

ФАРМАКОЛОГІЯ

*ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ СЕМЕНОВИЧ ХАРЧЕНКО.
100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ*



В декабре 2006 года исполнилось 100 лет со дня рождения известного ученого-фармаколога, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки УССР, профессора Николая Семеновича Харченко, в течение 40 лет возглавлявшего кафедру фармакологии Харьковского государственного медицинского университета и внесшего весомый вклад в ее развитие.

Н.С. Харченко родился 1 (14) декабря 1906 г. в г. Ананьеве Одесской области в семье служащего. После окончания профессионально-технического училища работал плотником на Одесском авторемонтном заводе. В 1925 г. поступил в Одесский медицинский институт, который окончил в 1930 г. Первые научные исследования выполнил еще студентом на кафедре фармакологии под руководством профессора Д.М. Лаврова (1921–1928).

Научно-педагогическую деятельность начал в 1930 г. на кафедре фармакологии Донецкого медицинского института, где работал в течение двух лет, выполнил кандидатскую диссертацию по фармакологическому изучению одного из видов бессмертника и защитил ее в 1935 г. в Днепропетровске, где с 1933 г. работал старшим ассистентом. С 1936 по 1941 г. был доцентом на кафедре физиологии Днепропетровского медицинского института. В 1940 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную разработке метода дегидратации тканей. Большое значение в становлении Н.С. Харченко как ученого имела его работа в лаборатории известного физиолога профессора И.П. Павлова в Санкт-Петербурге, где он дважды был в длительных командировках. В годы Великой Отечественной войны заведовал кафедрой фармакологии Киргизского медицинского института в г. Фрунзе, на базе которого в то время был размещен эвакуированный из Харькова 2-й медицинский институт. В трудных условиях военного времени за короткий срок организовал учебный процесс на кафедре, так что занятия начались уже с 1 сентября 1941 г. На кафедре фармакологии Киргизского медицинского института до сих пор хранятся как реликвии таблицы и другие наглядные пособия тех лет с инициалами Николая Семеновича Харченко.

Одновременно он был заместителем директора Украинского научно-исследовательского химико-фармацевтического института, который также был эвакуирован во Фрунзе из Харькова. Н.С. Харченко в этот период принимает непосредственное участие в организации на базе химико-фармацевтического завода производства лекарственных средств для лечения раненых, а также в создании цеха по выпуску эндокринных и органопрепаратов, за что был награжден Почетной грамотой Верховного Совета Киргизской ССР (1942 г.). В 1944 г. после возвращения в Украину Николаю Семеновичу Харченко присваивают ученое звание профессора. С этого же года и до 1985 он возглавляет кафедру фармакологии Харьковского медицинского института, после чего еще в течение трех лет работает профессором-консультантом.

Большое внимание Н.С. Харченко уделял организации, усовершенствованию и оптимизации учебного процесса, используя новые формы обучения, технические средства и наглядность в преподавании. Он был инициатором создания на кафедре учебных музеев и класса программированного обучения. В 1966 г. под его редакцией коллективом кафедры было издано методическое пособие «Практические занятия по фармакологии с рецептурой», которое впоследствии использовалось не только в Харьковском, но и в ряде других медицинских институтов Украины. Это пособие содержало описание большого числа экспериментальных приемов, де-

монстрировавших фармакологические эффекты основных препаратов практически всех групп лекарственных средств в соответствии с учебным планом. Обязательным элементом лекционного процесса профессор Н.С. Харченко считал демонстрацию на животных действия лекарственных средств, и на кафедре длительное время была должность лекционного ассистента, в обязанности которого входило проведение опытов во время лекций, демонстрация учебных слайдов, таблиц, кинофильмов.

На кафедре были созданы слайдотека, фонотека и учебные фильмы по фармакологии анальгетиков и аналептиков, приобретено большое количество специализированных учебных таблиц по курсу фармакологии, изданных «Медучпособием». В 1968 г. на кафедре была оборудована учебная аптека болгарского производства, где студенты при изучении рецептуры осваивали основные приемы приготовления наиболее распространенных лекарственных форм.

Лекционный курс постоянно пополнялся новыми темами, расширялся объем практических занятий за счет новых сведений по фармакодинамике, новых препаратов, была хорошо налажена информационная работа.

С 1951 г. Харьковский медицинский институт начал обучение иностранных студентов из стран народной демократии Европы и развивающихся стран Африки, Азии и Латинской Америки. В связи с этим на кафедре в 1966 г. было создано пособие основных латинских международных названий и синонимов наиболее важных 400 лекарственных препаратов, производимых в бывшем СССР. В следующих его изданиях были добавлены синонимы на английском, французском и немецком языках.

Все учебные материалы (методические разработки для студентов и преподавателей, тематические задания для класса машинного программирования, рецептурные задания, учебно-исследовательская работа студентов, учебные планы лекций и практических занятий для аудиторной и внеаудиторной работы) на кафедре постоянно обновлялись, при этом учитывался профиль факультетов.

