *J. Hypertension* 1998; 16: 1677-84.
3. Чазова И.Е. Эффективность и безопасность современных мочегонных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией осложненного течения. *Consilium medicum* 2005; 7, 1:
4. Hansson L. Sustained release formulations in hypertension: pharmacokinetic innovations with indapamide SR 1.5 mg and related clinical implications. *Clin. Pharm.* 1999; 37: 1-38.
5. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained - release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155-65.
6. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1996: 71-204.
7. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек. *Хим.-фармац. журн.* 1977; 11, 5: 3-11.
8. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. М.: Медицина, 1979. 336 с.
9. Западнюк И.П., Западнюк В.Н., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища шк., 1983. 383 с.

ВПЛИВ ФУКСАМЕТУ НА ВОДНИЙ ДІУРЕЗ**I.V. Kireev**

В експерименті на білих щурах встановлено вплив похідних ксантину на сечовидільну функцію нирок. Зареєстровані зміни свідчать про діуретичну активність 1-фурил-2-метил-6- β , γ -діоксипропіл-8-метилімідазо(1,2-f)ксантину, що дозволяє зробити висновок про перспективність даної сполуки щодо наступного вивчення її як препарату, який має діуретичну активність.

Ключові слова: похідні ксантину, водяний діурез, діуретичні засоби.

INFLUENCE FUXAMET ON WATER DIURESIS**I.V. Kireyev**

In experiment on white rat to be settled influence derivative xantine on urinary excretion function kidney register change; testify; about diuretic activity 1-furil-2-metil-6- β , γ -dioxypipril-8-methylimidazo(1,2-f)xantine, that allow do resume about availability substance for next study as preparation with diuretic activity.

Key words: derivative xantine, water diuresis, diuretic means.

Поступила 19.05.08

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖИВОТНЫХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ АЛКИЛ- И ИЗОНОНИЛФЕНОЛОВ

С.А. Наконечная, К.М. Сокол, В.А. Телегин

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено исследование гормонального статуса животных в токсикологическом опыте на крысах популяции Вистар после 45-суточной пероральной затравки водными растворами 1/100 и 1/10 ДЛ₅₀ неонолов. Установлено, что под действием ксенобиотиков изменяется функциональное состояние системы гипоталамус–гипофиз–корковое вещество надпочечников, щитовидной железы, симпатoadреналовых структур, половых желез. Это подтверждает существование комплекса взаимосвязанных механизмов нарушения адаптации к вредному воздействию.

Ключевые слова: *гормональный статус, ксенобиотики, механизмы адаптации.*

Актуальность исследований детергентов, как самых распространенных загрязнителей окружающей среды, все время растет [1, 2]. Это связано с постоянно увеличивающимся масштабом их производства. В литературе раскрыт сложный механизм влияния известных поверхностно-активных веществ на организм [3]. Раскрытие гормональных механизмов регуляции гомеостаза в условиях длительного воздействия соединений на основе изононилфенолов необходимо для разработки дополнительных критериев ранней диагностики возможных патологических процессов в организме [4]. Гормональную регуляцию можно охарактеризовать как вызванную перестройку в обмене веществ, адекватную изменениям внешней среды [5]. Адаптационные реакции, в которых принимает участие эндокринная система, могут быть специфическими по отношению к действующему стимулу и неспецифическими, возникающими в ответ на любое воздействие, независимо от его природы. Стереотипный комплекс неспецифических изменений, возникающих в организме под влиянием разных факторов, имеет прежде всего адаптивное значение и обозначается как стресс [6].

Установлено, что наиболее полная и устойчивая адаптация организма в стрессовых ситуациях осуществляется благодаря взаимодействию ряда функциональных комплексов нейроэндокринной системы [7]. Необходимость одновременного и совместного изучения реакции на стрессовое воздействие гипоталамо-гипофизарно-адреналового, тиреоидного комплексов объясняется не только особой ролью эффекторных гормонов (глюкокортикоидов и йодтиронинов) в регуляции ключевых процессов жизнедеятельности и управления срочными и одновременными

адаптивными реакциями организма, но и сложным взаимодействием упомянутых систем на различных уровнях их организации в условиях как нормы, так и патологии. Принципиально значимым является комплексный подход, предполагающий сочетанный экспериментальный анализ функционального состояния различных уровней (подсистем), составляющих каждый из изучаемых сложно организованных эндокринных комплексов.

В этом аспекте нами было изучено состояние и динамика гормонального статуса экспериментальных животных под влиянием оксиэтилированного алкилфенола и карбоксиметилированного этоксилата (АФ9-12 и АФС9-6КМ).

Материал и методы. Эксперимент выполнен на крысах-самцах популяции Вистар, которым на протяжении 45 суток ежедневно перорально утром натощак внутрижелудочно вводили дозы веществ из расчета 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀. По окончании подострого опыта в периферической крови определяли гормоны желез внутренней секреции и тканевые гормоны радиоиммунологическими методами с помощью стандартных наборов для определения гормонов. Исследовали соматотропин, тиреотропин, кортикотропин, фоллитропин, лютропин, прогестерон, тироксин, трийодтиронин, тестостерон, пролактин, кальцитонин II, инсулин, глюкагон, метаболиты арахидоновой кислоты – простагландины ПГЕ_{2α}, ПГЕ₁, ПГЕ₃, ПГФ₂, простаглицин (6-кето-ПГФ_{1α}), лейкотриены – С₄, В₄.

Результаты и их обсуждение. Исследуемые вещества нарушали динамику тироксина, глюкозы, кальцитонина, адренокортикотропного и фолликулостимулирующего гормонов. АФ9-12 и АФС9-6КМ повышали содержание в сыворотке крови тироксина, кор-

тикотропина, глюкозы, фоллитропина, снижали содержание трийодтиронина, инсулина, кальцитонина, тиреотропина, лютропина, глюкагона, не влияли на количество прогестерона, тестостерона, пролактина (табл.1).

Лейкотриены – группа биологически активных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, обладающих значительным числом эффектов как на клеточном, так и на органном уровнях, а также участвующих во

Таблица 1. Влияние неонов на гормональный статус крыс (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$)

Показатель	Неонол АФ 9-12	Неонол АФС9-6 КМ	Контроль
Трийодтиронин, нмоль/л	0,80±0,30	1,70±0,25*	0,89±0,06
Тироксин, нмоль/л	33,63±1,70*	42,81±2,19*	62,50±4,08
Кортикотропин, нг/мл	160,81±30,42*	189,40±13,23*	39,40±3,26
Фоллитропин, мкг/л	48,73±4,18*	36,24±3,28*	28,79±2,54
Лютропин, мкг/л	2,30±0,21*	3,00±0,15*	4,30±0,35
Прогестерон, нмоль/л	23,23±2,83*	21,35±3,45	24,52±3,47
Тиреотропин, мкг/л	4,15±0,60*	6,00±0,44*	10,91±1,38
Тестостерон, нмоль/л	0,80±0,09	0,75±0,08	0,76±0,03
Пролактин, нмоль/л	3050,4±290,8	2920,8±216,0	3084,2±560,8
Кальцитонин, нг/л	29,64±2,64*	30,70±2,18*	47,10±2,87
Инсулин, пмоль/л	145,32±10,98*	235,50±17,3*	331,06±20,60
Глюкагон, нг/л	130,63±5,80*	150,74±11,44*	208,69±14,35
Глюкоза, ммоль/л	6,02±0,30*	5,18±0,20*	3,68±0,29

p<0,05.

Анализ обнаруженных сдвигов гормонального статуса позволяет судить о неспецифической реакции организма на воздействие токсических факторов, которая отражает состояние защитно-приспособительных механизмов, среди которых большую роль играют гипоталамус, щитовидная железа и надпочечники.

Важным звеном в двухступенчатой передаче гормональных влияний на функцию клеток являются простагландины – своеобразные гистогормоны, которые образуются в железах внутренней секреции и других органах и тканях организма (почки, предстательная железа, легкие и др.). Они играют большую роль в регуляции обмена циклического АМФ, непосредственно реализуют нейрогормональное влияние на функцию различных тканей и органов. Предшественниками синтеза простагландинов считают арахидоновую и линолевую кислоты [8].

многих физиологических и метаболических процессах. Экспериментально доказано влияние химических факторов на синтез простагландинов и лейкотриенов у крыс [9]. Арахидоновая кислота является основным субстратом перекисного окисления в биомембранах [10]. Учитывая, что метаболитами арахидоновой кислоты являются простагландины и лейкотриены, можно предположить опосредованное влияние детергентов на метаболизм этих физиологически активных веществ.

Соединения АФ9-12 и АФС9-6КМ существенно влияли на содержание простагландинов и лейкотриенов. Наблюдения показали их сходное действие на метаболизм биологически активных соединений. Неонолы повышали уровень ПГФ_{2α}, ПГЕ₃, 6-кето-ПГФ_{1α}, лейкотриена В₄. Препараты снижали пул ПГЕ₁, ПГЕ₂ и лейкотриена С₄ (табл. 2).

Таблица 2. Влияние неонов на содержание простагландинов и лейкотриенов в крови крыс (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$)

Показатель	Неонол АФ 9-12	Неонол АФС 9-6 КМ	Контроль
ПГФ ₂	3765,3±390,8*	4816,3±520,4*	1862,9±227,0
ПГЕ ₁	3080,4±365,7*	4020,3±385,2*	6870,1±150,7
ПГЕ ₂	11,71±0,68*	10,83±0,56*	16,30±0,78
ПГЕ ₃	940,8±27,1*	1010,6±63,8*	288,5±45,9
6-кето ПГФ _{1α}	9,50±0,69*	12,30±0,44*	6,72±0,53
Лейкотриен В ₄	15,12±0,84	15,70±0,85	13,50±0,60
Лейкотриен С ₄	133,91±6,23*	140,80±3,46	154,70±7,80

p<0,05.

Обнаруженные сдвиги в содержании простагландинов и лейкотриенов свидетельствуют об активации под воздействием детергентов фосфолипазы A_2 и монооксигеназы. Такого рода метаболические эффекты исследуемых веществ подтверждают их мембранотропное действие и свидетельствуют о многообразии периферических проявлений. Как известно, основными фармакологическими эффектами простагландинов группы Е являются расширение гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, сокращение матки, ингибирование желудочной секреции, гипотензивное действие, активация натрийуреза, воспалительные явления в тканях, ингибирование агрегации тромбоцитов. Для действия простагландинов группы F характерны сужение сосудов, бронхов, сокращение матки, а также, как и для группы Е, моду-

ляция аденилатциклазной системы и анти-липолиз.

Выводы

Воздействие изучаемых веществ – АФ9-12 и АФС9-6КМ – сопровождается сдвигами на всех уровнях эндокринной системы, направленных на создание оптимальных условий для повышения сопротивляемости организма экспериментальных животных в условиях подострого воздействия. К ним относятся изменение функциональной активности системы гипоталамус–гипофиз–корковое вещество надпочечников, щитовидной железы, симпатoadренальных структур, половых желез. Изменения в динамике гормонального статуса, простагландинов, простаглицлина, лейкотриенов отражали существенное напряжение защитно-приспособительных механизмов.

Литература

1. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Под ред. В.И. Жукова. Харьков: Торнадо, 2000. 394 с.
2. Жуков В.И., Стеценко С.А., Пивень В.И. и др. Биологическая активность детергентов – производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов. Белгород: Белвитамины, 2000. 237 с.
3. М'ясоєдов В.В. Структурно-метаболическі порушення біоенергетичних процесів у тварин, токсикованих синтезованими поверхнево-активними речовинами. Медицина сегодня и завтра 1999; 3-4: 9–13.
4. Зайцева О.В., Жуков В.И., Щербань Н.Г. и др. Гормональный статус теплокровных животных в эксперименте при длительном воздействии алкилполифосфатами. Вісник проблем біології і медицини 2002; 5: 13–17.
5. Макотченко В.М., Сонкин И.С., Цюхно З.И. Эндокринная система организма при профессиональных заболеваниях. К.: Здоров'я, 1985. 349 с.
6. Косицкий Г.И. Физиология человека. М.: Медицина, 1985. 560 с.
7. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. Кишинев: Штиинца, 1989. 278 с.
8. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. М.: Мир, 1988. 215 с.
9. Dupont I.L. Occlusion membranes de la velne cave inferior dans son segment inter-hepato-cardiaque avec syndrome cirrhotique sever: A propos d'un cas (Travail de la Clinique Medicale D). Univ. Claude-Bernard-Lyon, 1980.
10. Schilling R.J., Reitz R.C. Mechanism for ethanol-induced damage to liver mitochondrial structure and function. Biochem. biophys. Acta 1980; 603, 2: 226–277.

СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ-ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ

С.А. Наконечна, К.М. Сокол, В.А. Телегін

Проведено дослідження гормонального статусу тварин у токсикологічному досліді на білих щурах популяції Вістар після 45-добового перорального травлення водними розчинами 1/100 та 1/10 ДЛ₅₀ неонолів. Установлено, що під впливом ксенобіотиків спостерігається зміна функціональної діяльності системи гіпоталамо-гіпофізарно-коркової речовини наднирників, активності щитовидної залози, симпатoadреналових структур, статевих гормонів. Це підтверджує існування комплексу взаємопов'язаних механізмів порушення адаптації організму до шкідливого чинника.

Ключові слова: гормональний статус, ксенобіотики, механізми адаптації.

STATE OF HORMONAL STATUS OF ANIMALS UNDER INFLUENCE OF OXYETHYLIRAZED ALKYL-AND ISONONILPHENOLS

S.A. Nakonechnaya, K.M. Sokol, V.A. Telegin

In this article there was spent an investigation of hormonal status of animals in toxicologic experiment on white mice of Vistar population after 45 days of peroral jeding of oqueous solution 1/100 and 1/10 DL₅₀ neonols. The results showed that under influence of xenobiotics there were observed some changes of functial activity of system of hypothalamo-hypophysis-cortical substance of adrenal glands, activity of thyroid gland, symphato-adrenal structures, sexual hormones. This conjians an existence of complex of interconnected mechanisms of adaptation disturbance to injurious influence.

Key words: hormonal status, xenobiotics, mechanisms of adaptation.

Поступила 27.03.08

СТАН ОКИСЛЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ВЕГЕТОСЕНСОРНУ ПОЛІНЕВРОПАТІЮ ВІБРАЦІЙНОГО ҐЕНЕЗУ

В.А. Капустник, Л.А. Полякова

Харківський національний медичний університет

В організмі хворих з різним ступенем тяжкості вібраційної хвороби і наявністю вегетосенсорної поліневропатії виявлена інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів і білків, що підтверджувалося підвищенням вмісту дієнових кон'югат, малонового діальдегіду, карбонільних груп окисно-модифікованих білків, а також суттєвим підвищенням інтенсивності хемілюмінесценції сироватки крові. При помірно виражених проявах хвороби і наявності синдрому вегетосенсорної поліневропатії з частими ангіоспазмами пальців рук і стійкими вегетативно-трофічними порушеннями на кистях виявлено активацію процесів, пов'язаних з метаболізмом оксиду азоту.

Ключові слова: вібраційна хвороба, перекисне окиснення ліпідів, окислювальна модифікація білків, NO-залежні процеси.

Серед неврологічних проявів соматичних і професійних захворювань синдром вегетосенсорної поліневропатії займає провідне місце [1]. Він обумовлений поразкою периферичних нервів і складається з комплексу сенсомоторних і вегетативних порушень. Даний синдром може розвиватися при цукровому діабеті, глаукомі, імунній дисфункції та аутоімунних процесах, захворюваннях нирок, токсичному впливі деяких лікарських препаратів і хімічних речовин, а також при вібраційній хворобі, яка є однією з найбільш розповсюджених в профпатології [2]. Значна кількість наукових робіт свідчить про складний механізм розвитку вегетосенсорної поліневропатії вібраційного ґенезу. Однак багато аспектів розвитку цієї патології залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що взаємодія окислювальних і відновних процесів лежить в основі забезпечення клітин макроергічними та синтетичними субстратами, яких потребують ушкоджені ділянки нервової, м'язової, кісткової та інших тканин при вібраційній хворобі. Полісистемна та інтегративна оцінки стану окислювального гомеостазу мало вивчені і потребують глибокого наукового обґрунтування. У зв'язку з цим метою дослідження було вивчення у хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного ґенезу стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окислювальної модифікації білків і процесів, пов'язаних з метаболізмом оксиду азоту.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на двох групах хворих з підтвердженим діагнозом вібраційної хвороби за умов впливу локальної вібрації, які проходили обстеження й лікування в клініці НДІ гігієни праці та

профзахворювань ХНМУ. В 1-шу групу увійшло 36 хворих з вібраційною хворобою І ступеня тяжкості (початкові прояви), у 2-гу – 48 хворих з вібраційною хворобою II ступеня тяжкості (помірно виражені прояви). Контрольну групу складала 33 практично здорових особи, які не зазнали локальної вібрації. Всі хворі – робітники підприємств машинобудівних заводів України. Як критерії, що свідчать про зміну активності процесів ПОЛ, використовували рівні спонтанного та індукованого надслабкого світіння – хемілюмінесценцію порівняно із вмістом у біологічних субстратах продуктів ПОЛ – дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА). В основу методу хемілюмінесценції покладено реєстрацію електромагнітних випромінювань оптичного діапазону різних біологічних об'єктів.

Реєстрацію інтенсивності хемілюмінесценції крові проводили на медичному хемілюмінометрі ХЛМЦ1-01 відповідно до загальноприйнятих методик [3, 4]. Визначали спонтанну та індуковану перекисом водню хемілюмінесценцію, за інтенсивністю якої судили про швидкість рекомбінації перекисних радикалів, рівень гідроперекисів ліпідів, антиоксидантну активність. Вміст ДК у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [5], МДА – за методом [6], що базується на реакції між МДА й тіобарбітуровою кислотою, яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Окислювальні модифікації білків сироватки крові оцінювали за вмістом карбонільних груп, що реагують

з 2,4-динітрофенілгідразиним з утворенням похідних 2, 4-динітрофенілгідразону, оптичну щільність яких реєстрували при 370 нм [7]. Стан процесів, пов'язаних з метаболізмом оксиду азоту, оцінювали за допомогою опосередкованих методів: за рівнем вмісту аргініну, цитруліну, метгемоглобіну, нітриту в сироватці крові. Вміст цитруліну і аргініну визначали методом іонообмінної хроматографії. Розділення і реєстрацію амінокислот здійснювали за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот ААА-339 [8]. Вміст метгемоглобіну крові визначали колориметричним ціанідним методом відповідно до методичних рекомендацій [9]. Нестабільна молекула NO легко перетворюється на нітрит, кількість якого пропорційна вмісту NO. Нітриту визначали за допомогою кольорової реакції з реактивом Грисса спектрофотометричним методом при 560 нм [10]. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [11].

Результати та їх обговорення. Встановлено статистично достовірне підвищення вмісту ДК та МДА в сироватці крові хворих двох груп спостереження у порівнянні з контролем (табл. 1). Так, у хворих з початковими проявами хвороби спостерігалось підвищення ДК на 35 %, а з помірно вираженими – на 86 %, і в цій групі даний показник залишався достовірно підвищеним (на 38 %) порівняно з 1-ою групою. Значно високим показником інтенсивності ПОЛ за рівнем розходжень із контролем був вміст МДА. У пацієнтів 1-ї групи рівень МДА був підвищеним на 42 %, а 2-ї – на 89 % порівняно з контролем і на 33 % порівняно з 1-ою групою. Відомо, що активні форми кисню, крім стимуляції ПОЛ, сприяють окислювальній модифікації як розчинних, так і мембранозв'язаних

білків, що призводить до втрати їхньої функціональної активності [12]. Результати досліджень показали наявність у сироватці крові контрольної групи певної кількості карбонільних груп, що свідчить про перебіг процесів окислювальної модифікації білків за фізіологічних умов (табл. 1). У пацієнтів з початковими проявами хвороби спостерігалось незначне, але достовірне підвищення цього показника (на 25 %) порівняно з контролем. Істотне підвищення було характерним для осіб з помірно вираженими формами хвороби і наявністю в клінічній картині синдрому вегетосенсорної поліневропатії з частими ангіоспазмами пальців рук і стійкими вегетативно-трофічними порушеннями на кистях, а саме на 107 % порівняно з контролем і на 65 % – з 1-ою групою.

Стан ПОЛ оцінювали також за рівнем хемілюмінесценції. Результати досліджень показали, що у хворих 1-ї групи інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції сироватки крові практично не відрізнялася від такої в контролі, а інтенсивність індукованої перекисом водню була підвищеною лише на 14 %. У 2-й групі спостерігалось підвищення спонтанної хемілюмінесценції на 38 %, індукованої – на 55 % відносно контролю. Ці показники залишалися підвищеними у порівнянні з 1-ою групою відповідно на 30 і 35 % (табл. 2).

Отже, у хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу спостерігається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення, а саме процесів ПОЛ і окислювальної модифікації білків, що може мати важливе значення в розвитку цієї патології. Відомо, що в патогенезі досліджуваної поліневропатії значне місце відводиться реперфузійній ішемії, що виникає в результаті специфічних змін капілярів (vasa nervorum) периферичних нервів і дисфункції нервових волокон через ушкодження структури й

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ і карбонільних груп окисно-модифікованих білків у сироватці крові хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=33)	Група хворих	
		1-ша (n=36)	2-га (n=48)
ДК, ммоль/л	17,5±1,6	23,7±2,0*	32,6±2,8* [#]
МДА, мкмоль/л	3,8±0,3	5,4±0,4*	7,2±0,5* [#]
Карбонільні групи, мкмоль/мг білка	1,65±0,10	2,07±0,16*	3,42±0,28* [#]

Примітка. p<0,05; * відносно контролю; [#] відносно хворих 1-ї групи. Тут і в табл. 2 і 3.

Таблиця 2. Інтенсивність спонтанної і H₂O₂-індукованої хемілюмінесценції сироватки крові хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу, ($M \pm m$) імн/с

Показник	Контроль (n=33)	Група хворих	
		1-ша (n=36)	2-га (n=48)
Спонтанна хемілюмінесценція	794±27	845±38	1096±53* [#]
Індукована хемілюмінесценція	1164±42	1332±47*	1801±63* [#]

функції аксонів і клітин Шванна [13]. Причиною таких змін може бути підвищена генерація активних форм кисню моноцитами, макрофагами, ендотеліоцитами, фібробластами в судинній стінці, м'язовими клітинами в результаті дії на організм такого ініціюючого фізичного зовнішнього фактора, як вібрація. Наслідком активації процесів вільнорадикального окиснення є розвиток в організмі оксидативного стресу, що може бути одним з провідних патогенетичних факторів формування вегетосенсорної поліневропатії вібраційного генезу.

Таблиця 3. Вміст показників NO-залежної системи в крові хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=33)	Група хворих	
		1-ша (n=36)	2-га (n=48)
Аргінін, мкмоль/л	8,6±0,6	8,8±0,7	5,1±0,3 ^{*#}
Цитрулін, мкмоль/л	5,0±0,3	4,6±0,4	10,7±0,8 ^{*#}
Метгемоглобін, мкмоль/л	10,2±0,9	15,3±1,0 [*]	19,8±1,5 ^{*#}
Нітрити, ммоль/л	9,0±0,5	10,2±0,7	18,1±1,3 ^{*#}

Останнім часом у літературі NO розглядають як універсальний регулятор великої кількості біохімічних і фізіологічних процесів у різних клітинах і тканинах організму людини [14, 15]. Участь NO-залежних процесів показано також у формуванні поліневропатій різного генезу [16]. Утворення ліпофільного радикала NO з L-аргініну за участю кисню з використанням донора електронів НАДФН забезпечує фермент NO-синтаза (NOS). Існує декілька молекулярних форм NOS, локалізованих у різних тканинах: нейрональна (nNOS, NOS I), індукцйбельна або макрофагальна (iNOS, NOS II), ендотеліальна (eNOS, NOS III). Усі ізоферменти NOS каталізують утворення NO, але кожний з них має свої особливості щодо механізмів дії й локалізації. Відзначається, що NO, утворений під дією iNOS, може виступати як джерело вільних радикалів на доповнення до продуктів ПОЛ, а також фактором модифікації білків [17]. Формування поліневропатії вібраційного генезу може бути зумовлено такими різними патологічними процесами, як ішемія з наступною реперфузією, тривала терапія лікарськими препаратами циклічної будови та запальні процеси в ендотелії. В останньому випадку активовані лейкоцити з осередку запалення стають потужними продуцентами активних форм кисню – супероксид-аніону, пероксиду водню й гідроксильних радикалів. Ендотеліальні та гладком'язові клітини за умов пошкодження й розвитку запальної реакції також є джерелами вільних радикалів [18, 19].

Результати досліджень дозволили припустити наявність суттєвих змін у продукції

NO (табл. 3). У хворих з помірно вираженим перебігом хвороби спостерігалось зниження вмісту аргініну (на 41 %) на тлі суттєвого підвищення цитруліну (на 114 %) у плазмі крові порівняно з контролем. Це може свідчити про інтенсифікацію перетворення аргініну в цитрулін, а також і про можливе підвищення активності NOS. Однак у цьому випадку необхідно враховувати також наявність інших шляхів метаболізму амінокислот, не пов'язаних з NOS-активністю. У хворих з початковими проявами не виявлено змін цих показників. Відомо, що надлишкове

утворення NO негативно впливає на газотransпортну функцію крові: нітрозилує гемоглобін по амінокислотних залишках цистеїну й тирозину, що супроводжується значним накопиченням метгемоглобіну та зниженням доставки кисню до тканин [20]. Спостерігалось зниження метгемоглобіну порівняно з контролем: у хворих з початковими проявами хвороби на 50 %, а з тяжким – на 94 % (табл. 3). За фізіологічних умов NO здатний швидко переходити в нітрити. Інтенсивність утворення NO можна простежити за кількістю продуктів окиснення в сироватці крові. Відзначалось суттєве підвищення (на 101 %) вмісту нітритів у хворих 2-ї групи спостереження, що також опосередковано свідчить про підвищення NO-синтазної активності.

Висновки

1. Для організму хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу з різним ступенем тяжкості захворювання характерна суттєва зміна стану окислювального гомеостазу, а саме інтенсифікація процесів ПОЛ, окислювальної модифікації білків на тлі зниження антиоксидантних ресурсів.

2. У патогенезі вегетосенсорної поліневропатії при помірно виражених проявах вібраційній хворобі певну роль відіграє активація процесів, пов'язаних з метаболізмом оксиду азоту.

3. Біохімічний моніторинг продуктів перекисного окиснення ліпідів і білків, метаболітів катаболізму оксиду азоту, показників антиоксидантної системи дозволить простежити за ефективністю проведеного лікування й зробити його корекцію.

Література

1. Артамонова В.Г., Зуев Г.И., Хаймович М.Л. Врачебно-трудовая экспертиза и реабилитация при профессиональных заболеваниях. Л., 1975. 237 с.
2. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль. Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2001; 1: 106–124.
3. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и при патологии. М.: МГУ, 1976: 30–31.
4. Красовский Г.Н., Жуков В.И., Бондаренко Л.А. Применение метода биохемилюминесценции в санитарно-токсикологических исследованиях. Гигиена и санитария 1989; 9: 35–39.
5. Каухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов. Лаб. дело 1987; 6: 335–337.
6. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флуориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.
7. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вopr. мед. химии 1995; 41, 1: 24–26.
8. Moncada S., Higgs E.A. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system. Amsterdam: Elsevier, 1990: 189–223.
9. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л.: Медицина, 1968. 33 с.
10. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. Лаб. діагностика 2001; 3: 43–45.
11. Лакін Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. 154 с.
12. Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Эмирбеков Э.З. Интенсивность окислительной модификации белков плазмы крови при гипотермии и на фоне введения даларгина. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2001; 31, 3: 281–283.
13. Артамонова В.Г., Колесов Е.Б., Кукова Л.В., Швалев О.В. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология 1999; 2: 1–4.
14. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) – a review. Keio J. Med. 1994; 43: 15–26.
15. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers. Ann. Intern. Med. 1994; 120: 227–237.
16. Капустник В.А. Поражение сосудов при вибрационной болезни. Междунар. мед. журн. 1998; 4, 4: 24–26.
17. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991; 43: 109–142.
18. Griending K.K., Alexander R.W. Redox mechanisms in blood vessels. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25: 272–273.
19. Nourooz-Zadeh J., Tajaddini-Sarmadi J., Ling K.L.E. Low density lipoprotein is the major carries of lipid hydroperoxides in plasma. Biochem. J. 1996; 313: 781–786.
20. Коробов В.М. Роль оксиду азоту в регуляції транспорту газів. Укр. біохім. журн. 2001; 73, 4: 13–18.

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВЕГЕТОСЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ ВИБРАЦИОННОГО ГЕНЕЗА

В.А. Капустник, Л.А. Полякова

В организме больных с разной степенью тяжести вибрационной болезни и наличием вегетосенсорной полиневропатии выявлена интенсификация процессов перекисного окисления липидов и белков, что подтверждалось повышением содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, карбонильных групп окислительно-модифицированных белков, а также существенным повышением интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови. При умеренно выраженных проявлениях болезни и наличии синдрома вегетосенсорной полиневропатии с частыми ангиоспазмами пальцев рук и стойкими вегетативно-трофическими нарушениями на кистях выявлена активация процессов, связанных с метаболизмом оксида азота.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, NO-зависимые процессы.

OXIDATIVE HOMEOSTASIS STATE OF PATIENTS WITH VEGETOSENSORY POLYNEUROPATHY OF VIBRATIONAL GENESIS

V.A. Kapustnyk, L.A. Polyakova

The experiments revealed intensification of lipid and protein peroxidation processes in patients organism with light and heavy forms of vegetosensory polyneuropathy connected with vibrational disease. This was proven by increase in dienic conjugates, malonic dialdehyde, oxidative-modificated proteins carbonilic groups, and also significant increase in blood serum biochemiluminiscention intensity. The patients with heavy form of polyneuropathy display activation of processes connected with NO-metabolism.

Key words: vibrational disease, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, NO-dependent processes.

Поступила 16.06.08

ТЕРАПІЯ

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ
НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ
В ДИНАМІЦІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ**В.П. Денисенко***ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Обстежені хворі на метаболічний синдром, цукровий діабет із діабетичною нефропатією та гіпертонічну хворобу. Усім пацієнтам проведено обстеження кардіальної гемодинаміки. У обстежених хворих на цукровий діабет збільшується жорсткість міокарда, яка не змінюється в динаміці комбінованої довгострокової терапії. Вивчені препарати лише в комбінації максимально позитивно діють на структуральні зміни міокарда, захищаючи його від подальшого ремоделювання.

Ключові слова: гемодинаміка, діабетична нефропатія, ремоделювання серця.

Останнім часом зростає кількість людей, хворих на метаболічний синдром (МС), який потім у 68–82 % пацієнтів трансформується в цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [1, 2]. Завдяки досягненням сучасної фармакотерапії, тривалість життя хворих на ЦД зросла у декілька разів. Смертність від гострих ускладнень ЦД, таких як діабетичні коми, не перевищує 1 %. Однак одночасно зі збільшенням тривалості життя хворих на діабет виникла нова проблема – ремоделювання серцево-судинної системи та судинні ускладнення. На тлі порушень ліпідного обміну ініціюються процеси атерогенезу, що ведуть до формування ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності [3, 4]. Формування діабетичної нефропатії (ДН) призводить до ішемії нирок, активації пресорних компонентів ренін-ангіотензинової системи і, як результат, прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) з ремоделюванням усієї судинної системи організму. В літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі ЦД вже одержав назву «діабетичне серце» [5]. У зв'язку з цим запобігання розвитку ремоделювання серця і судин або, принаймні, уповільнення цього патологічного процесу є вкрай актуальним медико-соціальним питанням і одним із ключових напрямів досліджень у клініці внутрішніх хвороб. Задача медикamentозного лікування нефрогенної гіпертонії полягає не лише в зменшенні системного артеріального тиску, а і в забезпеченні адекватного кровотоку в основних органах-мішенях та, як результат, органопroteкції. При аналізі 22 досліджень з участю 143153 па-

цієнтів констатовано, що препаратами вибору першої лінії для лікування АГ у хворих на МС та ЦД є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) та антагоністи кальцію (АК, друга лінія), нефропротекторна дія яких є доведеною [2–4, 6, 7].

Метою дослідження було визначення впливу комбінацій вказаних лікарських засобів на анатомічні і функціональні зміни серця у хворих на МС і прогресуючу ДН протягом 1–5 років спостереження.

Матеріал і методи. Було обстежено 192 хворих, із них з МС – 28, ЦД з ДН I – V стадій за класифікацією Mogensen (1983) – 84, ГХ – 80. Групу контролю склали 20 практично здорових людей.

Серцеву гемодинаміку вивчали методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за L. Teicholz et al. (1972) та синхронним записом ЕКГ. Оцінювали наступні показники: кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), індекс маси міокарда (ІММ), фракцію викиду (ФВ), кінцево-систолічний (КСР) та кінцево-діастолічний (КДР) розміри лівого передсердя (ЛП), індекс жорсткості міокарда (ІЖМ) ЛШ, тиск наповнення ЛШ (ТНЛШ), розмір правого шлуночка (ПШ). Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчали трансмітральний кровотік методом імпульсної доплер-ехокардіографії за стандартною методикою. Визначали наступні показники: відношення V_e/V_a (V_e – максимальна швидкість потоку періоду раннього напов-

нення, V_a – відповідно пізнього наповнення), час уповільнення періоду раннього наповнення (T_{up}), час ізоволемічного розслаблення (IVRT).

Для лікування хворих використовували три групи препаратів: ІАПФ – лізиноприл 10–20 мг чи периндоприл 5–10 мг, АК – амлодипін 5–10 мг та АРА – лозартан 25–100 мг. Лікування проводили як за допомогою монотерапії, так і з використанням двох комбінацій препаратів: ІАПФ і АК, ІАПФ і АРА. Дози препаратів підбирали індивідуально. Контроль лікування проводили щорічно або 2 рази на рік.

Результати та їх обговорення. Аналіз стану кардіальної гемодинаміки до лікування показав, що у хворих на МС і на початкових етапах ДН відзначається підвищення ІЖМ на 5,1 % у порівнянні з групою пацієнтів із ГХ та на 20,6 % у порівнянні з контрольними значеннями. Наступною у часі зміною стану кардіальної гемодинаміки є суттєве порушення діастолічної функції ЛШ саме із-за підвищення ІЖМ (табл. 1). На дану закономірність указує характер змін профілю трансмітрального кровотоку. Так, у хворих на МС і ДН відзначається вірогідно менше значення співвідношення V_e/V_a , значно більша тривалість часу сповільнення ранньодіастолічного потоку та періоду ізоволемічного розслаблення. Дослідження також показало, що у хворих на МС і ДН відзна-

чається значуще підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ (на 10 – 11 % у порівнянні з пацієнтами із ГХ та на 35 – 37 % у порівнянні з контрольними значеннями, $p < 0,001$), а також ТНЛШ (відповідно на 16,1 та 47,7 %).

На цьому тлі вже при наявності МС або на ранніх стадіях ДН (І–ІІ ст.), у тому числі і у пацієнтів без АГ, формується гіпертрофія міокарда ЛШ, яка швидко прогресує при наявності АГ. Враховуючи те, що анатомічні і функціональні характеристики міокарда при МС і ГХ за абсолютними значеннями мало різняться (хоча у обстежених хворих діагностована стабільна ГХ ІІ ст., яка існувала протягом $(7,4 \pm 2,6)$ років при вихідному артеріальному тиску $(176,12 \pm 12,36 / 106,12 \pm 8,25)$ мм рт. ст., можна припустити, що наявність МС є більш значущим фактором ризику серцевих ускладнень, ніж стабільна ГХ.

У хворих на ДН розпочинаючи з ІІІ ст. відзначається прогресуюча дилатація лівих відділів серця. Так, КДО ЛШ у хворих даної групи становить $(143,6 \pm 3,31)$ мл, тоді як в групі контролю – до $(126,865 \pm 3,426)$ мл ($p < 0,05$), а в групі хворих на ГХ – $(137,416 \pm 5,037)$ мл, $p < 0,05$.

Величина КСО ЛШ пацієнтів із ДН є найбільшою серед обстежених хворих. Подібний статистичний розподіл характерний і для КДР ЛП (табл. 1). На цьому тлі у хворих на ДН відзначається порушення систолічної функції ЛШ. Так, в даній групі ФВ ЛШ на

Таблиця 1. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих різних груп ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі		
		ГХ (n=80)	МС (n=28)	ДН (n=84)
КДО, мл	$126,865 \pm 3,426$	$137,416 \pm 5,037^*$	$135,213 \pm 4,011^*$	$143,600 \pm 3,310^{*\wedge}$
КСО, мл	$42,641 \pm 2,655$	$57,471 \pm 5,978^*$	$54,143 \pm 3,176^*$	$73,981 \pm 5,626^{*\wedge}$
МШП, см	$0,87 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01$
ЗСЛШ, см	$0,88 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,01^*$	$1,12 \pm 0,02^*$	$1,13 \pm 0,05^*$
ІММ, ум. од.	$94,4 \pm 11,6$	$176,7 \pm 27,2^*$	$166,2 \pm 28,4^*$	$178,5 \pm 35,5^*$
КДТ, мм рт. ст.	$8,628 \pm 0,257$	$10,659 \pm 0,487^*$	$10,156 \pm 0,564^*$	$11,831 \pm 0,619^{*\wedge}$
ФВ, %	$66,389 \pm 1,736$	$58,137 \pm 2,109^*$	$57,112 \pm 2,098^*$	$48,481 \pm 2,529^{*\#}$
ІЖМ, ум.од.	$6,8 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,1^*$	$8,0 \pm 0,1^*$	$8,2 \pm 0,2^{*\wedge}$
КСР ЛП, см	$3,771 \pm 0,088$	$4,098 \pm 0,068$	$4,088 \pm 0,078$	$4,102 \pm 0,046$
КДР ЛП, см	$2,774 \pm 0,097$	$3,334 \pm 0,085$	$3,383 \pm 0,091$	$3,509 \pm 0,044$
ТНЛШ, мм рт. ст.	$12,154 \pm 0,451$	$15,461 \pm 0,790^*$	$16,261 \pm 0,342^*$	$17,954 \pm 0,348^{*\wedge}$
ПШ, см	$2,103 \pm 0,067$	$2,428 \pm 0,074$	$2,465 \pm 0,087$	$2,656 \pm 0,113$
V_e/V_a , ум. од.	$1,477 \pm 0,058$	$1,193 \pm 0,052^*$	$1,193 \pm 0,052^*$	$0,919 \pm 0,059^{*\wedge}$
T_{up} , мс	$0,139 \pm 0,006$	$0,175 \pm 0,008^*$	$0,185 \pm 0,010^*$	$0,205 \pm 0,007^{*\wedge}$
IVRT, мс	$0,074 \pm 0,002$	$0,093 \pm 0,004^*$	$0,095 \pm 0,005^*$	$0,109 \pm 0,005^{*\wedge}$

Примітка. $p < 0,05$; * порівняно з контрольною групою; \wedge порівняно з групою хворих на ГХ; $\#$ порівняно з групою хворих на МС.

27,0 % нижча, ніж у контрольній групі, та на 16,6 %, ніж у групі хворих на ГХ ($p < 0,001$). При аналізі стану серця пацієнтів із ДН відмічається прогресуюче збільшення КДО і КСО та зменшення ФВ у залежності від стадії нефропатії та терміну захворювання.

Хворі на МС вірогідно не відрізняються від пацієнтів на ГХ за показником ІММ, але мають достовірно нижчу діастолічну товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ.

Призначення ІАПФ, АРА і АК хворим на МС та при початкових стадіях ДН у вигляді монотерапії дає суттєвий гіпотензивний ефект, який при довготривалому лікуванні у 36 % хворих поступово зменшувався, що вимагало або змінити препарати, або призначити комбінації лікарських засобів (12 пацієнтів).

Аналіз структуральних змін міокарда при спостереженні за хворими протягом не менше року (максимальна глибина спостереження 3,5 роки) показав, що оптимальних позитивних зрушень не досягнуто, що виражалось здебільшого у відсутності позитивної динаміки ІММ, а в 18 випадках ІММ продовжував зростати. Крім того, суттєво не змінювалися показники трансмітрального кровотоку (табл. 2).

Використання комбінації препаратів протягом не менше року (максимальна глибина спостереження 5 років) оптимізує ана-

томію міокарда і поліпшує стан кардіальної кінетики. Враховуючи однонаправленість змін кардіальної кінетики як у хворих на МС, так і хворих на ДН, групи спостереження були сформовані за принципом лікування (табл. 3). Із даних табл. 3 видно, що препарати здатні визивати регресію ГЛШ, про що свідчить вірогідне зниження ІММ.

Крім того, у більшості пацієнтів (48 %) відмічається нормалізація діастолічної функції міокарда, на що вказує збільшення співвідношення V_e/V_a . У всіх хворих невірогідно зменшується тривалість часу зменшення ранньодіастолічного потоку та періоду ізоволемічного розслаблення. Дослідження показало також суттєве зниження кінцево-діастолічного тиску ЛШ (на 9–10 %), а також тиску наповнення ЛШ (на 14–15 %), відмінність між групами була несуттєвою.