Одним из направлений научной деятельности Н.С. Харченко было изучение лекарственной флоры СССР и природных веществ, используемых в народной медицине. В послевоенное время на кафедре занимались изучением фармакодинамики растительных средств сердечно-сосудистого действия. Эти исследования были положены в основу диссертаций, выполненных сотрудниками кафедры. Они касались олеандра кавказского (П.А. Мурлыкин, 1947), кендыря зверобойнолистного (А.И. Руденко, 1950), вязаеля скорпионоподобного (Н.И. Стрижова, 1953), лука репчатого (В.А. Куцевич, 1956), гликозида коренерина (В.И. Сила, 1964), вязаеля завитого (Т.Б. Кигель, 1964). На кафедре выполнялась экспериментальная часть клинических диссертаций (Э.И. Медриш, 1951; И.И. Горбатюк, 1954; С.Е. Грановская, 1957). Наряду с этим были выполнены и фундаментальные исследования по фармакологии новых ганглионарных средств (Е.А. Красновская, 1957), мелисина (Л.Т. Киричек, 1961), неоцида (Н.Н. Петренко, 1967; Э.М. Деркач, 1968), сорбита (А.Н. Карамышев, 1970), новых синтетических гормональных препаратов (А.Г. Селиченко, 1974), мощных средств (Л.В. Складорова, 1974), а также растительных средств слабительного, желчегонного, противоязвенного и противовоспалительного действия (Н.П. Милонова, 1964; Э.О. Омарханов, 1973; А.Е. Швед, 1974; М.Н. Мусин, 1975; В.Н. Савченко, 1980).

На кафедре были выполнены плановые исследования по изучению нативного сока лука и его лекарственных форм (1952–1970), галенового препарата из корня женьшеня (1954), пчелиного яда (1955–1959), боярышника украинского (1960–1962), токсикологии пестицидов (1963–1965), новых поверхностно-активных веществ (1965–1970), горноалтайских пород мумие (1973–1977), аэрозольных форм некоторых лекарственных средств (нитроглицерина, сока лука, мумие), комбинированного препарата гипохолестерола (1979–1981). В этот же период (1965–1969) доцент М.М. Брук выполнил и успешно защитил докторскую диссертацию по фармакологическому и токсикологическому исследованию некоторых редких элементов (цезий, стронций, цирконий и др.). Выполнялась также внеплановая работа по изучению безвредности ряда продуктов химической и электротехнической промышленности.

Традиционным для кафедры было проведение НИР с другими кафедрами института: микробиологии (проф. А.Я. Цыганенко), факультетской (проф. В.Т. Почепцов) и госпитальной (акад. Л.Т. Малая) терапии, факультетской хирургии (проф. И.Г. Митасов), дерматологии (проф. Б.А. Задорожный), акушерства и гинекологии (проф. И.И. Грищенко), лор-болезней (проф. В.Ф. Филатов); с ЦНИЛ и некоторыми научно-исследовательскими институтами: химико-фармацевтическим, эндокринологии и химии гормонов, криобиологии и криомедицины.

Важным аспектом деятельности профессора Н.С. Харченко была подготовка кадров. На кафедре ежегодно обучались 1–2 аспиранта, в том числе и целевые из Казахстана (Э.О. Омарханов, М.Н. Мусин). К научной работе привлекались студенты-кружковцы, некоторые из

них самостоятельно выполняли фрагменты научно-исследовательских работ. Среди преподавателей кафедры – в прошлом члены студенческого научного кружка проф. В.Н. Савченко, старший преподаватель Н.А. Кистень. За время заведования кафедрой профессором Н.С. Харченко было защищено 10 докторских и 58 кандидатских диссертаций, опубликовано более 300 научных работ, 2 монографии (1981, 1989), получено 15 авторских свидетельств на изобретения и внедрено 45 рационализаторских предложений, создан ряд новых препаратов. На некоторые из этих препаратов получено разрешение Фармкомитета МЗ СССР и МЗ Украины на клинические испытания (стахиол, аэрозоль и мазь нитроглицерина, амизил по новому виду адаптогенного действия, этеперазин-продолгованный для инъекций), а некоторые (аллилчеп, аллилглицер) вошли в специальные справочники.

Изученные на кафедре препараты демонстрировались на ВДНХ (Москва, 1950) и на Международной выставке по здравоохранению (Прага, 1966), о них было доложено на международных конгрессах (Тбилиси, 1969; Москва, 1971; Киев, 1972).

Профессор Н.С. Харченко с 1959 г. был бессменным председателем созданного им Харьковского отделения Украинского научного общества фармакологов. В течение 25 лет регулярно раз в месяц на кафедре фармакологии ХМИ проходили заседания общества, на которых в первую очередь заслушивались доклады диссертантов по материалам их исследований, результаты плановых НИР по фармакологии и фармакотерапии из разных вузов и научно-исследовательских институтов города, информации о съездах и конференциях по смежным специальностям, проводились семинары для молодых ученых. Правление общества под руководством профессора Н.С. Харченко решало финансовые вопросы и, в частности, находило возможность оплаты отдельным членам общества поездок для участия в работе съездов или конференций. В 1958 г. профессором Н.С. Харченко вместе с коллективом кафедры и фармакологами города на базе ХМИ была проведена Всесоюзная научная конференция фармакологов, в которой приняли участие академик В.В. Закусов (председатель Всесоюзного общества фармакологов), академик С.В. Аничков, академик А.И. Черкес, профессор Д.А. Харкевич и многие известные в то время ученые-фармакологи из союзных республик, представители национальных школ.