В цілому рівень гіпотензивної ефективності вивчених комбінацій лікарських засобів і рівень їх дії на серцеву гемодинаміку були приблизно однаковими. Комбінована терапія з ІАПФ і АК за дією на серцеву кінетику, судячи з тенденції, є більш перспективною у разі терапії комбінацією ІАПФ і АРА, але ефективність такого лікування потребує подальшого вивчення. Не піддавався медикаментозній корекції ІЖМ, що вказує на незалежність даного параметру від стану ренін-ангіотензинової системи та, власне, серцевої кінетики, і, найвірогідніше, він обу-

Таблиця 2. Параметри гемодинаміки у хворих на метаболічний синдром і діабетичну нефропатію у динаміці монотерапії протягом не менше одного року ($M \pm t$)

Показник	До лікування (n=54)	У період лікування		
		ІАПФ (n=18)	лозартаном (n=22)	амлодипіном (n=14)
КДО, мл	143,600±3,310	140,342±2,089	141,328±3,335	139,546±2,654
КСО, мл	73,981±5,626	71,236±4,247	70,124±4,154	70,126±3,398
МШП, см	1,14±0,01	1,04±0,02	1,09±0,02	1,11±0,03
ЗСЛШ, см	1,13±0,05	1,10±0,04	1,12±0,03	1,12±0,01
ІММ, ум. од.	157,5±35,5	134,2±32,2*	143,6±28,4	132,6±16,8*
КДТ, мм рт. ст.	11,831±0,619	10,348±0,534	10,734±0,633	10,734±0,633
ФВ, %	48,481±2,529	50,523±3,347	49,142±4,243	49,142±4,243
ІЖМ, ум. од.	8,432±0,200	8,576±0,300	8,498±0,300	8,498±0,300
КСР ЛП, см	4,100±0,024	4,001±0,036	4,003±0,121	4,003±0,121
КДР ЛП, см	3,401±0,036	3,435±0,055	3,434±0,054	3,434±0,054
ТНЛШ, мм рт. ст.	17,954±0,348	15,666±0,534	16,247±0,321*	16,247±0,321*
ПШ, см	2,656±0,113	2,632±0,118	2,556±0,154	2,587±0,112
V_e/V_a , ум. од.	0,919±0,059	1,125±0,036*	1,112±0,092	1,114±0,152
T_{up} , мс	0,205±0,007	0,186±0,018	0,198±0,007	0,175±0,008*
IVRT, мс	0,109±0,005	0,092±0,004	0,103±0,006	0,108±0,005

* $p < 0,05$; порівняно з періодом до лікування.

Таблиця 3. Параметри гемодинаміки у хворих на метаболічний синдром і діабетичну нефропатію у динаміці комбінованого лікування протягом одного року ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n=112)	У період лікування	
		ІАПФ + амлодипін (n=48)	ІАПФ + лозартан (n=44)
КДО, мл	143,600±3,310	134,156±2,017*	137,476±2,087*
КСО, мл	73,981±5,626	57,134±3,265*	62,178±2,145*
МШП, см	1,14±0,01	1,04±0,02	1,09±0,02
ЗСЛШ, см	1,13±0,05	1,08±0,04	1,12±0,03
ІММ, ум. од.	157,5±35,5	124,2±32,2*	128,6±18,8*
КДТ, мм рт. ст.	11,831±0,619	10,348±0,534	10,734±0,633
ФВ, %	48,481±2,529	52,523±3,347	49,142±4,243
ІЖМ, ум. од.	8,432±0,200	8,576±0,300	8,498±0,300
КСР ЛП, см	4,100±0,024	4,001±0,036	4,003±0,121
КДР ЛП, см	3,401±0,036	3,435±0,055	3,434±0,054
ТНЛШ, мм рт. ст.	17,954±0,348	15,666±0,534	16,247±0,321*
ППШ, см	2,656±0,113	2,632±0,118	2,556±0,154
V_e/V_a , ум. од.	0,919±0,059	1,293±0,036*	1,183±0,052*
T_{up} , мс	0,205±0,007	0,171±0,008*	0,175±0,007*
IVRT, мс	0,109±0,005	0,092±0,004	0,093±0,006

* $p < 0,05$, порівняно з періодом до лікування.

мовлений процесом накопичення глікопротеїнових комплексів у позаклітинному матриксі міокарда.

Висновки

1. У хворих на метаболічний синдром та з початковим цукровим діабетом збільшується жорсткість міокарда. індекс жорсткості міокарда не змінюється в динаміці комбінованої довгострокової терапії, що свідчить про формування жорсткості міокардіального каркаса без суттєвої участі ренін-ангіотензинової системи.

2. «Діабетичне серце» характеризується в першу чергу діастолічною дисфункцією міокарда. Розпочинаючи з діабетичної нефро-

патії III стадії спостерігається порушення систолічної функції серця, що в подальшому призводить до формування серцевої недостатності.

3. Інгібітори АПФ, антагоністи ренінових рецепторів і антагоністи кальцію при призначенні у вигляді монотерапії, незважаючи на суттєвий гіпотензивний ефект, не забезпечують повного захисту міокарда від подальшого ремоделювання.

4. Вивчені комбінації лікарських засобів максимально позитивно діють на структуральні зміни міокарда, захищаючи його від подальшого ремоделювання, причому комбінація ІАПФ+АК була дещо більш ефективною, ніж комбінація ІАПФ+АРА.

Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 512 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 2002. 320 с.
4. Иванов Д.Д. Диабетическая болезнь почек. Клин. практика 2008; 3 (24): 86–88.
5. Денисенко В.П. Гемодинаміка у хворих на діабетичну нефропатію. Укр. терап. журн. 2005; 3: 58–61.
6. Иванов Д.Д. Діабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування. Ліки України 2002; 6 (59): 6–8.
7. Медведєв В.В. Артеріальна гіпертензія як одна з ланок метаболічного синдрому. Особливості терапевтичних підходів. Ліки 2004; 5–6: 3–9.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В ДИНАМИКЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**В.П. Денисенко**

Обследовано 262 больных метаболическим синдромом, сахарным диабетом с диабетической нефропатией и гипертонической болезнью. Всем пациентам проведено обследование кардиальной гемодинамики. У обследованных больных сахарным диабетом увеличивается жесткость миокарда, которая не изменяется в динамике комбинированной долгосрочной терапии. Изученные препараты лишь в комбинации максимально положительно действуют на структуральные изменения миокарда, защищая его от дальнейшего ремоделирования.

Ключевые слова: гемодинамика, диабетическая нефропатия, ремоделирование сердца.

FEATURES OF REMODELLING HEART AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND DIABETIC NEPHROPATHY IN DYNAMICS OF THE COMBINED MEDICAL TREATMENT**V.P. Denisenko**

262 patients with a metabolic syndrome, diabetes mellitus are inspected with diabetic nephropathy and hypertension. The inspections of heart hemodynamics are conducted to all patients. At the inspected patients with diabetes mellitus inflexibility of myocardium, which does not change in the dynamics of the combined long-term therapy, is multiplied. The studied preparations only in combination maximally positively operate on the structural changes of myocardium, protecting myocardium from further remodelling.

Key words: hemodynamics, diabetic nephropathy, remodelling heart.

Поступила 08.04.08

ВЛИЯНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ НА РЕГРЕСС ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

В.Н. Погорелов, В.И. Жуков, С.В. Денисова, С.И. Стоянов

Харьковский национальный медицинский университет

У 42 больных хроническим легочным сердцем с нефрогенной гипертензией, получавших антигипертензивные препараты телмисартан (группа сравнения) и телмисартан с эналаприлом, изучали показатели гемодинамики, вентиляционной и геморенальной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелина-1. В группе больных, получавших телмисартан в комбинации с эналаприлом, отмечался более выраженный антигипертензивный и кардионепротекторный эффект, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, нефрогенная гипертензия, антигипертензивные средства.

Легкие и почки двунаправленно регулируют основные физиологически активные процессы, протекающие как в кровеносной системе, так и в тканях указанных органов. Легкие выделяют летучие продукты обмена и, в частности, углекислоту, почки – кислоты и щелочи. Накопление недоокисленных продуктов обмена у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) вызывает изменения функции почек. Кроме того, между почками и органами дыхания в регуляции кислотно-щелочного состояния (КЩС) и водно-электролитного обмена имеется тесная функциональная связь. Примером этого есть почечная недостаточность, когда органы дыхания выводят азотистые шлаки, компенсируют метаболический ацидоз путем изменения характера и объема вентиляции. Прогрессирование почечной недостаточности сопровождается нефрогенной гипертензией и утратой легкими компенсаторной роли в регуляции метаболического ацидоза [1, 2].

Известна ключевая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), которая проявляет эффект через пептидный гормон ангиотензин II (АII). АII вызывает выраженную вазоконстрикцию, стимулирует секрецию альдостерона, антидиуретического гормона, что приводит к гиперволемии. РААС является одним из основных и важнейших кондукторов нейрогуморальных влияний, связанных с механизмами регуляции водно-электролитного гомеостаза и поддержания АГ. АII осуществляет регуляторные влияния посредством взаимодействия с мембран-ассоциированными рецепторами миокарда, легких, почек. Появление

микроальбуминурии – одного из признаков прогрессирования заболевания почек, способствует повышению внутриклубочкового давления, развитию ишемии клубочков и гломерулосклероза [1, 3–8].

При выборе гипотензивных средств необходимо учитывать их влияние на почечный кровоток и возможность изменения фармакокинетики препарата при почечной недостаточности. Так, β -адреноблокаторы уменьшают минутный объем сердца и, соответственно, приток крови к почкам, усиливают бронхообструкцию, что ограничивает возможность их использования у больных ХЛС.

Последние десять лет у больных ХЛС препаратами выбора были антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ разрушают кинины, оказывающие сосудорасширяющее действие. Больным с почечной недостаточностью ИАПФ назначают осторожно из-за риска развития гиперкалиемии. К сожалению, монотерапия ИАПФ при нефрогенной гипертензии у больных ХЛС недостаточно эффективна и вызывает побочные эффекты [1, 9]. Внедрение в клиническую практику блокаторов рецепторов АII расширило возможность терапии нефрогенной АГ. Телмисартан является высокоселективным блокатором AT_1 -рецепторов АII. Однократный прием телмисартана через механизм вазодилатации, обусловленный преимущественно оксидом азота, обеспечивает устойчивый гипотензивный эффект на протяжении суток. Он уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию. Все это выгодно отличает телмисартан от его аналогов в целом по группе блокато-

ров рецепторов ангиотензина АП [7, 8, 10]. Уникальный спектр фармакокинетического и фармакодинамического потенциала делает его перспективным в плане предупреждения и лечения почечной недостаточности у больных с ХЛС [1, 2, 8, 10]. Исследованиями ONTARGET/TRANSCEND установлено, что телмисартан повышает активность оксида азота, улучшает эндотелиальную функцию сердца и почек. Этим объясняется его способность защищать органы-мишени от гиперактивности РААС [1–3, 7–10].

Целью настоящей работы было оценить антигипертензивный, кардио- и нефропротекторный эффект телмисартана и его комбинации с эналаприлом у больных ХЛС.

Материал и методы. Под наблюдением находились 42 больных ХЛС с нефрогенной АГ, средний возраст которых составлял (47 ± 5) лет. Обследование проводилось при госпитализации и выписке из стационара. Все больные кроме общепринятой терапии получали нандропарин по 0,3 мл 2 раза в сутки, п/к, в течение недели, с последующим переходом на прием внутрь 150 мг в сутки курантила. Больным 1-й группы (20 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали телмисартан (микардис) 80 мг в сутки (группа сравнения), 2-й группы (22 чел.) – телмисартан + эналаприл (ренитек) 10 мг в сутки. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по суточному мониторингу АД. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали методом спирографии. Состояние газового состава крови оценивали по показателям pCO_2 и pO_2 в артериальной крови. Электролитный баланс изучали методом плазменной фотометрии, КЩС – методом Аструа. Уровень эндотелина-1 и циклические нуклеотиды определяли радиоиммунологическим методом [1, 4]. Используемые методи-

ки характеризуют состояние гемодинамики, функции органов дыхания и выделительной системы почек, а циклические нуклеотиды и эндотелин – фактор релаксации сосудов.

Результаты и их обсуждение. У больных, получавших на фоне общепринятой терапии телмисартан + эналаприл (2-я группа), отмечалось значительное улучшение общего состояния в сравнении с больными 1-й группы: исчезли головная боль и тяжесть в области сердца, одышка, отеки, слабость, недомогание. Увеличилась переносимость физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС. Особенности показателей гемодинамики у больных ХЛС с нефрогенной гипертензией в зависимости от применяемой терапии представлены в табл. 1.

После лечения нефрогенной АГ телмисартаном и его комбинацией с эналаприлом отмечалось достоверное увеличение фракции изгнания и уменьшение конечно-систолического объема правого желудочка сердца. Приведенные данные позволяют предполагать, что данные препараты не только устраняют пресорный эффект АП, но оказывают опосредованное действие на местные тканевые рецепторы РААС сердца, что подтверждает их кардиопротекторную направленность.

Показатели внутрисердечной гемодинамики сопровождалась улучшением ФВД и газового состава крови под влиянием терапии телмисартаном и его комбинации с эналаприлом (табл. 2).

Изменение геморенальных показателей под влиянием комплексной терапии у больных ХЛС с нефрогенной АГ представлены в табл. 3.

Результаты исследования свидетельствуют о повышении мочевины и креатина крови до лечения и их достоверном снижении в период и после лечения при незначительном снижении канальцевой реабсорбции воды в наблюдаемых группах больных.

Таблица 1. Особенности показателей гемодинамики у больных ХЛС с нефрогенной АГ на фоне приема телмисартана (1-я группа) и его комбинации с эналаприлом (2-я группа) ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДО ПЖ, мл	133,6 \pm 3,36	128,1 \pm 4,44*	132,0 \pm 3,22	120,6 \pm 2,08*
КСО ПЖ, мл	68,1 \pm 2,88	59,4 \pm 3,01	67,7 \pm 2,54	56,2 \pm 2,79*
УИ ПЖ, мл/м ²	37,4 \pm 1,54	39,2 \pm 1,68	35,8 \pm 1,50	39,4 \pm 1,69
СИ ПЖ, л/мин/м ²	3,01 \pm 0,09	3,07 \pm 0,11	3,13 \pm 0,06	3,08 \pm 0,11*
ФИ ПЖ, %	49,0 \pm 2,04	53,6 \pm 2,12	49,0 \pm 2,16	56,3 \pm 2,15*
ЧСС в 1 мин	80,5 \pm 2,14	78,4 \pm 2,31	94,0 \pm 2,15	70,0 \pm 2,09 [#]

Примечание. * $p < 0,05$, [#] $p < 0,01$ – различия достоверны в сравнении с данными до лечения. Здесь и в табл. 2–6.

Таблица 2. Изменение показателей ФВД и газового состава крови у больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, % к должной	68,4±2,72	78,9±3,04*	69,7±3,06	84,5±2,49*
МВЛ, % к должной	51,3±3,88	74,8±3,96 [#]	50,9±3,29	73,8±3,54 [#]
ОФВ ₁ , % к должной	51,8±3,27	70,3±3,84*	51,4±4,63	67,3±3,34*
ИТ, %	49,0±2,84	60,0±2,78*	47,8±3,12	58,9±2,24*
pO ₂ , мм рт. ст.	69,9±3,68	80,5±3,77*	70,8±7,05	79,9±2,52*
pCO ₂ , мм рт. ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	39,9±2,58	36,4±2,53

Таблица 3. Изменение геморенальных показателей у больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мочевина крови, ммоль/л	9,2±1,0	7,9±0,4*	9,3±0,2	5,0±0,04 [#]
Креатин крови, ммоль/л	0,17±0,09	0,11±0,13*	0,18±0,06	0,1±0,02 [#]
Канальцевая реабсорбция воды, %	96,6±0,2	97,1±0,1	95,8±0,2	97,2±0,40

Изменение показателей РААС и содержания ионов натрия и калия в плазме крови на фоне терапии телмисартаном и его комбинации с эналаприлом представлены в табл. 4.

Показатели динамики РААС в сравнении с исходным в 1-й и 2-й группах больных, принимавших телмисартан и телмисартан + эналаприл, свидетельствуют, что основные лечебные эффекты препаратов реализуются в результате влияния на РААС, в которой прессорная роль АП является ведущей, что подтверждается снижением уровня АП в 1-й и 2-й группах исследования. Изменения в динамике показателей РААС дает основание считать, что телмисартан и его комбинация с эналаприлом имеют нефропротекторную направленность и существенно не влияют на уровень ионов натрия и калия.

Улучшение геморенальных показателей и РААС, клинико-функциональных проявлений ХЛС с нефрогенной гипертензией сопро-

вождалось изменением состояния циклических нуклеотидов как показателя активности NO, вызывающего выраженную сосудистую релаксацию. Показатели цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 представлены в табл. 5.

Динамика антигипертензивного эффекта, ЧСС у больных ХЛС с нефрогенной гипертензией под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом представлена в табл. 6.

Динамика АДс и АДд у больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом наглядно показывает достоверность различий в сравнении с исходным уровнем АД. Снижение АДс и АДд сопровождалось улучшением общего состояния больных, уменьшением тяжести и боли в голове, головокружения и шаткости при ходьбе. Повысилась работоспособность, восстановился сон, улучшилось качество жизни наблюдаемых больных.

Таблица 4. Изменение показателей РААС и содержания калия и натрия в плазме крови у больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл·ч ⁻¹	7,39±1,19	4,19±1,05*	9,35±1,29	4,72±1,16 [#]
Ангиотензин II, нг/мл	17,9±2,3	11,03±2,10*	20,3±3,6	12,11±1,90 [#]
Альдостерон, нг/мл	331,4±41,6	202,3±33,8*	308,6±51,7	181,9±25,8 [#]
Натрий, ммоль/л	144,6±4,1	142,9±3,84	133,5±2,6	130,1±2,86
Калий, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,46±0,31	3,64±0,15

Таблиця 5. Изменение состояния цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 в плазме крови больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
цАМФ, нмоль/л	24,8±0,2	28,7±0,1*	25,4±0,2*	31,2±0,2 [#]
цГМФ, нмоль/л	7,23±0,3	8,4±0,4*	7,4±0,1*	6,0±0,6 [#]
Эндотелин-1, пг/мл	7,7±0,6	7,2±0,2*	7,8±0,4*	7,0±0,1 [#]

Таблиця 6. Изменение уровня АД у больных ХЛС с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с эналаприлом ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=22)	
	до лечения	через 8 нед	до лечения	через 8 нед
АДс, мм рт. ст.	196,2±8,2	159,5±7,3*	189,2±4,4	149,4±6,2*
АДд, мм рт. ст.	113,9±2,7	102,4±2,6*	115,4±2,1	92,0±1,6*
ЧСС, уд/мин	101,2±4,5	95,8±3,2*	104,4±5,2	80,6±2,4*

Хорошая переносимость данной комбинации препаратов отмечалась у 19 (86 %) больных.

Таким образом, включение телмисартана и его комбинации с эналаприлом в терапию больных ХЛС с нефрогенной гипертензией сопровождалось снижением активности ренина, АП, альдостерона и уровня АД, что способствовало улучшению основных показателей внутрисердечной гемодинамики, функции дыхания и клинических проявле-

ний заболевания, снижению содержания мочевины и креатина сыворотки крови основных маркеров почечной недостаточности и тем самым ее регрессу и клинически не сопровождалось гиперкалиемией, что расширяет возможности лечения почечной недостаточности больных ХЛС. Данная комбинация препаратов имеет кардио- и нефропротекторную направленность и способствует усилению антигипертензивного эффекта.

Литература

1. Погорелов В.Н., Жуков В.И., Домбровский А.С., Какалец С.М. Субкомпенсированное легочное сердце и его терапия. Эксперим. і кліні. медицина 2007; 3: 92–95.
2. Хмелева А.В. Реверсия антагонистами рецепторов ангиотензина II диастолической функции правого желудочка у больных с хроническим легочным сердцем: Матер. Укр. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів». К., 2001: 237.
3. Пархоменко А.Н. Исследование ONTARGET: концепция, конечные точки, особенности проведения в мире и Украине. Здоров'я України 2008; 1 (182): 10–11.
4. Фуштей І.М., Паламарчук О.І., Донець Л.Я. Деякі патофізіологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії. Запорозж. мед. журн. 2004; 5 (26): 68.
5. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L., Debesanson D., Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2005; 5, 2: 131–140.
6. Lin J.H. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. J. Clin. Invest. 1997; 99, 8: 1926–35.
7. Oparil S., Guthrie R., Lewin A. et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II – receptor blockers, irbesartan and losartan. Cein. Therapeutics. 1998; 20, 3: 398–409.
8. Redon J., Luque-Otero M., Martell N., Chaves F.J. on behalf of the POLP Rlinvestigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patins. Pharmacogenomics J. 2005; 5: 14–20.
9. Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy. Anaesthesist 2004 Aug; 53 (8): 734–740.
10. White W.B., Lacourciere Y., Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Amer. J. Hypertens. 2004; 17: 347–353.

ВПЛИВ ТЕЛМІСАРАНУ І ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ЕНАЛАПРИЛОМ НА РЕГРЕС НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРДЦЕ

В.М. Погорелов, В.І. Жуков, С.В. Денисова, С.І. Стоянов

У 42 хворих з хронічним легеневим серцем з нефрогенною гіпертензією, які приймали гіпотензивні засоби телмісартан (група порівняння) і телмісартан з еналаприлом, вивчалися показники

гемодинаміки, вентиляційної та геморенальної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміка циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В групі хворих, які приймали телмісартан з еналапрілом, антигіпертензивний та кардіонефропротекторні ефекти були більш виражені, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: *хронічне легеневе серце, нефрогенна гіпертензія, антигіпертензивні засоби.*

INFLUENCE OF TELMISARTAN AND ITS COMBINATIONS WITH ENALAPRIL AT REGRESS OF RENAL INSUFFICIENCE AT PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART

V.N. Pogorelov, V.I. Zhukov, S.V. Denisova, S.I. Stoianov

There were investigated 42 patients suffered from chronic pulmonary heart with nephrogenic hypertension drugs. The first group (comparative) was cured by telmisartan and another one received telmisartan with enalapril. Hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosterone rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotids of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more antihypertensive and cardioneuroprotective effect was in the group cured by telmisartan with enalapril.

Key words: *chronic pulmonary heart, nephrogenic hypertension, antihypertensive drugs.*

Поступила 29.02.08

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ГИМНАСТИКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.П. Кириченко

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 135 больных артериальной гипертензией в динамике лечения антигипертензивными препаратами и специальной гимнастикой. Показано, что комплексная терапия оказывает более значительное лечебное и корригирующее влияние на гемодинамику, чем только фармакотерапия. Характер и направленность изменений определяются исходным типом гемодинамики. При гипо- и эукинетических типах наблюдается увеличение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления; при гиперкинетическом типе – снижение ударного и сердечного индексов и компенсаторное повышение сосудистого сопротивления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечебная гимнастика, комплексная терапия.

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) характеризуется изменением центральной и периферической гемодинамики, способствует ее прогрессированию [1–5]. Коррекция гемодинамических нарушений является одной из основных задач при лечении АГ [2]. В современной клинической практике все большая роль отводится применению физических методов при функциональной реабилитации организма [6–10]. Положительный эффект от применения комплексов лечебной гимнастики обусловлен прежде всего активизацией механизмов саногенеза [6]. При этом уменьшается выраженность побочных действий лекарственных средств и повышаются адаптивные реакции организма [4].

Целью данного исследования было изучение влияния комплексной терапии с включением лечебной гимнастики на показатели гемодинамики у больных АГ.

Материал и методы. Обследовано 135 больных АГ, из них 104 женщины и 31 мужчина, в возрасте от 24 лет до 51 года, средний возраст ($41,5 \pm 0,8$) года. Критериями включения в исследование явилась диагностированная АГ (по данным тонометрии, ЭКГ, ЭхоКГ, офтальмоскопии, клинических анализов крови, уровня мочевины, креатинина). Критериями исключения из исследования были симптоматическая АГ, некупированный гипертонический криз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II–III степени. Согласно современной классификации, АГ I стадии диагностирована у 32 % больных, II стадии – у 68 %. Наиболее распространен-

ными факторами риска явились гиподинамия, ожирение, отягощенная наследственность по АГ.

Фармакотерапия проводилась больным дифференцированно с учетом сопутствующих заболеваний, наличия показаний и противопоказаний к применению определенных групп препаратов. Преимущественно назначались ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики, β -адреноблокаторы. В зависимости от применявшихся методов лечения все больные методом случайной выборки были разделены на две группы: основная – 93 пациента, получавших медикаментозную антигипертензивную терапию в комплексе с процедурами лечебной гимнастики; сравнения – 42 пациента, получавших только медикаментозное лечение. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени повышения АД, риску сердечно-сосудистых осложнений и проводимой медикаментозной терапии. Процедуры лечебной гимнастики назначались больным с их информированного согласия на 2-й–3-й день пребывания в стационаре после проведения обследования и проводились в первой половине дня через 3–4 часа после приема больными утренней дозы препаратов. В ходе каждой процедуры лечебной гимнастики контролировали самочувствие больных, измеряли АД (до и после процедуры). В динамике лечения проводили УЗИ по общепринятой методике на аппарате Acuson-128 (США).

Результаты и их обсуждение. За время прохождения курса лечения отмечено достоверное статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического

(ДАД) базального АД у больных обеих групп. В основной группе САД снизилось на 23,1 % ($p<0,001$), ДАД – на 17,4 % ($p<0,001$); в группе сравнения – на 16,4 % ($p<0,001$) и 8,4 % ($p<0,05$) соответственно. Уровень САД и ДАД после лечения в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения.

При проведении УЗИ на основании сопоставления значений минутного объема (МО) и периферического сосудистого сопротивления (ПСС) у обследованных удалось выявить три типа гемодинамики: эукинетический (ЭТГ) – при нормальных значениях МО крови и сердечного индекса (СИ) и повышенном ПСС; гиперкинетический (ГТГ) – при повышенном значении СИ и различном ПСС; гипокинетический (гипоТГ) – при пониженном значении СИ и высоком ПСС. Наиболее часто обнаруживали ЭТГ – у 52,3 %, а ГТГ – у 25,4 %, гипоТГ – у 22,3 % больных.

У пациентов, которым проводили процедуры лечебной гимнастики, после курса лечения снизилось удельное ПСС (УПСС) практически до нормальных значений – на 23,4 % ($p<0,01$). Кроме того, повысилась сократительная способность миокарда, о чем свидетельствовало увеличение ударного индекса (УИ) на 19,3 % ($p<0,01$), снижение индекса конечного систолического объема на 11,3 % ($p<0,05$), увеличение фракции выброса (ФВ) на 15,7 % ($p<0,05$). ФВ после лечения в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения.

Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8,6 % ($p<0,05$) при использовании в комплексном лечении процедур лечебной гимнастики у больных обусловило сохранение нормальных значений СИ, несмотря на увеличение УИ (табл. 1), изменение показателей кардиогемодинамики (по данным ЭхоКГ).

В группе сравнения у больных с ЭТГ также отмечена тенденция к снижению УПСС, что, по-видимому, и обусловило гипотензивный эффект. Однако это изменение не достигло статистической значимости, и уровень УПСС даже после лечения оставался выше нормальных значений. У пациентов группы сравнения после курса лечения отмечено повышение инотропного резерва сердца, о чем свидетельствовало увеличение УИ на 13,1 % ($p<0,05$). Однако УИ после лечения в группе сравнения был достоверно ниже, чем у больных основной группы. Другие показатели в группе сравнения существенно не изменились. В процессе лечения у всех больных с ЭТГ произошла поэтапная гемодинамическая перестройка в пределах данного типа.

У больных с ГТГ после курса лечения с применением лечебной гимнастики произошло снижение СИ на 19,6 % ($p<0,01$) за счет как уменьшения инотропизма сердца (УИ уменьшился на 21,9 % ($p<0,05$), так и урежения сердечного ритма (ЧСС снизилась на 10,4 %, $p<0,01$), табл. 1. Снижение УИ произошло на фоне уменьшения объемов полости левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу, о чем свидетельствует достоверное снижение индекса конечного диастолического размера ЛЖ (ИКДР ЛЖ) и тенденция к повышению ИКСР ЛЖ во время проведения лечения. Это обусловило сохранение ФВ на должном уровне. Кроме того, у пациентов основной группы с ГТГ отмечено повышение УПСС в пределах нормы, что можно расценивать как компенсаторную реакцию в ответ на снижение сердечного выброса.

У больных с ГТГ, которых лечили только медикаментозными средствами, УИ достоверно снизился, но его значение после терапии было достоверно выше аналогичного параметра у больных основной группы. Наряду с

Таблица 1. Изменение параметров ЭхоКГ у больных АГ с гиперкинетическим типом кровообращения при различных методах лечения ($X \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИКДР ЛЖ, см/м ²	2,99±0,11	2,64±0,10	2,86±0,14	2,68±0,13
ИКСР ЛЖ, см/м ²	1,72±0,08	1,76±0,06	1,73±0,11	1,76±0,12
УИ, мл/м ²	52,9±2,3	41,3±1,8	53,4±2,2	47,20±1,86*
ФВ, %	58,40±2,54	60,54±2,46	58,20±2,54	57,60±2,42
ЧСС, мин ⁻¹	80,6±1,8	72,2±1,6	77,4±1,8	73,2±1,6
СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	4,85±0,25	3,90±0,21	4,82±0,26	4,45±0,25
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	10,2±1,1	9,82±0,90	10,4±1,1	9,8±0,9
УПСС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	2060,6±102,0	2482,5±112,4	2112,2±105,4	2528,6±116,8

* $p<0,05$.

этим, у больных группы сравнения с ГТГ достоверно повысилось УПСС, остальные показатели значительно не изменились (табл. 2).

сочетания основных характеристик физической нагрузки формируется тренировочный эффект, который определяется величиной и

Таблица 2. Изменение параметров ЭхоКГ у больных с гипокинетическим типом кровообращения в динамике проводимого лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИКДР ЛЖ, см/м ²	2,94±0,12	2,62±0,10	2,90±0,21	2,7±0,2
ИКСР ЛЖ, см/м ²	2,26±0,10	1,90±0,08	2,3±0,2	2,10±0,18
УИ, мл/м ²	32,25±1,80	40,16±2,10	32±2	34,1±2,0*
ФВ, %	45,10±2,12	54,60±2,25	44,5±2,1	47,9±2,2*
ЧСС, мин ⁻¹	65,8±1,2	64,60±1,24	64,2±1,4	62,6±1,1
СИ, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²	2,11±0,08	2,59±0,12	2,17±0,16	2,32±0,14
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	15,25±1,10	12,32±0,82	14,90±1,21	13,25±1,18
УПСС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	4185,5±252,0	3176±224	4170,6±261,0	3580±256

У больных с гипотТГ УИ, ФВ были ниже, чем у пациентов с другими типами гемодинамики, более высокими были ИКСР ЛЖ, УПСС. У пациентов с гипотТГ, которым проводилась лечебная гимнастика, после курса лечения УПСС снизилось на 34,1 % ($p<0,05$), однако, по-прежнему превышало норму; УИ увеличился на 19,7 % ($p<0,05$), СИ – на 18,5 % ($p<0,05$), ФВ – на 17,4 % ($p<0,05$), наблюдалось также снижение ИКСР ЛЖ на 15,9 % ($p<0,05$) и ИКДР ЛЖ – на 19,8 % ($p<0,05$).

В группе сравнения у пациентов с гипотТГ при сходных с основной группой тенденциях достоверных изменений не произошло. После лечения УИ и ФВ были достоверно ниже, чем у больных основной группы. Благоприятные гемодинамические сдвиги к концу лечения привели к тому, что в основной группе доля больных с ЭТГ повысилась с 52,15 до 63,0 %. В группе сравнения существенного изменения соотношения типов гемодинамики после курса лечения не произошло.

Особенности специфической адаптации, развивающейся под влиянием тренировки, обусловлены выбором определенного типа упражнений и характеристиками физической нагрузки. В зависимости от избранного

направленностью происходящих в организме физиологических изменений. При достаточном числе повторений нагрузки с определенным тренировочным эффектом в организме возникают специфические адаптационные изменения, которые и проявляются в кумулятивном эффекте определенного вида.

Выводы

1. Комплексная терапия с применением лечебной гимнастики оказывает более значительное корригирующее влияние на гемодинамику больных АГ, чем использование только фармакотерапии.

2. Направленность изменений определяется исходным состоянием кровообращения: при гипокинетическом и эукинетическом типах гемодинамики происходит увеличение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления; при гиперкинетическом – снижение ударного и сердечного индексов, компенсаторное повышение сосудистого сопротивления.

3. Изменение кардиогемодинамики во время курса комплексной терапии приводит к снижению как САД, так и ДАД и переходу у отдельных больных «крайних» типов гемодинамики в эукинетический тип.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия: справочное руководство по диагностике и лечению. М.: Ремедиум, 1999. 139 с.
2. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата. Рус. мед. журн. 2001; 9,10: 396–400.
3. Laragh J., Brenner B. Hypertension. Diagnosis and Management. P. 1. N.Y., 1995. 3150 p.
4. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні. 3-тє вид. випр. і доп. К., 2004. 83 с.
5. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М. Медико-соціальні аспекти боротьби з артеріальною гіпертензією в Україні. Матер. Міжнар. мед.-фарм. конгресу «Ліки та життя». 2004: 27.

6. Козуница Г.С., Кабуев В.А. Механизмы регуляции сердечной деятельности на разных этапах долговременной адаптации к физическим нагрузкам. Кардиология 1991; 31, 8: 53–54.
7. Козаров А.М., Бритов А.Н. Влияние различных режимов физической тренировки на динамику артериального давления и физической работоспособности лиц с «мягкой» артериальной гипертензией. Терап. архив 1991; 63, 12: 57–60.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management arterial hypertension. G. Hypertension, 2003; 21: 1011–53.
9. Franko O., De Laet C., Peeters S.E. et al. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 2355–60.
10. Седьмой доклад Объединенного Национального Комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению высокого артериального давления (США). GNC (ОНК) – 7. Основные положения. Кардиология 2003; 8.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІМНАСТИКИ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

М.П. Кириченко

Обстежено 135 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в динаміці комплексного лікування антигіпертензивними препаратами і спеціальною гімнастикою. Показано, що комплексна терапія забезпечує більш значний лікувальний і коригуючий вплив на гемодинаміку, ніж тільки фармакотерапія. Характер і направленість змін визначається початковим типом гемодинаміки. При гіпо- та еукінетичних типах спостерігається збільшення серцевого викиду і зниження периферичного судинного опору; при гіперкінетичному типі – зниження ударного і серцевого індексів і компенсаторне підвищення судинного опору.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лікувальна гімнастика, комплексна терапія.

PARTICULARITIES OF INFLUENCE OF THERAPEUTIC GYMNASTICS ON THE DATA OF HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

M.P. Kirichenko

135 patients with arterial hypertension treated with antihypertensive drugs and use of therapeutic physical training have been examined. It was shown that the integrated therapy gives more expressive therapeutic and corrective influence on hemodynamics than the use of only pharmacotherapy. The nature and direction of these changes are determined by the initial type of hemodynamics. In cases of hypo- and eukinetics types it was observed increase of cardiac discharge and decrease of peripheral blood vessels resistance. In case of hyperkinetics type it was observed decrease of stroke and cardiac indexes and compensation increase of blood vessels resistance.

Key words: arterial hypertension, therapeutic gymnastics, integrated therapy.

Поступила 11.06.08

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИПОФЛАВОНА У БОЛЬНЫХ ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРИТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

А.Н. Нилова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

У больных с *Helicobacter pylori*-негативным хроническим эрозивным гастритом изучен цитокиновый потенциал и установлено, что особенностью патогенеза эрозивных повреждений желудка у лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких и стажем табакокурения является повышенный уровень IL-1 β , IL-4 и TNF- α в системном кровотоке. Доказана клиническая эффективность использования липофлавона для снижения уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-4 у таких больных.

Ключевые слова: хронический эрозивный гастрит, цитокины, хроническое обструктивное заболевание легких, табакокурение.

Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны являются патологией, характеризующейся полиморфностью проявлений, комплексом морфологических и функциональных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые зависят от локализации и формы эрозивных дефектов, а также персистенции *H. pylori* и требуют назначения дифференцированного лечения в зависимости от наличия *H. pylori*. При этом наличие *H. pylori* выявлено только у 70,7 % больных с эрозивным гастродуоденитом [1–3]. Важным патогенетическим механизмом ulcerогенного влияния инфекции является *H. pylori*-индуцированный синтез различных провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-8 и TNF- α [4, 5]. После эрадикации *H. pylori* уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови снижается до физиологического уровня [6]. Авторы [4] предлагают использовать оценку динамики уровня цитокинов сыворотки крови для подтверждения успешности эрадикации *H. pylori* у больных с пептической язвой. По данным [6], после доказанной успешной эрадикации *H. pylori* статистически значимо снижаются уровни GM-CSF, IL-6 и IL-2 в культуральной среде культуры лимфоцитов периферической крови больных с дуоденальной язвой. В этой связи особый научный интерес, по нашему мнению, представляют случаи эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у *H. pylori*-негативных больных с фоновой соматической патологией, течение которой характеризуется системным цитокиновым дисбалансом. К заболеваниям, характеризующимся возрастанием системного цитокино-

вого потенциала, относятся тяжелые клинические формы хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), а также главный этиологический фактор развития ХОЗЛ – длительный стаж табакокурения [7–9]. Можно предположить, что коррекция системного цитокинового потенциала у таких больных позволит повысить эффективность лечения хронических эрозий гастродуоденальной зоны – главных «конкурентов» дуоденальной язвы как основной причины кровотечений из верхнего отдела пищеварительного тракта [10].

Целью исследования явилась оценка клинической и иммунологической эффективности применения липосомальной формы флавоноида кверцетина – липофлавона в комплексном лечении хронических эрозивных поражений желудка (на этапе после эрадикации *H. pylori*) у больных ХОЗЛ с длительным стажем табакокурения.

Материал и методы. Обследовано 93 больных хроническим эрозивным гастритом (*H. pylori*-негативные либо после подтвержденной эрадикации *H. pylori*), находившихся на лечении и разделенных на следующие группы: 1-я – 32 больных эрозивным гастритом, никогда не куривших; 2-я – 19 больных эрозивным гастритом, протекавшим в сочетании с ХОЗЛ II – III стадий, отрицающих факт курения в анамнезе; 3-я – 21 больной эрозивным гастритом, протекающим в сочетании с ХОЗЛ II – III стадий, со стажем курения более 10 лет; 4-я – 21 больной эрозивным гастритом и ХОЗЛ, со стажем курения более 10 лет, в программу стандартной терапии эрозивного гастрита которых включался курс инъекций липофлавона. Контро-

лем служили 18 здоровых доноров, никогда не куривших. Концентрацию цитокинов IL-1 β и IL-4 в сыворотке крови и культуральной среде клеток эпителия желудка определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (ООО «Цитокины» IL-1 β , IL-4, протеиновый контур – TNF- α). Результаты оценивали фотометрически.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования уровня IL-1 β , IL-4 и TNF- α в сыворотке крови у больных 1, 2 и 3-й групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень IL-1 β , IL-4 и TNF- α в сыворотке крови у больных 1, 2 и 3-й групп при поступлении в стационар, пг/мл

Группа	Стат. показатель	IL-1 β	IL-4	TNF- α
1-я	M \pm m	38,50 \pm 1,35	6,94 \pm 0,25	17,13 \pm 0,62
	p	<0,01	<0,1	<0,02
2-я	M \pm m	52,55 \pm 2,10	7,42 \pm 0,22	22,50 \pm 0,96
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	<0,001	<0,2	<0,02
3-я	M \pm m	62,89 \pm 1,55	7,60 \pm 0,24	26,01 \pm 1,11
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	<0,001	<0,1	<0,001
	p ₂	<0,001	>0,5	<0,02
Здоровые лица	M \pm m	34,40 \pm 0,21	6,39 \pm 0,22	15,08 \pm 0,57

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с группой здоровых лиц; p₁ – по сравнению с 1-й группой больных, p₂ – по сравнению со 2-й группой больных.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о повышении уровней IL-1 β в системном кровотоке у больных всех исследованных групп. При этом если у больных 1-й группы исследованный показатель повышен на 11,9 %, то у больных 2-й и 3-й групп – соответственно на 52,8 и 82,8 %. Уровень IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й группы не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний, а у больных 2-й и 3-й групп повышен на 16,1 и 18,9 % соответственно. У больных 1-й группы повышен уровень провоспалительного цитокина TNF- α на 13,6 %, у больных 2-й и 3-й групп – на 49,2 и 72,5 % соответственно.

Таким образом, нами установлено, что течение эрозивного процесса в гастродуоденальной зоне характеризуется повышением системного цитокинового потенциала, а ХОЗЛ и длительный стаж курения являются самостоятельными факторами риска возрастания уровней IL-1 β , IL-4 и TNF- α в системном кровотоке, что, по нашему мнению, можно рассматривать как важный патогенетический механизм хронизации и прогрессирования эрозий желудка.

Указанные факты послужили основанием для включения в лечебный комплекс препарата, обладающего (помимо антиоксидантной, противовоспалительной, эндотелийпротекторной и антигипоксической активности [11–14]) антицитокиновой активностью (вследствие модулирования результирующего эффекта провоспалительных генов) – флавоноида кверцетина (липосомальная форма кверцетина – липофлавонон) [15]. Для оценки клинической «антицитокиновой» активности липофлавонона всем пациентам 4-й группы в программу терапии вклю-

чали курс инъекций липофлавонона по 2 флакона производства ЗАО «БИОЛЕК» в 20 мл изотонического раствора NaCl (предварительно нагретого до 37–39 °C) 1 раз в сутки внутривенно, в течение 3 дней. Контролем для 4-й группы больных являлись больные 3-й группы, не получавшие инъекции липофлавонона.

Данные, характеризующие динамику уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4, TNF- α , а также показателей антиэндотоксического иммунитета и эндотелиальной функции под влиянием курса инъекций липофлавонона у больных 4-й группы по сравнению с 3-й группой больных, не получавших инъекций липофлавонона, представлены в табл. 2.