Профессор Н.С. Харченко выполнял большую общественную работу. Он был членом Президиума Украинского научного общества фармакологов и членом ревизионной комиссии Всесоюзного научного фармакологического общества, членом проблемной комиссии Ученого совета МЗ Украины, членом редакционной коллегии журнала «Фармакология и токсикология».

Профессор Н.С. Харченко постоянно поддерживал дружеские связи с фармакологами зарубежных стран, и на кафедре неоднократно принимали фармакологов из Чехословакии, Польши, ГДР. С участием сотрудников кафедры проводились встречи представителей зарубежных фармацевтических фирм с медицинской общественностью города по использованию новых лекарственных препаратов в клинической практике.

На кафедре проводилась работа по оказанию помощи практическому здравоохранению, в частности стандартизация сердечных гликозидов для Харьковского, Полтавского и Сумского аптекоуправлений, консультативной помощи аптекам и помощи врачам при медикаментозных отравлениях. Все сотрудники кафедры были членами общества «Знание», читали популярные лекции населению о вреде курения, алкоголя, самолечения, проводили методические семинары.

На протяжении многих лет профессор Н.С. Харченко был деканом педиатрического факультета ХМИ, его любили студенты, уважали сотрудники, он был авторитетным членом ректората, многие обращались к нему за советом, за деловой помощью, особенно молодые ученые-фармакологи из разных городов бывшего Союза.

За большие заслуги в подготовке врачебных кадров и плодотворную научную работу Н.С. Харченко был награжден орденом Трудового Красного Знамени, почетными грамотами, а в 1968 г. ему было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки УССР.

Николай Семенович был чрезвычайно доброжелательным человеком, всегда охотно откликался на просьбы сотрудников, особенно молодых ученых, помогал им в выполнении работы, по возможности создавал для этого необходимые условия, привлекая к помощи своих коллег, любил кафедральный коллектив, с удовольствием общался с сотрудниками вне работы, охотно принимал участие в культурных мероприятиях. Уважение, любовь, добрые отношения были взаимными.

Умер профессор Н.С. Харченко 20 декабря 1997 г. в Харькове.

Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева

ФИТОПРЕПАРАТЫ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Т.В. Звягинцева, Л.Т. Киричек, И.В. Трутаев, С.И. Миронченко,
А.О. Сырвая, И.В. Халин, Н.Р. Щербакова-Шлотгауэр*

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены экспериментальные данные о седативном действии комбинированного растительного препарата фитосед, превышающего действие настойки пустырника и персена и обладающего низкой токсичностью в условиях острого и хронического опыта.

Ключевые слова: лекарственные растения, фитосед, капсулы и жидкость, специфическое действие, безвредность.

Среди актуальных задач современной фитотерапии на первом месте стоит расширение фармакологических исследований препаратов из растительного сырья с целью выработки научных основ эффективности и безопасности их применения. Экспериментальное обоснование возможности практического применения фитопрепаратов проводится на основе методических рекомендаций ГФЦ МЗ Украины [1] в таком же объеме, как и любых новых синтетических лекарственных средств, в том числе и комбинированных. Это правило положено нами в основу разработки традиционного научного направления, основанного профессором Н.С. Харченко, по фармакологическому и токсикологическому изучению лекарственных средств из отечественного растительного сырья. В последние годы традиционно на кафедре изучаются разработанные в харьковской фитолaborатории «ИРИС» новые рецептуры из нескольких растений или сочетания синтетических и растительных биологически активных веществ. Среди новых комбинированных препаратов по результатам наших исследований разрешены ГФЦ МЗ Украины к медицинскому применению фитосед, климапин, фитодент, хелискан, а в настоящее время проходят доклиническое изучение препараты с условным рабочим названием рависол, амкесол, мигрепин, имбисан, бемап, кордапан.

Целью настоящей работы явилось изложение результатов доклинического исследования комбинированного растительного препарата фитосед (ФС) в двух лекарственных формах для приема внутрь – жидкого экстракта (ФСЖ) и капсул (ФСК).

Фармакогностическая рецептура ФС обеспечивает успокаивающее действие и на его основе снотворный (хмель, боярышник), противосудорожный (пустырник), противовоспалительный (мелисса, кориандр) и гипотензив-

ный (пустырник, боярышник, донник) эффекты. Кроме того, фитосед благодаря отдельным компонентам может проявить антиневротическую и противоаритмическую (боярышник, овес), спазмолитическую (пустырник, боярышник, мелисса, кориандр) и метаболическую (хмель, овес) активность [2].

Материал и методы. Ориентируясь на преобладающий успокаивающий эффект и специфическое фармакологическое действие ФС, изучали его влияние на ЦНС. Определяли суммационную способность нервной системы по величине СПП [3] и эмоционально-поведенческие реакции крыс в «открытом поле» [4]. Кроме того, использовали методику гексеналового сна [5] и рефлекторную возбудимость у лягушек [5]. Безвредность ФС изучали в остром, хроническом опыте и по показателям местно-раздражающего и алергизирующего действия в соответствии с методическими требованиями [1].