Нами установлено, что у больных 3-й группы под влиянием лечения в стационаре уровень IL-1 β и IL-4 существенно не меняется, а у больных 4-й группы – статистически достоверно снижается соответственно на 14,4 и 12,5 %. Достоверной динамики уровня TNF- α под влиянием проводимой терапии у больных как 3-й, так и 4-й группы не выявлено.

Таблица 2. Влияние проводимого лечения на уровень IL-1 β , IL-4 и TNF- α в сыворотке крови у больных 3-й и 4-й групп, пг/мл

Группа	Этап исследования	Стат. показатель	IL-1 β	IL-4	TNF- α
3-я	При поступлении	M \pm m	62,89 \pm 1,55	7,60 \pm 0,24	26,01 \pm 1,11
		p	<0,001	<0,001	<0,001
	При выписке	M \pm m	59,86 \pm 1,93	7,43 \pm 0,18	24,41 \pm 0,92
		p	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁		<0,5	>0,5	<0,5	
4-я (получали липофлавон)	При поступлении	M \pm m	61,60 \pm 1,61	7,87 \pm 0,17	25,63 \pm 0,84
		p	<0,001	<0,001	<0,001
		p ₂	>0,5	<0,5	>0,5
	При выписке	M \pm m	52,72 \pm 1,66	6,89 \pm 0,19	23,80 \pm 0,82
		p	<0,001	<0,1	<0,001
		p ₁	<0,001	<0,001	<0,2
p ₂	<0,01	<0,05	>0,5		
Здоровые лица		M \pm m	34,40 \pm 0,21	6,39 \pm 0,22	15,08 \pm 0,57

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с группой здоровых лиц; p₁ – по сравнению с соответствующим показателем до лечения у больных той же группы, p₂ – по сравнению с соответствующим показателем у больных 3-й группы на соответствующем этапе исследования.

Снижение уровня цитокинов в системном кровотоке у больных 4-й группы сопровождалось позитивной клинической и эндоскопической динамикой. Так, полное исчезновение эндоскопических признаков эрозивного и воспалительного процесса слизистой оболочки желудка к моменту выписки из стационара составило у больных 3-й группы 9 (42,8 %) случаев, у больных 4-й группы – 16 (76,2 %).

Роль хронических неспецифических заболеваний легких (прежде всего гнойно-некротических), а также табакокурения как существенного этиологического фактора болезней гастродуоденальной зоны доказана многочисленными исследованиями [16–18]. Вместе с тем в современных протоколах лечения больных хроническим гастритом и пептической язвой, например, курение рассматривается как самостоятельный модифицируемый фактор прогрессирования заболевания, который необходимо исключить. Особенности же терапии эрозивного гастрита у больных ХОЗЛ с длительным стажем табакокурения в протоколах лечения не отражены. Отвечая на во-

прос, каким образом ХОЗЛ и табакокурение могут способствовать развитию и прогрессированию эрозивных поражений желудка, с учетом полученных нами научных фактов можно утверждать, что важным патогенетическим механизмом у больных ХОЗЛ и курильщиков является более высокий системный цитокиновый потенциал [5, 19, 20]. Указанные факты, по нашему мнению, позволяют утверждать, что поиск новых путей антицитокиновой терапии (включая применение лекарственных форм кверцетина) *H. pylori*-негативного хронического эрозивного гастрита при ХОЗЛ у больных с длительным стажем табакокурения представляется перспективным направлением дифференцированной терапии заболевания.

Таким образом, доказана клинико-иммунологическая эффективность использования липофлавона для ингибиции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-4 у больных *H. pylori*-негативным хроническим эрозивным гастритом с фоновым ХОЗЛ и длительным стажем табакокурения.

Литература

1. Будзак И.Я. Обоснование выделения форм клинической симптоматики у больных с эрозиями гастродуоденальной зоны. Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии: Сб. науч. тр., посвященных 100-летию городской клинической больницы № 2 и 75-летию кафедры хирургии и проктологии ХМАПО. Харьков, 2000: 144–155.
2. Будзак И.Я. Функціонально-морфологічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при ерозіях гастродуоденальної зони, асоційованих з пілоричним хелікобактеріозом, та їх лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Сімферополь, 2002. 19 с.

3. Гриценко І.І., Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Клініко-ендоскопічна і морфологічна характеристика ерозивних уражень слизової оболонки гастроудоденальної зони. Журн. АМН України 2000; 1: 163–172.
4. Cheng K.S., Tang H.L., Chou F.T. Serum IL-8 as a possible marker for determining the status of *Helicobacter pylori* infection in patients with untreated and treated peptic ulcer. Adv. Ther. 2004; 21: 39–46.
5. Mehmet N., Refik M., Harputluoglu M. et al. Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with *Helicobacter pylori*. New Microbiol. 2004; 27: 139–148.
6. Kountouras J., Boura P., Lygidakis N.J. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer disease. Hepatogastroenterol. 2000; 47: 1301–04.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ» – СПб.: Невский Диалект, 1998. 512 с.
8. Laan M., Bozinovski S., Anderson G.P. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells. J. Immunol. 2004; 15, 173(6): 4164–70.
9. Rodgman A., Smith C.J., Perfetti T.A. The composition of cigarette smoke: A retrospective, with emphasis on polycyclic components. Hum. Exp. Toxicol. 2000; 19: 573–595.
10. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Гастроудоденальные эрозии: этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение. Клин. медицина 1999; 3: 9–15.
11. Максютин Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод, рекомендації. К., 2000. 13 с.
12. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study. Br. J. Surg. 1998; 85, 8: 1080–85.
13. Buchner N., Krumbein A., Rohn S., Kroh L.W. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin. Rapid. Commun. Mass. Spectrom. 2006; 20, 21: 3229–35.
14. Kim Y.J., Bae Y.C., Suh K.T. et al. Quercetin, a flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells. biochem. Pharmacol. 2006; 15, 72(10): 1268–78.
15. Garcia-Medavilla V., Crespo I., Collado P.S. et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. Eur. J. Pharmacol. 2006; 15: 23–29.
16. Calam J., Baron J.H. ABC of the upper gastrointestinal tract: pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. B.M.J. 2001; 323: 980–982.
17. Mallampalli A., Guntupalli K.K. Smoking and systemic disease. Med. Clin. North. Amer. 2004; 88, 6: 1431–51.
18. Okayama N. Nicotine stimulates pepsinogen secretion from gastric chief cells in monolayer culture. Life Sci. 1995; 56: 169–177.
19. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2001; 34: 50–59.
20. Yang S.R., Chida A.S., Bouter M.R. et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2006; 291, 1: 46–57.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЛІПОФЛАВОНУ У ХВОРИХ З ЕРОЗИВНИМ ГАСТРИТОМ, ЩО РОЗВИНУВСЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

А.М. Нілова

У хворих з *Helicobacter pylori*-негативним хронічним ерозивним гастритом вивчено цитокіновий потенціал і встановлено, що особливістю патогенезу ерозивних уражень шлунка у осіб з хронічним обструктивним захворюванням легень і тривалим стажом тютюнопаління є підвищений рівень IL-1 β , IL-4 і TNF- α у системному кровотоку. Доведена клінічна ефективність використання ліпофлавонолу для зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-4 у таких хворих.

Ключові слова: хронічний ерозивний гастрит, цитокіни, хронічне обструктивне захворювання легень, тютюнопаління.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF LYPOFLAVON IN PATIENTS WITH EROSIIVE GASTRITIS, ACCOMPANIED BY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.N. Nilova

In patients with *Helicobacter pylori*-negative chronic erosive gastritis the cytokine activity was studied. It is established, that pathological peculiarities of gastric erosions in patients with chronic obstructive pulmonary disease and long term tobacco smoking is increasing of IL-1 β , IL-4, and TNF- α serum levels. Clinical efficacy of lipo flavon in such patients for decreasing of pro-inflammatory cytokine (IL-1 β and IL-4) levels was proved.

Key words: chronic erosive gastritis, cytokines, chronic obstructive pulmonary disease, tobacco smoking.

Поступила 10.04.08

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

В.М. Козько, А.В. Бондаренко, К.В. Юрко

Харківський національний медичний університет

Розглянуто сучасні підходи в діагностиці та лікуванні гострих кишкових інфекцій. Доведено, що успіх лікування хворих на гострі кишкові інфекції залежить не стільки від дії етіотропних препаратів, скільки від своєчасного застосування засобів, спрямованих на зниження інтенсивності системних реакцій організму хазяїна та корекцію його мікробіоценозу.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз, лікування.

В Україні захворюваність гострими кишковими інфекціями (ГКІ) залишається на стабільно високому рівні, поступаючись лише захворюваності респіраторними вірусними інфекціями [1, 2]. Вирішальним чинником розвитку ефективних підходів до ведення хворих з ГКІ є цілеспрямоване вибіркове застосування методів діагностики і лікування. Велике значення має рання діагностика, основою якої є виділення ведучого синдрому, що дозволяє диференціювати кишкові інфекції з багатьма гострими хірургічними, терапевтичними, гінекологічними та іншими неінфекційними захворюваннями та визначає об'єм невідкладної допомоги і подальшу тактику лікування.

Діагностика ГКІ базується перш за все на анамнестичних і клінічних даних. Потрібно з'ясувати характер початку захворювання; дані щодо випорожнень (частоту, кількість, запах, колір фекалій, наявність домішок); ознаки дегідратації та інтоксикації; відомості про подорожі; вживання сирого або підданого недостатній термічній обробці м'яса, сирих морепродуктів або непастеризованого молока; контакти пацієнта з хворими людьми або тваринами; статеві контакти; які прийнято ліки і які проведено медичні втручання.

Клінічне обстеження пацієнта дозволяє визначити ступінь виразності обезводнення, інтоксикації і ведучий синдром ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Уточнити наявність і локалізацію патологічних змін в кишечнику дозволяє огляд випорожнень хворого. Мають значення також результати мікроскопії випорожнень, загального

аналізу крові і ректороманоскопії, тобто тих додаткових досліджень, які є загальнодоступними і можуть бути виконані в терміновому порядку.

Спираючись на дані епідеміологічного анамнезу і динаміку основних симптомів хвороби, потрібно визначити приналежність ГКІ до однієї з патогенетичних груп. За місцем переважного виділення токсинів, властивістю заселяти кишечник і проникати в слизову оболонку кишки ГКІ підрозділяються на харчові токсикоінфекції (ХТІ), ГКІ з водявою діареєю та інвазійні (кров'янисті) ГКІ.

Під ХТІ розуміють групу гострих захворювань, які виникають при вживанні в їжу інфікованого умовно-патогенними мікроорганізмами продукту, в якому відбулося накопичення їх екзотоксинів. Етіологічними агентами можуть бути різні мікроорганізми: ентеробактерії (ешерихії, протеї), коки (стафілокок, стрептокок), анаероби (кlostридії та ін.), вібріони. Незважаючи на поліетіологічність, ХТІ мають ряд загальних ознак, що дозволяє об'єднати їх в окрему патогенетичну групу: нерідко груповий характер захворювання, чинником передачі служить тільки харчовий продукт, симптоми захворювання обумовлені дією токсинів, інкубаційний період короткий, початок гострий і перебіг короткочасний. Діагноз ХТІ часто асоціюють з діагнозами харчова інтоксикація, харчове отруєння, гострий гастроентерит або гострий гастроентероколіт, що є грубою помилкою. Під харчовим отруєнням розуміють захворювання, що виникли через вживання в їжу отруйних продуктів (неїстівні гриби і ягоди, проросле зерно тощо), під харчовою інтокси-

кацією – отруєння харчовими продуктами, що містять токсичні речовини, які в них потрапили (миш'як, пестициди тощо). Діагнози гострий гастроентерит і гострий гастроентероколіт – синдромальні і характеризують патологічний процес, що виникає при інфекційних, деяких гострих хірургічних захворюваннях (холецистит, панкреатит, кишкова непрохідність і ін.), автоінтоксикаціях (кетозидоз, уремія, токсикоз вагітних) та ін. [3, 4].

При ГКІ з водявою діареєю провідну роль в патогенезі відіграє стимуляція ентеротоксинами бактерій секреції води і солей в просвіт кишечника і порушення їх зворотного всмоктування (секреторні діареї) або порушення засвоєння вуглеводів і/або пептидів внаслідок лізису епітеліоцитів вірусами, що призводить до підвищення осмотичного тиску і затримки води в просвіті кишечника (осмотичні діареї). Часто під діареєю розуміють збільшення частоти випорожнень або епізоди нетримання калу, проте діареєю є тільки зміна нормальної характеристики фекалій із-за збільшення в калових масах води (до 85–95 %), при цьому маса випорожнень за добу перевищує 200 г (або 200 мл), що зумовлює збільшення частоти дефекацій. Збільшення частоти випорожнень без збільшення об'єму води або епізоди нетримання калу не є діареєю. Збудниками водявих діарей перш за все є ротавіруси, ентеровіруси, аденовіруси, астровіруси, вірус Норфолк, коронавіруси, реовіруси, каліцивіруси, вірус Бреда, а також бактерії, які виділяють ентеротоксин: холерний вібріон, ентеропатогенні та ентеротоксигенні (O_6 , O_8 , O_{15} , O_{20} , O_{25} , O_{115} , O_{148} , O_{159} та ін.) ешерихії. Окрім цього, водяві діареї можуть викликати деякі інші збудники: криптоспоридії, мікроспоридії, балантидії, ізоспори. До цієї групи входять і ГКІ невідомої етіології, що протікають з ураженням верхніх відділів ШКТ і без запальних змін у гемограмі [2].

До інвазійних ГКІ, ведучу роль у патогенезі яких відіграє інвазія збудника в кишкову стінку та його розмноження усередині клітин (епітелій, макрофаги, підслизова оболонка) з розвитком запального процесу, відносяться захворювання, що викликаються бактеріями: шигелами, сальмонелами, ентероінвазивними (O_{124} і O_{151}) і ентерогеморагічними (O_{157} :H₇ та інші Shiga-like-токсин-продукуючі штами) ешерихіями, кишковими ієрсиніями, кампілобактером і деякими іншими ентеробактеріями (протей, ацинетобактер, цитробактер, псевдомонади, ервінії), клостридіями (*C. difficile*, *C. perfringens*). Окрім бактерій, інвазивні ГКІ можуть викликатися лямбліями і амебами. До цієї гру-

пи входять також ГКІ невідомої етіології, які протікають з ураженням товстої кишки та ексудативною діареєю.

На подальшому етапі слід встановити тяжкість хвороби, яка оцінюється за двома основними параметрами – виразністю інтоксикації і ступенем ураження ШКТ [1]. Стерті форми ГКІ мають мінімальні клінічні прояви з боку ШКТ за відсутності явищ інтоксикації і порушення самопочуття. Легка тяжкість характеризується помірною інтоксикацією та помірним діарейним синдромом і часто зустрічається при малій вірулентності збудника у пацієнтів з добрим імунним захистом. Середня тяжкість зустрічається найбільш часто і є найсприятливішою для розвитку постінфекційного імунітету, характеризується вираженою інтоксикацією і вираженим місцевим синдромом. Тяжкі ГКІ розвиваються при великій вірулентності збудника, у пацієнтів групи ризику зі зниженим імунітетом, при масивній дозі збудника, яка реалізується при харчовому шляху інфікування, та характеризуються вираженим місцевим синдромом і розвитком ряду тяжких синдромів, що вимагають невідкладної терапії (ендотоксичний шок, нейротоксикоз, екзикоз, гостра ниркова недостатність, гемолітико-уремічний синдром). Надалі встановлюється, чи є інфекція локалізованою (з локалізацією тільки на рівні вхідних воріт) або генералізованою (з септицемією або з позакішковими вогнищами), встановлюється стадія і характер перебігу хвороби, оцінюється вік і преморбідний фон хворого, а також вирішується питання про необхідність госпіталізації. Госпіталізації підлягають хворі з тяжким і середньотяжким ступенем хвороби, наявністю супутньої хронічної патології, ознак генералізації інфекції, а також представники декретованих контингентів і якщо ізоляція хворого на дому є неможливою.

Не дивлячись на те, що анамнестичні і клінічні дані містять важливу інформацію, яка дозволяє судити про можливу етіологію захворювання, для діагностики ряду інфекцій необхідними є лабораторне виділення і ідентифікація збудника [2]. Етіологічне розшифрування ГКІ є вкрай необхідним, якщо є підозра на холеру, у разі групових спалахів, внутрішньолікарняних інфекцій, персистуючих хронічних діарей. Вживання в їжу моллюсків або інших морепродуктів повинно бути приводом для проведення культурального дослідження на *Vibrio* spp., а стійкі тривалі болі в животі і лихоманка – приводом для дослідження на *Y. enterocolitica*. Болі в правій половині живота на фоні невисокої лихоманки, але з кров'янистою діареєю або гемолітико-уремічним синдромом повинні

статистикою приводом для дослідження на *E. coli* O₁₅₇:H₇ або визначення у випорожненнях Shiga-like-токсину методом імуноферментного аналізу (ІФА). Залучення в патологічний процес тільки дистальних 15 см кишки дозволяє припустити наявність специфічної гонококової, хламідійної або сифілітичної інфекції; коліт, що розповсюджується на більш проксимальні відділи кишки – наявність інфекції, викликаной *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *C. difficile* або *Chlamydia trachomatis*, а незапальний характер діареї дозволяє запідозрити лямбліоз.

Лабораторна ідентифікація збудника дозволяє лікарям призначати антимікробну терапію більш цілеспрямовано, а також дає можливість утриматися від призначення не виправданих інструментальних досліджень і лікування. Наприклад, підтверджений діагноз інфекції, викликаной *E. coli* O₁₅₇:H₇, *C. jejuni* або *Entamoeba histolytica* у пацієнтів з вираженими переймоподібними болями в животі або кров'яними випорожненнями, дозволяє запобігти необґрунтованому і навіть небезпечному в даному випадку призначенню колоноскопії, проведенню хірургічного втручання або використанню глюкокортикоїдів [3, 5]. Більш того, негативні результати бактеріологічного дослідження також є важливими. Особливо це має значення при підтвердженні запального немікробного характеру діареї. Швидкі методики з використанням нових некультуральних методів (ІФА і ДНК-зондів) дають великі сподівання на підвищення чутливості діагностичного дослідження.

Важливим компонентом терапії ГКІ на всіх етапах хвороби є режим і дієтотерапія. Режим в гострому періоді – постільний. З раціону виключають харчові продукти, які підсилюють моторно-евакуаторну і секреторну функції кишечника. У хворих на ГКІ за наявності клінічних ознак ураження шлунка, при виключенні інфаркту міокарда, гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, гострого порушення мозкового кровообігу та інших, клінічно схожих за перебігом захворювань, в перші години хвороби з метою видалення токсинів і перешкоди їхньому всмоктуванню показано промивання шлунка. В легких випадках ХТІ цим може вичерпуватися весь об'єм медичної допомоги.

Медикаментозне лікування повинне бути раннім, комплексним і включати регідратацію, дезінтоксикацію, відновлення порушених функцій кишечника (травної, всмоктувальної та рухової), застосування за показаннями етіотропних засобів, поліферментів, біопрепаратів, антиоксидантів і полівітамінів. Найбільшу загрозу для пацієнтів з ГКІ становить розвиток дегідратації. Тому

на початку лікування вирішальне значення має регідратація. Цей вид терапії показаний на всіх фазах інфекційного процесу і є основним методом лікування в гострій фазі ГКІ з водявою діареєю. Проведення оральної регідратації при ГКІ повинно бути першим лікувальним заходом у домашніх умовах, при перших симптомах захворювання. Раннє призначення оральних розчинів дозволяє знизити відсоток госпіталізації хворих, попередити розвиток тяжких форм ексикозу, уникнути внутрішньовенних втручань у 80–90 % хворих і в 20 % випадків сприяє нормалізації стану хворого. При легких і середньотяжких ГКІ оральна регідратація не тільки є кращою за парентеральне введення рідини, але і веде до скорочення тривалості захворювання. Для регідратації використовуються ряд глюкозосолевих розчинів (регідрон, ораліт, цитраглюкосолан, гастроліт), що містять, окрім глюкози, солі натрію і калію [1, 4]. При проведенні регідратаційної терапії треба звертати увагу на те, щоб хворий знаходився при комфортній температурі, був укритий ковдрою і при необхідності зігрітий грілками. Протипоказаннями до проведення оральної регідратації є порушення функції нирок, цукровий діабет, несвідомий стан, кишкова непрохідність, підвищена чутливість до компонентів препарату.

При нестримній блювоті, інфекційно-токсичному і гіповолемічному шоку внутрішньовенно вводять полііонні кристалоїдні ізотонічні розчини: кварта-, аце-, хло- або трисоль, за показаннями – реополіглюкін, поліглюкін, глюкозу та інші препарати. При визначенні необхідного об'єму парентеральної регідратації і складу розчинів необхідно враховувати добову потребу в рідині і електролітах, ступінь дегідратації хворого, рівень дефіциту рідини і електролітів хворого, поточні втрати рідини і електролітів під час захворювання.

Серед безлічі відомих антидіарейних засобів у клінічній практиці найчастіше використовуються антихолінергетики (бесалол, бепасал тощо), опіатні похідні (лоперамід, імодіум тощо). Більшість з перерахованих препаратів ефективні лише при стертих і легких секреторних ГКІ та показані тільки в тих випадках, коли при регідратаційній терапії не встигає компенсуватися втрата рідини. Протипоказаннями до їх призначення є виразковий коліт, псевдомембранозний коліт, кишкова непрохідність, кров'янисті діареї, підозра або підтверджена інфекція, викликана ентерогеморагічними штамами *E. coli* або шигелами [2].

Проте слід пам'ятати, що до застосування протиблювотних (церукал і ін.), спазмолі-

тиків і антидіарейних засобів (папаверину гідрохлорид, бекарбон, баралгін) слід відноситися з великою обережністю. Діарея і блювота при ГКІ є захисною реакцією організму, яка направлена на прискорене виведення з нього патогенних мікроорганізмів і їх токсинів. Зниження перистальтики кишечника сприяє погіршенню стану хворого, наростанню явищ токсикозу. До регуляторів моторики ШКТ відноситься антагоніст допаміну – домперидон (мотиліум), який підвищує тонус сфінктерів і показаний при діареях, пов'язаних з гіпокінезією кишечника, особливо зумовлених токсином *S. aureus*.

Продовжується пошук препаратів, які впливають на процеси всмоктування і секреції в кишечнику. Такими властивостями володіє гормон соматостатин, який збільшує швидкість всмоктування води і електролітів, знижує концентрацію вазоактивних пептидів кишечника в крові, зменшує частоту випорожнень і масу калу. Октреотид – синтетичний аналог соматостатину – може з успіхом використовуватися при тяжких секреторних і осмотичних діареях різного генезу. При діареях різного походження можливе використання антагоністів кальцію – верапамілу і фторидону, які збільшують час просування хімусу по кишечнику і поліпшують процеси всмоктування [4, 5].

Для продовження і підтримки дезінтоксикаційної терапії виправдано призначення адсорбуючих препаратів. Ентеросорбція грає провідну роль при секреторних діареях і перш за все при осмотичних вірусних діареях [2]. Ентеросорбенти створюють сануючий ефект (завдяки фіксуванню і подальшому виведенню з кишечника вірусів і токсинів бактерій), ефект дезінтоксикації, знижують імуносупресивну дію мікробів, вірусів і токсинів, надають протиалергічну властивість. Найбільш широко застосовування в лікуванні ГКІ знайшли смекта, ентеросгель, поліфепан, ентеродез, каопектат, силард, неоінтестопан. Окрім високої сорбційної активності, алюмосилікатні сорбенти здатні взаємодіяти з глікопротеїдами слизової оболонки кишечника і тим самим підвищувати опірність бар'єра IgA, поліпшувати якість слизу. Це захищає слизову оболонку кишечника від агресивної дії жовчних кислот, токсинів бактерій, інвазії збудників ГКІ, перешкоджає реплікації вірусів, зв'язує і виводить нерозщеплені в кишечнику дисахариди. Важливою особливістю алюмосилікатних сорбентів є те, що вони не впливають на розвиток біфідо- та лактобактерій, що дає можливість зберегти склад нормальної мікрофлори кишечника при їх застосуванні. Однак не можна забувати, що деякі ентеросорбенти, особ-

ливо вугільні, можуть послаблювати перистальтику кишечника і затримувати виведення токсинів з організму.

З урахуванням стану слизової оболонки шлунка і кишечника хворим з ГКІ показані в'язучі і обволікаючі засоби. Для профілактики стресових ерозій і виразок травного каналу, особливо при виражених симптомах шлункової гіперсекреції (печія, біль та ін.), супутньої виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки, призначають алгол, альмагель, фосфалугель, маалокс, топал, танакмон і препарати, що містять вісмут (субсаліцилат вісмуту, де-нол, трибімол, вентер), які особливо показані за наявності виразкових змін слизової оболонки шлунка і кишечника і при доведеній участі в процесі хеліко(кампіло)бактерій [4].

У хворих з ГКІ в тому або іншому ступені порушується порожнинне і пристінкове травлення, а також всмоктування, що значною мірою зумовлено зниженням функціональної активності найважливіших залоз травної системи. Тому з метою компенсації показаний прийом ферментних препаратів, які поліпшують процеси травлення (фестал, креон, панкурмен та ін.). Відмінність між цими препаратами полягає в тому, що ферменти, включені до їх складу, вилучені з різних травних залоз, знаходяться в різних співвідношеннях, активність кожного з них різна [3]. Щоб раціонально використовувати їх в терапії хворих з ГКІ, лікар повинен враховувати конкретні особливості кожного хворого.

На всіх стадіях лікування хворих кишковими інфекціями показані вітаміни антиоксидантної групи, особливо ефективні як препарати-супроводи на фоні тривалої і масивної фармакотерапії. Для поповнення дефіциту вітамінів і мікроелементів використовують мультивітамінно-мінеральні комплекси. Застосовуються препарати, що створюють безпосередню дію на слизову оболонку кишечника, стимулюючи метаболічні процеси в ентеро- і колоноцитах (вітамін U), метилурацил, пентоксил.

Дискусійним питанням у виборі тактики лікування ГКІ є антибактерійна терапія, яка знецінюється наступними чинниками: вірусною етіологією більшості випадків інфекційних діарей (до 60 % і більше), провідною роллю токсичних чинників при ХТІ, природною стійкістю умовно-патогенних мікроорганізмів до більшості антибактеріальних препаратів, швидким придбанням збудниками множинної резистентності до антибіотиків і антисептиків, формуванням дисбіозу кишечника, можливістю розвитку антибіотико-асоційованих діарей, розвитком вторинних імунodefіцитних станів, на-

явністю побічних ефектів, розвитком лактазної недостатності, порушенням функцій шлунка; зниженням репаративних процесів у клітинах кишечника [1, 2].

З цих позицій антибіотикотерапія повинна мати суворі показання. Критеріями для її призначення є генералізовані форми захворювання (у тому числі наявність позакишкових вогнищ); всі форми і у всіх вікових групах хворих амебіазом, лямбліозом і холевро; тяжкі інвазивні ГКІ із загрозою генералізації процесу і розвитку септичного шоку; середньотяжкі інвазивні інфекції в періоді розпаду при домінуванні ознак дистального коліту; інвазивні ГКІ у дітей перших двох років життя і дітей, що часто хворіють; наявність індивідуальних обтяжуючих обставин: (розвиток вторинних бактерійних ускладнень; загострення супутніх захворювань; імунодефіцитний стан (у тому числі при онкогематологічних захворюваннях, прийомі променевої або імунодепресивної терапії, СНІДі, після спленектомії); аневризми аорти; штучні клапани серця і ендопротезів; бородавчастий ендокардит; гемолітичні анемії; таласемії [1].

У разі позитивного рішення про призначення етіотропної терапії знання локальної картини антибіотикорезистентності може служити орієнтиром у початковому виборі антибіотика. Доцільно застосовувати препарати, до яких є чутливими не менше 80–90 % циркулюючих в регіоні штамів збудників. Відмінити препарат слід після нормалізації температури тіла, значного поліпшення стану хворого і регресії кишкових дисфункцій (у середньому препарати застосовуються коротким курсом при середньотяжкому перебігу 2–3 дні, а при тяжкому 4–5 днів). У цьому випадку вдається різко знизити вірогідність формування резистентності і розвитку побічних ефектів. На сьогоднішні при легких ГКІ стартовими антибактеріальними препаратами є нітрофурані (фуразолідон, ніфуроксазид, ерсефурил), триметоприм /сульфаметаксазол. При неефективності стартових препаратів упродовж трьох днів, середньотяжких ГКІ, приєднанні гемоколіту, пізньому початку лікування застосовуються альтернативні антибактеріальні препарати: невіграмон, амоксицилін, аміноглікозиди. При тяжких ГКІ, а також у дітей з груп ризику стартовими антибіотиками є цефалоспорины III, IV поколінь, часто в комбінації з аміноглікозидами, карбапенемами, фторхінолонами [3, 6, 7]. Відносно більшості грам-позитивних і грамнегативних патогенних кишкових бактерій, грибів роду *Candida*, а також *Entamoeba histolytica* дієвими препаратами є ентероседив і депендал-М.

Не менш важливим видом етіотропної терапії ГКІ інвазивного генезу є фаготерапія. Перевагами бактеріофагів є висока чутливість до них патогенних мікроорганізмів, відсутність у зв'язку з вузьким спектром дії пригнічення нормальної мікрофлори, відсутність токсичної дії на організм і пригнічення його захисних систем, можливість поєднання з іншими лікарськими препаратами (за винятком бактерійних біологічних препаратів).

У 80–100 % хворих з ГКІ вже в перші дні спостерігається порушення мікроекології кишечника [8–10]. Лікар-куратор повинен прагнути відновлення складу мікрофлори кишечника у цих хворих або проводити лікування, що не впливає негативно на звичайний склад і місцеположення основних представників нормальної мікрофлори кишечника. У випадках, коли антибактеріальна терапія не показана, альтернативою може служити призначення препаратів пробіотиків на основі тих мікроорганізмів, що входять до складу нормофлори або самоелімінуючих бактерій (бактисубтил, ентерол). Застосування засобів, що відновлюють нормальну мікрофлору, в комплексній терапії ГКІ розглядається як один із шляхів підвищення ефективності специфічного лікування. Препарати створюють імуномодулюючу, антагоністичну (відносно патогенних і умовно-патогенних збудників) і репаративну (відносно слизової оболонки кишечника) дію [9, 11].

Основою застосування пробіотиків як етіотропної терапії ГКІ є те, що нормальна мікрофлора кишечника, яка входить до їх складу, виконує ряд захисних функцій: разом із слизовою оболонкою бере участь у формуванні біоплівки в кишечнику, яка захищає від проникнення мікробів і їх токсинів; здійснює гідроліз білкових токсинів; має високу антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів завдяки синтезу органічних жирних кислот, утворює кисле середовище в просвіті кишечника, конкурує за живильні середовища, рецептори адгезії, утворює антибіотикоподібні речовини (коліцини, лактоцини), речовини з протівірусною активністю (протопіни); реалізує імуномодулюючу функцію шляхом регуляції функції гуморального і клітинного імунітету, стимулює синтез і перешкоджає деградації секреторного IgA, стимулює інтерференоутворення і синтез цитокінів, лізоциму; підтримує імунокомпетентні клітини в стані субактивації, що забезпечує швидшу імунну відповідь [5].

Провідне місце серед пробіотиків займають препарати, які містять біфідумбактерії. Питома вага останніх у складі нормофлори складає більше 90 %. Препарати, що міс-

тять лактобактерії (друга по значущості група пробіотиків), при інфекційних діареях повинні застосовуватися з обережністю у зв'язку з можливістю ще більшого порушення абсорбції і розвитку метаболічного Д-лактат ацидозу при дефіциті лактази, що виникає при вірусних гастроентеритах і сальмонельозній інфекції [2, 12, 13]. Крім того, ці препарати протипоказані при непереносності лактози. Ефективність пробіотиків підвищується при їх комбінації з пребіотиками (препарати, які у своєму складі не мають живих бактерій, але містять речовини, що стимулюють зростання нормальної мікрофлори кишечника, – лактулозу, хілак) [14].

Отже, рішення про тактику терапії, що проводиться, у кожному випадку ухвалюється індивідуально, з урахуванням вираженості дегідратації, інтоксикації, ведучого синдрому ураження ШКТ, тяжкості процесу, фі-

зіологічних особливостей організму, можливих ускладнень і супутніх захворювань. Лікування хворих з ГКІ вдома має як позитивні, так і негативні сторони. До перших відносяться психоемоційний комфорт, виключення внутрішньолікарняної інфекції, можливість більш повного дотримання режиму, кращі догляд і харчування, можливість використовувати більш широкий спектр лікарських засобів, що відповідають індивідуальному смаку хворого, у крайню малу небезпеку зараження оточуючих. Негативна сторона – збільшення навантаження на лікаря-куратора і медичну сестру. Звичайно, значущість кожного плюса і мінуса є різною у кожному конкретному випадку. Питання про доцільність госпіталізації хворого повинно вирішуватися індивідуально з урахуванням того, що повноцінне лікування хворого на ГКІ вдома є можливим.

Література

1. Андрейчин М.А., Івахів О.Л. Бактеріальні діареї. К.: Здоров'я, 1998. 412 с.
2. Козько В.М., Бондаренко А.В., Юрко Е.В. Принципы рациональной терапии острых шигеллезов. Врач. практика 2004; 1: 75–78.
3. Андрейчин М.А. Достижения в терапии бактериальных диарей и шляхи її оптимізації. Інфекц. хвороби 2000; 1: 5–11.
4. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби, В 3 т. К.: Здоров'я, 2001. Т.1. 856 с.
5. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики. Лікування та діагностика 2001; 2: 21–27.
6. Чемич М.Д., Бутко В.А. Сучасні підходи до терапії гострої дизентерії. Сучасні інфекції 2002; 1: 75–80.
7. Saavedra J.M. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. J. Pediatr. 1999; 135 (5): 535–537.
8. Бондаренко А.В. Мікроекологічні порушення кишкового тракту у хворих на гострі кишкові інфекції. Врач. практика 1998; 6: 39–45.
9. Бондаренко В.М., Учійкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. М., 1995. 30 с.
10. Гебеш В.В. Дисбиоз как общемедицинская проблема. Здоров'я України 2006; 6: 42–43.
11. Грачева Н.М., Бондаренко В.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника. Інфекц. болезни 2004; 2: 53–58.
12. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea. BMJ 2002; 324: 1361–66.
13. Sanders M.E. Consideration for use of probiotic bacteria to modulate human health. J. Nutr. 2000; 130: 384–390.
14. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Етіотропна і патогенетична терапія дисбактеріозів: сучасні аспекти. Інфекц. хвороби 1997; 3: 47–49.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, Е.В. Юрко

Рассмотрены современные подходы в диагностике и лечении острых кишечных инфекций. Доказано, что успех лечения больных с острыми кишечными инфекциями зависит не столько от действия этиотропных препаратов, сколько от своевременного применения средств, направленных на снижение интенсивности системных реакций организма хозяина и коррекцию его микробиоценоза.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дисбактериоз, лечение.

PRINCIPLES OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS ESTIMATIONS AND THERAPY

V.N. Kozko, A.V. Bondarenko, E.V. Yurko

The modern approaches to estimation and treatment of acute intestinal infections were considered. It was proved that the success of treatment of patients with all depends not only on the effect of etiotropic medicines but on the timely application of remedies directed on the lowering of intensity of system reactions of the host organism and correction of its microbiocenosis.

Key words: acute intestinal infections, disbacteriosis, treatment.

Поступила 19.04.08

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ГЕРПЕСВІРУСНІ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

*А.В. Сохань, М.І. Краснов, К.В. Юрко, А.А. Гойденко**

Харківський національний медичний університет

**Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків*

Наведені результати дослідження імунологічних показників 82 хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти. Встановлено вірогідне зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів в залежності від тяжкості захворювання. У хворих з тяжким перебігом кількість $CD8^+$ -лімфоцитів не відрізнялась від такої в групі контролю. Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів вірогідно знижувалось в залежності від тяжкості захворювання. Порівняльний аналіз концентрації цитокінів у сироватці крові в залежності від тяжкості захворювання свідчить, що $INF-\gamma$ та $TNF-\alpha$ є об'єктивними критеріями тяжкості перебігу і наслідків захворювання.

Ключові слова: герпес-вірус, менінгоенцефаліт, імунітет, цитокіни.

Інфікованість населення і захворюваність на герпетичні інфекції щороку зростають [1–4]. Причинами такої несприятливої динаміки є хронічні захворювання, екологічні чинники, поява ацикловірстійких форм, мутантів герпес-вірусів тощо [1, 4].

Клінічний перебіг первинної герпетичної інфекції значною мірою залежить від імунного статусу макроорганізму. Останніми роками герпетична інфекція вважається набутою хворобою імунної системи, при якій тривала персистенція вірусу супроводжується інфікуванням усіх клітин імунної системи, що призводить до недостатності їх функції та імунодефіциту [5–7]. Значна роль у формуванні протигерпетичного імунітету належить клітинним механізмам та системі інтерферону, функціональний стан яких визначає як перебіг первинного інфікування, так і частоту та вираженість рецидивів захворювання. Аналіз стану системи імунітету пацієнта потрібен для прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності імуномодуючої терапії [2, 4, 6–10].

Метою роботи було визначення в динаміці захворювання характерних змін і порушень імунної системи хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти за допомогою комплексного дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 82 хворих на гострі герпесвірусні менінгоенцефаліти (ГГМЕ) у віці 16–67 років, серед яких було 43 чоловіки і 39 жінок. До 1-ї групи увійшло 50 хворих на ГГМЕ середньої тяжкості, до 2-ї – 32 хворі з тяжким перебігом захворювання. Клінічні симптоми вивчали у гострому періоді захворювання, а також

через три тижні після госпіталізації. При розподілі хворих за формами та варіантами клінічного перебігу захворювання використовували класифікацію В.І. Покровського (1986) в інтерпретації Ж.І. Возіанової (2000). Порушення свідомості оцінювали за шкалою GLASGOW. Наслідки клінічного перебігу захворювання – за шкалою GLASGOW Outcome Scale. Етіологію підтверджували шляхом визначення ДНК вірусу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і специфічних антитіл IgM, IgG методом ІФА у зразках сироватки периферійної крові та лікворі. У периферійній крові хворих у динаміці захворювання (при госпіталізації та на 21-шу добу лікування) визначали вміст основних популяцій Т- та В-лімфоцитів за маркерами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, Ig класів А, G, М, ЦІК, комплементу та фагоцитозу. У сироватці периферійної крові хворих у динаміці захворювання визначали рівень IL-1, TNF, IL-10, IL-4, IFN методом ІФА з використанням набору «Вектор ВЕСТ» (Новосибірськ, Росія).

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. В гострому періоді у хворих з тяжким перебігом захворювання спостерігався лейкоцитоз: кількість лейкоцитів – $(9,09 \pm 0,35) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Підвищення лімфо- та моноцитів спостерігалось у пацієнтів обох груп: до $(41,79 \pm 2,18) \%$ – 2-ї, до $(35,15 \pm 1,8) \%$ – 1-ї; у групі контролю – $(28,8 \pm 1,8) \%$, $p < 0,05$. Відповідно зростала абсолютна кількість моноцитів у залежності від тяжкості перебігу: у 2-й групі – $(1200,1 \pm 23,0) \times 10^6/\text{л}$, у 1-й – $(732,1 \pm 23,1) \times 10^6/\text{л}$, у групі контролю – $(480 \pm 13,1) \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$.

В період реконвалесценції в мононуклеарних клітинах знижувалась кількість лімфоцитів у 1-й групі до $(27,43 \pm 1,50) \%$, у 2-й – до $(28,21 \pm 1,03) \%$ і моноцитів до $(6,13 \pm 0,08)$ і $(7,2 \pm 0,08) \%$ відповідно на тлі нормалізації загальної кількості лейкоцитів до $(6,7 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$ та $(7,5 \pm 0,8) \times 10^9/\text{л}$ відповідно. Це може свідчити про компенсаторну реакцію клітинного імунітету у разі вірусної інфекції.

Загальна кількість Т-лімфоцитів, що визначалася за антигеном CD3, в обох групах хворих вірогідно не відрізнялась від такої в групі контролю. Але щодо абсолютної їх кількості у гострий період, то у хворих 2-ї групи

спостерігалось її підвищення: $(2190,0 \pm 0,1) \times 10^6/\text{л}$ проти $(908,8 \pm 125,8) \times 10^6/\text{л}$ у контрольній групі ($p < 0,05$), із-за лейкоцитозу (табл. 1).

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за фенотипуванням CD4⁺-лімфоцитів з хелперною функцією та цитотоксичних кілерів – з маркером CD8⁺.