ФС вводили в желудок (лягушкам – в подкожный лимфатический проток) в дозах, рекомендованных разработчиками и пересчитанных на 1 кг массы животных [6], что составляло 1 мл/200,0 для жидкости и 2,6 мг/200,0 для насыпной массы из капсул. Препаратом сравнения для ФСЖ служила настойка пустырника (1 мл/200,0), для ФСК – персен в капсулах (1,5 мг/200,0), результаты острой токсичности корректировались введением 40% -ного спирта (экстрагент). Длительность хронического опыта – 2 мес. Оценка цифрового материала проведена с помощью статистических методов [7].

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что ФС обладает успокаивающим действием. В опытах с рефлекторной возбудимостью у лягушек появлялась заторможенность в виде снижения двигательной активности, ослабления квакательного рефлекс, отсутствовала реакция на болевое раз-

дражение (щипок), однако рефлекс на переворачивание исчезал не у всех лягушек в группе. Наиболее часто он отсутствовал под влиянием ФСК (75 %). Угнетающий эффект проявлялся несколько позже (30 мин), но длился дольше (90 мин). В остальных постановках опытов рефлекс на переворачивание возникал у 50–60 % животных и сохранялся непродолжительно (табл. 1).

При изучении на крысах показателей состояния ЦНС ФС в обеих лекарственных формах статистически достоверно увеличивает СПП, а следовательно, ослабляет суммационную способность нервной системы, более выражено, чем препараты сравнения (табл. 2). Одновременно с этим снижается горизонтальная двигательная активность крыс, более отчетливо под влиянием ФСК и

Таблица 1. Влияние фитоседа в разных формах на рефлекторную возбудимость у лягушек

Препарат	Количество угнетённых животных, %	Начало эффекта, мин	Длительность эффекта, мин	Наличие рефлекса на переворачивание, %
ФСЖ	100	10	60	66
ФСК	100	30	90	75
НП	100	10	60	50
ПС	100	20	45	50

Примечание. НП – настойка пустырника, ПС – персен.

На модели гексеналового сна ФС удлиняет его продолжительность [(34,7±3,1) мин], при этом наиболее сильно действует ФСК [(75,6±6,9) мин; $p < 0,05$] по сравнению с исходным фоном или с контролем на патологию, затем ФСЖ [(68,3±5,9) мин; $p < 0,05$], а из препаратов сравнения настойка пустырника оказалась активнее персена, который вызвал лишь тенденцию к удлинению сна сравнительно с контролем на гексенал [соответственно (50,3±4,7) мин; $p < 0,05$, и (43,3±6,8) мин].

ПС. Исследовательское поведение и эмоциональные реакции изменяются, закономерно ослабляясь, только в опыте с ФСК.

Анализ показателей сердечно-сосудистой системы свидетельствует о том, что седативное действие ФС отражается на их выраженности только в опытах с повторным введением (7 дней), в результате которого возникает брадикардия и снижается АД (табл. 3). Степень выраженности этих изменений была большей под влиянием ФСК и ПС.

Таблица 2. Влияние фитоседа в разных лекарственных формах при однократном введении на состояние ЦНС крыс

Препарат	СПП, имп/с	Количество					
		пересеченных квадратов	вставаний	обследов. отверстий	умываний	уриаций	дефекаций
Исходный фон	5,3±0,3	30,0±4,7	3,0±1,0	1,4±0,2	2,4±0,6	0,8±0,4	1,4±0,3
ФСЖ	7,0±0,3*	25,0±3,2	1,6±0,2	1,0±0,1	2,1±0,5	1,2±0,03	2,0±0,3
ФСК	8,1±0,3*	10,0±3,5*	0,5±0,1*	0,4±0*	0*	0,6±0,1	0,3±0,1*
НП	7,5±0,2*	22,0±2,5	1,8±0,4	1,0±0,2	2,1±0,4	0,9±0,2	2,1±0,4
ПС	7,8±0,4*	20,0±0,4*	2,5±1,0	0,8±0,1*	1,4±0,1	0,1±0,03	1,3±0,1

* $p < 0,05$. Здесь и в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Влияние фитоседа на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) у крыс при разной продолжительности введения

Препарат	ЧСС, уд/мин		АД, мм рт. ст.	
	однократно	7 дней	однократно	7 дней
Исходный фон	390,0±7,9	410,0±9,6	114,0±4,2	110,0±3,1
ФСЖ	390,0±9,4	360,0±8,0*	100,0±3,5	90,0±4,1*
ФСК	367,0±7,6	320,0±10,0*	107,0±3,0	85,0±5,3*
НП	360,0±6,3	350,0±6,0*	104,0±2,5	90,0±4,7*
ПС	360,0±5,3	355,0±8,0*	116,0±5,2	80,0±6,2*

Изучение безвредности ФС начали с острой токсичности, которую для объективизации полученных данных изучали только у ФСЖ и ФСК, но и параллельно у НП, спирта 40% -ного и насыпной массы для капсул (ФСНМ). Гибель животных отмечается только при введении ФСЖ, причем на уровне токсичности НП и 40% -ного спирта (табл. 4). Полученные расчетным путем во всех постановках опытов величины ЛД₅₀ статистически не различались между собой, что позволило охарактеризовать изученные вещества как малотоксичные [8] и объяснить опасность их применения в больших дозах только присутствием в этих лекарственных формах спиртового экстрагента. Подтверждением безвредности в остром опыте растительной субстанции ФС явились результаты изучения ФСК и его насыпной массы, введение которых в желудок в возрастающих дозах до максимально допустимого по условиям опытов объема гибели животных обоим вида не вызвали.