У гострому періоді захворювання у хворих 2-ї групи спостерігалось вірогідне зниження кількості CD4⁺-клітин: $(406,4 \pm 53,6) \times 10^6/\text{л}$ проти $(659,7 \pm 97) \times 10^6/\text{л}$ у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчить про кількісний дефіцит у перших однієї з основних субпопуляцій лімфоцитів і визначає подальшу

Таблиця 1. Вміст Т- і В-лімфоцитів у периферійній крові хворих на герпесвірусні менінгоенцефаліти та в групі контролю ($M \pm m$)

Показник	Групи спостережень				
	1-ша (середньої тяжкості, n=50)		2-га (тяжкий перебіг, n=32)		контролю
	гострий період	21-ша доба лікування	гострий період	21-ша доба лікування	
Т-лімфоцити					
CD3					
абс. кіль- кість, ×10 ⁶	1290±165,7 ^{1,3,4}	946,6±51,5 ^{3,4}	2190±145,4 ^{1,3,4}	1066±143,4 ^{2,3,4}	908,8±125,8
відносна кількість, %	51,7±3,1	52,3±2,8 ³	57,5±3,5	50,8±1,8 ³	851,9±1,8
CD4					
абс. кіль- кість, ×10 ⁶	780,9±98,1 ^{1,3,4}	695,3±61,5 ⁴	406,4±53,6 ^{1,3,4}	603,8±67,1 ⁴	659,7±97
відносна кількість, %	31,3±5,6 ^{1,3,4}	38,1±7,1 ^{3,4}	10,7±3,9 ^{1,3,4}	28,75±3,6 ^{2,3,4}	37,5±1,5
CD8					
абс. кіль- кість, ×10 ⁶	359,3±23,1 ^{1,3,4}	393,5±25,6 ^{2,3,4}	930,5±37,53 ^{1,3,4}	560,7±27,4 ^{2,3,4}	394,9±29,8
відносна кількість, %	14,4±2,37 ^{1,3}	21,5±4,51 ^{2,3}	24,50±1,56 ³	26,7±1,08 ^{2,3}	22,8±1,8
CD-4/CD-8	2,17±0,03 ^{3,4}	1,77±0,07 ⁴	0,43±0,04 ^{1,3,4}	1,07±0,04 ⁴	1,2±0,02
В-лімфоцити					
CD16					
абс. кіль- кість, ×10 ⁶	301,9±25,1	333,1±15,1	309,2±18,2	354,9±15,1	321±34
відносна кількість, %	12,1±1,34 ^{1,3,4}	18,2±0,92 ^{3,4}	8,14±0,53 ^{1,3,4}	16,9±0,3 ^{3,4}	18,4±1,2
CD19					
абс. кіль- кість, ×10 ⁶	319,4±24,3 ^{1,4}	435,5±21,7 ⁴	387,4±26,8 ^{1,3}	340,2±14,5	243,4±42,4
відносна кількість, %	12,8±0,32 ^{3,4}	23,8±2,45 ^{3,4}	10,2±1,25 ^{1,3,4}	16,2±1,34 ^{3,4}	13,9±1,0

Примітка. $p < 0,05$; ¹ достовірна різниця між показниками контролю та періоду розпалу; ² між показниками контролю та періоду реконвалесценції; ³ між показниками 1-ї та 2-ї груп; ⁴ між показниками періоду розпалу та періоду реконвалесценції. Тут і в табл. 2.

імунну відповідь. З початком періоду реконвалесценції збільшувалася кількість $CD4^+$ -лімфоцитів до $(603,8 \pm 67,1) \times 10^6/\text{л}$.

Основним механізмом імунного захисту вважають вірус-специфічні $CD8^+$ -цитотоксичні Т-лімфоцити. Проте значне зниження рівня клітин з антигеном $CD8^+$ виявлено в групі хворих з перебігом середньої тяжкості (1-ша група) – $(14,40 \pm 0,37) \%$ проти $(22,8 \pm 1,8) \%$ у групі контролю ($p < 0,05$). Отже, в групі хворих з тяжким перебігом ГГМЕ (2-га група) абсолютний та відносний рівень цих клітин не відрізнявся від таких у практично здорових донорів (табл. 1). Така «парадоксальна реакція» пояснюється моделлю, згідно з якою недостатня допомога $CD4^+$ -клітин на тлі високого вірусного навантаження призводить до функціональної недостатності специфічних $CD8^+$ -клітин [5]. Тому саме вірогідне зниження кількості $CD4^+$ -клітин спостерігалось у хворих з тяжким перебігом ГГМЕ у гострому періоді захворювання.

Є підстави вважати, що існує взаємозв'язок між присутністю вірусного антигену та реакцією $CD4^+$ -клітин, які також впливають на компетентність і довготривале підтримання реакцій вірус-специфічних $CD8^+$ -клітин. У період реконвалесценції спостерігається нормалізація абсолютних і відносних значень $CD8^+$ -лімфоцитів у більшості хворих.

У визначенні реактивності Т-клітинної ланки імунітету важливе значення має індекс $CD4^+/CD8^+$. У хворих з тяжким перебігом ГГМЕ спостерігалось зниження кількості $CD4^+$ -клітин, що відповідно знизило імунорегуляторний індекс $CD4^+/CD8^+$ до $0,43 \pm 0,04$ проти $1,20 \pm 0,02$ в групі контролю ($p < 0,001$). Зниження цього індексу свідчить, як правило, про дисбаланс імунологічного потенціалу організму в цілому.

Визначення кількісного вмісту клітин натуральних кілерів, що визначаються за антигеном $CD16^+$, виявило їх вірогідне зменшення в обох групах хворих (табл. 1).

Загальна кількість В-лімфоцитів у периферійній крові обстежених хворих за антигеном $CD19^+$ у гострому періоді ГГМЕ залежала від ступеня тяжкості захворювання: 1-ша група – $(319,4 \pm 24,3) \times 10^6/\text{л}$; 2-га – $(387,4 \pm 26,8) \times 10^6/\text{л}$; група контролю – $(243,4 \pm 42,4) \times 10^6/\text{л}$ ($p < 0,05$). У період ранньої реконвалесценції кількість В-лімфоцитів залишалася підвищеною (табл. 1).

Рівень ЦІК у сироватці периферійної крові у хворих обох груп в гострому періоді ГГМЕ був підвищеним в залежності від ступеня тяжкості захворювання: 1-ша група – $(0,075 \pm 0,001)$ ОД; 2-га – $(0,091 \pm 0,004)$ ОД; група контролю – $(0,04 \pm 0,001)$ ОД ($p < 0,05$). Активність комплементу у хворих обох груп

була зниженою у порівнянні з такою в контрольній групі: 1-ша група – $55,14 \pm 2,27$; 2-га – $45,38 \pm 7,02$; група контролю – $65,7 \pm 5,2$ ($p < 0,05$), що може свідчити або про дефіцит функціональної активності цієї ланки імунної відповіді, або про активне використання комплементу в процесі утворення ЦІК. Причому слід зазначити, що в групі з тяжким перебігом захворювання активність комплементу в гострому періоді захворювання була нижче, ніж у групі хворих з середньотяжким перебігом ($p < 0,05$).

Аналізуючи фагоцитарну активність клітин крові в гострому періоді захворювання, слід зазначити, що фагоцитарний показник (відсоток фагоцитуючих клітин серед загальної кількості лейкоцитів) і фагоцитарний індекс (середня кількість часток, що захоплені однією клітиною) в обох групах хворих були зниженими ($p < 0,05$). В динаміці захворювання не було відмічено різниці в значеннях фагоцитарного показника та фагоцитарного індексу при порівнянні цих показників у 1-й та 2-й групах хворих.

У підсумку розвиток клітинної інфільтрації та експресії молекул головного комплексу гістосумісності, що спостерігається при ранньому ГГМЕ, дає підстави зробити висновок, що існує ряд механізмів імунної відповіді макроорганізму та керованого імунітетом ураження тканин у доповнення до клітинної цитотоксичності. До останніх відноситься клітинна цитотоксичність за рахунок Т-лімфоцитів та, можливо, інших клітин, а також реакція уповільненої гіперчутливості, що спричинюються Т-клітинами [5].

Нами встановлена значна відмінність показників цитокинового профілю у хворих обох груп і у практично здорових осіб контрольної групи як в гострому періоді захворювання, так і в періоді ранньої реконвалесценції. Особливо виражені порушення відзначені у пацієнтів в гострому періоді захворювання, що характеризувалися різким підвищенням рівня усіх цитокинів на відміну від групи контролю (табл. 2). Якщо порівнювати рівень цитокинів у 1-й та 2-й групах хворих, видно, що в 2-й він вищий. Особливо показовим було підвищення майже у 20 разів рівня IL-10 та IL-4 у хворих 2-ї групи ($p < 0,001$). У той же час слід зазначити, що рівень TNF- α в гострому періоді захворювання в 1-й групі був вище, ніж у 2-й групі та групі контролю ($p < 0,05$). У патофізіологічних умовах генерація TNF- α на високому рівні призводить до розвитку запальних реакцій, що є прикметою багатьох захворювань. Окрім своєї базової ролі у запальних процесах, цей цитокін бере участь у реакціях цитотоксичності, що має велике значення у

Таблиця 2. Рівень IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ та TNF-α у сироватці периферійної крові хворих на ГГМЕ у динаміці захворювання ($M \pm t$)

Показник, пг/мл	Групи спостережень				
	1-ша (середньої тяжкості, n=50)		2-га (тяжкий перебіг, n=32)		контролю
	гострий період	21-ша доба лікування	гострий період	21-ша доба лікування	
IL-1	274,0±13,7 ^{1,3, 4}	36±2,0 ⁴	316±9,1 ^{1,3, 4}	196±8,5 ^{2,3}	35,8±5,4
IL-4	87,0±5,0 ^{1,3,4}	28±2,5 ^{2, 4}	270±11 ^{1,3, 4}	49±3,0 ^{2,3}	14,3±1,2
IL-10	131,0±12,1 ^{1,3, 4}	42±1,6 ^{2, 4}	573±14 ^{1,3, 4}	64±5,0 ^{2,3}	25,8±2,1
INF-γ	77,4±6,1 ^{1,3, 4}	67±4,3 ^{2, 4}	133±10 ^{1,3, 4}	64±2,4 ²	12,4±1,7
TNF-α	342,10±13,21 ^{3, 4}	227±9,4 ^{2, 4}	242±12 ^{1,3, 4}	106±3,5 ^{2,3}	71,1±12,1

протівірусній імунній відповіді. Відзначено значне підвищення рівня як INF-γ, так і IL-1 в обох групах хворих у порівнянні з групою контролю. Причому в 2-й групі вміст INF-γ та IL-1 був вище, ніж у 1-й групі та групі контролю (табл. 2). У періоді реконвалесценції вміст даних цитокінів знижувався в усіх групах хворих, однак залишався вищим ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Не знайдено вірогідних розходжень у вмісті IL-1 у пацієнтів 1-ї групи в стадії реконвалесценції та осіб групи контролю (табл. 2).

Дослідження рівнів цитокінів Th-1 – IL-1, TNF-α, INF-γ, та їх природних антагоністів, що синтезуються, Th-2 – IL-4, IL-10, виявили, що має місце переважання протизапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними. В ідеалі підвищення концентрації протизапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення [5, 7, 8]. Усі ці зміни певною мірою мають саногенетичний характер у початковій фазі запального процесу, а відсутність підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо IL-1, є прогностично несприятливою ознакою. Отримані нами ре-

зультати демонструють залежність концентрації цитокінів у сироватці крові хворих на ГГМЕ від ступеня тяжкості захворювання. Найвираженіші порушення спостерігались у гострому періоді ГГМЕ. Ці порушення відрізнялись від таких, що отримані в групі практично здорових донорів (табл. 2).

Отже, в залежності від ступеня тяжкості ГГМЕ встановлено низький рівень CD4⁺-Т-клітин і зниження імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺. Крім того, ці зміни у складі імунокомпетентних клітин в гострому періоді супроводжуються підвищенням концентрації IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ та TNF-α в залежності від тяжкості захворювання.

Порівняльний аналіз концентрації цитокінів у сироватці периферійної крові в залежності від періоду та ступеня тяжкості захворювання дозволяє зробити висновок, що рівень INF-γ та TNF-α є об'єктивним показником гостроти запального процесу.

Клінічні та імунологічні показники при гострих герпесвірусних менінгоенцефалітах свідчать, що розлади в імунній системі сприяють розвитку уражень тканин ЦНС, тому рівні клітин CD4⁺, CD8⁺ і IL-1, IL-4, IL-10, INF-γ, TNF-α можуть бути використані як критерії прогнозування перебігу захворювання.

Література

1. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема. Інфекц. хвороби 2001; 2: 5–11.
2. Протас І.І. Герпетический энцефалит – клиника, патогенез, терапия: Руководство для врачей. Минск, 2000: 175–176.
3. Зозуля І.С., Муравська Л.В. Ураження нервової системи герпетичної етіології. Укр. мед. часопис 2001; 2 (22) – III/IV: 30–34.
4. Kennedy P.G.E. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75 (Suppl 1): 110–115.
5. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. 55 с.
6. Кононенко В.В., Руденко А.О., Чепкий Л.П. та ін. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Метод, рекомендації. К.: МОЗ України, 2003. 40 с.
7. Fuller M.J., Khanolkar A., Tebo A.E., Zajac A.J. Maintenance, loss, and resurgence of T-cell responses during acute, protracted, and chronic viral infections. J. Immunol. 2004; 172: 4204–14.
8. Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г. Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень. Інфекц. хвороби 2003; 2: 37–43.

9. Schultze D., Weder B., Cassinotti P. et al. Diagnostic significance of intrathecally produced herpes simplex and varizella-zoster virus-specific antibodies in central nervous system infections. *Swiss Med Wkly* 2004 Nov. 27; 134 (47–48): 700–704.

10. Whitley R.J. Viral encephalitis. *N.Eng.J.Med.* 1990; 323, 4: 242–247.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАМИ

А.В. Сохань, М.И. Краснов, А.А. Гойденко, К.В. Юрко

Представлены результаты исследования иммунологических показателей 82 больных с острыми герпесвирусными менингоэнцефалитами. Установлено достоверное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов в зависимости от тяжести заболевания. У больных с тяжелым течением количество CD8⁺-лимфоцитов не отличалось от такового в группе контроля. Соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов достоверно снижалось в зависимости от тяжести заболевания. Сравнительный анализ концентрации цитокинов в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания свидетельствует, что уровни INF-γ и TNF-α являются объективными критериями тяжести течения и исходов болезни.

Ключевые слова: герпес-вирус, менингоэнцефалит, иммунитет, цитокины.

DYNAMIC OF IMMUNE RESPONSE INDEXES IN PATIENTS WITH ACUTE HERPESVIRUS MENINGOENCEPHALITIS

A.V. Sokhan, M.I. Krasnov, A.A. Goydenko, K.V. Urko

Results of research in immunologic indexes of 82 patients with acute herpesvirus meningoencephalitis were presented. Reliable decreasing of CD4⁺-lymphocytes in dependence of disease severity was shown. In patients with severe course the quantity CD4⁺-lymphocytes not differ from indexes in control group. Ratio of CD4⁺/CD8⁺-lymphocytes significantly decreased in dependence of diseases severity. Comparative analysis of cytokines concentration in serum is evidence of the level INF-γ and TNF-α is objective criteria of severity and outcome of disease.

Key words: herpes virus, meningoencephalitis, immune response, cytokines.

Поступила 12.03.08

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, Т.А. Магерко

Харьковский национальный медицинский университет

Показатели цитокинов изучали у 30 больных вирусным гепатитом В с острым, затяжным и хроническим течением заболевания. Выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-2, ИЛ-1 β , свидетельствующее о снижении клеточной реакции иммунитета, и достоверное повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6, то есть выявлена активация противовоспалительных цитокинов, синтезируемых Т-хелперами 2-го типа, отвечающими за гуморальный иммунитет.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, цитокины, прогнозирование.

Вирусный гепатит В, согласно современным представлениям, относится к иммунокомплексным заболеваниям [1]. Пока еще недостаточно изучены факторы, позволяющие вирусу гепатита В сохраняться в организме, и условия, влияющие на развитие хронических форм болезни. В связи с этим исследователи все чаще обращают внимание на взаимодействие вируса и иммунной системы организма, которое предопределяет дальнейшее течение болезни [2]. Выраженность и характер инфекционного процесса при вирусном гепатите В в значительной степени обусловлены особенностями иммунного ответа [3]. Иммунный ответ влияет на возможность формирования затяжных форм вирусного гепатита В.

Цитокины регулируют интенсивность иммунных, аутоиммунных, воспалительных реакций, пролиферацию и апоптоз клеток, обмен белков, липидов и углеводов, поддерживают постоянство внутренней среды организма. Цитокины могут стимулировать либо ингибировать названные процессы, действовать как синергисты и антагонисты, вызывать каскад цепных реакций. Факторы, которые обуславливают запуск каскада иммунологических реакций, приводящих к полноценной санации организма от гепатотропных вирусов, остаются недостаточно изученными. Поэтому целью данной работы было исследование уровня цитокинов в сыворотке крови больных вирусным гепатитом В.

Материал и методы. Обследовано 30 больных вирусным гепатитом В, из них 22 (73 %) – с острым, 5 (17 %) – с затяжной формой острого гепатита, 3 (10 %) – с хроническим в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Диагноз вирусного гепатита В был подтвержден методом иммуноферментного анализа HBsAg, anti-

HBcor IgM, anti-HBe и полимеразной цепной реакции ДНК. Из обследуемых больных 43,3 % составляли лица молодого возраста – от 17 до 30 лет; 23,3 % – от 30 до 40 лет; 17 % – от 40 до 50 лет и 16,4 % – старше 50 лет. Для исследования сывороточного уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) использовали тест-системы ООО «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

Результаты и их обсуждение. Изучение анамнеза заболевания позволило определить у обследуемых следующие варианты преджелтушного периода: 40 % – диспептический, 27 % – артралгический, 14 % – астеновегетативный, 3 % – гриппоподобный, 3 % – аллергический, 13 % – смешанный. Желтушный период протекал типично для указанных форм.

Данные результатов исследования цитокинов у больных острым, затяжным и хроническим вирусным гепатитом В представлены в таблице.

*Показатели цитокинового статуса
у больных вирусным гепатитом В,
($M \pm m$) пкг/мл*

Показатель	Больные	Контроль
ИЛ-1 β	62,60 \pm 6,50*	85,25 \pm 3,70
ИЛ-2	22,30 \pm 1,30*	43,80 \pm 2,40
ИЛ-4	30,50 \pm 2,70*	9,40 \pm 0,88
ИЛ-6	22,30 \pm 3,40*	5,11 \pm 0,40

* $p < 0,05$.

У наших больных отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-2, что свидетельствует о снижении клеточной реакции иммунитета. В настоящее время отсутствует единая концепция персистенции HBV. Одной из причин персистенции является дисбаланс продукции цитокинов, секретируе-

мых Т-хелперами 1-го и 2-типов. Т-хелперы 1-го типа, синтезируя ИЛ-2, активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги, что проявляется усилением фагоцитоза и разрушением инфицированных клеток. Ведущую роль в элиминации вирусов играют реакции клеточного звена иммунитета.

Установлено достоверное повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6, то есть выявлена активация противовоспалительных цитокинов, синтезируемых Т-хелперами 2-го типа, отвечающими за гуморальный иммунитет, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета. При этом необходимо учитывать, что 10 % больных были с хроническим течением, 17 % – с затяжной формой; у 13,3 % больных с острым вирусным гепатитом В в течение 6 месяцев наблюдался повышенный уровень АЛАТ, а у одного больного отмечалась трансформация острого вирусного гепатита В в хронический (3,3 %).

По нашим данным, ИЛ-1β проявил разностороннее действие: у 25 % больных отмечалось повышение его уровня, у 50 % – снижение, у 25 % – находился в пределах нормальных значений. ИЛ-1β является эндогенным пирогеном и главным медиатором, ответственным за возникновение местной воспалительной реакции и острофазового ответа, что наблюдается у больных острым вирусным гепатитом В, а также у наших больных. Установлен факт взаимного стимулирующего и ингибирующего влияния интерлейкинов друг на друга. Так, ИЛ-4 подавляет продукцию ИЛ-1β, что вызывает снижение стабильности матричной РНК ИЛ-1β. При затяжном и хроническом гепатите вос-

паление уже не носит острый характер, что также видно по результатам наших исследований. Функция ИЛ-1β многогранна.

Таким образом, определение уровня основных цитокинов позволяет установить тип иммунной реакции, контролировать направленность иммунного ответа в сторону клеточного или гуморального звена при вирусном гепатите В, изучить динамику инфекционного процесса, вовремя диагностировать развитие вторичной иммунной недостаточности и своевременно провести ее коррекцию.

В настоящее время остается актуальной проблема предупреждения возникновения затяжного и хронического течения заболевания у больных вирусным гепатитом В. Уже показано положительное влияние на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С использования рекомбинантного ИЛ-2 – ронколейкина, функция которого состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета [4–7]. То есть можно предположить, что применение ронколейкина может оказаться актуальным и при лечении острого вирусного гепатита В, а особенно его затяжных и хронических форм.

Выводы

1. У больных вирусным гепатитом В при исследовании сыворотки крови выявлено снижение уровня ИЛ-2 и ИЛ-1β и повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6.

2. Полученные данные позволяют установить тип иммунной реакции, динамику инфекционного процесса, диагностировать развитие вторичной иммунной недостаточности.

Литература

1. Возианова Ж.И. Инфекционные болезни. К.: Здоров'я, 2001. Т. 1. 645 с.
2. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Буберов А.О. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 5: 7–11.
3. Бондаренко А.Л. Роль иммунореактивности в формировании затяжного течения вирусного гепатита В. Эпидемиология и инфекционные болезни 1998; 3: 42–47.
4. Яблучанский Н.И. Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины. Medicus Amicus 2004; 6: 4–6.
5. Семененко Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. Мед. реф. журн., додаток «Гастроэнтерология». Гепатология. К., 2000: 9–11.
6. Шульпенкова Ю.О., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных ХВГ «С», ассоциированный с 1–3-ростковой цитопенией крови. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 6: 58–63.
7. Ивашкин В.Т., Галинова С.Р., Маевская М.В. Задаксин в лечении больных ХГ «В» и «С». Рос. журн. гастроэнтерол. 2003; 4: 50–57.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНІВ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТУ В

В.М. Козько, О.М. Винокурова, Т.О. Магерко

Рівень цитокінів у сироватці крові вивчено у 30 хворих вірусним гепатитом В з гострим, затяжним і хронічним перебігом захворювання. Відмічено вірогідне зниження рівня ІЛ-2, ІЛ-1β, яке свідчило про зниження клітинної реактивності імунітету, та вірогідне підвищення рівня ІЛ-4, ІЛ-6, тобто виявлено активацію протизапальних цитокінів, що синтезувалися Т-хелперами 2-го типу, які відповідають за гуморальний імунітет.

Ключові слова: вірусний гепатит В, цитокіни, прогнозування.

SHOW DYNAMICS CYTOKIN IN PATIENS WITH HEPATITIS B

V.N. Kozko, O.N. Vinokurova, T.A. Magerko

Cytokin level in blood serum of 30 virus hepatit B current of disease was taught. True reduction of IL-2, IL-1 β levels which means reduction of cell reactivity of immunity and true rise of IL-4 and IL-6 levels were marked. Activation of anti-inflammatory cytokins, which are synthesized sy T-helpers 2 type and responsible for humoral immunity was exposed.

Key words: *virus hepatitis B, cytokins, prognosis.*

Поступила 19.05.08

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

И.А. Лапина

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков

Установлено, что для всех больных с церебральными проявлениями атеротромбоза характерно атеросклеротическое поражение как церебральных, так и периферических артерий в виде утолщения комплекса интима-медиа, утраты дифференциации сосудистой стенки на слои, наличие атеросклеротических бляшек в просвете сосудов. Однако у пациентов с атеротромботическим мозговым инсультом стенозирующие поражения сонных и периферических артерий встречались чаще, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками, и степень их выраженности была большей. Подтвержден тот факт, что цереброваскулярные расстройства являются лишь одним из проявлений системного атеросклероза и, как правило, сочетаются с поражением других органов и мишеней.

Ключевые слова: атеротромбоз, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака.

В настоящее время атеротромбоз рассматривается как генерализованный процесс, при котором имеет место поражение нескольких сосудистых бассейнов [1, 2]. Клинически атеротромбоз проявляется острыми коронарными синдромами (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), острыми нарушениями мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки – ТИА, острый ишемический инсульт) и острой ишемией конечностей [1–3]. Как правило, у каждого больного, страдающего атеротромбозом, поражение несколько сосудистых бассейнов.

За последние годы проведено много исследований взаимосвязи атеротромбоза и кардиоваскулярной патологии. Малоизученными остаются особенности церебральной и периферической гемодинамики, состояние стенки сонных артерий у больных с атеротромбозом. Изучение этих вопросов позволит создать новые подходы в лечении и профилактике таких больных [4, 5].

Целью данного исследования было изучение состояния церебральной и периферической гемодинамики у больных с церебральными проявлениями атеротромбоза (мозговой инсульт и ТИА) для усовершенствования критериев диагностики, профилактики и лечения больных.

Материал и методы. Обследовано 94 больных (52 мужчины и 42 женщины) в возрасте от 55 до 77 лет с церебральными проявления-

ми атеротромбоза. Группу контроля составили 18 здоровых людей аналогичного возраста.

У 75 пациентов (37 мужчин и 38 женщин) в анамнезе был ишемический атеротромботический мозговой инсульт давностью до одного года. У 59 больных (78,7 %) мозговой инсульт был в каротидном бассейне (КБ), у 16 (21,3 %) – в вертебробазилярном. Локализация очага мозгового инсульта была подтверждена данными КТ головного мозга.

У 54 пациентов (72,0 %) с мозговым инсультом в анамнезе были ТИА. Как правило, ТИА были в том же бассейне, где в последующем развивался мозговой инсульт. У 42,7 % пациентов была одна ТИА, у 20,0 % – две, у 9,3 % больных – три и более ТИА.

У 19 человек (15 мужчин, 4 женщины) диагностировали ТИА, которые наблюдались у них в течение года. У 9 они были в каротидном бассейне, у 10 – в вертебробазилярном.

Всем больным было проведено ультразвуковое дуплексное исследование сонных артерий на шее с прицельным изучением толщины комплекса «интима-медиа», а также исследование периферических сосудов нижних конечностей. Тщательно изучили структурные особенности атеросклеротических бляшек согласно классификации [6, 7]. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. При обследовании сонных артерий на шее у всех боль-

ных с церебральными проявлениями атеротромбоза отмечали увеличения толщины комплекса интима-медиа, а также нарушения дифференциации сосудистой стенки на слои. Однако толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с мозговым инсультом была больше, чем у больных с ТИА (толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с мозговым инсультом составила в правой ($1,56 \pm 0,49$) мм, в левой – ($1,57 \pm 0,32$) мм, у больных с ТИА – в правой ($1,24 \pm 0,30$) мм, в левой – ($1,25 \pm 0,39$) мм, и достоверно большей, чем у лиц контрольной группы).

Практически у всех больных (91 пациент, 96,8 %) были обнаружены атеросклеротические бляшки в сонных артериях. Из них у 75 больных (100 %), которые перенесли мозговой инсульт, и у 16 (84,2 %) после ТИА.

Среди 94 больных с перенесенными мозговыми инсультами и ТИА в общих и внутренних сонных артериях на шее было выявлено 169 атеросклеротических бляшек. Из них 37 бляшек (21,8 %) имели гомогенную структуру, 132 (78,2 %) – гетерогенную. Среди гомогенных умеренную эхогенность имела 31 бляшка (18,3 % от общего числа атеросклеротических бляшек), низкую – 6 бляшек (3,6 %). Среди гетерогенных преобладали бляшки повышенной эхогенности – 102 (60,3 % от общего числа атеросклеротических бляшек), но также отмечались умеренной и низкой эхогенности – 30 бляшек (17,8 %).

В зависимости от распространенности бляшки распределились следующим образом: локальные (протяженность до 1,5 см) – 37 случаев (21,9 % от общего количества бляшек) и пролонгированные (протяженность более 1,5 см) – 132 случая (78,1 %).

В зависимости от формы поверхности – с ровной было 44 бляшки (26,0 %), а остальные 125 (74 %) – с неровной поверхностью.

Из общего количества бляшек 18 (10,7 %) были осложненными, и все они наблюдались у пациентов с мозговым инсультом. Из них 13 (72,2 %) было с изъязвлением, 5 (27,8 %) – с кровоизлиянием.

Все стенотические поражения сонных артерий условно разделяли на «малые» (менее 30 %), «умеренные» (30–60 %) и выраженные (70–99 %), или «гемодинамически значимые».

У больных с мозговым инсультом стеноз диаметра сосуда до 30 % наблюдался в 32 случаях (42,7 % от общего количества стенозов), от 31 до 40 % – в 18 (24,0 %), от 41 до 50 % – в 19 (25,3 %), от 51 до 60 % – в 3 (4,0 %), от 71 до 80 % – в 2 (2,7 %). У одного больного (1,3 %) имела место окклюзия сонной артерии.

У пациентов с ТИА стеноз диаметра сосуда до 30 % наблюдался в 12 случаях (70,5 % от общего количества стенозов), от 31 до 40 % – в 4 (23,6 %), от 41 до 50 % – в одном (5,9 %).

У пациентов с мозговым инсультом стенозирующие поражения встречались чаще и были более выражены, чем у пациентов с ТИА.

Таким образом, у всех обследованных больных как с мозговым инсультом, так и с ТИА отмечались изменения со стороны сонных артерий в виде стенозирующего процесса из-за перекрытия сосуда атеросклеротической бляшкой, которая и явилась источником атеротромбоэмболии.

Результаты исследования периферических сосудов у пациентов как с мозговым инсультом, так и с ТИА свидетельствуют об увеличении комплекса интима-медиа общих бедренных артерий и потере дифференциации сосудистой стенки на слои. Так, толщина комплекса интима-медиа в правых и левых общих бедренных артериях у больных с мозговым инсультом была больше: левая – ($1,36 \pm 0,28$) мм, правая – ($1,34 \pm 0,32$) мм, чем у больных с ТИА: левая – ($1,18 \pm 0,29$) мм, правая – ($1,19 \pm 0,27$) мм и лиц контрольной группы: левая – ($0,82 \pm 0,35$) мм, правая – ($0,80 \pm 0,37$) мм.

При поражении периферических сосудов оценивали также частоту встречаемости атеросклеротического поражения и структурные особенности атеросклеротических бляшек.

У 48 больных (64,0 %) с перенесенным мозговым инсультом были выявлены атеросклеротические бляшки в общей бедренной артерии. Степень стенозирующего процесса сосудов у этих пациентов была различной: в 38 (50,7 %) случаях – 20–30 % диаметра сосуда, в 10 (13,3 %) – 30–40 %. У остальных пациентов этой группы также отмечались атеросклеротические изменения сосудов в виде утолщения комплекса интима-медиа, утраты дифференциации сосудистой стенки на слои.

Атеросклеротические бляшки в общей бедренной артерии наблюдались и у 9 пациентов (47,3 %) с ТИА. Степень стеноза диаметра сосуда у них составляла до 30 %.

Анализ полученных данных показал, что для всех больных с церебральными проявлениями атеротромбоза (как МИ, так и ТИА) характерным было атеросклеротическое поражение как церебральных, так и периферических артерий в виде утолщения комплекса интима-медиа, утраты дифференциации сосудистой стенки на слои, наличие атеросклеротических бляшек в просвете сосудов. Однако у пациентов с атеротромботическим мозговым инсультом стенозирующие по-

ражения сонных и периферических артерий встречались чаще, чем у больных с ТИА, и степень их выраженности была большей.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили тот факт, что цереброваскулярные расстройства являются лишь одним из проявлений системного атеросклероза и, как правило, сочетаются с поражением других органов и мишеней.

Объектом нашего изучения была периферическая артериальная недостаточность, ко-

торая встречалась фактически у половины больных с церебральными проявлениями атеротромбоза. Это свидетельствует о необходимости детального обследования больных с церебральными проявлениями атеротромбоза на предмет наличия других его проявлений и длительного наблюдения за такими пациентами, а также назначения лечения, направленного на предотвращение не только мозговых инсультов, но и других сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Мищенко Т.С. Атеротромбоз: проблема остается, пути решения совершенствуются. *Здоров'я України* 2006; 1-2: 5.
2. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта. *Укр. вісн. психоневрол.* 2007; 15, 2 (51): 21–23.
3. Запровальная О.Е., Гунько И.Н. Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении. *Здоров'я України* 2002; 2: 16.
4. Родин Ю.В. Влияние характеристик атеросклеротической бляшки и факторов риска на вероятность тромбоза внутренней сонной артерии. *Вестн. неотл. и восстановит. медицины* 2005; 4: 565–570.
5. Тимина И.Е., Бурцева Е.А. Сопоставление структуры атеросклеротической бляшки в сонной артерии по данным комплексного ультразвукового и гистологического исследований. *Ультразвук. и функц. диагностика. М.*, 2004; 3: 7–12.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 336 с.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 1997: 185–194.

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ І ТРАНЗИТОРНИМИ ІШЕМІЧНИМИ АТАКАМИ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

І.О. Лапшина

Встановлено, що для всіх хворих з церебральними проявами атеротромбозу характерно атеросклеротичне ураження як церебральних, так і периферичних артерій у вигляді стовщення комплексу інтима–медіа, втрати диференціації судинної стінки на шари, наявність атеросклеротичних бляшок в просвіті судин. Але у пацієнтів з атеротромботичним мозковим інсультом стенозуючі ураження сонних і периферичних артерій зустрічалися частіше, ніж у хворих з ТІА, і ступень їх виразності була більшою. Підтверджений факт, що цереброваскулярні розлади є лише одним із проявів системного атеросклерозу і, як правило, поєднуються з поразкою інших органів і мішеней.

Ключові слова: атеротромбоз, мозковий інсульт, транзиторна ішемічна атака.

PICULIARITIES OF CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODINAMICS IN PATIENTS WITH STROKE AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS OF ATHEROTROMBOTIC GENESIS

I.O. Lapshina

It is found out, that for all patients with cerebral features of atherothrombosis (stroke and transient ischemic attacks (TIA) atherosclerotic defeat as central and peripheral arteries in the form of a thickening of a complex of an intima–media, loss of differentiation of a vascular wall on layers, presence atherosclerotic plaques in a gleam of vessels is characteristic. However in patients with atherothrombotic stroke, stenosis of sleepy and peripheral arteries met more often, than in patients with TIA and the degree of their expressiveness was greater. It is confirmed that fact, that cerebrovascular disorders frustration are only the one of features of a system atherosclerosis and as a rule are combined with defeat of other bodies and targets.

Key words: atherothrombosis, stroke, transient ischemic attack.

Поступила 16.06.08

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Е.Л. Товажнянская

Харьковский национальный медицинский университет

У больных с различными неврологическими синдромами на фоне первичного гипотиреоза выявлена депрессия содержания основных макроэргов (АТФ и АДФ) и развитие лактоацидоза. Определена прямо пропорциональная зависимость между степенью энергодефицита и лактоацидоза и выраженностью неврологической симптоматики, что отражает роль нарушения процессов энергообразования в развитии нейрональной патологии и неврологического дефицита у больных с первичным гипотиреозом. Рассчитанное уравнение многофакторной зависимости содержания АТФ от показателей оксидантного гомеостаза, нейромедиаторных и ферментативных систем позволяет прогнозировать изменение содержания основного макроэрга у больных с первичным гипотиреозом в зависимости от состояния ряда метаболических процессов.

Ключевые слова: *первичный гипотиреоз, энцефалопатия, энцефалополиневропатия, энцефаломиелополиневропатия, энергетический обмен, АТФ, лактат.*

Известно, что потребность нейронов в энергообеспечении выше, чем всех других клеток организма. Энергетический дефицит является одним из важных повреждающих факторов, приводящих к патологии нейрона и в конечном итоге к его гибели [1]. Главные условия формирования энергетического дефицита – недостаток кислорода и глюкозы, которая является основным субстратом окисления, повреждение митохондрий и целостности клеточных мембран, а также разобщение процессов окислительного фосфорилирования [1, 2].

Установлено, что процессы энергообразования, как и ряд метаболических процессов в организме, находятся в тесной взаимосвязи с тиреоидным статусом [3, 4]. Тиреоидные гормоны (ТГ) способны увеличивать поток питательных веществ в митохондрию, а также скорость, с которой эти питательные вещества окисляются, действуя как на саму митохондрию, так и на ядро клетки, стимулируя копирование генов, контролирующих метаболизм энергии. Существует несколько механизмов, посредством которых ТГ ускоряют скорость производства энергии митохондриями, приводя к увеличению уровня АТФ. Они включают увеличение потока Ca^{++} в митохондрию, увеличение удаления водорода из митохондрии, индукцию митохондриальной альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, повышение поглощения кислорода и т. д. [5, 6].

Можно предположить, что недостаток ТГ в организме вызывает нарушение процессов энергообразования и развитие энергетиче-

ского дефицита – важного звена в патогенетической цепи формирования неврологических осложнений при первичном гипотиреозе (ПГ). Однако состояние биоэнергетического гомеостаза при ПГ и его роль нарушения в формировании неврологической симптоматики в условиях гипотиреоза остается мало изученной.

Целью данного исследования явилась оценка состояния биоэнергетических процессов у больных с ПГ, выявление диагностически-прогностических маркеров энергодефицита и установление его роли в формировании неврологических осложнений ПГ.

Материал и методы. Обследовано 139 больных (118 женщин и 21 мужчина) с ПГ легкой, средней и тяжелой степени (в 25,9; 39,6 и 34,5 % случаев соответственно), находившихся на лечении в эндокринологическом и неврологическом отделениях областной клинической больницы г. Харькова. Возраст больных колебался от 42 до 58 лет (средний возраст – 49,2 года). Для верификации ПГ всем больным было проведено клиническое и лабораторное исследование (определение тиреотропного гормона – ТТГ в крови), для диагностики неврологического дефицита – клинико-неврологическое и инструментальное обследование (ЭЭГ, УЗДГ, КТ, ЭМГ). По результатам обследования все больные были разделены на три группы: 1-я – 48 чел. с дисметаболической энцефалопатией (ДМЭ), 2-я – 61 чел. с дисметаболической энцефалополиневропатией (ДМЭПН), 3-я – 30 чел. с дисметаболической энцефаломиелополиневропатией (ДМЭМПН). Контроль-

ную группу составили 25 чел. без признаков патологии нервной и тиреоидной систем.

Уровень ТТГ в крови больных с ДМЭ колебался от 3,5 до 6,8 МЕ/мл, у пациентов с ДМЭПН – от 6,0 до 17,3 МЕ/мл, у больных с ДМЭМПН – от 15,8 до 41,5 МЕ/мл. В контрольной группе уровень ТТГ составил $(2,1 \pm 1,7)$ МЕ/мл. Состояние окислительно-фосфорилирования и обеспеченность энергией у пациентов определяли по содержанию адениловых нуклеотидов (АТД и АДФ) в крови методом восходящей и тонкослойной хроматографии [7]. Как показатель гипоксии определяли содержание промежуточного (пируват) и конечного (лактат) продуктов гликолиза энзиматическим методом [7], а также коэффициент пируват/лактат (П/Л), свидетельствующий о соотношении аэробного и анаэробного циклов энергообразования.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия принимали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи между рядами наблюдений вычисляли линейный коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для анализа взаимосвязи различных показателей рассчитывали множественную регрессию. Значимость отклонения прогнозируемых значений от наблюдаемых величин оценивали с помощью F-критерия Фишера [8].

Результаты и их обсуждение. В клинической картине ДМЭ на фоне ПГ ведущими были синдром вегетативной дистонии, цефалгический синдром, легкие вестибулярные нарушения, мнестические расстройства субклинического характера (28–26 баллов по шкале MMSE) и умеренная гипотимия с повышением среднего балла по шкале Гамильтона до $14,8 \pm 1,3$. ДМЭПН у больных с ПГ характеризовалась нарастанием вестибулярно-атактического, депрессивного синдромов до $(19,8 \pm 0,7)$ баллов по шкале Гамильтона, когнитивного дефицита до 27–24 баллов по шкале MMSE, появлением полиневропатических нарушений в виде вегетативно-сенсорных расстройств в дистальных отделах конечностей. ДМЭМПН при ПГ сопровождалась выраженным депрессивным $[(23,6 \pm 1,3)$ баллов по шкале Гамильтона] и атактическими синдромами, когнитивными нарушениями, иногда до уровня деменции (25–21 баллов по шкале MMSE), усугублением полиневритического синдрома с увеличением удельного веса вегетативно-сенсорно-моторной (смешанной) формы, появлением миелитического синдрома с признаками двусторонней пирамидной недостаточности и сфинктерными нарушениями. По мере усугубления тяжести ДМЭ у больных с ПГ происходило уменьшение удельного веса услов-

но нормального типа ЭЭГ и увеличение дезорганизованных и десинхронных типов электроэнцефалограмм, прогрессирующее снижение скорости кровотока в церебральных артериях, а также увеличение частоты встречаемости структурных изменений вещества мозга в виде расширения конвекситальных пространств и желудочковой системы и появления единичных ишемических очагов и лейкоареоза. Проведение стимуляционной электромиографии периферических нервов конечностей выявило снижение скорости проведения импульса в дистальной части периферических нервов, увеличение резидуальной латентности, незначительное снижение амплитуды М-ответа, что в целом свидетельствовало в пользу преимущественно демиелинизирующего характера поражения.

Состояние энергетического обмена у больных с неврологическими осложнениями ПГ характеризовалось снижением содержания основных макроэргов (АДФ и АТФ) и развитием лактоацидоза по данным роста содержания в крови молочной и пировиноградной кислот и коэффициента П/Л (табл. 1).

Анализ показателей адениловой системы в зависимости от выраженности неврологической симптоматики у больных с ПГ выявил обратно пропорциональную зависимость между содержанием макроэргических соединений в крови и тяжестью неврологического дефицита (табл. 1). Так, ДМЭ характеризовалась лишь тенденцией к снижению уровня макроэргов в крови, которая приобретала достоверный характер при ДМЭПН (снижение АТФ на 11,3 %) и при ДМЭМПН (снижение содержания АДФ и АТФ на 10 и 14,2 % соответственно). При этом более тяжелые формы неврологического дефицита (ДМЭПН и ДМЭМПН) сопровождалась дисбалансом адениловой системы, что подтверждалось достоверным ростом коэффициента АДФ/АТФ относительно контроля на 6,7 и 8,4 % соответственно. При этом содержание АТФ в крови у обследованных больных достоверно снижалось не только по отношению к контролю, но по мере нарастания тяжести энцефалопатии, присоединения полиневропатического и миелитического синдромов (табл. 1).

Выявленный у больных с ПГ дефицит макроэргических соединений, по данным [3, 5, 6], связан со снижением в условиях гипотиреоза утилизации глюкозы и переходом на малоэффективный в плане внутриклеточного энергообразования анаэробный путь гликолиза, при котором невозможно обеспечить достаточное количество макроэргов.

Содержание молочной и пировиноградной кислот также изменялось в зависимости от формы неврологического дефицита, пря-

Таблица 1. Показатели энергетического обмена у больных с неврологическими осложнениями первичного гипотиреоза ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных			Контроль
	ДМЭ	ДМЭПН	ДМЭМНП	
АДФ, мкмоль/л	250,9±11,4 p>0,05	241,5±11,0 p>0,05	235,1±12,6 p<0,05; p ₁ <0,05	259,9±9,4
АТФ, мкмоль/л	726,4±13,9 p>0,05	661,9±19,8 p<0,01; p ₁ <0,05	639,2±17,6 p<0,001; p ₁ <0,05	745,3±15,5
АДФ/АТФ, усл. ед.	0,343±0,008 p>0,05	0,367±0,008 p<0,05; p ₁ <0,05	0,373±0,007 p<0,05; p ₁ <0,05	0,344±0,007
Лактат, мкМ/л	1,99±0,17 p<0,05	2,23±0,19 p<0,01; p ₁ <0,05	2,15±0,16 p<0,05; p ₁ <0,05	1,63±0,15
Пируват, мкМ/л	40,42±12,97 p<0,05	53,63±13,02 p<0,001; p ₁ <0,05	47,54±11,57 p<0,001	19,69±2,78
П/Л, усл. ед.	20,29±3,17 p>0,05	25,03±3,21 p<0,001; p ₁ <0,05	22,10±2,98 p<0,001	12,18±0,74

Примечание. p – достоверность по сравнению с контрольной группой; p₁ – по сравнению с предыдущей формой энцефалопатии.

мо пропорционально увеличиваясь по мере нарастания тяжести неврологической симптоматики (табл. 1). Так, при ДМЭ содержание лактата и пирувата возрастало в 1,2 и 2,1 раза относительно контроля, при ДМЭПН – в 1,4 и 2,7 раза относительно контроля и в 1,1 и 1,3 раза относительно показателей при ДМЭ. Дальнейшее прогрессирование неврологического дефицита с присоединением миелитического синдрома (ДМЭМНП) сопровождалось снижением содержания как лактата, так и пирувата в 1,1 раза относительно ДМЭПН, но с сохранением тенденции к росту их содержания относительно контрольных величин в 1,3 и 2,4 раза (для лактата и пирувата соответственно).

Выявленное увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови обследованных больных свидетельствовало об усилении процессов анаэробного гликолиза и развитии лактоацидоза по мере прогрессирования тяжести неврологического дефицита в условиях гипотиреоза. При этом снижение уровней лактата и пирувата при ДЭМПН может быть связано со снижением гликолитических процессов в целом при тяжелых формах заболевания [1, 2]. Повышение коэффициента П/Л, выявленное при ДЭПН и ДЭМПН, являлось свидетельством блокирования аэробных стадий окисления глюкозы, которое нарастало по мере прогрессирования неврологических осложнений ПГ.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные отрицательные зависимости между уровнями ТТГ и АТФ ($r = -0,21$;

$p < 0,05$), содержанием лактата и АДФ ($r = -0,62$; $p < 0,05$), лактата и АТФ ($r = -0,37$; $p < 0,05$), что подтверждало связь между тиреоидным дисбалансом, нарушением процессов энергообразования и развитием ацидоза у больных с неврологическими осложнениями ПГ. При этом сочетание прямо пропорциональной зависимости между уровнем ТТГ и содержанием АДФ ($r = +0,24$; $p < 0,05$) и обратно пропорциональной зависимости между уровнем ТТГ и содержанием АТФ свидетельствовало о реализации негативного вклада тиреоидного дисбаланса в развитие энергодефицита при гипотиреозе путем торможения процессов фосфорилирования АДФ до АТФ.

Данные [3, 4] и наши данные, полученные в группе обследованных больных в целом (табл. 2), свидетельствуют, что в условиях дефицита ТГ развивается ряд патологических процессов, таких как оксидантный стресс, дисбаланс в системах катехоламинов, липидов, нейромедиаторных аминокислот и маркерных мембраносвязанных ферментов (ЛДГ), которые также способны негативно влиять на процессы энергообразования [1, 2]

Доказательством негативного вклада нарушения метаболических процессов в развитие энергодефицита у обследованных больных с неврологическими осложнениями ПГ явились полученные нами отрицательные корреляционные зависимости между содержанием АТФ и уровнями ДК ($r = -0,61$; $p < 0,05$), адреналина ($r = -0,29$; $p < 0,05$), активности ЛДГ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) и коэффи-

Таблица 2. Показатели метаболического гомеостаза у больных с неврологическими осложнениями первичного гипотиреоза ($M \pm m$)

Показатель	Больные	Контроль
ДК, мкмоль/л	96,80±26,64 p<0,001	56,97±11,25
Глутатион, ммоль/л	0,85±0,11 p<0,001	1,16±0,09
Активность пероксидазы, мг кат./г Нв	9,45±0,80 p<0,01	5,91±1,98
Витамин Е, мкМ/л	12,42±6,01 p<0,001	28,90±2,86
ОХС, мкмоль/л	6,32±0,81 p ₁ <0,05	5,05±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,21 p<0,05	1,58±0,03
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	3,88±1,13 p ₁ <0,05	2,13±0,27
А, мкмоль/л	3,21±0,51 p>0,05	3,12±0,11
Глутамат, мкм/л	75,35±5,92 p>0,05	73,15±2,35
ГАМК, мкм/л	30,37±5,18 p>0,05	32,82±1,96
Глутамат/ГАМК, усл. ед.	2,46±0,06 p<0,05	2,37±0,04
ЛДГ, МЕ/л	486,40±98,70 p<0,01	382,40±22,30

циента глутамат/ГАМК ($r = -0,23$; $p < 0,05$) и прямо пропорциональные зависимости уровня лактата от содержания адреналина ($r = +0,31$; $p < 0,05$) и ДК ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

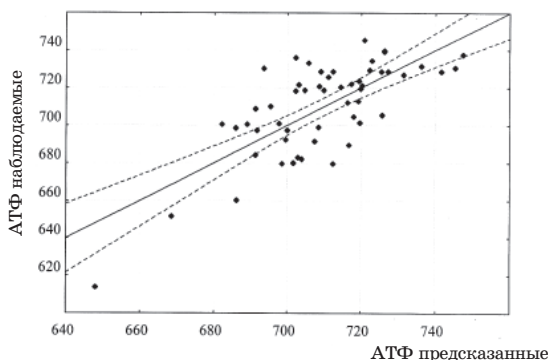
Для оценки и прогноза многофакторного негативного влияния метаболических нарушений на процессы энергообразования у больных с неврологическими осложнениями ПГ методом наименьших квадратов было получено уравнение, позволяющее связывать изменение содержания основного макроэргического соединения АТФ с наиболее значимыми показателями дисметаболизма,

$Y = 769,72 - 1,24 X_1 - 0,23 X_2 - 0,21 X_3 - 0,68 X_4 + 1,35 X_5 - 1,42 X_6 + 0,21 X_7$, где Y – содержание АТФ; X_1 – коэффициент атерогенности; X_2 – содержание ДК; X_3 – уровень ЛДГ; X_4 – коэффициент глутамат/ГАМК; X_5 – содержание витамина Е; X_6 – содержание А; X_7 – содержание пирувата.

Оценка значимости отклонений прогнозируемых данных от наблюдаемых величин согласно уравнению множественной регрессии показала, что фактическое значение

F-критерия Фишера для анализируемой выборки с уровнем значимости $\alpha = 0,05$ составили: $F(7,131) = 7,6733$ (для степени свободы $m = 7$ (количество показателей X) и $n = 139$ (количество больных) – $m - 1 = 131$) и значительно превышает критическое значение указанного критерия, равное $F_{кр} = 1,5513$. Эти данные свидетельствуют о достоверности рассчитанного уравнения зависимости показателей метаболического и биоэнергетического гомеостаза у больных с ПГ (рисунок).

Данная математическая модель-уравнение подтверждает взаимосвязь изменений энергетического и метаболического гомеостаза у больных с неврологическими осложнениями ПГ и дает возможность прогнозировать степень выраженности энергодефицита в зависимости от изменения оксидантно-антиоксидантной, нейрогуморальных и ферментативной систем в условиях гипотиреоза, а также прогрессирование неврологической симптоматики у больных с ПГ с учетом выявленной нами прямо пропорциональной зависимости между тяжестью неврологиче-



Отклонение наблюдаемых значений АТФ (мкмоль/л) у больных с неврологическими осложнениями ПГ от расчетных

ского дефицита и выраженностью биоэнергетических нарушений.

Литература

1. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы (руководство). М.: Медицина, 1997. 350 с.
2. Beal M.F., Hyman B.T., Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative disease? Trends Neurosci 1993; 16: 125–131.
3. Окорочков А.Н. Гипотиреоз. Диагностика. М.: Мед. лит-ра, 2001. 57 с.
4. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. Рус. мед. журн. 2007; 15, 2: 89–94.
5. Lebon V., Dufour S., Petersen K.F. et al. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. Clin. Invest. 2001; 108 (5): 733–737.
6. Lanni A., Moreno M., Lombardi A. et al. Control of energy metabolism by iodothyronines. Endocrin. Invest. 2001; 24 (11): 897–913.
7. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен. Л., 1982. 346 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З НЕВРОЛОГІЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ

О.Л. Товажнянська

У хворих з різними неврологічними синдромами на фоні первинного гіпотиреозу виявлена депресія вмісту основних макроергів (АТФ і АДФ) і розвиток лактоацидозу. Визначена прямо пропорційна залежність між ступенем енергодефіциту, лактоацидозу і вираженістю неврологічної симптоматики, що відображає роль порушення процесів енергоутворення в розвитку нейрональної патології і неврологічного дефіциту у хворих з первинним гіпотиреозом. Розраховане рівняння багаторфакторної залежності вмісту АТФ від показників оксидантного гомеостазу, нейромедіаторних і ферментативних систем дозволяє прогнозувати зміну вмісту основного макроерга у хворих з первинним гіпотиреозом в залежності від стану низки метаболічних процесів.

Ключові слова: первинний гіпотиреоз, енцефалопатія, енцефалополіневропатія, енцефаломієлополіневропатія, енергетичний обмін, АТФ, лактат.

CONDITION OF THE POWER HOMEOSTASIS AT PATIENTS WITH NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF THE INITIAL HYPOTHYROIDISM

O.L. Tovazhnyanskaya

At patients with various neurological symptoms on a background of an initial hypothyroidism was revealed the depression of the basic adenosine phosphates content and development of the lactoacidosis. Directly proportional dependence between a degree of the power deficiency and the lactoacidosis and an expressiveness of a neurological symptomatology that reflects a role of infringement of power processes in development of neuronal pathologies and neurological deficiency at patients with an initial hypothyroidism was determined. The designed equation of multifactor dependence of adenosine triphosphate (ATF) contents from parameters oxidative homeostasis, neuromediator and enzymatic systems allows to prognosticate change of the content of the ATF at patients with an initial hypothyroidism depending on a condition of some metabolic processes.

Key words: initial hypothyroidism, encephalopathy, encephalopolyneuropathy, encephalomyelopolyneuropathy, power exchange, ATF, Sodium lactatum.

Поступила 05.06.08

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЭЭГ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНЫМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ С УЧЕТОМ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЦНС ЕСТЕСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ЗЕМЛИ

И.Н. Никишкова

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков

Рассматриваются особенности анализа ЭЭГ-показателей у пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями гипертонического генеза с учетом влияния на ЦНС естественного электромагнитного поля (ЕЭМП). Обнаружены значения K_p , при которых имевшие место на ЭЭГ формы патологической активности сглажены либо отсутствуют, выявлены определенный тип изменений индивидуальных профилей межполушарной асимметрии, а также различие уровня дифференциальной реактивности структур головного мозга. Для разделения больных на группы по реакции структур головного мозга на изменения ЕЭМП (K_p) в качестве маркеров предложены ЭЭГ-показатели ликворной гипертензии и сосудистого компонента, а также область генеза патологических проявлений.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, естественное электромагнитное поле, межполушарная асимметрия, ликворная гипертензия.

Существование тесной связи между уровнем ежедневной напряженности магнитного поля Земли и характером течения неврологических и психических заболеваний [1–5], в частности, наличие выявленной ранее корреляции изменений ЭЭГ с величиной суточных значений K_p -индекса у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями гипертонического генеза [6] обуславливает необходимость учета влияния напряженности естественного электромагнитного поля (ЕЭМП) на церебральный электрогенез пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями при анализе функциональной активности головного мозга по данным ЭЭГ [7].

Материал и методы. Анализ ЭЭГ-показателей был проведен на основе электроэнцефалографических исследований 25 больных с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза при различных показателях напряженности ЕЭМП [5]. Анализ динамики церебрального электрогенеза осуществляли применительно к суммарным суточным значениям K_p -индекса. В соответствии со степенью выраженности на ЭЭГ патологических форм активности пациенты с дисциркуляторными энцефалопатиями были разделены на три группы: к 1-й группе отнесены больные, у которых проявления патологических форм активности усиливались с увеличением значений K_p , ко 2-й – усиление у которых не имело четкой зависимости от значений K_p , к 3-й – подобное усиление у которых происходило при снижении значений K_p .

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что для каждой

группы пациентов существуют значения K_p , при которых имевшие место на ЭЭГ проявления патологической активности либо сглажены, либо отсутствуют. В 1-й группе значение K_p находится в пределах 3–10, во 2-й – 10–19, в 3-й группе – 21–36. В процессе лечения описанный факт должен обязательно учитываться, поскольку изменения электрогенеза, свидетельствующие об определенном улучшении функционального состояния структур головного мозга, могут наблюдаться и при указанных значениях K_p , что важно при оценке результатов ЭЭГ-исследований больного.

Для каждой из групп пациентов характерен определенный тип изменений индивидуальных профилей межполушарной асимметрии при разных значениях K_p . Для пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями 1-й группы характерно преимущественно левополушарное доминирование ($S>D$) во всех отведениях, которое усиливается при высоких значениях суммарного суточного K_p -индекса, а при низких – сглаживается. У пациентов 2-й группы межполушарная асимметрия фиксируется в основном в лобно-теменной и височной областях с правополушарным доминированием ($D>S$) и усиливается как при высоких, так и при низких значениях суммарного суточного K_p . У пациентов 3-й группы характерное при средних показателях суточного K_p правополушарное доминирование ($D>S$) во всех отведениях усиливается при низких значениях K_p .

У каждой группы пациентов обнаружена дифференцированная реактивность структур

головного мозга разного уровня – корково-го, диэнцефального, лимбического, стволового – на изменения ЕЭМП.

У пациентов 1-й группы при низких значениях суточного K_p (3–10) фиксируется высокий уровень пароксизмальных проявлений полиморфного характера лимбического генеза с частыми острыми колебаниями в височно-затылочной области и комплексами спайк–острая волна в лобных отделах. Диффузно наблюдаются ярко выраженные корреляты сосудистого компонента. При высоких значениях K_p (23, 26, 30) на ЭЭГ пациентов этой группы наблюдается повышение судорожной готовности диэнцефально-лимбических структур, при этом судорожная активность имеет тенденцию к диффузному проявлению, то есть наблюдается вовлечение стволовых образований. Корреляты ликворной гипертензии усиливались, сохранялся сосудистый компонент. Таким образом, у пациентов 1-й группы с четкими региональными различиями высокий уровень пароксизмальной активности и судорожной готовности, выраженные корреляты ликворной гипертензии и асимметрия, наблюдаемые в лимбических структурах при низких значениях K_p , по мере увеличения показателей K_p -индекса проявляются в диэнцефальных структурах, а затем и в стволовых.

У пациентов 1-й группы, электрогенез которых характеризуется низкоамплитудной ЭЭГ, в отличие от пациентов этой же группы с четкими региональными различиями электрогенеза, патологические формы активности при низких значениях K_p наблюдаются преимущественно в корковых проекциях диэнцефальных структур мозга. По мере нарастания величины K_p в формирование патологических форм активности мозга вовлекаются и лимбические структуры. В отдельных случаях при очень высоких значениях K_p (31) наблюдается распространение этой активности диффузно, то есть в генез патологической электрической активности мозга вовлекаются стволовые структуры.

В электрогенезе пациентов 2-й группы при низких K_p (4, 7, 9) акцент проявлений пароксизмальной активности наблюдался в теменных отделах – корковой проекции диэнцефальных структур мозга. В переднецентральных отделах усиливались ЭЭГ-корреляты ликворной гипертензии и сосудистого компонента, что свидетельствует об усилении ликвородинамических и сосудистых нарушений. При высоких значениях K_p на ЭЭГ пациентов этой группы наблюдается усиление пароксизмов диффузно, но с акцентом в теменной области. Применение функциональных нагрузок сопровождается либо уси-

лением судорожной готовности и формированием пароксизмов в теменных и височных отведениях, либо стабильной эпилептиформной активностью с сохранением коррелятов ликворной гипертензии и сосудистого компонента. Таким образом, во 2-й группе больных с диэнцефалопатиями, судя по динамике электрографических показателей функционального состояния церебральных структур, наблюдается относительно постоянное, мало зависимое от величины K_p формирование патологических форм электрической активности лимбико-диэнцефального генеза, с акцентом в диэнцефальных образованиях и тенденцией к вовлечению в процесс стволовых структур мозга.

У пациентов 3-й группы при снижении значений K_p на ЭЭГ фиксируется усиление коррелятов ликворной гипертензии и сосудистого компонента, пароксизмальной активности и увеличение судорожного компонента с вовлечением в эти процессы лимбико-стволовых структур с акцентом в лимбических структурах. При высоких значениях K_p наблюдается классическое или диффузное распределение регулярной α -активности, модулированной веретенами.

Описанная дифференцированная реактивность структур головного мозга свидетельствует о степени их скомпрометированности.

Выявленная корреляция между изменениями, с одной стороны, K_p -индекса, с другой – уровнем ликвородинамических и сосудистых нарушений и областью выраженности патологической активности, позволяет предложить при разделении пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями на группы (по реакции структур головного мозга на изменения ЕЭМП (K_p)) использование в качестве маркеров ЭЭГ-показателей ликворной гипертензии и сосудистого компонента, а также область генеза патологических проявлений.

Так, согласно данным ЭЭГ, усиление ликвородинамических и сосудистых нарушений при низких значениях K_p наблюдается у пациентов 2-й и 3-й групп, тогда как у пациентов 1-й группы при подобных показателях K_p -индекса ЭЭГ-корреляты ликворной гипертензии либо слабо выражены (в основном в теменной области), либо отсутствуют.

Патологические формы электрической активности лимбико-диэнцефального генеза с тенденцией к распространению этой активности диффузно характерны для ЭЭГ пациентов 1-й и 2-й групп. Однако при этом в 1-й группе акцент патологических проявлений находится в лимбических структурах, а во 2-й группе – в диэнцефальных образова-

них. Для ЭЭГ пациентов 3-й группы характерен лимбико-стволовой генез патологической активности с акцентом в лимбических структурах.

Выводы

1. Для каждой группы пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями выделены значения K_p : 1-я группа – 3–10, 2-я – 10–19, 3-я – 21–36, при которых имевшие место на ЭЭГ формы патологической активности сглажены либо отсутствуют.

2. Для каждой из групп пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями характерен определенный тип изменений индивидуальных профилей межполушарной асимметрии в зависимости от значения K_p .

Литература

1. Кутко И.И., Волошин П.В. Магнитные бури, эмоциональные нарушения и их коррекция: Матер. конф. «Вплив геліогеофізичних факторів на психічні розлади». Полтава–Киев, 1994: 30–31.
2. Литвиненко Л.Н., Сухоруков В.И., Аристов Ю.В. и др. Влияние сверхнизкочастотных электромагнитных полей на биоэлектрическую активность головного мозга. Радиофизика и радиоастрономия 1998; 3, 314: 312–319.
3. Селицкий Г.В., Карлов В.А., Сорокина Н.Д. Механизмы восприятия мозгом человека магнитного поля. Физиология человека 1996; 22, 4: 66–72.
4. Сонник Г.Т. Эпидемиология и патоморфоз аффективных состояний с учетом гелиогеофизических и фармакологических факторов: Матер. конф. «Вплив геліогеофізичних факторів на психічні розлади». – Полтава–Киев, 1994: 3–4.
5. Побаченко Ф.В. Сопряженность ритмодинамической активности головного мозга человека и вариаций КНЧ электромагнитных полей окружающей среды: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск: Томск. гос. ун-т, 2001. 21 с.
6. Сухоруков В.И., Никишкова И.Н., Бакуменко Л.П. Влияние естественного электромагнитного поля на функциональную активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями. Эксперим. і клін. медицина 2007; 3: 115–121.
7. Белов Д.Р., Гетманенко О.В., Киселев Б.В. Двухфазная реакция нервной системы человека на геомагнитные бури, по данным ЭЭГ. Рос. физиол. журн. им. Сеченова 2001; 87, 3: 296–313.

ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ ЕЕГ ПАЦІЄНТІВ З ДИСЦИРКУЛЯТОРНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВІВ НА ЦНС ПРИРОДНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ ЗЕМЛІ

І.М. Никишкова

Розглядаються особливості аналізу ЕЕГ-показників у пацієнтів з дисциркуляторними енцелопатіями (ДЕ) гіпертонічного генезу з урахуванням впливу на ЦНС природного електромагнітного поля (ПЕМП). Знайдено значення K_p , при яких форми патологічної активності, що мали місце на ЕЕГ, є згладженими або відсутніми, виявлено певний тип змін індивідуальних профілів міжпівкульової асиметрії, а також різниця рівня диференціальної реактивності структур головного мозку. Для поділу хворих з ДЕ на групи за реакцією структур головного мозку на зміни ПЕМП (K_p) як маркери запропоновано ЕЕГ-показники лікворної гіпертензії та судинного компоненту, а також зону генезу патологічних проявів.

Ключові слова: дисциркуляторна енцелопатія, природне електромагнітне поле, міжпівкульова асиметрія, лікворна гіпертензія.

PECULIARITIES OF EEG ANALYSIS FOR PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHIES TAKING INTO ACCOUNT INFLUENCES OF THE NATURAL ELECTROMAGNETIC FIELD OF THE EARTH ON CNS

I.N. Nikishkova

In the article peculiarities of the analysis of EEG parameters in patients with dyscirculatory encephalopathies (DE) of a hypertensive genesis are discussed taking into account an influence of the natural electromagnetic field (NEMF) of CNS. The tension K_p indexes under which forms of pathological activity existed on EEG are faded away or absent were found out, a certain type of changes of individual profiles of the inter-hemispheric asymmetry and a difference of level of a differential reactivity in brain structures were revealed. EEG parameters of a liquor hypertension, a vascular component and an area of genesis of pathological manifestations are proposed as markers to divide patients with DE on groups according to reactions of brain structures on NEMF changes (K_p).

Key words: dyscirculatory encephalopathy, natural electromagnetic field, inter-hemispheric asymmetry, liquor hypertension.

Поступила 21.05.08

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.Н. Бачеригов, Е.А. Акименко

НИИ НПП АМН Украины, г. Харьков

Областная психиатрическая больница № 1, с. Стрелечье, Харьковская обл.

Результаты проведенного исследования позволяют использовать некоторые показатели крови больных в качестве биологических маркеров шизофрении и шизофрении, коморбидной с суицидальным поведением. Для больных шизофренией характерны: наличие анемии, снижение скорости оседания эритроцитов и их деформация, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности и установлено соотношение альфа-бета-липопротеидов меньше 1,0. У 70 % больных на различные психические расстройства, совершившие суицид, выявлено снижение уровня холестерина в крови.

Ключевые слова: *кровь, эритроциты, анемия, липопротеиды, холестерин, шизофрения.*

Шизофрения – тяжелое эндогенное психическое заболевание, которому присущи полиморфизм клинической картины, постоянный клинический патоморфоз и сложность механизмов развития патологического процесса. Актуальным представляется поиск материального субстрата этой болезни с использованием современных достижений генетики, физиологии, иммунологии, биохимии, нейроморфологии. На данном этапе попытки выявить основной метаболический дефект шизофрении еще далеки от разрешения, возможности лабораторной диагностики ограничены. Психически больные входят в группу риска по совершению суицидов. В структуре психических заболеваний при завершенных суицидах шизофрения занимает первое место: 38–41 % случаев [1]. Средняя продолжительность жизни больных шизофренией примерно на 20 % меньше, чем в популяции в целом. При этом единственной более частой причиной смерти у них были самоубийства – их частота составляет 0,4–0,8 % в год [1]. Акт самоубийства – это всегда глубокий кризис личности, противопоставление и конфликт витального и антивитального, инстинкта самосохранения и саморазрушения. Особенно противоестественно и вычурно эта борьба происходит у больных шизофренией, как наиболее дезадаптированной категории психически больных.

В клинике психических болезней одним из диагностических направлений является исследование крови и ее компонентов.

Исторически так складывалось, что изучение мозга и крови по выполняемым ими функциям по сравнению с другими тканями организма требовало от человека больших усилий. С древних времен мифология, а затем греческая философия досократовского

периода (Эмпидокл, Анаксагор, Демокрит) рассматривали кровь как источник жизни, в то время как Аристотель сделал попытку дать ей рациональное определение.

По современной единой концепции кровь является мезенхимальной тканью, состоящей из клеточного компонента и основного вещества. Мезенхимальная кровяная ткань состоит из жидкого циркулирующего компонента – периферической крови, и центрального тканевого компонента с более плотной клеточной массой – органов кроветворения. В свою очередь, центральный компонент состоит из двух кроветворных тканей – костного мозга для эритромиелоидных и мегакариоцитарных структур и лимфоидных органов для лимфоцитарных клеточных структур [2].

Анализ крови является самым распространенным лабораторным исследованием. Кровь и, в частности, циркулирующая популяция эритроцитов является высокочувствительной тест-системой внутренней среды организма. Эритроциты, помимо осуществления присущей им специфической газотранспортирующей функции, принимают участие в регуляции кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, определяют микрореологические свойства крови, участвуя тем самым в поддержании гомеостаза на уровне целого организма [3–5].

Целью данного исследования было выявление некоторых общих закономерностей ряда показателей клинического и биохимических анализов крови у больных шизофренией (как склонных к самоубийству, так и не проявлявших аутоагрессивных тенденций) в сравнении с больными другими психическими нозологиями.

Материал и методы. Было обследовано 70 больных шизофренией параноидной фор-

мы с непрерывным типом течения, обоих полов (основная группа) и 44 больных другими психическими расстройствами (контрольная группа), проходивших лечение в областной психиатрической больнице в 2003–2005 гг. Возраст больных находился в пределах от 18 до 60 лет, длительность заболевания колебалась от манифестных форм до хронических – давностью свыше 30 лет. Обследование больных проводили как на фоне обострения шизофренического процесса, так и при ремиссиях и дефектных состояниях. Психотерапевтическую терапию осуществляли по показаниям в разных объемах, некоторые больные были обследованы до назначения психотропных препаратов. Непременным условием было отсутствие у больных тяжелых соматических, неврологических заболеваний, а также наркомании и алкоголизма, допускалось табакокурение.

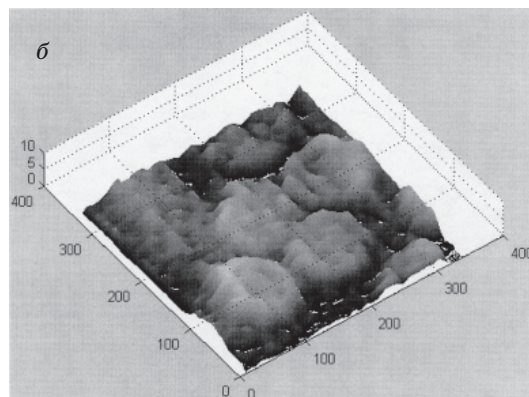
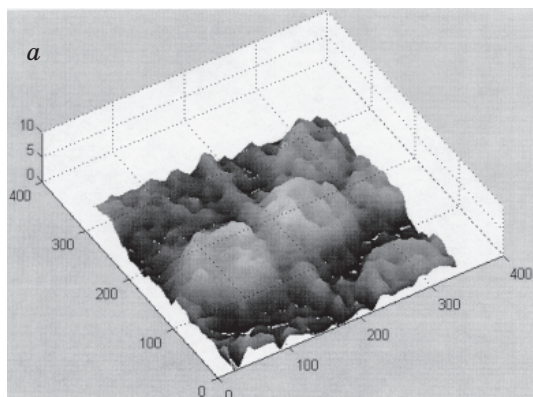
Был выполнен клинический анализ крови. Определялось содержание холестерина в сыворотке крови при исследовании механизмов суицидальности. Методом голографической интерференционной микроскопии изучали эритроциты крови *in vivo*. В голографическом микроскопе, созданном в Харьковском национальном университете им. В.Н. Каразина, формировали интерферограммы исследуемых микрообъектов интерференцией невозмущенной волны (эта волна с помощью опорной волны регистрируется и восстанавливается по голограмме) и волны, прошедшей через исследуемые микрообъекты. Источником излучения служил He-Ne-лазер с длиной волны 0,63 мкм. Интерферограммы получали в реальном масштабе времени. В эксперименте использовались нативные мазки крови. Изображения эритроцитов и их интерферограммы фотографировали на пленку СВЕМА 65 при использовании микрообъектива 40×0,65 и окуляра ×7. По оцифрованным интерферограммам с помощью компьютера строили трехмерные изображения эритроцитов [6–8]. Исследование в сыворотке крови липопротеидного спектра выполнено методом высоковольтного электрофореза в полиакриламидном геле [9]. Рассчитывали концентрацию липопротеидов высокой плотности (альфа-липопротеидов) и коэффициент альфа-, бета-липопротеидов в относительных единицах, величина которого лишь при шизофрении всегда ниже 1,0. Диагностическое значение этого коэффициента при шизофрении колеблется в пределах 0,2–0,96, у здоровых и больных иной, чем шизофрения, психической патологии – в пределах 1,1–2,15 отн. ед. Этот дополнительный лабораторный тест для диагностики шизофрении был разработан в НИИ общей и судеб-

ной психиатрии им. В.П. Сербского под руководством академика АМН России Г.В. Морозова [4]. Ввиду малой выборки при данном исследовании результат метода не может считаться достоверным.

Результаты и их обсуждение. Практически у всех больных шизофренией наблюдалась нормохромная анемия 1-й–2-й степени, тогда как показатели гемоглобина и эритроцитов при других психических заболеваниях (умственная отсталость, эпилепсия, органическое поражение ЦНС, рекуррентное депрессивное расстройство) в основном были в пределах нормы. Следует отметить, что в литературе имеются сведения о наследственном уменьшении эритроидного ростка костномозгового кроветворения при шизофрении и реактивном изменении в ретикулярной строме костного мозга [5].

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула у больных шизофренией и другой психической патологией существенно не различались между собой и с нормальными показателями.

У большинства больных шизофренией отмечаются низкие цифры скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – не более 2–3 мм/ч. Нормальные величины СОЭ у мужчин 1–10 мм/ч, у женщин 2–15 мм/ч. Выявленная замедленная СОЭ обусловлена главным образом нарушенной формой эритроцитов при шизофрении. Деформированные, не являющиеся в основной своей массе двояковогнутыми дисками, эритроциты у больных шизофренией визуализируются *in vivo* в трехмерном изображении. Выявлены грубые нарушения формы и поверхностного рельефа красных кровяных телец в периферической крови больных шизофренией. Наряду с резким уменьшением количества двояковогнутых дисков, отмечалась трансформация эритроцитарных клеток, вплоть до полной их дегенерации. Примечательно, что такая трансформация не является специфической для данной патологии. У 45 % больных контрольной группы также были обнаружены измененные эритроциты, хотя и в меньшем количестве, а также без выраженной трансформации. Характерно, что у больных основной группы в отличие от контрольной дезорганизация эритроцитов с нарушением структуры мембран устойчиво сохранялась и после проведенного курса лечения. Более того, эта трансформация клеток красной крови у больных шизофренией прослеживалась независимо от возраста и пола больного, длительности и стадии заболевания, приема психотропных препаратов (рисунок). Исходя из сказанного, можно сделать вывод о генетическом дефекте эритроцитарного пу-



Изображение эритроцитов крови больной шизофренией Р, 50 лет (а) и А, 31 год (б), полученное с помощью голографического интерференционного микроскопа, $\times 2500$

ла при шизофрении. При этом в условиях действия стрессогенных факторов происходит срыв компенсаторных механизмов и развитие гипоксических состояний, усугубляющих течение основного патологического процесса, в ряде случаев способствуя суицидальному поведению.

Для больных шизофренией оказалось характерным снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (альфа-липопротеидов) и соотношение альфа- к бета-липопротеидам меньше 1,0.

У больных обеих групп, совершивших суицидальные попытки, в 70 % случаев определялся низкий уровень холестерина – на нижней границе нормы и ниже нормы для каждой из возрастных групп.

Установлено, что только при шизофрении характерно абсолютное, стабильное снижение в сыворотке крови концентрации липопротеидов высокой плотности (альфа-липопротеидов).

Таким образом, на основании проведенного исследования удалось выявить некоторые особенности показателей анализов крови у больных шизофренией. Это, в первую очередь, касается уменьшения количества эритроцитов и содержания гемоглобина в них с развитием в большинстве случаев нормохромной анемии 1-й–2-й степени. Этим подтверждаются данные о генетическом на-

рушении систем жизнеобеспечения при шизофрении, в частности, об уменьшении эритроидного ростка костномозгового кроветворения [5]. Кроме того, у больных шизофренией определяется наследственная деструкция эритроцитов большей или меньшей степени, что вызывает замедление СОЭ. Также у пациентов с шизофренией нарушено соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности, что патогномично для шизофрении. У больных различного нозологического профиля с суицидальным поведением оказался достоверно сниженным уровень холестерина.

Результаты выполненного исследования позволяют использовать некоторые показатели крови больных в качестве биологических маркеров шизофрении и шизофрении, коморбидной с суицидальным поведением. Так, для больных шизофренией характерны наличие анемии, замедление скорости оседания эритроцитов и отчетливая деформация красных кровяных телец. Кроме того, получены данные о снижении концентрации липопротеидов высокой плотности и в связи с этим выявлено отношение альфа- к бета-липопротеидам менее 1,0. При обследовании психически больных, совершивших суицидальные попытки, вне зависимости от психиатрического диагноза, у 70 % отмечалось снижение уровня холестерина сыворотки крови.

Литература

1. Мишиев В.Д. Структура психических расстройств и особенности депрессивных нарушений. Суицидология. К., 1998: 24–27.
2. Клиническая гематология. Под ред. проф. Берчану. Бухарест, Мед. изд-во, 1985. 1221 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. проф. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
4. Колупаев Г.П., Мironychev Г.Н., Петрович А.А. Возможности лабораторной диагностики шизофрении. Военно-мед. журн. М., 1991; 2: 70–71.
5. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эритроцитов при шизофрении. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. М., 2002; 102, 6: 36–42.
6. Сафронов Г.С., Тишко Т.В. Голографическая интерферометрия фазовых микрообъектов. Укр. физ. журн. 1985; 30, 7: 994–997.

7. *Tishko T.V., Titar V.P.* Interferometric holographic microscopy. Тез. докл. X Междунар. научн.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 1998: 148.

8. *Тишко Т.В., Титарь В.П., Панфилов Д.А., Тишко Д.Н.* Применение метода голографической интерферометрии для определения формы эритроцитов крови человека. Биол. вестник 1998; 2, 1:

9. Авт. свид. 992028 от 01.10.1982 г.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

А.Н. Бачериков, О.О. Акименко

Результати виконаного дослідження дозволяють використовувати деякі показники крові хворих в якості біологічних маркерів шизофренії та шизофренії, коморбідної з суїцидальною поведінкою. Для хворих на шизофренію характерні: наявність анемії, зниження швидкості осідання еритроцитів та їх деформація, зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності й встановлено співвідношення альфа-бета-ліпопротеїдів менше 1,0. У 70% хворих на різні психічні розлади, які скоїли суїцидальні спроби, виявлено зниження рівня холестерину крові.

Ключові слова: кров, еритроцити, анемія, ліпопротеїди, холестерин, шизофренія.

SOME FEATURES OF BLOOD TEST RESULTS OF SCHIZOPHRENICS

A.N. Bacherikov, Ye.A. Akimenko

Results of investigation made it possible to use some blood values of patients as tissue marker of schizophrenia and schizophrenia with suicidal behavior. It is typical for schizophrenics: availability of anemia decrease of erythrocyte sedimentation speed and their deformation. In addition, data on concentration decrease of high density lipoproteins were collected and it was developed that alpha-beta-lipoproteins relation is less than 1.0. During investigation of patients of different mental disorders, which made suicidal attempts, it was discovered that 70% them have decreased level of blood cholesterol.

Key words: blood, erythrocyte, anemia, lipoproteins, cholesterol, schizophrenia.

Поступила 27.03.08

ОНКОЛОГІЯ

КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ПЕРЕДРАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

О.О. Єгоров

*Харківський національний медичний університет
Дорожня клінічна лікарня ст. Харків*

Наведено методи комплексного обстеження пацієнток з гіперпластичними процесами та передраком ендометрія. Показана роль морфологічних досліджень в діагностиці гіперпластичних процесів і передраку ендометрія. Особливу увагу приділено правильній інтерпретації лікарем-гінекологом отриманих при гістологічному дослідженні даних і призначенню на їх основі адекватного лікування.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, передрак ендометрія, комплексна діагностика.

Проблема гіперпластичних процесів і передраку ендометрія останнім часом все більше привертає увагу і наукової, і практичної медицини. Це пояснюється збільшенням частоти названої патології та високою імовірністю малігнізації [1].

Рак тіла матки (РТМ) – одне з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань статевих сфери у жінок. В Україні РТМ складає 21,2 на 100 тис. населення. В Росії цей показник становить 20,8 на 100 тис. жіночого населення. Найменша частота РТМ відзначена в Індії і Японії, найвища – у США: 1,4; 1,6 і 38,5 на 100 тис. жінок відповідно [2, 3].

Незважаючи на те, що РТМ частіше зустрічається у жінок, які перебувають у стані пре- і постменопаузи (75 % жінок у віці старше 50 років), тенденцією останніх років є омолодження контингенту хворих, які страждають даним захворюванням. Так, за останні 10 років захворюваність у віковій групі до 29 років збільшилася на 47 %. Крім того, значні темпи приросту захворюваності РТМ відзначаються у вікових групах 40–49 років (на 12,3 %) і 50–56 років (на 15,6 %). За нашого часу переглянута точка зору на РТМ як на онкологічне захворювання із сприятливим перебігом і прогнозом. За зведеними даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO), п'ятирічного виживання при РТМ вдається домогтися тільки у 67,7 % хворих, у той час як 22,4 % пацієнток гинуть у п'ятирічний термін спостереження від рецидивів і метастазів пухлини [4].

Триваюче зниження індексу здоров'я населення, погіршення екологічної обстанов-

ки, збільшення психологічних навантажень істотно впливають на стан здоров'я жінок, приводячи до порушення овуляції з дефіцитом прогестерону і відносної гіперестрогенії, що у свою чергу призводить до зростання числа жінок з гіперплазією ендометрія, передраком ендометрія і РТМ в перименопаузальному періоді [5].

Вивчення різних аспектів патогенезу передраку і РТМ є однією з актуальних задач онкогінекології. Перспективним напрямком у рішенні цієї проблеми є об'єктивне формування груп онкологічного ризику, особливо серед хворих з різними проліферативними процесами ендометрія. Гіперпластичні процеси ендометрія, які є проліферативними, гормонообумовленими захворюваннями, при тривалому плинні і частому рецидивуванні можуть бути фоном, на якому можливий розвиток злоякісного ураження. Ризик пухлинної трансформації гіперпластичних процесів ендометрія значно зростає як при різних метаболічних порушеннях гормонального обміну в організмі в цілому, так і при місцевих змінах тканинного обміну органамішени, обумовлених захворюваннями слизової оболонки матки, супутньою патологією.

Нелікована залозиста гіперплазія ендометрія протягом 3 років і більше може регресувати (40 %), залишатися стабільною (55 %), прогресувати в атипову гіперплазію (2,6 %). Атипову гіперплазію ендометрія в будь-якому віці варто розглядати як передракове захворювання [6, 7].

Прогресія атипової гіперплазії ендометрія в інвазивний рак відмічається в 20–50 %

спостережень (у середньому в 40 %) протягом від одного до 13 років, що визначає необхідність її виявлення і невідкладного лікування [8].

До факторів ризику виникнення РТМ відносяться наступні.

1. Наявність в анамнезі гіперпластичних процесів ендометрія, у розвитку яких у більшій мірі відіграє роль не абсолютна, а відносна гіперестрогенія, що виявляється тривалим впливом естрогенів на тлі дефіциту прогестерону.

2. Безплідність і порушення менструального циклу, пов'язані з ановуляцією. Клінічно це часто виявляється у вигляді ановляторних маткових кровотеч.

В основі виникнення ювенільних і клімактеричних кровотеч лежить персистенція фолікула, яка створює тривалу підвищену секрецію естрогенів при низькому рівні секреції прогестерону. В цих умовах в ендометрії відбуваються зміни, характерні для залозистої гіперплазії. При порушенні овуляції у вигляді атрезії фолікулів останні, не дозрівши, піддаються регресу, що супроводжується падінням рівня естрогенів. За принципом «зворотного зв'язку» відбувається викид гонадотропінів, які і стимулюють ріст нових фолікулів у яєчниках, що приводить до підвищення рівня естрогенів в організмі. При атрезії фолікулів відбувається хвилеподібна секреція естрогенів, яка не досягає високого рівня, але довгостроково існує, що веде до перманентної естрогенної стимуляції ендометрія. В цих умовах розвивається гіперплазія ендометрія. Хронічна ановуляція характерна для хворих гіпотиреозом, із синдромом Штейна–Левенталя, кістами і з фемінізуючими пухлинами яєчників.