ного баланса в целом. Перечисленные интегральные реакции на введение ФСЖ и ФСК мало чем отличались друг от друга. Большая выраженность резорбтивного действия у ФСЖ по сравнению с ФСК наблюдается по состоянию специфических показателей состояния ЦНС. ФСЖ приводит к более быстрому (через месяц введения) угнетению поведенческих реакций, которое через 2 месяца распространяется и на эмоциональную активность крыс. Седативное действие ФСК развивается более постепенно и касается только двигательных реакций, в то время как эмоциональные длительно не изменяются. Сопоставление данных биохимического и морфологического исследования состояния печени, почек и клеточного состава периферической крови показало, что под влиянием ФС в обеих лекарственных формах не нарушается естественная физиологическая активность обезвреживающих функций и выделительной способности организма, мобилизуется крове-

Таблица 4. Токсикометрические параметры фитоседа

Препарат	Объект исследования	Максимально переносимая доза	ЛД ₅₀ , мл/кг	ЛД ₁₀₀ , мл/кг	Сроки гибели, ч
ФСЖ	Мыши	10,2 мл/кг	22,5	37,5	3-4
	Крысы	26,6 мл/кг	31,6	-	24
НП	Мыши	12,5 мл/кг	25,0	37,5	3-4
	Крысы	23,3 мл/кг	26,6	-	12
Спирт 40% -ный	Мыши	10,5 мл/кг	24,0	35,0	3
	Крысы	23,3 мл/кг	30,0	-	3
ФСК	Мыши	2 г/кг	-	-	-
	Крысы	3 г/кг	-	-	-
ФСНМ	Мыши	2 г/кг	-	-	-
	Крысы	3 г/кг	-	-	-

На уровне токсических доз в клинической картине острого отравления ФС преобладают явления угнетения ЦНС и неспецифические признаки нарушения функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что подтверждается визуальной макроскопией. Отдаленной гибели животных не отмечается. Наблюдение за выжившими подопытными животными, за динамикой их массы, весовыми коэффициентами и морфологией внутренних органов также дают основание считать острую токсичность ФС низкой.

При изучении токсичности ФС в хроническом опыте сравнительно с контролем отмечается некоторое снижение поведенческой активности, успокоение и ослабление агрессивности опытных крыс, отсутствие их гибели, положительная динамика массы тела, отсутствие нарушений со стороны весовых коэффициентов внутренних органов с сохранением их микроструктуры, усиление С-витамин-

творная функция селезенки и сохраняется клеточный состав крови. Работа сердца и уровень АД при этом отличаются стабильностью.

Изучение специфической токсичности ФС показало отсутствие у обоих препаратов местно-раздражающего действия как при однократном закапывании их в глаз кроликам, так и при длительном введении крысам в желудок. У ФС отсутствуют также и сенсibiliзирующие свойства, о чем свидетельствуют данные внутрикожных проб, диагностические тесты *in vitro* (реакции специфической агломерации лейкоцитов и реакция альтерации нейтрофилов) и абсолютное число эозинофилов (отсутствие эозинофилии). Поставленная в отдельной серии опытов, конъюнктивальная проба на морских свинках как показатель специфического метода оценки сенсibiliзирующего действия ФС показывает, что препарат не вызывает развития аллергических реакций немедленного типа

(через 15 мин) и гиперчувствительности замедленного типа (24–28 ч).

Как видно, представленный анализ экспериментальных данных позволяет считать, что изученный комбинированный растительный препарат ФС обладает успокаивающим действием, превышающим эффект препаратов сравнения. При этом обращает на себя внимание то, что в форме капсул ФС проявляет более выраженную специфическую активность и меньшую токсичность в условиях острого опыта по сравнению с жидкой формой. Кажущаяся на первый взгляд парадоксальность этого факта может быть связана с тем, что вытяжки из растений, особенно полученные путем настаивания, а не вытеснения, содержат ограниченное количество действующих веществ, в то время как в виде капсул они полностью транспортируются по желудочно-кишечному тракту, достигая в разных его отделах максимальной всасывания [9]. Вместе с тем, как показали наши исследования, отсутствие спиртового носителя в твердых лекарственных формах снижает их острую токсичность согласно существующим классификациям [8], хотя в целом растительные препараты являются малотоксичными [2]. На примере ФС нам представлялась возможность подтвердить еще од-

но общеизвестное положение фитотерапии о том, что растительные препараты обладают дозозависимостью и проявляют эффективность при более длительном применении, в связи с чем показаны для лечения хронической патологии. Как свидетельствуют представленные данные, более выраженное центральное действие ФС, отражающееся и на состоянии сердечно-сосудистой системы, наблюдается в опытах с повторным в течение 7 дней введением препарата в обеих лекарственных формах.

Выводы

1. Фитосед в виде жидкой лекарственной формы для приема внутрь (1 мл/200,0) и в капсулах (2,6 мг/200,0) при однократном введении снижает рефлекторную возбудимость у лягушек, удлиняет продолжительность гексеналового сна, ослабляет суммационную способность ЦНС и выраженность поведенческих реакций у крыс.

2. Седативный эффект фитоседа превышает действие настойки пустырника и персена.

3. Растительная субстанция фитоседа практически нетоксична в остром опыте, где существенную роль может играть лекарственная форма (ФСЖ > ФСК), и не опасна в условиях хронического применения.

Литература

1. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. К., 2001: 74–98, 352–359.
2. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. К: АСК, 2003. 550 с.
3. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакология и токсикология 1965; 1: 123–124.
4. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытого поля». Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
5. Харченко Н.С., Брук М.М., Красновская Е.А., Милонова Н.П. Практические занятия по фармакологии с рецептурой: Методическое пособие. Харьков, 1966: 34, 37.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. Журн. АМН СССР 1979: 247, 6: 1513–16.
7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 150 с.
8. Заугольников С.Д., Лойт А.И., Иваницкий А.Я. Токсикологическая классификация вредных веществ. Принципы и методы установления ПДК вредных веществ в воздухе производственных помещений. М., 1970: 16.
9. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств. Харьков: Изд. НФАУ; «Золотые страницы», 2002. 704 с.

ФІТОПРЕПАРАТИ НА ДОКЛІНІЧНОМУ ЕТАПІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, І.В. Трутаєв, С.І. Міронченко, Г.О. Сирова, І.В. Халін, Н.Р. Щербаківа-Шлотгауер

Приведено експериментальні дані щодо седативної дії комбінованого рослинного препарату фітосед, який перевищує дію настоянки собачої кропиви та персену і має низьку токсичність в умовах гострого та хронічного досліджу.

Ключові слова: лікарські рослини, фітосед, капсули та рідина, специфічна дія, нешкідливість.

HERBAL MEDICINES ON PRECLINICAL STAGE OF EXPERIMENTAL INVESTIGATION

T.V. Zvyagintseva, L.T. Kirichok, I.V. Trutaev, S.I. Mironchenko, A.O. Syrovaja, I.V. Khalin, N.R. Scherbakova-Shlotgauer

There are experimental data about sedative action of combine herbal medicine phytosed, which exceeds the effect of tincture Leonurus and Persen and has low toxicity in acute and chronical experiment conditional.

Key words: herbal medicine, phytosed, capsule and liquid, specific action, innocuous.

Поступила 18.12.06

ФІТОТЕРАПІЯ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНИЙ АСПЕКТ

І.С. Чекман

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Узагальнені результати власних досліджень і даних літератури про вплив на організм і механізм дії фізіологічно активних речовин лікарських рослин органічної і неорганічної природи. Виділено дев'ять основних факторів, що визначають лікувальний ефект лікарських рослин.

Ключові слова: лікарські рослини, фізіологічно активні речовини, механізм дії, фітотерапія.

Фітотерапія, народна медицина, традиційна медицина, корисна медицина, жива аптека, зелена аптека, альтернативна медицина, етномедицина, бабусині ліки – це назви методу лікування, який здійснюється призначенням препаратів лікарських рослин. Це перше й найдавніше джерело ліків, що пройшло випробування тисячолітнім застосуванням для лікування найрізноманітніших і найважчих захворювань. «Творіння природи досконаліші за творіння мистецтва», – стверджував римський державний діяч, філософ і письменник Цицерон (106–43 рр. до н. е.).

Розвиток людства завжди супроводжувався розвитком фітотерапії, в клініку впроваджувалися ефективні як фітопрепарати, так і ліки іншого походження [1–3].

Флора України та інших країн характеризується розмаїтістю лікарських рослин із надзвичайно різноманітним складом фізіологічно активних речовин і високою фітотерапевтичною активністю [4–6].

Значний внесок у розвиток народної медицини і фітотерапії зроблено медициною Слобожанщини, Волині, Поділля, Полісся, Прикарпаття, Закарпаття, Чернігівщини, Галичини, Київщини та інших регіонів України. Загальне визнання отримали такі відомі фітотерапевти, як М.О. Носаль і І.М. Носаль, В.В. Кархут, О.П. Попов, Ф.І. Мамчур, Г.К. Смик, Є.С. Товстуха, М.Ф. Комісаренко, М.С. Харченко, А.М. Гродзинський, А.Ф. Губергриц О.М. Ганич, В.І. Чопик, П. Димков, В. Петков та багато інших [1, 2, 4–12].

Люди не завжди цінують лікувальну дію рослин, цей дар природи. Своїм, інколи недбайливим, ставленням до рослин вони завдають непоправну шкоду не лише лікарським рослинам, а й насамперед самим собі. Відомо, що деякі рослини повністю знищені, багато занесено до Червоної книги [13].