3. Відсутність пологів, при цьому ризик розвитку РТМ у 2–3 рази вище, ніж у тих, що народили.

4. Пізня менопауза; при настанні менопаузи після 52 років ризик виникнення РТМ в 2,4 рази вище, ніж при настанні менопаузи до 49 років.

5. Спадкова схильність.

6. Неадекватна замісна гормонотерапія в постменопаузі без застосування прогестагенів, при цьому ризик виникнення РТМ збільшується в 4–8 разів.

7. Тривалий прийом тамоксифену в якості ад'ювантної терапії при раці молочної залози, ризик розвитку гіперплазії ендометрія – і РТМ може збільшуватися в 2,0–7,5 рази. Це пояснюють тим, що на тканину молочної залози препарат діє як антиестроген, що блокує рецептори естрогенів, а на яєчники і матку може діяти як антагоніст і агоніст, що приводить до естрогеноподібного ефекту, збіль-

шуючи проліферацію стромальних клітин ендометрія і гранульозних клітин яєчника.

8. Ожиріння; цей патологічний стан, що сприяє розвитку гіпер- і неопластичних процесів ендометрія, можна розглядати в декількох аспектах: по-перше, як джерело ендогенного утворення естрогенів з андрогенів; по-друге, як комплекс метаболічних зрушень, що створюють потенційні умови для розвитку пухлин. Е.А. Elliott установив, що при «верхньому» типі розподілу жирової клітковини навіть у хворих без ожиріння ризик РТМ в 3,2 рази вище, ніж при «нижньому» типі [6]. Андроїдний тип ожиріння часто супроводжують і інші метаболічні порушення у вигляді вираженої гіперінсулінемії, дисліпідемії й артеріальної гіперплазії, які у сукупності власне і складають метаболічний синдром. Уперше на роль обмінно-ендокринних порушень у патогенезі РТМ звернув увагу S. Way (1954). Відповідно до гіпотези S. Way, висока частота ожиріння, цукрового діабету і гіпертонічної хвороби пов'язана з тривалою гіперактивністю передньої частки гіпофіза. Подальші дослідження підтвердили патогенетичний зв'язок РТМ і метаболічних порушень з функціональними змінами в гіпоталамо-гіпофізарній системі і виявили аналогічні зміни у жінок з доброякісними (гіперпластичними) процесами ендометрія.

9. Порушення вуглеводного обміну, на підставі вивчення цукрових кривих їх було виявлено у 62–82 % хворих із передраком ендометрія. Виділяють два можливих механізми збільшення ризику розвитку РТМ при гіперінсулінемії: по-перше, прямий мітогенний ефект гіперінсулінемії на ендометрій внаслідок підвищення біоактивності інсуліноподібних факторів росту; по-друге, непрямий ефект, коли виявляються генетичні порушення в яєчниковому стероїдогенезі. Діабет у дорослих, швидше за все, є результатом прогресування гіперінсулінімічної резистентності до інсуліну в більш молодому віці. У хворих на цукровий діабет РТМ зустрічається в 1,3–2,8 рази частіше, ніж у пацієнтів без нього.

Патогенетичний підхід до оцінки факторів і формування груп дозволить відкрити нові можливості раннього розпізнавання гіперпластичних процесів і РТМ. Разом з тим розвиток гіперплазії ендометрія можливий не тільки в результаті підвищеної проліферації клітин, але і внаслідок порушення механізмів їх запрограмованої загибелі. В регуляції апоптозу задіяна велика кількість різних факторів, у тому числі протоонкоген сімейства bcl-2, який розглядається як біологічний маркер процесу клітинної загибелі.

Резистентність клітин до загибелі шляхом апоптозу відіграє важливу роль при раковому переродженні клітин і може виявлятися ще на передракових стадіях захворювання. Існування тісного взаємозв'язку між процесами проліферації й апоптозу, а також процесами, що регулюють їх у тканинах, визначає необхідність їхньої комплексної оцінки.

За даними B.S. Lee (2000), при передракових процесах ендометрія відіграє роль не стільки зниження експресії bc1-2, скільки дисбаланс між експресією цього білка, що інгібує апоптоз, і експресією bax, що стимулює апоптоз і, можливо, відіграє роль у збереженні і накопиченні змінених клітин ендометрія і стимуляції пухлинного процесу.

У даний час існують дані про взаємозв'язок клітин АрUD-системи з проліферативною активністю клітин ендометрія як при гіперпластичних процесах, так і при РТМ. Гіперплазія апудоцитів ендометрія сприяє розвитку властивого першому патогенетичному варіанту РТМ ендокринно-обмінного паранеопластичного синдрому і впливає на клінічний перебіг пухлини, інгібуючи процеси ділення клітин. Встановлено, що нормальний ендометрій містить апудоцити в невеликій кількості, в атрофічному ендометрії вони відсутні, що пов'язано з низьким рівнем обмінних процесів, які відбуваються в ньому. При залозистій гіперплазії ендометрія ендокринні клітини визначаються в 18,3 %, при атиповій гіперплазії ендометрія – в 25,0 % випадків. У високодиференційованій аденокарциномі ендометрія апудоцити виявлені в 47,4 % спостережень.

В літературі застосовується безліч синонімів гіперпластичних процесів і РТМ, що створює плутанину і приводить до незрозуміння між морфологом і клініцистом. Ті самі процеси описуються під різними назвами, і, навпаки, в одну рубрику включаються зовсім протилежні поняття. Незважаючи на визначені розбіжності в трактуванні різних морфологічних процесів, більшість дослідників сходяться на тому, що передраковим станом є атипова гіперплазія ендометрія. Цей термін прийнятий ВООЗ.

Згідно з клініко-морфологічною класифікацією гіперпроліферативних процесів ендометрія Я.В. Бохмана [3], виділено: 1) фонові процеси: залозиста гіперплазія, ендометріальні поліпи; 2) передракові захворювання – атипова гіперплазія; 3) РТМ.

В 2004 р. прийнята класифікація ВООЗ гіперпроліферативних процесів ендометрія:

- проста неатипова гіперплазія ендометрія – збільшення кількості як залозистих, так і стромальних елементів при незначній перевазі перших;

- комплексна неатипова гіперплазія ендометрія – наявність тісного розташування залоз поширеного або вогнищевого характеру. Залози щільно прилягають одна до одної з втратою строми між ними. Крім того, спостерігається підвищена структурна складність залоз з багаточисельними латеральними та внутрішньозалозистими виступами епітелію у просвіт залоз і строми. У залозах зазвичай спостерігається більш виражена багаторядність епітелію, ніж у разі простої гіперплазії;

- проста атипова залозиста гіперплазія ендометрія відрізняється від простої і комбінованої неатипової гіперплазії наявністю атипії клітин залоз, що проявляється втратою полярності розташування та незвичайною конфігурацією ядер, які часто набувають округлу форму; ядра клітин поліморфні, і в них нерідко виділяються великі ядерця;

- комплексна атипова гіперплазія ендометрія – виражена проліферація епітеліального компонента, що поєднується із тканинною та клітинною атипією без інвазії базальної мембрани залозистих структур. Залози втрачають звичну для нормального ендометрія регулярність розташування, вони конче різноманітні за формою і розмірами. Епітелій, який вистилає залози, складається із великих клітин з поліморфними, округлими або витягнутими ядрами з порушеною полярністю та багаторядністю їх розташування.

Прийнято виділяти осередкову (мікроаденоматоз) і дифузну форми атипової гіперплазії ендометрія й оцінювати ступінь її виразності: незначна (легка – I ступінь), помірна (II ступінь), виражена (важка – III ступінь).

Ряд морфологів, поряд з атиповою гіперплазією ендометрія, виділяють ще і рак *in situ* тіла матки (преінвазивну форму раку). Преінвазивний рак ендометрія – це виражена атипія клітин і ядер епітеліальних елементів у межах передіснуючих структур без порушення цілісності базальної мембрани [6].

Хворі репродуктивного віку при розвитку гіперпластичних процесів ендометрія в основному скаржаться на тривалі кров'яністі виділення, що збігаються з термінами менструацій або настають після їх затримки, і нерідко – на міжменструальні кров'яністі виділення зі статевих шляхів. Хворі з поліпами ендометрія часто скаржаться на рясні менструації, міжменструальні кров'яністі виділення, болі унизу живота переймоподібного характеру, не пов'язані з фазами циклу, а також на періодичні білі. У кожної п'ятої хворої можливий безсимптомний розвиток поліпів ендометрія. Патогномонічними для гіперплазії ендометрія симптомами у хворих репродуктивного віку є затримки менструацій, що змінюються кровотечами.

Провідними симптомами у жінок молодого віку, які занедужали атиповою гіперплазією ендометрія, що змусило їх звернутися до гінеколога, були первинна або вторинна безплідність і різні порушення менструального циклу. Останні можуть виявлятися при ряді гінекологічних захворювань, що часто призводить до помилок на діагностичному етапі, зокрема до відсутності онкологічної настороженості і недооцінки можливості наявності пухлинного процесу.

Багато хворих пред'являють скарги на головні болі, зростання маси тіла, патологічне оволосіння, періодичну затримку рідини і набряки, лабільність настрою і порушення сну. Усі ці симптоми є відображенням нейрообмінно-ендокринного синдрому, що нерідко супроводжує розвиток гіперпластичних процесів в органах-мішенях репродуктивної системи. Уточнення ступеня вираженості цього синдрому має немаловажне значення для вибору раціональної тактики ведення даного контингенту гінекологічних хворих. При обстеженні пацієнток уточнюються й оцінюються суб'єктивні скарги і час їх появи, вік менархе, регулярність менструального циклу, періодичність менструацій, їх тривалість, величина крововтрати, хворобливості, інші особливості менструального циклу. З'ясовуються вік початку статевого життя, кількість вагітностей, пологов, абортів, викиднів. Уточнюється екстрагенітальна патологія: захворювання серцево-судинної системи, наявність різних ендокринопатій, хвороби гепатобіліарної системи, шлунково-кишкового тракту.

Вивчення анамнезу хворих зі стійкими гіперпластичними процесами ендометрія дозволяє виявити стан, який обумовлює вплив, що ушкоджує репродуктивну систему в різні періоди розвитку жіночого організму, а також визначити можливість відновлення порушеної генеративної функції у цих пацієнток.

Для правильного трактування патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія необхідно вивчення преморбідного фону. Так, встановлено, що розвиток стійких гіперпластичних процесів ендометрія у 2/3 пацієнток спостерігається при високому ступені спадкоємної обтяженості екстрагенітальними, пухлинними і гінекологічними захворюваннями. Найбільш часто хворі вказують на захворювання шлунково-кишково-печінкового комплексу, гіпертонічну хворобу, пухлинні захворювання легень в I і II покоління родичів; значне місце в родах займають міома матки, ендометріоз, рак геніталій і молочних залоз. При уточненні ролі вроджених факторів за допомогою дермато-

гліфічного дослідження нерідко простежується тенденція до зміни ряду показників шкірних візерунків кистей рук від жіночого до чоловічого фенотипу, що дає підставу вважати, що більше третини хворих могли піддаватися впливам, що ушкоджують, у періоді внутрішньоутробного розвитку. Несприятливі впливи на органи репродуктивної системи можливі й у періоді статевого дозрівання, про що побічно свідчать зміни статури. Серед хворих з гіперпластичними процесами ендометрія «ідеальний» жіночий морфотип виявлений тільки в 44,3 %. Початок захворювання частина хворих пов'язує з різними стресовими ситуаціями, зміною клімату і тривалими контактами з професійними шкідливостями.

Діагностика гіперпластичних процесів передбачає: виявлення гіперпластичного процесу та клінічну інтерпретацію результатів гістологічного дослідження ендометрія; встановлення гормонозалежності гіперпластичного процесу та оцінка особливостей гормонального дисбалансу у конкретної пацієнтки. Діагностика гіперпластичних процесів ендометрія базується на даних гістологічного дослідження зіскрібків слизової оболонки матки.

Для діагностики гіперпластичних перероджених захворювань ендометрія в даний час використовується наступний комплекс методів.

Цитологічне дослідження аспірата з порожнини матки дозволяє визначити виразність проліферативних змін ендометрія, але не дає чіткого уявлення про його патоморфологічну структуру. Цей метод можна рекомендувати в якості скринінгу патології ендометрія і його стану на фоні гормональної терапії. Однак цитологічне дослідження аспірата не можна розглядати як альтернативу гістероскопії і роздільному діагностичному вишкрібанню у зв'язку з неспівпаданням з результатами гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при біопсії і кюретажі, у 18–42 % випадків.

Впровадження ультразвукового дослідження в гінекологічну практику дозволило побічно судити про стан ендометрія, орієнтуючись на товщину і структуру серединного М-еха. Ендометрій має чіткі обриси і велику акустичну щільність у порівнянні з міометрієм, займаючи середнє положення паралельно зовнішньому контуру матки. При нормальному менструальному циклі товщина ендометрія залежить від фази циклу, поступово зростаючи від 3–4 мм у 1-й фазі до 12–15 мм у 2-й.

У пацієнток в пери- та постменопаузі доцільно обчислювати ендометріально-матко-

ве співвідношення – відношення товщини ендометрія до передньозаднього розміру матки, яке дозволяє враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія у порівнянні з міометрієм.

Ультразвукове дослідження матки застосовується в двох варіантах: трансабдомінальному і трансвагінальному. Перевага трансвагінальної ехографії перед звичайною трансабдомінальною сонографією полягає у використанні акустичних трансд'юсерів з високою частотою, а також у безпосередньому контакті з досліджуваним органом.

Ультразвукові ознаки гіперпроліферативних процесів і показання до взяття матеріалу для морфологічного дослідження ендометрія:

- у перименопаузі та репродуктивному періоді збільшення товщини ендометрія понад 16 мм або ультразвукові ознаки порушення структури ендометрія, ендометріально-маткове співвідношення більше 0,33.
- у постменопаузі збільшення товщини ендометрія понад 5 мм, ендометріально-маткове співвідношення більше 0,15.

Поліпи ендометрія, як правило, візуалізуються на ехограмах у вигляді округлих або подовжених овальних утворень з чітким контуром і тонким ехонегативним обідком на фоні розширеної порожнини матки. Важливе значення має і вивчення ехоструктури і розмірів яєчників при ультразвуковому дослідженні, що дозволяє уточнити характер їх патології.

Ультразвукова діагностика є необхідним і важливим компонентом комплексної діагностики гіперпластичних і передракових процесів ендометрія при масових обстеженнях населення.

В останнє десятиріччя особливе місце в діагностиці внутрішньоматкової патології займає гістероскопія, яка дозволяє більш детально вивчити стан ендометрія, провести чітку топічну діагностику і проконтролювати результати терапії. Найбільш часто використовують рідинну гістероскопію (5% -вий розчин глюкози, дистильована вода, декстрани), що дозволяє виконати ряд внутрішньоматкових операцій, використовувати електро- і лазерну хірургію. Контрольне гістероскопічне дослідження дає можливість також оцінити якість зробленого вишкрібання з прицільним видаленням залишків гіперплазованого ендометрія або поліпів, виявити супутню внутрішньоматкову патологію (внутрішній ендометріоз, міоматозні вузли з підслизовим або центрипетальним ростом).

Гістероскопічна картина залежить від характеру гіперплазії (проста або поліпоподібна), поширеності (осередкова або дифуз-

на), наявності кровотечі і її тривалості. При простій гіперплазії і відсутності кров'янистих виділень ендометрій потовщений у вигляді складок або гребенів різної висоти, блідо-рожевого або яскравого кольору. При поліпоподібній формі гіперплазії порожнина матки на всьому протязі виконана розростаннями ендометрія блідо-рожевого або рожевого кольору. Слід зазначити, що гістероскопічна картина при атиповій гіперплазії ендометрія легкого і середнього ступеня виразності не має характерних критеріїв, і їх картина нагадує звичайну залозисто-кістозну, а часом поліпоподібну гіперплазію. При тяжкій формі атипової гіперплазії і раку ендометрія при гістероскопії в матці визначаються залозисті поліпоподібні розростання жовтуватого або тьмяно-сірого кольору, різної форми, при поширеному раку – часто з ділянками крововиливів і некрозу. При зміні обсягу рідини, яка вводиться, тканина легко розпадається, відривається, кришиться і кровоточить. Остаточний діагноз верифікується при морфологічному дослідженні.

Найвищу інформативну значимість у діагностиці гіперпластичних процесів передракового характеру має роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки з наступним гістологічним вивченням отриманого матеріалу. Раніше перераховані методи є допоміжними до основного способу діагностики патології ендометрія – гістологічного. Роздільне діагностичне вишкрібання слизової оболонки тіла матки і шийки матки, як первинне, так і контрольне, у циклі після припинення гормонального лікування повинне бути повним з видаленням слизової й в ділянці кутів матки. Необхідно пам'ятати про обов'язкове роздільне вишкрібання цервікального каналу і матки. Інформація про стан цервікального каналу вкрай важлива у встановленні стадії хвороби і виборі адекватного методу лікування. Діагностичне вишкрібання порожнини матки проводиться за 7 днів до менструації. Всім жінкам, які відносяться до групи ризику з розвитку РТМ, при виникненні менопаузи доцільно проводити контрольне фракційне діагностичне вишкрібання порожнини матки з метою виключення передракового та початкового ракового процесу.

Необхідно підкреслити труднощі морфологічної діагностики патології ендометрія у пацієнток репродуктивного віку. Слизова оболонка матки займає виняткове місце внаслідок особливостей проліферації у фізіологічних умовах, відрізняючись різноманітними клітинної трансформації як протягом усього менструального циклу, так і в різні періоди життя жінки. Зазначені особливості утруд-

няють оцінку змін ендометрія, і при виникненні патологічного стану потрібно враховувати не тільки формальні морфологічні ознаки, але і клініко-анамнестичні дані.

Істотно допомагає в діагностиці патології ендометрія застосування ультразвукового сканування з використанням кольорового доплерівського картування й аналізом кривих швидкостей кровотоку маткових судин різного рівня. Можливості кольорового доплерівського картування в онкогінекології визначаються здатністю сучасної апаратури візуалізувати внутрішньопухлинні судини і досліджувати якісні характеристики кровотоку. За станом артеріального і венозного кровотоку в окремих ділянках матки можна діагностувати осередкові процеси на преінвазивних стадіях.

Головне достоїнство кольорового доплерівського картування – дозволяє реєструвати й оцінювати кровоток новостворених судин пухлини, які мають свої характерні риси. Система васкуляризації пухлини, як правило, представлена безліччю дрібних, дуже тонких, аномальних за формою і розташуванням судин, хаотично розкиданих у межах пухлинної тканини. Кровоток цих судин характеризується вкрай низьким судинним опором, високою швидкістю і різноманітним напрямком.

Магнітно-резонансна томографія використовується при підозрі на наявність параметральної інвазії (метастатичне ураження клубових лімфатичних вузлів і суміжних органів), а також при супутній міомі матки, яка утрудняє візуалізацію порожнини матки при трансвагінальній ехографії.

Гормональне обстеження з визначенням контрацепції естрадіолу, прогестерону, тестостерону і кортизолу в динаміці спостереження з вивченням базального рівня гонадотропних гормонів і пролактину в периферичній крові. В останні роки особливу увагу приділяють вивченню стероїдних рецепторів у ендометрії, що сприяє з'ясуванню патогенезу й оптимізації лікувальних заходів.

Радіонуклідне дослідження з ^{32}P засновано на здатності радіонуклідів накопичуватися в гіперплазованому ендометрії у великих концентраціях. Накопичення ^{32}P в секреторному ендометрії складає в середньому 175 %, при гіперплазії ендометрія 250–300 %. Локальне підвищення накопичення ^{32}P до 260 % відзначається при осередковій гіперплазії і поліпах ендометрія. Для передракових станів характерно велике накопичення ^{32}P , що досягає 340 % і більше. Цей метод також не дає повного уявлення про патоморфологічну структуру ендометрія, хоча дозволяє орієнтовно судити про ступінь проліфе-

рації клітин і провести топічну діагностику патологічного процесу.

Однією з задач сучасної онкології є пошук генетичних маркерів онкологічних захворювань, які дозволяють не тільки розпізнавати пухлинний процес, але і виявляти пацієнтів, схильних до виникнення злоякісних новоутворень.

Дослідження останніх років показують, що в основі злоякісного переродження клітин і розвитку пухлин лежать мутаційні ушкодження генів, які контролюють ріст, проліферацію, диференціювання й апоптоз соматичних клітин. Тільки сукупність таких змін, які відбуваються, як правило, внаслідок тривалої еволюції неопластичних клонів, у ході якої діється добір клітин з необхідними ознаками, може забезпечити розвиток злоякісного новоутворення. Імовірність виникнення в одній клітині декількох генетичних змін різко підвищується при порушеннях функціонування систем, які контролюють цілісність геному, тобто при придбанні клітиною так званого мутаторного фенотипу. Під мутаторним фенотипом розуміється патологічна здатність соматичних клітин генерувати і накопичувати мутації, частота яких може перевищувати норму на кілька порядків. Вважають, що в основі мутаторного фенотипу лежить ушкодження генів системи репарації ДНК, а також ряду інших генів, які контролюють цілісність системи. У результаті відбувається накопичення спонтанних ушкоджень геному, які порушують функціонування онкогенів і антионкогенів. Ці зміни можуть приводити до порушення нормальної регуляції проліферації і морфологічних реакцій клітини, апоптозу (запрограмованої загибелі клітини) і сприяти її пухлинній трансформації.

Для характеристики мутаторного фенотипу на молекулярному рівні в ракових клітинах ендометрія і в тканині гіперплазованого ендометрія досліджується нестабільність мікросателітів (microsatellite instability) різних локусів. Мікросателіти являють собою фракції багаторазово повторюваних коротких нуклеотидних послідовностей ДНК, розсіяних по геному. У результаті мутаційного процесу з високою частотою відбувається зміна довжини мікросателітних послідовностей ДНК у клітинах пухлин.

Значний прогрес у розумінні механізмів канцерогенезу пов'язаний з відкриттям спочатку онкогенів і протоонкогенів, а потім – пухлинних супресорів і мутаторних генів. Онкогени – це клітинні або вірусні (внесені вірусом у клітину) гени, експресія яких може привести до розвитку новоутворення. Протоонкогени – нормальні клітинні гени, по-

силення або зміна функцій яких перетворює їх в онкогени. Пухлинні супресори (антионкогени, рецесивні онкогени) – клітинні гени, повна інактивація яких різко збільшує імовірність виникнення новоутворень, а відновлення функції, навпаки, може стимулювати ріст пухлинних клітин. До теперішнього часу відомо понад 100 потенційних онкогенів (клітинних і вірусних) і близько 20 пухлинних супресорів.

При дослідженні динаміки експресії антионкогену TP53 у різних стадіях розвитку РТМ виявлено підвищення внутрішньоклітинного рівня білка p53 у ранніх стадіях у 10–15 % спостережень, а в пізніх стадіях – у 40–50 %. Заслужує на увагу факт відсутності підвищення рівня білка p53 при гіперплазії ендометрія.

У випадках атипової гіперплазії мутація в гені PTEN спостерігається в 55 % випадків,

а при сполученні з РТМ – у 83 %. У випадках гіперплазії ендометрія мутації в гені K-Ras виявляються в 10 % випадків при простій гіперплазії ендометрія, у 14 % – при комплексній, у 22 % – при атиповій і можуть розглядатися як маркер ранніх передракових змін в ендометрії.

При проведенні діагностичних заходів необхідно поряд із з'ясуванням характеру патологічного процесу в органах-мішенях скласти уявлення про стан репродуктивної системи і сполучених з нею систем.

Таким чином, сучасна концепція про патогенез гіперпластичних процесів ендометрія ґрунтується на уявленнях про системне ураження організму хворих на різних етапах їх життя, що вимагає поглибленого комплексного обстеження кожної пацієнтки перед призначенням цілеспрямованих лікувальних заходів.

Література

1. Петрикова Т.Ю. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия. Акуш. и гинекол. 2003; 3: 36–40.
2. Авдеев В.И. Клиническое значение изучения гормонального статуса и рецепторов стероидных гормонов в опухоли у больных раком эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 27 с.
3. Лысенко О.Н. Дифференциально-диагностическая роль полоидометрии при различных клинико-морфологических вариантах гиперпластических процессов эндометрия. Рос. вестник акушера-гинеколога 2003; 2: 16–20.
4. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 34 с.
5. Аишафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. Вопр. онкол. 1999; 45, 1: 87–92.
6. Колосов А.Е., Столярова И.В. Рак тела матки: диагностика, лечение, прогноз. СПб. – Киров, 2000. 128 с.
7. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневский А.С. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1992. 163 с.
8. Макаров О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия. Акуш. и гинекол. 2003; 3: 32–36.

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПРЕДРАКА ЭНДОМЕТРИЯ

А.А. Егоров

Приведены методы комплексного обследования пациенток с гиперпластическими процессами и предраком эндометрия. Показана роль морфологических исследований в диагностике гиперпластических процессов и предрака эндометрия. Особое внимание уделено правильной интерпретации врачом-гинекологом полученных при гистологическом исследовании данных и назначению на их основе адекватного лечения.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, предрак эндометрия, комплексная диагностика.

COMPLEX DIAGNOSIS OF ENDOMETRY HYPERPLASTIC PROCESSES AND BORDERLINE CANCER

А.А. Egorov

The methods of complex inspection of patients of endometry hyperplastic processes and borderline cancer are described. The role of morphological diagnostic methods in hyperplastic processes and borderline cancer is shown. Particular attention is paid to correct interpretation of results of histological investigation and administration of adequate treatment on their basis.

Key words: endometry hyperplastic processes, borderline cancer, complex diagnosis.

Поступила 27.12.07

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ТЕМОДАЛОМ МЕТАСТАЗОВ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

В.П. Старенький

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины»,
г. Харьков*

Изучена эффективность химиолучевого лечения метастазов немелкоклеточного рака легкого в головной мозг. Более высокие непосредственные и ближайшие результаты сочетания лучевой терапии и темодала по сравнению с самостоятельным облучением и облучением с ломустинном, а также удовлетворительная переносимость позволяют рекомендовать этот способ в качестве стандарта лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, метастазы головного мозга, лучевая терапия, модификация темодалом.

Метастатическое поражение головного мозга является серьезным осложнением течения рака легкого, которое возникает, по различным данным, в 34–66 % случаев. По количеству больных, у которых выявлены метастазы в головном мозге, рак легкого занимает первое место, что обусловлено как высокой заболеваемостью раком легкого, так и частотой его метастазирования в головной мозг [1]. В последние годы появляется все больше данных об увеличении частоты метастазов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в головной мозг в группах больных, где после проведения специальных методов лечения удается достоверно увеличить продолжительность жизни [2]. Поскольку из-за высокой частоты множественного поражения головного мозга (свыше 70 % случаев) проведение нейрохирургического метода оказывается невозможным, на первое место выступает лучевая терапия (ЛТ) [3]. До последнего времени попытки повышения эффективности ЛТ путем модификации режимов облучения и сочетания ее с химиопрепаратами (винбластин, 5-фторурацил, циклофосфан, блеоцин, цисплатин, метотрексат и этопозид) не привели к значительным успехам. Тем не менее только химиолучевая терапия является перспективным направлением в лечении метастазов в головном мозге. Так, по данным [1], при сочетании ЛТ и этопозиды удается на 6–8 месяцев увеличить время до очередного прогрессирования относительно облучения без химиотерапии.

Появление новых цитостатиков значительно расширило возможности модификации ЛТ. В ряду современных химиопрепаратов особое место занимает темозоломид (темодал) из группы алкилирующих цитостатиков, который благодаря высокой липо-

фильности практически беспрепятственно проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливается в опухолевых и метастатических тканях [4, 5]. Немногочисленные данные литературы, основанные на клинических наблюдениях, свидетельствуют о высоких радиомодифицирующих свойствах темодала в лечении глиальных опухолей и метастазов головного мозга. Одним из предполагаемых механизмов усиления лучевых повреждений опухолей темодалом скорее всего является потенцирование сублетальных повреждений ДНК вследствие метилирования гуанина и инактивации ряда ферментов, ответственных за репарацию [6, 7].

В данной работе проанализированы результаты химиолучевого лечения метастазов в головной мозг 25 больных НМРЛ с применением темодала.

Материал и методы. Основная группа состояла из 27 больных раком легкого IIIa и IIIb стадий, все мужчины в возрасте 45–62 лет, которые ранее получали ЛТ на первичный очаг, зоны регионарного метастазирования и стандартный курс полихимиотерапии (4–5 циклов) с удовлетворительным эффектом. Морфологическая структура опухоли у 17 пациентов (63 %) соответствовала плоскоклеточному раку, у 10 (37 %) – аденокарциноме. Средняя продолжительность времени с момента завершения основного лечения до появления отдаленных метастазов составила 10,1 мес.

Наличие очагов поражения головного мозга (2 и более) размером 1–2 см было диагностировано при СКТ- и МРТ-исследованиях с контрастированием, основанием для назначения которых было появление общеозговых симптомов – упорные головные боли (8 чел.), головокружение (7 чел.), тошнота

и рвота (6 чел.), а также очаговой симптоматики в виде нарушения функций зрения и движения (6 чел.). У подавляющего большинства больных (17 чел., 63 %) очаги локализовались в лобно-теменной области, у 6 пациентов (22,2 %) – в теменно-височной области и у 4 (14,8 %) – в затылочной области и мозжечке.

Общесоматический статус всех больных был не ниже 60 баллов по Карновскому (60–70 баллов у 18 (66,6 %) больных и выше 70 баллов у 9 (33,3 %), а выраженность неврологической симптоматики соответствовала 1-й–2-й степени. На первом этапе ЛТ планировалась на весь объем головного мозга с двух боковых фигурных полей и экранированием лицевой части черепа (разовая очаговая доза 3 Гр до суммарной 30–36 Гр) с последующим облучением отдельных очагов классическим фракционированием (доза 2 Гр х 5 раз) до СОД 55–60 Гр за 2 этапа. Несмотря на относительно удовлетворительный соматический статус, за 1–2 дня до начала ЛТ и в процессе лечения всем больным проводили дегидратационную терапию кортикостероидами (дексаметазон по 8–16 мг в/в). Темодал назначали в субтерапевтических дозах с целью модификации с 1-го по 5-й день облучения по 75 мг/м² (per os).

Сравнительный анализ результатов проводился с двумя группами больных в возрасте 42–65 лет: 1-я (контрольная) – 21 больной НМРЛ, которые получали ЛТ по описанной схеме с химиомодификацией ломустин

ном по 40 мг еженедельно (суммарно 120–160 мг), 2-я (контрольная) – 22 больных НМРЛ, получавших курс ЛТ по аналогичной схеме без какой-либо модификации (табл. 1).

Как свидетельствуют данные табл. 1, по возрасту, гистологической форме опухоли, локализации очагов поражения головного мозга, а также общесоматическому и неврологическому статусу изучаемые группы были сопоставимы.

Полученные данные статистически обработали. Выживаемость оценивали по методу Каплан–Мейера, различие между кривыми устанавливали по методу обобщений Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Запланированный объем лечения в основной группе удалось реализовать у большинства больных (92,6 %). У двух больных облучение было остановлено на дозах 16 и 20 Гр из-за значительного ухудшения неврологического статуса – появления симптомов дислокации и необходимости вследствие этого перевода в нейрохирургическое отделение. Еще у двух ЛТ прекращена на дозах 46 и 50 Гр вследствие установления клинических проявлений прогрессирования основного заболевания, однако позже у них, по данным СКТ и МРТ, была установлена частичная регрессия патологических очагов.

В контрольных группах программа лучевого лечения выполнена у 18 (85,7 %) и 20 (90,9 %) пациентов (соответственно 1-й и 2-й группы). Причиной прекращения ЛТ

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения, абс. ч. (%)

Характеристика	Группы больных		
	основная (n=27)	1-я контрольная (n=21)	2-я контрольная (n=22)
Возраст, лет	54,0	55,0	52,5
Морфоструктура			
плоскоклеточный рак	17 (63,0)	11 (52,4)	16 (72,7)
аденокарцинома	10 (37,0)	10 (47,6)	6 (27,3)
Степень неврол. симптоматики			
1-я	9 (33,4)	8 (38,1)	8 (36,4)
2-я	18 (66,6)	13 (61,9)	14 (63,6)
Общесоматический статус по Карновскому, баллов			
> 70	18 (66,6)	14 (66,7)	12 (54,5)
60–70	9 (33,4)	7 (33,3)	10 (45,5)
Локализация поражения			
лобно-теменная	17 (63,0)	15 (71,4)	13 (59,1)
теменно-височная	6 (22,2)	4 (19,0)	5 (22,7)
затылочная и мозжечок	4 (14,8)	2 (9,5)	4 (18,2)

у 5 больных в 1-й контрольной группе и у 6 больных во 2-й было экстракраниальное прогрессирование опухолевого процесса (6 чел., доза 45–50 Гр), а также ухудшение неврологического статуса у 3 и 2 пациентов соответственно 1-й и 2-й контрольной группы (суммарная доза 14–22 Гр), которые в дальнейшем были исключены из исследования.

У большинства больных как основной группы (21 пациент, 84 %), так и контрольных групп (25 пациентов, 65 %) в процессе лечения наблюдалось улучшение неврологического статуса – уменьшение головной боли, тошноты и рвоты, головокружения (доза не ниже 10–15 Гр), а также восстановление функций зрения и движения (доза 20–28 Гр).

Непосредственные результаты лечения метастазов НМРП в головной мозг, оцениваемые на основе изучения регрессии очагов (система RESIST) [8], по данным СКТ и МРТ, через 1,0–1,5 месяца после завершения специального лечения, представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, частота положительной динамики (сумма частичной и полной регрессии) была выше в основной группе: 84,0 % против 55,5 и 45,0 % соответственно в 1-й и 2-й контрольной группе, $p_{oc}-p_{1,2}<0,05$. Кроме того, в основной группе достоверно реже наблюдались случаи прогрессирования метастазов в головной мозг. Отме-

чена более высокая частота положительного эффекта в 1-й контрольной группе по сравнению со 2-й, однако эти результаты недостоверны (55,5 % против 45,0 %; $p_1-p_2>0,05$).

Наблюдение за лучевыми реакциями осуществлялось в процессе и по завершении курса лучевого лечения. В табл. 3 представлена частота реакций, тяжесть которых могла послужить основанием для прекращения либо перерыва в специальном лечении.

Как видно из данных табл. 3, достоверных различий между гематологическими и негематологическими реакциями в изучаемых группах не выявлено, за исключением более высокой частоты тромбоцито- и нейтропении 2-й степени в основной и 1-й контрольной группах, где применялась химиомодификация, по сравнению со 2-й контрольной. Больше количество случаев гематологических реакций 2-й степени в основной и 1-й контрольной группах не повлияло на частоту перерывов в лечении свыше 7 дней, которая достоверно не различалась во всех группах. Соматический статус ниже 60 баллов обуславливался обострением кардиальной патологии (гипертоническая болезнь – 7 больных, стенокардия – 3) либо язвенной болезнью желудка (4 пациента).

После назначения соответствующей терапевтической коррекции и купирования

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения метастазов в головной мозг, абс. ч (%)

Результаты лечения	Группы больных		
	основная (n=25)	1-я контрольная (n=18)	2-я контрольная (n=20)
Полная регрессия	5 (20)*	2 (11,1)	1 (5)
Частичная регрессия	16 (64)*	8 (44,4)	8 (40)
Без эффекта	2 (8) [#]	3 (16,6)	6 (30)
Прогрессирование	2 (8) [#]	5 (27,7)	5 (25)

* Достоверно относительно аналогичных показателей во 2-й контрольной группе; [#] достоверно относительно аналогичных показателей в контрольных группах.

Таблица 3. Частота лучевых реакций в группах больных, получавших специальное лечение по поводу метастазирования в головной мозг, абс. ч. (%)

Лучевые реакции	Группы больных		
	основная (n=25)	1-я контрольная (n=18)	2-я контрольная (n=20)
Общие			
статус по Карновскому < 60 баллов	5 (20)	5 (27,7)	4 (20)
неврологический статус 2-й–3-й ст.	6 (24)	4 (22,2)	3 (15)
Гематологические			
тромбоцитопения 2 ст.	3 (12)*	2 (11,1)*	1 (5)
нейтропения 2 ст.	5 (20)*	4 (22,2)*	1 (5)
Частота перерывов свыше 7 дней	5 (20)	4 (22,2)	3 (15)

* Достоверно относительно аналогичных показателей во 2-й контрольной группе.

симптомов специальное лечение через 4–5 дней было продолжено.

Общий показатель одногодичной выживаемости в основной группе (рис. 1) составил 16 %, а медиана – 8 мес, тогда как в 1-й контрольной группе эти показатели составили 5,5 % и 6,2 мес соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й контрольной группе, где облучение проводили без химиомодификации, одногодичный срок не пережил ни один из пациентов, а медиана составила 4 мес.

химиомодификацией позволяет в 65–85 % случаев улучшить качество жизни больных этой категории: уменьшить интенсивность головных болей, тошноту и рвоту, головокружение, а также восстановить функции зрения и движения.

2. Модификация лучевой терапии темодалом позволяет достичь лучших результатов лечения метастазов в головной мозг при немелкоклеточном раке легкого, а также увеличить медиану и одногодичную выживае-

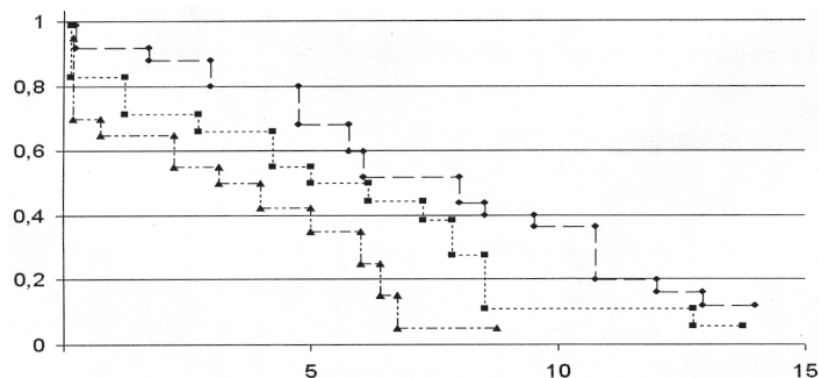


Рис. 1. Кривые выживаемости (мес) Каплана–Мейера больных немелкоклеточным раком после лечения по поводу метастазов в головной мозг по схемам: 1 – ЛТ + темодал; 2 – ЛТ + ломустин; 3 – ЛТ без модификации.

Одногодичная выживаемость и медиана у больных с общесоматическим статусом до лечения выше 70 баллов и ниже 60–70 баллов составили соответственно 21,0 %, 8,5 мес и 9,5 %, 6,0 мес ($p < 0,05$ относительно соответствующего показателя), рис. 2.

мость относительно группы только лучевого лечения и лучевой терапии с ломустинном.

3. Проведение химиомодификации лучевой терапии по поводу метастазов немелкоклеточного рака легкого в головной мозг сопровождалось увеличением гематологиче-

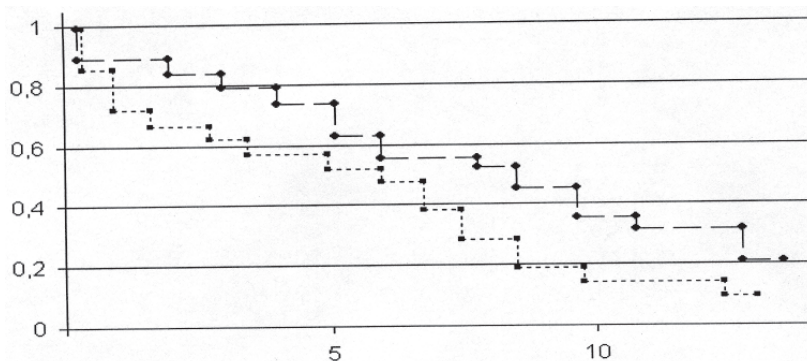


Рис. 2. Кривые выживаемости (мес) Каплана–Мейера больных немелкоклеточным раком после специального лечения по поводу метастазов в головной мозг в зависимости от общесоматического статуса: 1 – > 70 баллов; 2 – 60–70 баллов.

Таким образом, прогноз по показателям одногодичной выживаемости и медианы лучше у больных, чей общесоматический статус до начала лечения был выше 70 баллов.

Выводы

1. Лучевая терапия по поводу метастазов головного мозга при НМРЛ как в самостоятельном варианте, так и в вариантах с

ских реакций 2-й степени (нейтропении и тромбоцитопении), которые не влияли на частоту вынужденных перерывов свыше 7 дней.

4. Независимо от схемы лечения, прогноз по показателям одногодичной выживаемости и медианы лучше у больных с общесоматическим статусом до начала лечения выше 70 баллов.