Лікознавство має таку ж давню історію, як історія людського суспільства. З появою

людини з'явилися і хвороби, для лікування яких застосовувалися природні продукти: рослини, вода, органи тварин, продукти надр землі. Фітотерапія, а разом з нею і лікознавство, пройшли складний шлях накопичення й узагальнення практичного досвіду та знань. Рівень їх досягнень у кожному епоху в кінцевому підсумку визначався станом розвитку держави, був безпосередньо пов'язаний із всебічним використанням здобутків природничо-наукової і суспільної думки. Тому фітотерапія упродовж свого історичного розвитку, як основна складова частина народної медицини, віддзеркалювала національні та лікувальні особливості досягнень конкретного народу і певної держави. Фітотерапія – національне надбання народу.

Упродовж усієї історії людства рослинний світ був джерелом не тільки харчових продуктів, а й цінних лікарських засобів. До середини 20-х років ХХ сторіччя ліки, виготовлені з рослин, становили 70–80 % усіх медикаментів. Навіть сьогодні третину лікувальних препаратів добувають з рослинної сировини.

Значного розвитку фітотерапії набула останніми десятиріччями. Лікарі усіх спеціальностей широко користуються багатьма рослинами та виготовленими з них фітопрепаратами. Наприклад, з м'яти перцевої (ментол, валідол), алтею лікарського (мукалтин), наперстянки пурпурової (дигітоксин, дигоксин, лантозид), беладонни звичайної (атропін, скополамін), подорожника великого (плантаглюцид), полину звичайного (настійка гірка), ромашки лікарської (азулан), звіробою звичайного (новоіманін), куркуми (соларен, фебіхол), нагідки лікарської (калефлон, календодерм), розторопші плямистої (легалон) тощо [6, 9–11, 14–16].

Клініко-фармакологічні аспекти лікувальної дії фітопрепаратів

1. Біологічно-активні компоненти, що входять до складу речовин, належать до найрізноманітніших хімічних класів органічно-

го та неорганічного світу. В процесі росту рослини синтезують не тільки різні безазотисті (крохмаль, цукри, глікозиди, спирти, флавоноїди, альдегіди, кетони, жири, ефіри, ефірні олії, целюлозу, танін, органічні кислоти тощо), а й азотовмісні речовини (алкалоїди, білки, амідні, аміни, нуклеїнові кислоти, ферменти, вітаміни, гормони та ін.). Усі фізіологічно активні речовини організму людини надходять до нього з рослин [17, 18].

Галенові препарати солодки голої (настій коріння, еліксир грудний, сироп) використовуються як відхаркувальний засіб, що зменшує і пом'якшує кашель, сприяє швидшому і кращому відходженню мокротиння. Важливою лікувальною властивістю солодки голої є регуляція функції імунної системи, стимуляція функції наднирників і ефективність не тільки при запальних процесах органів травлення, але при системному вовчаку, алергічних дерматитах, пухирчатці, бронзовій хворобі.

Ефірні (ароматичні) масла (олії) – речовини з характерним запахом і смаком, нерозчинні у воді, але розчинні в спирті, ефірі, оліях, утворюються тільки в рослинах, безбарвні або забарвлені в той чи інший колір. Виявляють високу фармакологічну активність завдяки тому, що легко реагують з рецепторами тканин внаслідок доброї розчинності у жирах, впливаючи на фізіологічні механізми діяльності органів. Їх можна застосовувати зовнішньо, вживати всередину, використовувати для інгаляції, додавати до інших ліків.

При контакті зі шкірою чи слизовими оболонками ефірні олії подразнюють рецептори в ній, посилюють приплив крові та біологічно-активних речовин (гістаміну, серотоніну, гормонів, простагландинів), стимулюють обмін речовин, сприяють виконанню шкірою і слизовими оболонками властивих їм фізіологічних функцій. Через шкіру і слизові оболонки ефірні олії проникають у кров і проявляють загальну дію. Особливо цей ефект виявляється при вдиханні або прийомі всередину ефірних масел, а також при додаванні їх у ванну. Так, запропоновані нові лікарські форми препаратів для ван: пініметол (для лікування простудних захворювань) і перозон (для лікування ревматизму).

Проведеними в нашій лабораторії дослідженнями встановлено, що ефірні олії проявляють детоксикуючу дію тому, що утворюють комплекси з токсичними речовинами і виводять їх з організму. Їхня дія на організм виявляється залежно від шляху надходження в організм і це, зокрема, протимікробна, протиалергічна, протизапальна, жовчогінна, сечогінна, відхаркувальна, потогінна, спазмолітична, жарознижувальна. Деякі ефірні олії підвищують моторну і секреторну

функцію екскреторних і ендокринних залоз. Цінність ефірних масел рослин полягає також в тому, що їх можна приймати всередину, втирати в шкіру, вдихати.