Литература

1. Cappuzzo F., Mazzoni F., Maestri A. et al. Medical treatment of brain metastases from solid tumors. Forum (Geneva) 2000; 10, 2: 137–148.
2. Gaspar L., Gandara D., Chansky K. et al. Consolidation docetaxel following concurrent Chemoradiotherapy in pathologic stage IIb non-small cell lung cancer (SWOG 9504): patterns of failure and updated survival. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 12-15, 2001; San Francisco, California. Abstract 1255.
3. Posner J.B. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1995: 103–108; 353–385.
4. Nieder C., Berberich W., Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 46: 25–30.
5. Stevens M.F., Hiskman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbomyl-3-methylimidazol(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one(CCPG81045:M&B39831), a novel drug with potential as an alternative dacarbazine. Cancer Res. 1987; 47: 5846–52.
6. Wedge S.R., Porteous J.K., Glaser M.G. et al. In vitro evaluation temozolomide combined with X-irradiation. Anticancer Drug. 1997; 8: 92–97.
7. Hirose Y., Berger M.S., Pieper R.O. p-53-Effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. Cancer Res. 2001; 61: 1957–63.
8. Жукова Л.Г. Оценка непосредственной эффективности противоопухолевой терапии. Вместе против рака 2007; 1-2: 33–35.

ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ З ТЕМОДАЛОМ МЕТАСТАЗІВ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК**В.П. Старенький**

Вивчена ефективність хіміопроменевого лікування метастазів недрібноклітинного раку легень в головний мозок. Вищі безпосередні і найближчі результати поєднання темодалу і променевої терапії порівняно із самостійним опромінюванням і опромінюванням з ломустином, а також задовільна переносність дозволяють рекомендувати цей спосіб як стандарт лікування.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, метастази головного мозку, променева терапія, модифікація темодалом.

CHEMORADIATION THERAPY WITH TEMODAL OF METASTASES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER INTO BRAIN**V.P. Starenkiy**

Efficiency of chemoradiation treatment of getting of metastases of non-small cell lung cancer into the brain has been studied. More high direct and nearest results of combination of the temodal and radiotherapy to compare with independent radiation and irradiation with lomustin, and also the satisfactory tolerance allows to recommended this method as a standard treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, metastases of brain, radiation therapy, modification at temodal.

Поступила 13.06.08

СТОМАТОЛОГІЯ

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ АНАТОМО-ТОПОГРАФІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЖУВАЛЬНОГО АПАРАТУ ТА ЇХ РЕЗУЛЬТАТИ У ХВОРИХ З ПОВНОЮ ВІДСУТНІСТЮ ЗУБІВ

В.П. Голік, І.В. Янішен, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина

Харківський національний медичний університет

Запропоновано класифікацію співвідношення альвеолярних відростків беззубих щелеп і низка оригінальних розробок, які дають змогу попереджати, визначати та усувати дефекти в протезах на етапах виготовлення. Апробація розробок у клініці показала доцільність їх застосування для відновлення функції вживання їжі, чіткості і гучності вимови слів, норм естетики обличчя, що поліпшує якість лікування хворих з повною відсутністю зубів.

Ключові слова: знімні протези, класифікація беззубих щелеп, жувальна функція.

Лікування хворих з повною відсутністю зубів залежить від ефективності відновлення функції жувального апарату. Якість повних пластинкових протезів обумовлена режимом полімеризації пластмаси, що є їх складовою, та точністю конструкції штучних зубних рядів, які впливають на фіксацію і стабілізацію протезів на беззубих щелепах [1, 2].

Не завжди вдається досягти достатньої фіксації і стабілізації протезів, котрі виготовлені за загальноприйнятою технологією на клініко-лабораторних етапах у хворих з незвичайними анатомо-топографічними індивідуальними особливостями жувального апарату. Це підтверджується даними ряду авторів, які свідчать, що 20,0–24,9 % хворих не користуються протезами, а в 37 % випадків змушені пристосовуватися до користування протезами з недостатньою стабілізацією і фіксацією [3, 4].

Метою даного дослідження було визначення у хворих з повною відсутністю зубів орієнтації в трьохмірних вимірах жувальної (оклюзійної) площини у ротовій порожнині стосовно альвеолярних відростків і щілини ротового отвору, яка утворена губами.

Матеріал і методи. Досліджували 137 хворих (57 чоловіків та 80 жінок) з повною відсутністю зубів і їх протези. У 73 хворих були незвичайні анатомо-топографічні індивідуальні особливості жувального апарату, а 11 хворих мали по декілька пар нових протезів. Це були пластинкові протези, виготов-

лені за класичною технологією, які незадовільняли хворих. Вимірювання висоти нижньої третини обличчя при фізіологічному спокої нижньої щелепи здійснювали за допомогою штангенциркуля, а довжину губ і висоту альвеолярних відростків у ділянці губ і висоту простору поміж верхівками альвеолярних відростків нижньої і верхньої щелеп – за допомогою учнівського рейсфедера та звичайної лінійки з міліметровим градуюванням. Висоту нижньої третини обличчя при фізіологічному спокої нижньої щелепи визначали анатомо-фізіологічним методом за допомогою прикусного блока із базисного воску, який розміщували в ротовому просторі поміж індивідуальними ложками-базисами. На прикусному блоці відмічали проекцію зіткнення верхньої і нижньої губ на протязі щілини ротового отвору. Це можна робити кресленням або за допомогою штифтів із проволочки діам. 0,6 мм, які поглиблюють у прикусний блок. Далі за допомогою прикусного блока на індивідуальних ложках гіпсові моделі щелеп закріплювали в оклюдації або артикуляції і вимірювали довжину губ від перехідної згортки, яка співпадає з краєм індивідуальної ложки-базису, до лінії на прикусному блоці, що відповідає зіткненню країв губ. Таким чином отримували загальну довжину як верхньої, так і нижньої губи. Після цього вимірювали висоту альвеолярного відростка в ділянці губ від перехідної згортки до його верхівки, а потім шля-

хом підрахування різниці між загальною довжиною губи і висотою альвеолярного відростка визначали ту частину губи, що знаходиться над верхівкою альвеолярного відростка, тобто визначали згідно з класифікацією – середня, коротка чи довга губа. Проміжок альвеолярного простору та орієнтація альвеолярних відростків у сагітальній, трансверзальній і вертикальній площинах вимірювали з прив'язкою до верхівки альвеолярного відростка в ділянці різцевого сосочка, кутів щілини ротового отвору та горбів верхньої щелепи, а на нижній щелепі з прив'язкою до верхівки в ділянці під'язикової вуздечки, кутів щілини ротового отвору та позаду молярних горбків.

Підсумкові результати вимірів довжини губ, що утворювали щілину ротового отвору, і розташування альвеолярних відростків у сагітально-вертикальній та трансверзальній площинах записували і визначали клас співвідношення альвеолярних відростків, тип довжини губи щодо наведених класифікацій. В подальшому їх застосовували для кінцевого діагнозу, відповідно до якого конструювали повні знімні протези.

Результати. Однією з причин незадовільної фіксації та стабілізації пластинкових протезів є орієнтація оклюзійної площини зубних рядів у ротовому просторі, яка сконструйована без урахування співвідношення альвеолярних відростків верхньої і нижньої щелеп і ротового отвору, що утворений губами.

Вимірювали простір поміж верхівками гребнів альвеолярних відростків верхньої і нижньої щелеп, що знаходяться при фізіологічному спокої нижньої щелепи у вертикальній, трансверзальній та сагітальній площинах, а також довжину верхньої та нижньої губ, тобто здійснювали лябіометрію за вдосконаленою методикою. Кожний типорозмір довжини доповнюється першим і другим ступенем довжини губи. Виходячи з наведеної розкладки даних вимірювання, запропонували таку робочу класифікацію довжини губ: 1-й тип – середня губа (1-й та 2-й ступені); 2-й тип – коротка губа (1-й та 2-й ступені); 3-й тип – довга губа (1-й та 2-й ступені).

Характеристика довжини губ і критерії їх оцінки при вимірюванні наступні:

перший тип – середня губа. Половина довжини губи починається від перехідної згортки, доходить до верхівки альвеолярного відростка, а її друга половина знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи (1/2 всієї довжини), що починається від перехідної згортки, збільшується до 2 мм і знаходиться на рівні верхівки альвеолярного відростка. Другий ступінь: половина губи (1/2 всієї довжини), що

починається від перехідної згортки, зменшується до 2 мм і знаходиться на рівні верхівки альвеолярного відростка;

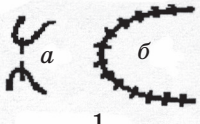
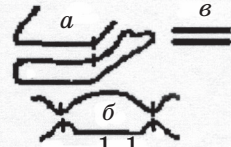
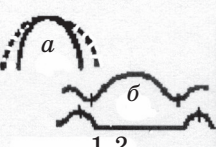
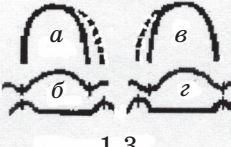
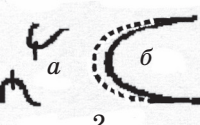
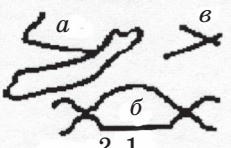
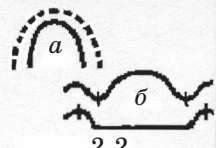
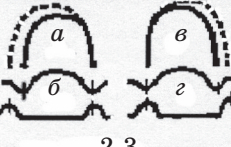
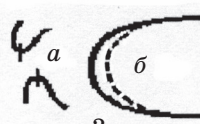
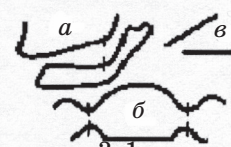
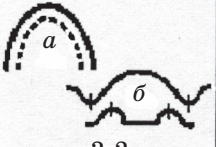
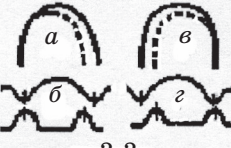
другий тип – коротка губа. Більша частина довжини губи починається від перехідної згортки, доходить до верхівки альвеолярного відростка, а її друга половина знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи (1/2 всієї довжини), що починається від перехідної згортки, збільшується до 5 мм і знаходиться на рівні верхівки альвеолярного відростка, а її менша частина виступає над альвеолярним відростком. Другий ступінь: край губи знаходиться майже на рівні верхівки альвеолярного відростка (у випадках гіпертрофії альвеолярного відростка або атрофії м'язів, що утворюють губи);

третій тип – довга губа. Частина губи з меншою довжиною, що починається від перехідної згортки, доходить до верхівки, знаходиться на рівні альвеолярного відростка, а її друга половина знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи (1/2 всієї довжини), що починається від перехідної згортки, збільшується до 5 мм і знаходиться на рівні верхівки альвеолярного відростка, а над ним виступає частина губи з більшою довжиною. Другий ступінь: частина довжини губи, що знаходиться на рівні верхівки альвеолярного відростка, зменшується до декількох міліметрів або зовсім співпадає з перехідною згорткою (у випадках значної або повної атрофії альвеолярного відростка).

Підсумковий аналіз вимірів орієнтації беззубих щелеп у сагітальній, трансверзальній та вертикальній площинах, які знаходяться у ротовій порожнині при фізіологічному спокої нижньої щелепи, показав, що всі хворі діляться на три групи: 1-ша група (41 хворий) мала пряме (ортогнатичне) співвідношення альвеолярних відростків у фронтальній ділянці беззубих щелеп; 2-га (82 хворих) – мала прогенічне співвідношення альвеолярних відростків у фронтальній ділянці беззубих щелеп; 3-тя група (14 хворих) мала прогнатичне співвідношення альвеолярних відростків у фронтальній ділянці беззубих щелеп (таблиця).

Отже, при аналізі цих спостережень була виявлена закономірність співвідношення беззубих альвеолярних відростків при фізіологічному спокої в залежності від виду прикусу, наявності деформацій і феноменів Годона до повної втрати зубів, а також типу атрофії альвеолярних відростків. Це дало змогу згрупувати різні варіанти співвідношень беззубих щелеп в окремі групи у вигляді класифікації. Дану класифікацію запропоновано для вико-

Класифікація співвідношення альвеолярних відростків беззубих щелеп при фізіологічному спокої нижньої щелепи (а – верхня, б – нижня щелепа; в, г – те саме в інших площинах)

Клас і співвідношення альвеолярних відростків	Підкласи		
	1-й	2-й	3-й
1-й Ортогнатичне 			
2-й Прогенічне 			
3-й Прогнатичне 			

ристання під час діагностики, вибору і обґрунтування конструкції знімних протезів. Ця класифікація має три класи і три підкласи (таблиця) і ускладнення.

1-й клас: 1-й підклас (1.1): співвідношення альвеолярних відростків нижньої і верхньої щелеп в бокових ділянках, на всьому протязі розташовані паралельно на однаковій відстані; 2-й підклас (1.2): невідповідність розмірів альвеолярних відростків у бокових ділянках з обох сторін із-за нижньої щелепи; 3-й підклас (1.3; а, б – вигляд у горизонтальній та трансверзальній площинах): невідповідність розмірів нижньої щелепи з правого або лівого боку, бокові ділянки нижньої щелепи більші за верхні.

2-й клас: 1-й підклас (2.1; а, б – вигляд у сагітальній та трансверзальній площинах): альвеолярні відростки верхньої і нижньої щелеп у сагітальній площині розташовані так, що горбкові ділянки верхньої щелепи та ділянки позадімоларних горбків нижньої щелепи стикаються; 2-й підклас (2.2; а, б – вигляд у горизонтальній та трансверзальній площинах): невідповідність розмірів альвеолярних відростків через збільшення нижньої або зменшення верхньої щелепи; 3-й підклас (2.3; а, б, в, г – вигляд у горизонтальній та трансверзальній площинах): збільшення розмірів альвеолярних відростків з правого або лівого боку. При цьому на протилежних боках розміри альвеолярних відростків верхньої та нижньої щелеп однакові.

3-й клас: 1-й підклас (3.1; а, б – вигляд у сагітальній та трансверзальній площинах): альвеолярні відростки верхньої та нижньої

щелепи зближаються в передній ділянці і в порівнянні з ними значно віддалені одна від одної в бокових ділянках. Найбільш віддалені верхньощелепні горбки та позадімоларні горбки нижньої щелепи; 2-й підклас (3.2; а, б – вигляд у горизонтальній та трансверзальній площинах): невідповідність розмірів альвеолярних відростків верхньої та нижньої щелеп через збільшення верхньої або зменшення нижньої; 3-й підклас (3.3; а, б, в – вигляд у горизонтальній та трансверзальній площинах): невідповідність розмірів альвеолярних відростків з правого або лівого боку, де відростки верхньої щелепи більші, а нижньої менші. На протилежному боці розміри відростків верхньої та нижньої щелеп однакові.

Кожний з перерахованих класів і підкласів може мати ускладнення, які потребують змін загальноприйнятої конструкції протезів або застосування нестандартних методів їх виготовлення на клінічних і лабораторних етапах лікування. Найбільш розповсюджені ускладнення – післяопераційні дефекти верхньої та нижньої щелеп; деформації щелеп після травм; мікростом через опіки обличчя, вроджені дефекти верхньої щелепи; дефекти обличчя, вуха та носа; губа коротка або довга; хибний суглоб тощо.

Дані спостережень по вимірах довжини верхньої та нижньої губ у відношенні до альвеолярного відростка в ділянці, звідки беруть початок губи, та між альвеолярним простором дають змогу визначити орієнтацію щілини ротового отвору по відношенню до верхівок альвеолярних відростків. Завдяки цьо-

му створюються умови побудови оклюзійної поверхні штучних зубів, яка забезпечує достатню фіксацію і стабілізацію протезів, що підвищує їх функціональну ефективність.

Висновки

Дослідження довжини губ, які утворюють щілину ротового отвору, висоти альвеолярних відростків у ділянці губ і простору поміж верхівками альвеолярних відростків беззубих щелеп, котрі знаходяться при фізіологічному спокої нижньої щелепи, дає змогу виготовити оклюзійні (прикусні) валики на індивідуальних ложках у тримірних вимірах, тобто у сагітальній, трансверзальній та вертикальній площинах з урахуванням індивідуальних особливостей, зазначених у запропонованій нами класифікації. За допомогою таких оклюзійних (прикусних) валиків спочатку визначають центральне співвідношення беззубих щелеп функціональним методом, потім отримують функціональний відбиток при закритому роті під силою тиску,

що утворюють жувальні м'язи. При цьому є можливість здійснювати імітацію жувальних рухів нижньої щелепи та розмовні проби.

При побудові оклюзійних (прикусних) валиків у оклюдаторі (артикуляторі) використовується повна інформація щодо розташування щілини ротового отвору та її взаємовідношення з альвеолярними відростками, а також просторової орієнтації беззубих щелеп. Завдяки їй є змога значно точніше орієнтувати у ротовому просторі оклюзійну (жувальну) поверхню спочатку при визначенні центрального співвідношення беззубих щелеп, а потім при постановці зубів, що в кінцевому підсумку значно поліпшує стабілізацію знімних протезів на беззубих щелепах, а отримання функціонального відбитка при функціональних рухах нижньої щелепи та під тиском жувальних м'язів підвищує точність відбитка, що сприяє поліпшенню фіксації протезів шляхом функціонального присмоктування.

Література

1. Варес Э.Я. Восстановление полной утраты зубов. Донецк: Медицина, 1993. 240 с.
2. Кіндії Д.Д. Порівняльна характеристика методів полімеризації базисних пластмас. Питання ортопедичної стоматології: Зб. наук. праць. Полтава, 1997: 45–48.
3. Калинина Н.В., Загорский В.А. Протезирование при полной потере зубов. М.: Медицина, 1990, 223 с.
4. Уразаева Н.Н. Повышение эффективности фиксации полных пластиночных протезов при неблагоприятных анатомо-физиологических условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 11 с.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЖЕВАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ

В.П. Голик, И.В. Янишен, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина

Предложены классификация соотношения альвеолярных отростков беззубых челюстей и ряд оригинальных разработок, позволяющих предупреждать, определять и устранять дефекты в протезах на этапах изготовления. Апробация разработок в клинике показала целесообразность их использования для восстановления функции приема пищи, четкости и громкости произношения слов, норм эстетики лица, что улучшает качество лечения больных с полным отсутствием зубов.

Ключевые слова: съемные протезы, классификация беззубых челюстей, жевательная функция.

METHODICS OF THE INDIVIDUAL ANATOMIC AND TOPOGRAPHIC PECULIARITIES OF THE MASTICATORY ORGAN AND THEIR RESULTS IN PATIENTS WITH TOTAL TEETH ADSENCE

V.P. Golic, I.V. Yanishen, N.V. Krichka, M.V. Kazhotzina

It is suggested the classification of correlation of the alveolar appendix of the toothless jaws and original investigation methods allow to prevent, to determine and to eliminate the defects of the false teeth at the phases of making. The approbation of these researches at the clinical showed the expediency of its application for the restoration of function of taking the meals, of clearness and loudness of the pronunciation of words and esthetic norms of the face and as a result – the improvement of the treatment quality of patients with the absolute absence of teeth.

Key words: removable prosthesis, classification of toothless jaws, masticatory function.

Поступила 09.06.08

ГІГІЄНА

ВПЛИВ УМОВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДЛІТКІВ-СТАРШОКЛАСНИКІВ

В.О. Коробчанський, Ю.О. Олійник*Харківський національний медичний університет*

Вивчено функціональний стан центральної нервової системи підлітків-старшокласників, які проживають в принципово різних житлово-побутових умовах великого і малого міст, і вплив на нього умов життєдіяльності, включаючи режимно-організаційні особливості шкільного середовища та побуту. Виявлена специфічна динаміка показників розумової працездатності підлітків. Встановлені характерні особливості формування функціонального стану старшокласників в умовах великого та малого міст, а також загальні закономірності функціонування центральної нервової системи підлітків-старшокласників в обох регіонах, що розглядалися.

Ключові слова: *психогігієна учнів-підлітків, функціональний стан організму, розумова працездатність, первинна профілактика психічних порушень.*

Одним із перспективних напрямків у гігієні та практиці санепідслужби є розробка критеріїв кількісної оцінки здоров'я підростаючого покоління. Особливої актуальності дана проблема набуває в теперішній час, коли значна кількість школярів не може бути віднесена до I та II груп здоров'я та демонструє істотні відхилення у стані здоров'я: зниження рівнів неспецифічної резистентності організму, фізичного розвитку, поширення патологічної ураженості, дисгармонійності розвитку окремих систем і організму в цілому [1–4]. При цьому окрему увагу треба приділяти принципово значущій стороні діяльності дітей та підлітків – навчанню, його психічний та психофізіологічний складовий [5, 6] з урахуванням особливостей умов життєдіяльності.

Особливий науковий інтерес викликає процес формування системи діяльності дітей та підлітків, які належать до принципово різних місцевих популяцій агропромислового регіону, характерним представником якого є Харків і Харківська область.

Як відомо, найбільш чутливими до зовнішньосередовищного впливу є представники підліткового віку [7–9], що визначило вибір об'єкту дослідження – старшокласники загальноосвітніх шкіл в реальних умовах життєдіяльності.

Метою роботи було вивчення впливу умов життєдіяльності, включаючи режимно-організаційні особливості шкільного середовища та побуту, на функціональний стан централь-

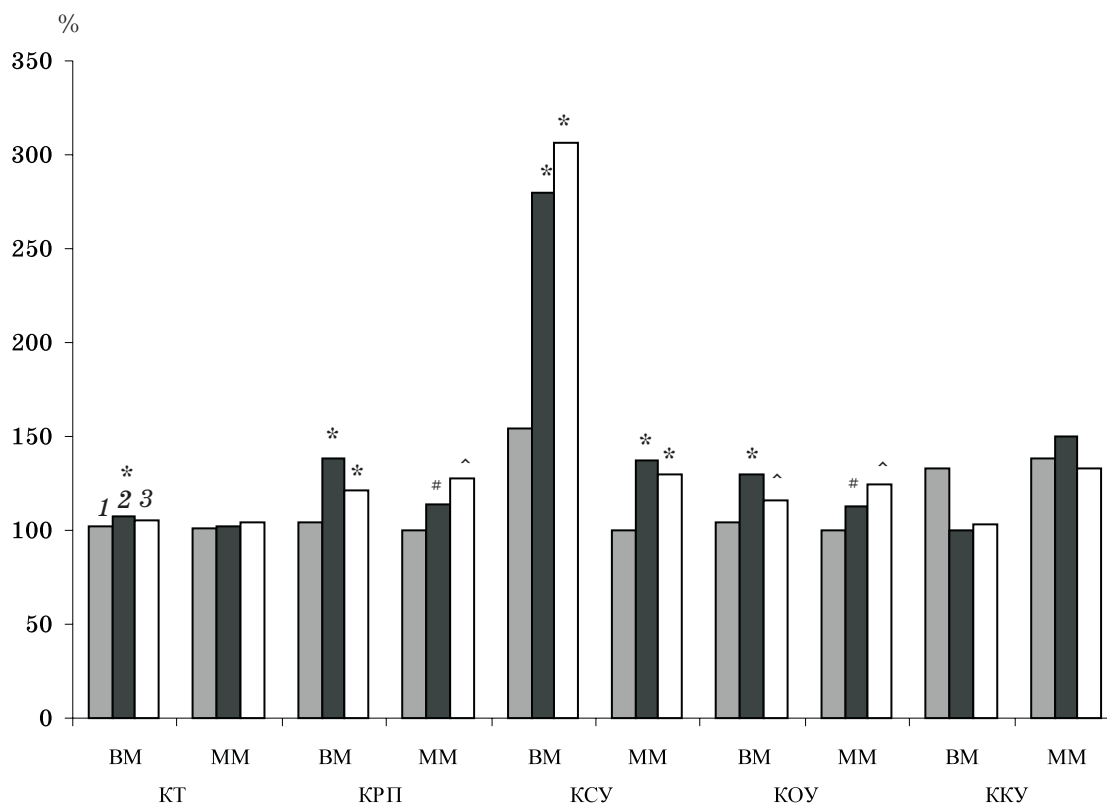
ної нервової системи (ЦНС) підлітків, які проживають у великому та малому містах.

Матеріал і методи. Вивчали функціональний стан організму 304 старшокласників – учнів 9, 10 та 11-х класів у віці від 14 до 17 років, які проживають в принципово різних житлово-побутових умовах великого (Харків) та малого (Барвінкове Харківської обл.) міст.

Функціональний стан ЦНС досліджуваних оцінювали на основі загальноновизнаної методики вивчення розумової працездатності (виконання старшокласниками коректурної проби за таблицями О.Г. Іванова-Смоленського) з розрахунком наступних уніфікованих показників: коефіцієнтів точності, розумової працездатності, стійкості уваги, обсягу уваги та концентрації уваги [10]. Зазначені показники визначали на кожному з трьох років навчання та в динаміці тижня.

Результати та їх обговорення. Вивчення динаміки абсолютних величин показників розумової працездатності показало, що в учнів загальноосвітньої школи м. Харкова в динаміці процесу навчання відбувалися характерні зміни (рисунки).

Так, коефіцієнт точності істотно збільшувався від 9-го до 10-го року навчання від $0,88 \pm 0,01$ до $0,93 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), залишаючись стабільним до закінчення 11-го класу. Коефіцієнт розумової працездатності статистично достовірно збільшувався до 10-го класу від $165,24 \pm 4,89$ до $218,53 \pm 8,09$ ($p < 0,001$) та знижувався в 11-му класі до



Динаміка показників розумової працездатності учнів 9 (1), 10 (2) і 11-го (3) класів за результатами проведення коректурної проби:

BM – школа м. Харкова; MM – школа м. Барвінкове Харківської обл.; КТ – коефіцієнт точності; КРП – коефіцієнт розумової працездатності; КСУ – коефіцієнт стійкості уваги; КОУ – коефіцієнт обсягу уваги; ККУ – коефіцієнт концентрації уваги (* $p < 0,001$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,05$).

192,20±6,51 ($p < 0,001$). Характерним було збільшення до 10-го класу коефіцієнтів стійкості та обсягу уваги від 56,93±9,16 до 103,30±12,49 ($p < 0,01$) та від 188,59±4,89 до 235,35±8,27 ($p < 0,001$) відповідно. Надалі коефіцієнт стійкості уваги збільшувався до 113,45±16,34 ($p < 0,001$), а коефіцієнт обсягу уваги зменшувався до 210,01±6,37 ($p < 0,001$). Коефіцієнт концентрації уваги не зазнавав статистично значущих змін в учнів загальноосвітньої школи м. Харкова протягом усього періоду навчання ($p > 0,05$).

Для учнів-старшокласників Барвінківської середньої школи була характерна відносна стабільність впродовж усього періоду спостереження (з 9-го по 11-й клас) коефіцієнтів точності та концентрації уваги. При цьому про позитивний вплив існуючого режиму і характеру навчання на функціональний стан ЦНС свідчило послідовне збільшення показників коефіцієнта розумової працездатності від 158,02±3,26 у 9-му до 179,54±5,95 та 201,67±7,07 у 10-му і 11-му класах відповідно ($p < 0,01$ і $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз річної динаміки розумової працездатності учнів-старшокласників, які проживають в принципово різних

умовах життєдіяльності, показує, що існуючий режим і характер навчання негативно впливають на функціональний стан ЦНС учнів. Отримані дані свідчать про те, що від 9-го до 10-го класу чотири з п'яти основних показників збільшувалися, а потім коефіцієнти розумової працездатності та концентрації уваги знижувалися. При цьому стабільність демонстрували показники коефіцієнтів точності та концентрації уваги, що свідчить про зниження якісного функціонування організму учнів загальноосвітньої школи великого міста наприкінці періоду навчання.

Послідовне поліпшення показників розумової працездатності в учнів Барвінківської школи свідчить про адаптацію організму до існуючої системи зовнішньосередовищних факторів і, зокрема, адекватність навчальних навантажень.

Характерна стабільність коефіцієнта концентрації уваги в обох групах порівняння свідчить про високу значущість даної властивості ЦНС в учнів-старшокласників, підтримання стабільності якого вочевидь забезпечує успішність учнів у старшій школі.

Про стійкість функціонального стану ЦНС старшокласників судили за динамікою

показників розумової працездатності в тижневому учбовому циклі.

Тижнева динаміка показників розумової працездатності школярів загальноосвітньої школи м. Харкова характеризувалася відсутністю статистично значущих змін ($p < 0,05$) по чотирьох показниках та істотним зниженням в динаміці навчального тижня коефіцієнта обсягу уваги від $195,98 \pm 5,17$ до $181,21 \pm 4,2$ ($p > 0,05$). В динаміці тижневого циклу на 10-му році навчання усі показники розумової працездатності демонстрували стабільність ($p < 0,05$). Негативна тенденція спостерігалась у тижневій динаміці основних показників розумової працездатності у випускному 11-му класі: коефіцієнт точності знижувався від $0,94 \pm 0,01$ до $0,87 \pm 0,01$, коефіцієнт розумової працездатності – від $225,60 \pm 7,63$ до $158,81 \pm 5,39$, коефіцієнт стійкості уваги – від $185,29 \pm 27,38$ до $41,62 \pm 5,3$, коефіцієнт обсягу уваги – від $238,50 \pm 7,24$ до $181,52 \pm 7,24$ ($p < 0,001$). Подібна спрямованість змін функціонального стану ЦНС свідчить про виражену втому, яка розвивається в учнів загальноосвітньої школи великого міста в динаміці тижневого циклу, що кореспондується з результатами оцінки річної динаміки даних показників наприкінці навчання в даній школі.

Тижнева динаміка розумової працездатності учнів Барвінківської середньої школи мала свою специфіку. Протягом усього періоду спостережень в 9, 10 та 11-му класах в динаміці навчального тижня спостерігалось статистично достовірне (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$) зниження коефіцієнтів точності, розумової працездатності, стійкості та обсягу уваги. З урахуванням встановленої раніше закономірності, яка свідчить про зростання коефіцієнтів розумової працездатності, стійкості та обсягу уваги впродовж усього періоду навчання Барвінківських школярів, можна зробити висновок, що підтримання функціонального стану ЦНС на досить високому рівні супроводжується відповідною «ціною», яка виражається в складності підтримання стабільно високих показників упродовж тижневого циклу. Як наслідок, розвивається стан, який можна розцінити як зниження стійкості організму школярів до існуючого зовнішньосередовищного впливу.

Окремо слід відмітити тижневу динаміку коефіцієнта концентрації уваги, який в річній динаміці демонстрував характерну стабільність. На відміну від інших показників розумової працездатності, цей критеріальний психофізіологічний показник мав стабільність у тижневій динаміці учнів 9-го та 10-го класів школи м. Харкова, достовірно поліпшувався впродовж тижня в даній шко-

лі від $7,16 \pm 1,08$ до $12,62 \pm 1,05$ ($p < 0,001$), а також достовірно поліпшувався в динаміці тижня в учнів Барвінківської школи від $10,62 \pm 0,88$ до $16,30 \pm 0,93$ ($p < 0,001$) в 9-му класі, від $11,85 \pm 1,28$ до $17,28 \pm 1,29$ ($p < 0,001$) в 10-му класі та від $10,05 \pm 1,3$ до $15,63 \pm 1,57$ в 11-му класі ($p < 0,001$).

Висновки

1. Характерні відмінності умов життєдіяльності, пов'язані з режимно-організаційними особливостями навчального процесу та житлово-побутовими умовами, які визначаються місцем проживання, впливають на формування функціонального стану ЦНС старшокласників, що виражається специфікою динаміки показників розумової працездатності як впродовж річного, так і тижневого навчального циклів. Установлені особливості та загальні закономірності є основою для розробки системи профілактичних заходів, насамперед психогігієнічного характеру, спрямованих на оптимізацію умов життєдіяльності та функціональної стійкості старшокласників.

2. Специфічною особливістю формування функціонального стану учнів великого міста (Харків) є підвищення основних показників розумової працездатності до 10-го класу та подальша стабілізація коефіцієнтів точності, стійкості і концентрації уваги, а у відношенні коефіцієнтів розумової працездатності та обсягу уваги – зниження в 11-му класі, що свідчить про розвиток втоми. Це підтверджується й результатами вивчення тижневої динаміки: стабільністю даних показників у динаміці тижневого циклу в 9-му та 10-му класах і різким зниженням коефіцієнтів точності, розумової працездатності, стійкості та обсягу уваги у випускному класі.

3. Особливості життєдіяльності старшокласників у малому місті (Барвінкове Харківської обл.) відбиваються на річній динаміці функціонального стану старшокласників, які демонструють стабільність в 9-му–11-му класах коефіцієнтів точності і концентрації уваги та поступове збільшення коефіцієнтів розумової працездатності, стійкості та обсягу уваги. Разом з тим ця динаміка має свою «ціну», що виражається неможливістю стійкого функціонування ЦНС у представників даної популяції в тижневому циклі на кожному з етапів спостереження (9, 10 і 11-й класи).

4. Загальною закономірністю, яка спостерігалась при порівняльному вивченні розумової працездатності в двох різних за умовами життєдіяльності популяціях старшокласників, була стабільність показника концентрації уваги, що можна розцінювати з точки зору особливої важливості даної функ-

ції в забезпеченні діяльності старшокласників. Дане ствердження підкріплюється також збільшенням указанного показника в тижневій динаміці учнів Барвінківської шко-

ли, а також стабільністю на 9-му та 10-му роках навчання в Харківській школі та подальшим збільшенням у тижневій динаміці у випускному 11-му класі.

Література

1. Кучма В.Р. Показатели здоровья детей и подростков в современной системе социально-гигиенического мониторинга. Гигиена и санитария 2004; 2: 14–16.
2. Кучма В.Р., Чепрасов В.В. Оценка физического развития как скрининг-тест выявления детей с донозологическим нарушением. Гигиена и санитария 2004; 4: 39–42.
3. Онищенко Г.Г. Проблема улучшения здоровья учащихся и состояние общеобразовательных учреждений. Гигиена и санитария 2005; 3: 40–43.
4. Сахарова И.Н., Атрощенко Г.Н. Физическое развитие часто болеющих детей. Гигиена и санитария 2006; 4: 54–56.
5. Виравова А.В., Кучма В.Р. Физиолого-гигиеническая оценка личностно-ориентированного обучения детей. Гигиена и санитария 2006; 1: 74–75.
6. Искадарова Г.Т. Возрастная динамика психофизиологических показателей у юношей. Гигиена и санитария 2006; 4: 61–65.
7. Сетко А.Г., Сетко Н.П., Макарова Т.М., Сетко И.М. Особенности адаптации детей к факторам среды обитания и критерии их оценки. Гигиена и санитария 2005; 6: 57–58.
8. Касьяненко Е.А., Касьяненко Г.Я. Забруднення довкілля важкими металами і стан здоров'я дитячого населення. Довкілля та здоров'я 2005; 1(32): 23–25.
9. Дорожнова К.П. Роль социальных и биологических факторов в развитии ребенка. М., 1983. 160 с.
10. Коробчанський В.О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці. Харків, 2005. 192 с.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДРОСТКОВ-СТАРШЕКЛАССНИКОВ

В.А. Коробчанский, Ю.А. Олейник

Изучено функциональное состояние центральной нервной системы подростков-старшеклассников, проживающих в принципиально разных жилищно-бытовых условиях большого и малого городов, и влияние на него условий жизнедеятельности, включая режимно-организационные особенности школьной среды и быта. Выявлена специфическая динамика показателей умственной работоспособности подростков. Определены характерные особенности формирования функционального состояния старшеклассников в условиях крупного и малого городов, а также общие закономерности функционирования центральной нервной системы подростков-старшеклассников в обоих рассматриваемых регионах.

Ключевые слова: психогигиена учащихся-подростков, функциональное состояние организма, умственная работоспособность, первичная профилактика психических нарушений.

INFLUENCE OF CONDITIONS OF LIVING ON A FUNCTIONAL CONDITION OF TEENAGERS-SENIOR PUPILS

V.A. Korobchanskiy, Yu.A. Oleynik

The functional condition of the central nervous system of the teenagers-senior pupils living in different domestic conditions of the big and small cities and influence on it of conditions of living, including regime-organizational features of the school environment and a life is investigated. The specific dynamics of parameters of intellectual ability of teenagers is revealed. Prominent features of formation of a functional condition of senior pupils in conditions of large and small cities are certain. Also the common features of functioning of the central nervous system for teenagers-senior pupils in both examined regions are revealed.

Key words: psychohygiene of adolescent pupils, functional condition of organism, intellectual ability, primary prevention of psychic disorders.

Поступила 17.03.08

ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ХАРАКТЕРУ ФІЗИЧНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЇХ ОРГАНІЗМУ

В.О. Коробчанський, П.О. Коробчанський, С.В. Лапко

Харківський національний медичний університет

В результаті проведеного порівняльного фізіолого-гігієнічного дослідження впливу стандартного фізичного навантаження на студентів-медиків, які займаються на різних відділеннях спортивного удосконалення, була встановлена своєрідність формування їх розумової та фізичної працездатності, що передусім залежить від рівнів фізичної підготовки і характеру тренувальних навантажень. Зроблено висновок, що зворотна реакція організму студентів-медиків на стандартне фізичне навантаження визначається ступенем тренуваності їхнього організму, критеріальними показниками якої є їх розумова працездатність і гемодинамічні показники.

Ключові слова: стандартне фізичне навантаження, студенти-медики, відділення спортивного удосконалення, розумова працездатність, гемодинамічні показники.

Серед найважливіших проблем сучасної профілактичної медицини, які потребують всебічного розв'язання, пріоритетне місце займають проблеми збереження та зміцнення здоров'я, підвищення рівня соціальної та професійної дієздатності дітей, підлітків і молоді [1]. Таке становище зумовлює пошук ефективних і адекватних вимогам сьогодення шляхів і методів, у центрі яких знаходиться розробка медичних, гігієнічних і психолого-педагогічних основ формування ключових професійно значущих психофізіологічних функцій та професійно значущих якостей особистості, характеристик стану здоров'я та адаптаційних можливостей організму і відповідно високого рівня успішності студентів, які здобувають певний фах [2].

Відомо, що до провідних факторів, здатних обумовлювати успішність діяльності, належать індивідуальні психофізіологічні властивості людини, включаючи силу, рухливість, динамічність, лабільність, урівноваженість основних нервових процесів, пам'ять, увагу [3–7]. При цьому інтегральним показником функціонального стану організму, його кількісних резервів об'єктивно вважають розумову працездатність [8].

У зв'язку з відомою залежністю між обов'язковим фізичним вихованням студентів, формуванням їх професійно значущих якостей, умінь і навичок, а також станом здоров'я студентів і в подальшому здоров'ям випускників лікарів-фахівців актуальним представляється вивчення формувального впливу різних форм фізичного виховання на стійкість і здоров'я студентів-медиків.

Формування концепції та основних напрямків виконання наукових досліджень

обґрунтовано з урахуванням реформи вищої медичної освіти на основі Болонської освітньої системи та вимог галузевого стандарту вищої медичної освіти України (2003) [9, 10].

Ціллю даного дослідження було вивчення впливу тренувань студентів-медиків на різних відділеннях спортивного удосконалення на функціональний стан їх організму.

Матеріал і методи. Об'єктом спостереження були студенти-медики, учні 2–3–4-х курсів Харківського національного медичного університету, які займаються на відділеннях спортивного вдосконалення: 22 студенти, які займаються в секції фітнес-аеробіки (з них 1 юнак); 11 студентів – у секції спортивного орієнтування (3 юнаки, 8 дівчат); 10 – в секції гандболу (1 чоловік і 9 жінок). Всі учасники натурного експерименту входили в окрему групу, яка відноситься до юнацького віку (18 – 21 рік), що забезпечує вікову однорідність досліджуваного контингенту. Всі вони не мали відхилень у стані здоров'я.

Предметом дослідження були адаптаційно-компенсаторні механізми організму юнаків і дівчат, що формуються під впливом стандартного учбового навантаження з цілеспрямованим впливом фізичного виховання, що тренує. На першому етапі програма досліджень включала спортографічний опис якості та кількісної характеристик тренувань по окремих видах спорту з описом окремих елементів і загальних статичних і динамічних навантажень, які приходяться на студентів-медиків, що тренуються, під впливом яких удосконалюються спритнісні, силові, координаційні, а також вольові і психоемоційні професійно значущі якості лікарів. На другому

етапі вивчали зворотну реакцію організму, центральної нервової системи і систем вегетативного забезпечення діяльності на цілеспрямоване фізичне навантаження, яке несе відмінні властивості в залежності від характеру спортивного удосконалення.

Виходячи з цього, в роботі використовували адекватні завданням методи досліджень, включаючи інтерв'ювання тренерів відділень спортивного удосконалення, студентів – представників відповідних секцій спортивного удосконалення; хронометражні дослідження за структурою спортивних тренувань; метод спортографічного опису окремих елементів і тренувальних циклів у цілому [11]; метод оцінки розумової працездатності з застосуванням коректурних таблиць О.Г. Іванова-Смоленського з наступним розрахунком показників точності, стійкості і об'єму уваги, а також розумової працездатності [12]; оцінка функціонального стану серцево-судинної системи як провідного показника функціонального стану системи забезпечення діяльності надавалася на базі вимірювань частоти серцевих скорочувань (ЧСС), систолічного та діастолічного тиску (САТ і ДАТ), величини розрахунку гемодинамічних показників за загальноприйнятими методиками [13].

Усі використані в роботі методи були стандартизовані і широко використовувалися в роботах інших авторів [14, 15].

Результати та їх обговорення. Як показали спортографічні дослідження тренувань студентів-медиків на відділеннях спортивного удосконалення, схема стандартного фізичного навантаження під час тренувань мала певну структуру і включала три окремих тренувальних цикли. Кожний цикл мав аеробне навантаження. Воно послідовно збільшувалося та складалося з першої (3 хв) та другої (1 хв) фізичних вправ.

Виділення подібного стандартного елементу дозволяє ефективно оцінити загальне фізичне навантаження, яке приходилося на студентів-медиків.

Аналіз специфіки стандартного фізичного навантаження проводився за окремими напрямками спортивного удосконалення. Так, було встановлено, що для юнаків і дівчат, які займаються на відділенні аеробіки, був характерний наступний зміст елементів стандартного фізичного навантаження (табл. 1): перше аеробне навантаження включало першу вправу – робота на степ-платформі висотою 40 см при пульсі 35–45 уд/хв, і другу – яка виконувалася з вихідного положення лежачи, з наступним підійманням тулуба на 90° і поверненням у вихідне положення. Далі йшло друге аеробне навантаження, яке включало першу вправу – робота на степ-платформі при ЧСС, збільшеній до 135–155 уд/хв, та другу – віджимання від полу. Третє аеробне навантаження передбачало першу вправу – роботу на степ-платформі із збільшенням ЧСС до 150–165 уд/хв, і другу, яка включала виплигування з упору в положення присіду. Четверте аеробне навантаження включало стандартну першу вправу на степ-платформі при пульсі 160–170 уд/хв і другу – віджимання від полу.

За умови стандартного фізичного навантаження даний цикл повторюється три рази.

Для студентів-медиків, які займаються на відділенні спортивного удосконалення зі спортивного орієнтування, стандартне фізичне навантаження характеризувалося наступним змістом: перше аеробне навантаження включало першу вправу – біг при пульсі 140–150 уд/хв, і другу, яка виконувалася з вихідного положення стоячи, з наступним нахилом униз, з доторкуванням руками до полу, поверненням у вихідне положення.

Таблиця 1. Показники функціонального стану організму студентів-медиків відділення спортивного удосконалення з фітнес-аеробіки до і після стандартного фізичного навантаження (n = 22)

Показник	До стандартного навантаження	Після стандартного навантаження	D, %	p
Коефіцієнт розумової працездатності	183,05±15,28	199,24±12,14	+8,8	> 0,05
Коефіцієнт точності	0,89±0,06	0,89±0,05	0	> 0,05
Коефіцієнт стійкості уваги	65,729±20,120	68,18±13,55	+3,7	> 0,05
Об'єм уваги	205,60±16,51	224,52±13,57	+9,2	> 0,05
ЧСС, уд/хв	74,68±2,47	137,00±4,91	+83,4	< 0,001
САТ, мм рт. ст.	108,64±1,64	111,14±4,09	+2,3	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	70,45±1,79	70,68±2,60	+0,32	> 0,05
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	38,18±0,82	40,45±2,51	+5,9	> 0,05
Систолічний об'єм кровообігу, мл	59,56±1,26	60,66±1,75	+1,8	> 0,05
Хвилинний об'єм кровообігу, мл	4414,96±132,96	8321,23±428,63	+88,4	< 0,001

ження, присідом на повній стопі, руками вперед, з поверненням у вихідне положення. Далі йшло друге аеробне навантаження, яке включало першу вправу – біг при пульсі 145–155 уд/хв, і іншу – згинання та розгинання рук в упорі від гімнастичної лави. Третє аеробне навантаження передбачало першу вправу – біг при пульсі 150–160 уд/хв, і другу – яка включала вихідне положення – сидючи на гімнастичній лаві, з охопленням руками позаду за лаву та з ногами, піднятими на 15–20 см від полу. Далі, протягом 30 с, робилася вправа «велосипед уперед», потім 30 с – вправа «велосипед назад». Четверте аеробне навантаження включало першу вправу – біг при пульсі 157–170 уд/хв, і другу – яка включала вихідне положення – стоячи обличчям перед гімнастичною лавою, лівою ногою стоячи на лаві, з наступним виплигуванням вгору зі зміною ніг.

За умови стандартного фізичного навантаження даний цикл повторюється три рази.

Для юнаків і дівчат, які займаються на відділенні гандболу, була характерна своя специфіка формування стандартного фізичного навантаження: перше аеробне навантаження включало першу вправу – біг при пульсі 135–150 уд/хв, і другу – яка виконувалася в роботі в парі для розвитку гнучкості. Далі йшло друге аеробне навантаження, яке включало біг при пульсі 150–160 уд/хв і роботу на розвиток стрибучості та відпрацювання техніки фінтів. Третє аеробне навантаження передбачало біг при пульсі 160–170 уд/хв і роботу на розвиток швидкості, відпрацювання тактики захисту, індивідуальних і групових дій в нападі. Четверте аеробне навантаження включало біг при пульсі 160–170 уд/хв і роботу на розвиток специфічної витривалості шляхом виконання техніки кидка через блок.

За умови стандартного фізичного навантаження даний цикл повторюється три рази.

Вивчення стану організму студентів-медиків, які займаються на відділеннях спортивного вдосконалення з фітнес-аеробіки (табл. 1), показало, що під впливом стандартного фізичного навантаження у них незначно підвищується показник розумової працездатності ($p > 0,05$), а також істотно підвищуються всі гемодинамічні показники. При достовірному збільшенні ЧСС від $(74,68 \pm 2,47)$ до $(137,00 \pm 4,91)$ уд/хв ($p < 0,001$) зростає хвилинний об'єм кровообігу від $(4414,96 \pm 132,96)$ до $(8321,23 \pm 428,63)$ мл ($p < 0,001$), що свідчить про адекватність фізичного навантаження, яке приходить на підготовлений, гарно тренований організм, коли збільшення інтенсивності кровообігу, що забезпечує відповідну діяльність, здійснюється за рахунок збільшення ЧСС на 83,4 % від вихідної величини.

Своєрідністю характеризується реакція організму студентів-медиків у процесі стандартного фізичного навантаження на відділенні спортивного орієнтування (табл. 2). На фоні загальної тенденції до збільшення показників розумової працездатності в процесі виконання стандартного фізичного завдання певною мірою збільшувалися коефіцієнти стійкості уваги та розумової працездатності. Паралельно проведені дослідження серцево-судинної системи показали, що у обстежених достовірно збільшувалися: ЧСС від $(74,27 \pm 2,05)$ до $(139,45 \pm 6,42)$ уд/хв ($p < 0,001$), САТ від $(113,18 \pm 2,82)$ до $(150,73 \pm 6,39)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАТ від $(73,64 \pm 3,22)$ до $(93,92 \pm 9,39)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), пульсовий АТ від $(39,55 \pm 3,11)$ до $(56,82 \pm 5,60)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) і хвилинний об'єм кровообігу від $(4338,20 \pm 230,66)$ до $(8040,76 \pm 1203,07)$ мл ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники функціонального стану організму студентів-медиків відділення спортивного вдосконалення зі спортивного орієнтування до і після стандартного фізичного навантаження (n = 11)

Показник	До стандартного навантаження	Після стандартного навантаження	D, %	p
Коефіцієнт розумової працездатності	160,85±11,31	185,90±23,75	+15,5	> 0,05
Коефіцієнт точності	0,81±0,05	0,88±0,09	+8,6	> 0,05
Коефіцієнт стійкості уваги	36,86±8,43	56,36±24,59	+52,9	> 0,05
Об'єм уваги	201,18±11,32	210,10±24,97	+4,4	> 0,05
ЧСС, уд/хв	74,27±2,05	139,45±6,42	+87,7	< 0,001
САТ, мм рт. ст.	113,18±2,82	150,73±6,39	+33,2	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	73,64±3,22	93,92±9,39	+27,5	< 0,05
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	39,55±3,11	56,82±5,60	+43,6	< 0,05
Систолічний об'єм кровообігу, мл	58,71±3,08	56,48±7,82	-3,8	> 0,05
Хвилинний об'єм кровообігу, мл	4338,20±230,66	8040,76±1203,07	+85,3	< 0,05

Імовірно подібна динаміка функціонального стану організму відображає недостатню готовність студентів до виконання стандартного фізичного навантаження, про що свідчить неадекватна реакція ДАТ, який (при гарній ступені тренуваності) у відповідь на стандартне фізичне навантаження реагує зниженням, а також негативна реакція серцево-судинної системи по показнику систолічного об'єму кровообігу, який не тільки змінився в процесі тренування ($p > 0,05$), але й мав тенденцію до зниження.

При аналізі показників функціонального стану організму студентів-медиків, які займаються на відділенні спортивного вдосконалення з гандболу, до і після стандартного фізичного навантаження (табл. 3) була виявлена вкрай негативна тенденція зміни по-

конання принципу ступінчастості нарощування фізичних навантажень.

Отже, встановлена своєрідність формування розумової та фізичної працездатності студентів-медиків, яка перед усім залежить від рівнів фізичної підготовки і характеру тренувальних навантажень.

Висновки

1. Стандартне фізичне навантаження, яке визначає характер фізичного тренуючого впливу на всіх відділеннях спортивного вдосконалення, має східний характер, що визначається рівнем впливу його на функціональний стан організму з досягненням певних показників. Критерієм навантажень є реакція серцево-судинної системи за величиною частоти серцевих скорочень. Поступо-

Таблиця 3. Показники функціонального стану організму студентів-медиків відділення спортивного вдосконалення з гандболу до і після стандартного фізичного навантаження ($n = 10$)

Показник	До стандартного навантаження	Після стандартного навантаження	D, %	p
Коефіцієнт розумової працездатності	189,63±13,82	196,30±17,49	+3,5	> 0,05
Коефіцієнт точності	0,86±0,04	0,82±0,07	-4,7	> 0,05
Коефіцієнт стійкості уваги	85,37±36,05	50,34±11,32	-41,1	> 0,05
Об'єм уваги	221,63±41,31	240,50±8,75	+8,5	> 0,05
ЧСС, уд/хв	94,80±3,28	169,80±11,07	+55,8	< 0,001
САТ, мм рт. ст.	110,50±3,35	130,00±3,74	+17,6	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	72,00±1,90	76,00±2,43	+5,5	> 0,05
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	38,50±3,17	54,00±3,15	+40,2	< 0,01
Систолічний об'єм кровообігу, мл	59,13±2,11	65,22±2,45	+10,3	> 0,05
Хвилинний об'єм кровообігу, мл	5605,39±270,88	11000,86±725,11	+96,2	< 0,001

казників розумової працездатності, які на відміну від показників у двох попередніх групах порівняння мали тенденцію до зниження за величиною коефіцієнта точності і особливо коефіцієнта стійкості уваги (-41 %).

Подібна негативна тенденція спостерігалася і у відношенні показників стану серцево-судинної системи. На фоні збільшення ЧСС з (94,80±3,28) до (169,80±11,07) уд/хв ($p < 0,001$), САТ від (110,50±3,35) до (130,00±3,74) мм рт. ст. ($p < 0,001$) і надзвичайно значного збільшення хвилинного об'єму кровообігу (+96,2 % при $p < 0,001$) достовірно побільшав пульсовий АТ від (38,50±3,17) до (54,00±3,15) мм рт. ст. ($p < 0,001$) і не мали достовірних відмінностей величини ДАТ і систолічного об'єму кровообігу ($p > 0,05$). Подібна динаміка свідчить про недостатній рівень тренуваності студентів-медиків на відділенні спортивного вдосконалення з гандболу, що потребує відповідного гігієнічного коригування умов тренувань у напрямку ви-

вість збільшення фізичного навантаження в процесі фактичного стандартного фізичного завдання досягається завдяки збільшенню інтенсивності тренуючого впливу в окремих тренувальних циклах.

2. Зворотна реакція організму студентів-медиків на стандартне фізичне навантаження визначається ступенем тренуваності їхнього організму, критеріальними показниками якої є їх розумова працездатність та гемодинамічні показники.

3. Характер фізичної підготовки окремих груп студентів, які формують колектив різних секцій, визначається своєрідністю зворотних реакцій організму на стандартне фізичне навантаження. Найбільш адекватну реакцію демонструють студенти-медики, які займаються на відділенні спортивного вдосконалення з фітнес-аеробіки; негативним характером визначена реакція серцево-судинної системи студентів-медиків, які займаються на відділенні спортивного удоско-

налення зі спортивного орієнтування; негативну реакцію за показниками розумової працездатності і показниками гемодинаміки на стандартне фізичне навантаження показали студенти, які займаються на відділенні спортивного вдосконалення з гандболу.

4. Перспективним з точки зору збереження та укріплення здоров'я студентів-меди-

ків, які займаються на відділеннях спортивного вдосконалення з спортивного орієнтування та гандболу, є впровадження фізіолого-гігієнічних заходів, направлених на оптимізацію умов тренувальних занять, підвищення стійкості організму при умовах виконання ступінчастості підвищення фізичних навантажень і їх адекватності.

Література

1. Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей та підлітків: Матер. Укр. наук.-практ. конф. (Харків, 27 – 28 листопада 2002 р.). АМН України. МОЗ України. Ін-т охорони здоров'я дітей та підлітків; Харківськ. Нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. Харків, 2002. 120 с.
2. Яцина О.В., Краснова Л.І., Сергета І.В. та ін. Практичні навички з загальної гігієни: Навч.-метод. посібник. МОЗ України. Вінницьк. держ. мед. ун-т. Вінниця, 1997. 250 с.
3. Теплов Б.М. Избр. тр.: В 2-х томах. Т. 1. М.: Педагогика, 1985. 275 с.
4. Русалов В.М. Биологические основы индивидуально-психологических различий. М., 1979. 78 с.
5. Макаренко Н.В., Пухов В.А., Кольченко Н.В. и др. Основы профессионального психофизиологического отбора. Ин-т физиол. К.: Наук. думка, 1987. 155 с.
6. Психофизиологические функции человека и операторский труд. АН УССР. Ин-т физиол. К.: Наук. думка, 1991. 197 с.
7. Чайченко Г.М. Основы физиологии высшей нервной деятельности: Уч. пособ. для биол. и филос. спец. вузов. К.: Изд-во Киевск. гос. ун-та, 1987. 142 с.
8. Навакатикян А.О., Крыжановская В.В. Физиология и гигиена умственного труда. К.: Здоров'я, 1987. 270 с.
9. Галузевий стандарт вищої школи. Освітньо-професійна програма підготовки спеціаліста за спеціальністю мед.-проф. справа. МОЗ України. К., 2003. 68 с.
10. Вища освіта України і Болонський процес: Навч. посібник. За ред. В.Г. Кременя. Авт. колектив: М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін. Тернопіль: Навч. книга – Богдан, 2004. 198 с.
11. Бардов В.Г., Сергета І.В. Перспективи використання рівня фізичної працездатності як кількісного показника здоров'я дітей та підлітків. Довкілля та здоров'я 1998; 1(4): 110–111.
12. Коробчанський В.О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці: Посіб. для докторантів, аспірантів, пошукувачів та лікарів. Харків: Контраст, 2005. 250 с.
13. Цыганенко А.Я., Кривоносов В.М., Паращук Ю.С. и др. Физиолого-гигиеническое исследование донозологических состояний и методы их саногенетической коррекции. Эксперим. і кліні. медицина 2001; 4: 54–55.
14. Воронцов М.П., Михеев В.В., Васильченко И.О. Первичная психогигиеническая профилактика психоэмоционального перенапряжения и невротизма у подростков в процессе обучения различным профессиям. Гигиена населенных мест 2000; 37: 483–485.
15. Паращук Ю.С., Коробчанський В.О., Воронцов М.П. та ін. Організація науково-дослідної роботи в медицині: Посібник. За ред. А.Я. Циганенко. Харків: ХДМУ, 2001. 295 с.

ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХАРАКТЕРА ФИЗИЧЕСКОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИХ ОРГАНИЗМА

В.А. Коробчанский, П.А. Коробчанский, С.В. Лапко

В результате проведенного исследования влияния стандартной физической нагрузки на студентов-медиков, которые занимаются на разных отделениях спортивного усовершенствования, было установлено своеобразие формирования их умственной и физической работоспособности, что прежде всего зависит от уровней физической подготовки и характера тренировочных нагрузок. Сделан вывод, что ответная реакция организма студентов-медиков на стандартную физическую нагрузку определяется степенью тренированности их организма, критериальными показателями которой есть их умственная работоспособность и гемодинамические показатели.

Ключевые слова: стандартная физическая нагрузка, студенты-медики, отделения спортивного усовершенствования, умственная работоспособность, гемодинамические показатели.

PHYSIOLOGICAL-HYGIENIC ESTIMATION OF INFLUENCE OF CHARACTER OF PHYSICAL IMPROVEMENT OF MEDICAL STUDENTS ON THEIR FUNCTIONAL CONDITION OF THEIR ORGANISM

V.A. Korobchanskiy, P.A. Korobchanskiy, S.V. Lapko

As a result of carried out research of influence of standard physical activity on medical students who are engaged on different branches of sports improvement, it has been established originality of formation of their mental and physical working capacity, that first of all depends on levels of calisthenics and character of training loadings. It is drawn a conclusion, that response of an organism of medical students to standard physical activity is determined by a degree of training of their organism, which criterial parameters are their mental working capacity and hemodynamic parameters.

Key words: standard physical activity, medical students, branches of sports improvement, mental working capacity, hemodynamic parameters.

Поступила 17.03.08

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ СЕКСУАЛЬНЫХ ПРЕСТУПЛЕНИЙ ПРОТИВ ДЕТЕЙ: КРИМИНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Е.В. Кришталь, Б.Л. Гульман

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты обследования лиц, совершивших сексуальные преступления против детей, и их жертв. Исследован психический статус насильников, приведены данные системно-структурного анализа их сексуального поведения, описаны особенности сексуальной мотивации совершения сексуальных преступлений.

Ключевые слова: сексуальные преступления, педофилия, причины, механизмы нарушения сексуального поведения.

Сексуальные преступления против детей привлекают внимание общества преимущественно в случаях особо жестоких, часто серийных убийств, которые, однако, составляют незначительную часть этих преступлений. В подавляющем же большинстве случаев подобные преступления носят латентный характер и совершаются в форме изнасилования и развратных действий [1, 2]. Под развратными понимают действия, которые не являются какой-либо формой полового акта. Они весьма разнообразны и подразделяются на контактные и бесконтактные. Контактные формы – это прикосновение руками к половым органам детей или прикосновение эрогенных зон растлителя к различным частям тела жертвы; бесконтактные – демонстрация порнопродукции, чтение порнографической литературы, совершение полового акта в присутствии ребенка [3].

Пострадавшим от развратных действий может быть ребенок или подросток до 16 лет, растлителем – лицо, достигшее 18-летнего возраста [4].

Особую опасность представляют сексуальные преступления против детей, обусловленные аномалией полового влечения в виде педофилии. Объект полового влечения при педофилии является неадекватным физиологически и запрещенным существующими социально-правовыми нормами. По нашим данным, педофилия встречается в 50 % случаев девиантного полового влечения [1].

Нами были обследованы 98 человек, отбывающих наказание за совершение изнасилования детей до 12 лет или растлевающих действий с малолетними, а также их жерт-

вы (потерпевшими были в основном девочки в возрасте от 9 месяцев до 12 лет).

У всех обследованных преступников была диагностирована педофилия (половое влечение к детям), относящаяся к сексуальным перверсиям с нарушением психосексуальной ориентации по возрасту объекта.

У 47 % жертв изнасилования были диагностированы тяжкие и средней тяжести телесные и психические травмы. В 74 % случаев растления отмечались искажения психики жертвы и нарушения становления сексуальности. У 22 % детей соvrращение привело к преждевременному психосексуальному развитию, у 7 % – к формированию девиантных наклонностей.

Реакция жертв педофильных действий зависела от возраста, психической зрелости пострадавших и от криминальной ситуации, которая была двух типов: когда преступниками были знакомые или не знакомые жертве люди. В первом случае дети пассивно подчинялись преступным действиям, не оказывая никакого сопротивления. Само преступление не имело для них достаточной психогенной силы. Однако при внезапном нападении незнакомого человека с агрессивным поведением, нанесением телесных повреждений, изнасилованием жертвы, вне зависимости от понимания сущности действий, оказывали сильное сопротивление, воспринимая ситуацию как угрожающую. Испытанное ощущение сильного страха обуславливало развитие различной глубины психогенных состояний. Маленькие дети в основном не понимали сексуальной сущности производимых с ними действий и не фиксировали

на этом своего внимания. Но под влиянием отношения к ним родителей, обсуждения события в ходе следствия происходило акцентирование внимания ребенка на происшедшем, что в ряде случаев приводило к развитию вторичного психоэмоционального шока, который крайне неблагоприятно сказывался на дальнейшем психическом и психосексуальном развитии. Дети старшего возраста осознавали сексуальный смысл производимых с ними действий. Они крайне болезненно воспринимали разглашение происшедшего, и огласка в ходе следствия наносила им глубокую психотравму. У этих детей развивались астения с эмоциональной лабильностью, нарушения сна, снижение настроения, чувство вины и тревоги.

Из числа обследованных преступников 53 человека (54,1 %) совершили сексуальное насилие, остальные 45 (46,0 %) совершали сексуальные растлевающие действия в результате переговоров на соглашательских началах.

Обследование лиц с педофилией показало, что основой для ее формирования служили задержки психосексуального развития, нарушение коммуникации с лицами противоположного пола и сексуальные расстройства, препятствующие нормальной половой жизни, а именно психосексуальный инфантилизм, сексуальные фрустрации, снижение сексуальной функции, сексуальные фобии.

Важной криминологической характеристикой лица, совершившего преступление, является его психическое состояние. Проведенное нами обследование показало наличие его расстройств у всех 98 педофилов.

Травматическое поражение головного мозга имело место у 15 человек (15,3 %). Неспецифические расстройства личности определялись у 57 (58,1 %), в том числе истероидного типа – у 14 обследованных (14,2 %), шизоидного – у 5 (5,1 %), астенического – у 22 (22,4 %) и психастенического – у 16 (16,3 %). У 8 человек (8,1 %) была диагностирована олигофрения, 9 человек (9,1 %) страдали алкоголизмом. Кроме того, у обследованных имели место явно выраженные акцентуации характера, причем у 4 (4 %) – эпилептоидного, у 3 (3 %) – демонстративного и у 2 (2 %) – шизоидного типа.

В ряде случаев у психопатических личностей влечение к малолетним девочкам полностью заменяло адекватное половое влечение. Нормальные половые акты эти лица воспринимали как вынужденный «суррогат» половой жизни. Формирование патологической мотивации у лиц с расстройствами личности тормозного круга (астенического, психастенического, шизоидного типов) было связано с

фиксацией на собственных детских переживаниях сексуального характера, близкой к импринтингу [6]. Лица с расстройствами личности возбудимого круга совершали педофильные действия обычно из-за чувства сексуальной неудовлетворенности, связанной с ограничениями половой жизни (из-за болезни жены, ее беременности и т. п.). Возникновение патологического влечения в этих случаях обусловливалось гиперлибидемией и наличием блокады адекватной реакции сексуальной потребности. У психопатических личностей реальная блокада адекватного опредмечивания сопровождается действием условных внутриличностных барьеров, связанных с нарушением структуры и иерархии мотивов [6, 7].

Изучение семейного положения осужденных показало, что большинство из них (62 человека – 63,2 %) не состояли в браке или были разведены. Очень часто они росли в неполных семьях и, как правило, получили воспитание по типу гипо- или, чаще, гиперпротекции. Наличие патологического влечения к детям во многом определяло образ жизни этих людей и выбор профессии. Они прибегали к различным ухищрениям для того, чтобы быть рядом с объектами своего влечения.

Системно-структурный анализ сексуального поведения лиц, совершивших сексуальное преступление вследствие педофилии (таблица), позволил выявить у них сочетанное поражение социального, психологического, социально-психологического и биологического компонентов, которое стало причиной нарушения направленности полового влечения по возрасту.

Социальный компонент сексуального поведения был нарушен вследствие недостаточной и неправильной осведомленности в области секса, которая при педофилии встречается чаще, чем при других видах сексуальных преступлений; психологический – из-за наличия у мужчин черт характера, вызывающих неприятие у женщин, и имеющегося у них внутриличностного конфликта; социально-

Системно-структурный анализ сексуального поведения отбывающих наказание мужчин с педофилией

Компонент сексуального поведения	Количество обследованных (n=98)	
	абс. ч.	%
Социальный	76	77,5
Психологический	51	52,0
Социально-психологический	51	52,0
Биологический, составляющие:		
психическая	96	97,9
нейрогуморальная	24	24,4
генитальная	10	10,2

психологический – по причине нарушения межличностного взаимодействия. Психическая составляющая поражена вследствие расстройства личности, нейрогуморальная – в результате замедленного соматосексуального развития, нарушение генитальной составляющей было связано с имеющимся у нескольких мужчин хроническим простатитом.

У всех обследованных были выявлены отклонения в половом развитии, среди которых преобладают сочетанные асинхронии, обусловленные психо- и социогенными факторами, а нередко и сложные, характеризующиеся, помимо нарушения этих факторов, ускоренным соматосексуальным и задержанным психосексуальным развитием.

Асинхронии оказывали патогенное влияние на формирование стереотипа полоролевого поведения и психосексуальной ориентации. При этом психогенные задержки были обусловлены нарушением становления психики, наличием таких черт характера, как робость, мнительность, впечатлительность, застенчивость, нарушающих процесс общения со сверстниками и особенно с лицами противоположного пола, а психосексуальная ретардация была следствием неправильного воспитания.

У обследованных мужчин наблюдалось нарушение фазности психосексуального развития, и если у некоторых из них фаза выработки установки была сохранна, то фаза научения и закрепления установки у всех выпадала. Детские полоролевые игры переносились на более поздний возраст.

Среди психогенных причин, определяющих задержку психосексуального развития у таких лиц, решающее значение принадлежит личностной аномалии. Хронологически процесс психосексуального развития совпадает с началом структурирования расстройства личности, когда все яснее очерчиваются его типологические особенности. У мальчиков это такие черты, как повышенная чувствительность и ранимость, замкнутость, пассивность, ограничивающие контакты с окружением, избирательность этих контактов, стремление к созданию обстановки, не требующей проявления активности, инициативы и решительности. При нередко существующей резко выраженной зависимости от родителей это приводит к тому, что в «семейных» и условно-сексуальных играх мальчики выбирают женские роли и ориентируются на фемининное поведение, интериоризируя маскулинное полоролевое поведение лишь частично и фрагментарно.

Задержки на стадии формирования полоролевого поведения носят, как правило, характер сочетанных асинхроний при ведущем

психогенном факторе. Этап формирования психосексуальной ориентации, на котором в основном определяются выбор объекта влечения и формы реализации психосексуальных потребностей, хронологически совпадает с этапом завершения формирования психастенической психопатии, когда типологические особенности ее оформляются в структуру с установлением в определенной фазности состояния компенсации и декомпенсации. На этом этапе обожание, платонические мечты и фантазии носят типичный для таких лиц оттенок обсессивности и в силу их высокой психической ригидности – устойчивый характер с избирательной направленностью.

У мужчин с педофильной направленностью полового влечения в подавляющем большинстве случаев наблюдается растянутость во времени стадии платонического либидо, а фаза реализации этой стадии у половины из них отсутствует. Эротические фантазии, включаясь фрагментарно в нереализованные платонические тенденции, ведут к аутоэротизму – формируется патологическая мастурбация. У части лиц с педофилией она сопровождается депрессивными реакциями, эпизодически появляющимися идеями самоуничтожения, порочности и т. п., возложением на себя различных «наказаний», ограничений. Все более заметной становится неспособность таких лиц к установлению продуктивных межличностных контактов, их некоммуникабельность. Нарушение общения с женщинами входит в структуру личности и в наибольшей степени способствует развитию педофилии.

Трудность общения при выраженности либидо приводит к раннему типу мастурбации. Нередко отмечается и трансформация полоролевого поведения: мужчинам свойственны мягкость, конформность, подчиняемость, тревожность, мнительность, нерешительность.

Тип половой конституции у обследованных нами мужчин с педофилией был средний, реже слабый, но у 19 % из них имела место сильная половая конституция.

В качестве иллюстрации приведем следующее наблюдение.

Из материалов уголовного дела: Т., 25 лет, образование среднее, слесарь.

Будучи в состоянии легкого алкогольного опьянения, изнасиловал соседку, семилетнюю девочку, при следующих обстоятельствах. Воспользовавшись тем, что девочка осталась дома одна, Т. уложил ее в спальне на кровать, раздел, после чего, используя обусловленное возрастом беспомощное состояние девочки, изнасиловал ее, причем причинил ей телесные повреждения средней тяжести. Мать потерпевшей, вернувшись с работы, нашла свою маленькую дочь в спальне на кровати, полубоуженную, с кровотокающими ранами промежности. Обвиненный в со-

вершении преступления и признавший свою вину, Т. был осужден на 10 лет лишения свободы.

Данные анамнестического обследования. Родился вторым ребенком в семье, имеет брата. На момент его рождения отцу было 37 лет, матери 39. Воспитывался бабушкой (по типу гиперопеки). Взаимоотношения между родителями были конфликтные. К сыну родители относились очень строго, подавляли инициативу. По характеру Т. робкий, стеснительный, нерешительный. Испытывает трудности в общении со сверстниками.

Результаты специального сексологического исследования. Либидо – с 10 лет, мастурбация – с 12. Петтинг – с 12 лет с десятилетней девочкой, связь с которой продолжалась 1,5 года. Первый половой акт в 17 лет с женщиной на 10 лет старше по ее инициативе. Половой акт был неудачным из-за слабости эрекции, впоследствии предпринял еще две неудачные попытки совершить половой акт с женщинами своего возраста. Т. отмечает, что девушки-сверстницы не возбуждают у него полового влечения и что периодически он видит сексуальные сны педофильного характера. С жертвой за месяц до преступления четыре раза совершал петтинг.

Соматический статус. Состояние внутренних органов – без патологии.

Психический статус. Раздражителен, легко раним, испытывает чувство неполноценности, нерешителен, склонен к болезненному мудрствованию, к самоанализу, тревожно-мнителен, самооценка заниженная. Отмечает затруднения в общении с женщинами своего возраста.

Приведенное наблюдение показывает закономерность формирования в определенных условиях у лица, страдающего расстройством личности психастенического типа, девиантного поведения в форме педофилии, которое привело к совершению сексуального преступления.

Таким образом, установлен важный криминологический признак личностной пред-

расположенности к формированию патологической мотивации – нарушение полимотивированности деятельности и иерархического построения мотивов. Сужение диапазона реально действующих мотивов в силу блокады части из них ведет к изменению их побудительной и смыслообразующей функции. Мотивы приобретают сверхсильную побуждающую функцию и реализуются в импульсивных и навязчивых действиях.

Этот механизм лежит в основе многих педофильных изнасилований, мотивы которых можно отнести к анэтическим, ситуационно-импульсивным мотивам психопатической самоактуализации. Для многих психопатических личностей, совершивших педофильное изнасилование, подобный способ действий субъективно является единственной для них возможностью совершения полового акта. Заблокированность остальных мотивов отражается в самосознании и проявляется в снижении потенции. Заблокированность коммуникативного мотива полового акта ведет к перестройке структуры и иерархии мотивов, изменению их смыслообразующей и побудительной функции, формированию замещающего мотива-«суррогата», реализующегося в навязчивых, импульсивных действиях.

Полученные данные позволяют понять причины и механизмы формирования и реализации мотивов сексуальных преступлений, совершенных мужчинами с педофилией, что дает возможность разработать систему мер специально-криминологического предупреждения сексуальных преступлений против детей.

Литература

1. Гульман Б.Л. Сексуальные преступления. Харьков: Рубикон, 1994. 271 с.
2. Чуприков А.П., Цуприк В.М. Сексуальные преступления. К.: КМАПО, 2000. 180 с.
3. Ткаченко А.А. Сексуальные извращения – парафилии. М.: Триада-Х, 1999. 461 с.
4. Уголовный Кодекс Украины. Харьков: Одиссей, 2003. 255 с.
5. Сафьянов Ф.С. Психология криминальной агрессии. М.: Смысл, 2003. 300 с.
6. Балабанова Л.М. Судебная патопсихология. Донецк: Сталкер, 1998. 432 с.
7. Антонян Ю.М., Гульдман В.В. Криминальная патопсихология. М.: Наука, 1991. 245 с.

ПРИЧИНИ І МЕХАНІЗМИ СЕКСУАЛЬНИХ ЗЛОЧИНІВ ПРОТИ ДІТЕЙ: КРИМІНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕКСУАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ

Є.В. Кришталь, Б.Л. Гульман

Подано результати дослідження осіб, що скоїли статеві злочини проти дітей, та їх жертв. Досліджено психічний статус гвалтівників, наведено дані системно-структурного аналізу їх сексуальної поведінки, описано особливості патологічної мотивації скоєння сексуальних злочинів.

Ключові слова: статеві злочини, педофілія, причини, механізми порушення сексуальної поведінки.

THE CAUSES AND MECHANISMS OF SEXUAL CRIMES AGAINST CHILDREN: CRIMINOLOGICAL PECULIARITIES OF A SEXUAL BEHAVIOR

E.V. Krishtal, B.L. Gulman

The investigation results of persons committed a sexual crimes against children and their victims are presented in the article. The psychical status of violators is studied, the results of systemic-structural analysis of their sexual behavior are presented, and the peculiarities of the sexual motivation of committing a sexual crime are described.

Key words: sexual crimes, pedophilia, causes, mechanisms of sexual behavior disturbance.

БІОЕТИКА

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИ РАБОТЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ

**В.Е. Чадаев, О.А. Кузьмина, И.Ю. Кузьмина,
М.В. Мироненко, О.О. Романова**

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы мировоззренческие и философско-правовые аспекты биоэтики. Рассмотрены биоэтические вопросы при работе с экспериментальными животными.

Ключевые слова: биоэтика, экспериментальные животные.

Экспериментирование на живых объектах является необходимым источником знаний для медицины, без него человечество не может бороться с болезнями [1].

Исследования с использованием экспериментальных животных должны проводиться с соблюдением определенных нравственных норм [2, 3]. Требование этичности эксперимента стало обязательным условием проведения экспериментов на животных во всех странах мира. Это показатель цивилизованности страны. В начале 1985 г. Совет международных медицинских научных организаций (СММНО) опубликовал «Этический кодекс», который содержит «международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». В этическом кодексе сформулированы приемлемые для научных работников и для общественных групп защитников животных теоретические принципы и этические правила, которые могут быть приняты за основу при разработке регламентирующих мер и нормативных документов в отношении использования животных для биомедицинских исследований.

Основные этические принципы экспериментирования на животных изложены в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1985). Этот документ стал правовой основой соответствующих законодательных актов и нормативных положений в Великобритании, США, Канаде, ряде государств Европы и Латинской Америки. Общепринятым стандартом признан принцип трех R: Refinement (усовершенствование), Reduction (сокращение), Replacement (замена).

Принцип усовершенствования предполагает более гуманное обращение с животными при подготовке и проведении эксперимента. Следует свести страдания животного к минимуму, например, использовать анестетики при проведении любой болезненной процедуры. При необходимости частых заборов образцов крови стрессовая нагрузка может быть уменьшена постановкой катетера в центральную вену. Иногда животному показана эвтаназия. Эвтаназия, то есть гуманное умерщвление животного, производится ответственным лицом или под его непосредственным наблюдением. Оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза – введение анестетика в летальной дозе [4].

Необходимо подчеркнуть, что эксперименты не могут проводиться с использованием животных, если существуют другие замещающие способы получения соответствующих результатов [5]. Этически правильно стремиться к улучшению условий жизни экспериментальных животных в виварии.

Принцип сокращения направлен на уменьшение числа задействованных в эксперименте животных. Это возможно при тщательной предварительной проработке дизайна исследования, в том числе с учетом предварительных результатов опытов *in vitro* и компьютерного моделирования. Оптимальный минимум необходимых для конкретного исследования животных устанавливается статистическим анализом. Вариабельность индивидуумов внутри вида как базовая проблема биологического эксперимента может преодолеваться использованием генетически идентичных (чистопородных) животных.

Принцип замены предполагает проведение эксперимента с помощью научных технологий без использования животных во всех случаях, когда это допустимо. Например, тестирование инсулина можно провести не биологическим способом на животных, а путем лабораторного хроматографического анализа. Хотя полная замена животных в эксперименте маловероятна, биоэтически привлекательна идея разработки альтернативных моделей.

Гуманное отношение ко всему живому заставляет исследователей проводить эксперименты с учетом ранее полученных данных по физиологии и патологии лабораторных животных, особенностей их адаптации и возможной реакции на тот или иной изучаемый фактор воздействия. Это положение присутствует уже в Нюрнбергском кодексе. Эксперименты на животных позволяют не только лучше понять законы жизни и механизмы отдельных жизненных процессов, но и совершенствовать методы профилактики, диагностики и лечения болезней как человека, так и животных. Кроме того, многие созданные человеком вещества – лекарства, пищевые добавки, химикаты, необходимо испытать на биологическую активность. Очевидно, такие испытания можно проводить только на животных, хотя они предназначены для выяснения воздействия на человека, в связи с чем возникает ряд моральных проблем. По общему мнению, умышленно жестокое обращение с животными недопустимо. Гуманное обращение с животными позволяет усилить формирование высоких моральных принципов у врача, соответствующих основным принципам «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных».

Наиболее часто доклиническое тестирование осуществляется в опытах на лабораторных животных. Вместе с тем некоторые виды доклинических исследований, в частности при разработке и обосновании новых способов оперативных вмешательств, приходится выполнять на трупах людей, органокомплексах и отдельных органах (анатомических препаратах). Эти виды биомедицинских исследований направлены прежде всего на расширение научной базы данных о норме и патологии развития человека, а также на оценку безопасности, эффективности или полезности медицинского продукта, процедуры или воздействия [1].

Исследования на животных необходимы для получения информации о фундаментальных процессах биологии человеческого организма, которая совершенно незаменима для современной медицины. Без проведения

таких исследований биотехнологические компании не смогли бы разработать новые лекарственные препараты и вакцины, использующиеся во всем мире для лечения и профилактики различных заболеваний.

Биоэтика как научная дисциплина опирается на достижения современной биологии, медицины и философии. В решении проблем биоэтики принимают участие также правоведы, историки, теологи, в связи с чем она носит явно выраженный междисциплинарный характер [2].

Биоэтика экспериментов на животных рассматривается как проблема морального статуса [6, 7]. Вопрос состоит в том, обязательно ли вовлечение животного в научную программу наблюдений. Насколько значимыми должны быть предполагаемые результаты, чтобы оправдать, полный или ограниченный эксперимент был проведен над животными? Нет ли альтернативы получения необходимой информации без использования экспериментальных животных? Если нельзя обойтись без опытов на животных, то моральная обязанность экспериментатора – сделать все возможное для уменьшения их страданий [2].

Контроль за проведением опытов на животных в соответствии с принципами биоэтики осуществляется комитетами и комиссиями по биоэтике при президиумах Национальной академии наук Украины и Академии медицинских наук Украины, Государственном фармакологическом центре Минздрава Украины. Экспериментатор и технический персонал должны нести моральную, дисциплинарную и юридическую ответственность за нарушение установленных норм. Мера ответственности зависит от потенциального или реального ущерба, нанесенного биологической безопасности человека, животных или окружающей среде. Преднамеренное утаивание возможных негативных последствий такой деятельности тоже подлежит осуждению.

Эксперименты на животных допустимы только в тех случаях, если они направлены на получение новых научных знаний, улучшение здоровья человека и животных, сохранение живой природы, являются крайне необходимыми для качественного обучения и подготовки специалистов, проведения тестирования, судебно-медицинской и криминалистической экспертизы и не представляют угрозы здоровью человека.

Эксперименты на животных оправданы тогда, когда есть достаточные основания надеяться на получение таких результатов, которые будут существенно способствовать достижению хотя бы одной из перечислен-

ных целей. Недопустимо использовать животных в эксперименте, если эти цели могут быть достигнуты иным путем.

Следует избегать буквального дублирования уже проведенных исследований на животных, если оно не диктуется необходимостью экспериментальной проверки результатов.

Выбор животных, их количество, методика исследования должны быть тщательно обоснованы до начала экспериментов и получить одобрение уполномоченного лица или органа экспертизы по биоэтике.

Животные для экспериментов должны поступать из сертифицированного питомни-

ка. Использование бродячих животных противоречит принципам биоэтики.

Опыты на животных должен проводить квалифицированный исследователь, который знаком с правилами биоэтики и придерживается их. Использование животных в учебном процессе проводится под наблюдением специалиста-преподавателя.

Отказываться от проведения гуманных и компетентных экспериментов на животных неразумно, так как они могут помочь в борьбе с заболеваниями, облегчении вызываемых болезнями страданий и повышении качества жизни человека.

Литература

1. Экспериментирование на животных. Под ред. Т.Н. Павлова. Биоэтика в высшей школе: Учеб. пособие. Киевск. экол.-культ. центр. К., 1998: 48–52.
2. Этические и правовые проблемы клинических испытаний и научных экспериментов на человеке и животных: Сб. матер. к конференции. М., 1994: 142–146.
3. Резников А.Г. Проблемы этики при проведении экспериментальных медицинских и биологических исследований на животных в Украине. За ред. Ю.І. Кундієва. Львів: БаК, 2003: 395–399.
4. Андашева Н.А. Эвтаназия как метод искусственного прерывания жизни. Правовые условия ее применения. Вестник РАМН 1996; 12: 60–67.
5. Биоэтика. Под ред. В.Н. Запорожана. Одесса, 2005. 296 с
6. Антологія біоетики. За ред. Ю.І. Кундієва. Львів: БаК, 2005. 528 с.
7. Бачинин В.А. Морально-правовая философия. Харьков, 2000. 206 с.

ЕТИЧНІ ПРИНЦИПИ ПРИ РОБОТІ З ЛАБОРАТОРНИМИ ТВАРИНАМИ

В.Є. Чадаєв, О.О. Кузьміна, І.Ю. Кузьміна, М.В. Мироненко, О.О. Романова

Проаналізовано світоглядні і філософсько-правові аспекти біоетики. Розглянуто біоетичні питання щодо роботи з експериментальними тваринами.

Ключові слова: біоетика, експериментальні тварини.

ETHICAL PRINCIPLES AT WORK WITH MODELLING ANIMALS

V.E. Chadaev, O.A. Kuzmina, I.Yu. Kuzmina, M.V. Mironenko, O.O. Romanova

The analysis world outlook and philosophy-legal aspects of bioethics is carried out. The bioethical questions of researches with experimental animals are considered.

Key words: bioethics, experimental animals.

Поступила 29.01.08