2. Складові компоненти за хімічною структурою подібні або навіть ідентичні фізіологічно активним речовинам організму, зокрема, його метаболітам (амінокислоти, вітаміни, ферменти тощо). Тому такі ліки більш фізіологічно включаються в біохімічні процеси людського організму, ніж хімічні, частіше чужі для організму, синтетичні ліки [19]. Наприклад, основна діюча речовина таких рослин, як наперстянка, строфант, конвалія, адоніс, – серцеві глікозиди, за хімічною структурою похідні стеролів [6, 14, 20, 21]. Стероїдну структуру мають гормони кори надниркових залоз (глюко- і мінералокортикоїди), статеві гормони, жовчні кислоти, холестерин та інші речовини організму. Тому серцеві глікозиди (дигоксин, строфантин, корглікон тощо) – унікальний засіб для лікування серцевої недостатності (у гострій і хронічній формах). У листі чаю, кави, какао є кофеїн і теобромін. Лікувальний ефект цих речовин при деяких серцево-судинних захворюваннях і їхня низька токсичність зумовлені тим, що вони є похідними ксантину – складової частини білка.

Метаболітний (природний) характер фізіологічно активних речовин сприяє синтезу природних факторів захисту організму від мікроорганізмів, зокрема, вірусів, попереджуючи виникнення захворювання або більш легкий його перебіг. Так, в комбінований препарат інфлюцид (випускається в таблетках і краплях) входить шість рослин. Лікувальний ефект інфлюциду при грипі та аденовірусних захворюваннях зумовлений саме цим фізіологічним механізмом дії.

3. Фітопрепарати рідше викликають ускладнення, особливо алергічні реакції, на відміну від синтетичних медикаментів, тому їх можна призначати для тривалого застосування. Так, хворі з хронічною серцево-судинною недостатністю протягом усього життя вживають серцеві глікозиди. Якщо ці ліки застосовувати правильно, без перебільшення рекомендованих доз, під контролем лікаря, то хворі почувають себе часто практично здоровими і навіть повністю працездатними. Якщо ж такі хворі не дотримуються рекомендацій лікаря або вдаються до самолікування, це призводить до ускладнень.

4. Фізіологічно активні речовини фітопрепаратів проявляють різнобічну фармакологічну активність, що сприяє ефективному лікуванню багатьох захворювань і майже не дає побічної дії на організм. Дослідженнями, проведеними в нашій лабораторії (доц. Л.Г. Го-

лота), а також у Київському політехнічному інституті (проф. О.Ф. Тищенко), встановлено, що препарат з целюлози – карбюлоза виводить радіонукліди, солі важких металів, нітрати і нітриси з організму людини. Фармакологічний комітет МОЗ України дозволив широке медичне застосування карбюлози при хронічному надходженні в організм людини радіонуклідів (цезій, стронцій).

Клітковина сприяє виведенню з організму токсичних речовин, холестерину, підвищує антиоксидантну здатність печінки, сприяє синтезу вітамінів групи В, особливо ціанокобаламіну, внаслідок утворення в просвіті кишечника пухкої маси, полегшуючи доступ ферментів до всіх часточок їжі. Багато клітковини в овочах, деяких фруктах, чорному хлібі.

5. З лікарських рослин отримують складні за хімічною структурою речовини, з яких готують медикаменти. Справжнім скарбом виявилася багаторічна трав'яниста рослина діоскорея, яка росте на Кавказі. Кореневище її містить біологічно активну речовину – стероїдний сапонін діосцин. Саме діосцин використовують для синтезу гормонів кори надниркової залози та їхніх аналогів, а також статевих гормональних препаратів.

6. Фітопрепарати комбінують з іншими лікарськими засобами з метою посилення лікувальної дії складових компонентів. До таких комбінованих медикаментів відносять препарат кратал. В одній таблетці краталу міститься 0,867 г амінокислоти таурину, 0,043 г густого екстракту плодів глоду колючого і 0,087 г густого екстракту трави собачої кропиви звичайної. Препарат проявляє різнобічну фармакологічну активність і застосовується для лікування нейроциркуляторної дистонії (НДЦ), аритмії, ішемічної хвороби серця та ін. При курсовому лікуванні хворих із НДЦ протягом 30 днів із щоденним прийомом препарату по 1 таблетці 3 рази в день поліпшується суб'єктивний стан цих хворих: знижується частота і тривалість болів у ділянці серця, нормалізується серцевий ритм і артеріальний тиск, регресують нейроваскулярні прояви (головні болі, запаморочення, шум у вухах). Поліпшується загальне самопочуття (нормалізується пам'ять, сон, настрій), підвищується толерантність до фізичного і розумового навантажень, зменшуються психоемоційні прояви (стомлюваність, тривожність, дратівливість), шлуночкові екстрасистолі, нормалізуються показники ЕКГ [22].

7. Встановивши хімічну структуру фізіологічно активних речовин з рослин і вивчивши їх лікувальні властивості, вчені мають можливість синтезувати медикаменти. Це дозволяє одержувати такі сполуки синтетичним шляхом у великій кількості. Наприк-

лад, з надземної частини маку отримали алкалоїд папаверин, який після синтезування в заводських умовах використовують як гіпотензивний і спазмолітичний засіб. Відомо, що до складу рослин входить амінокислота цистеїн. Розробили методи синтезу цистеїну, ввели в його структуру ацильну групу, отримали ефективний протикашльовий засіб – ацетилцистеїн. Встановлено, що ацетилцистеїн, крім вираженого протикашльового ефекту, виявляє і антиоксидантну дію.

8. Фітопрепарати можна застосовувати (комбінувати) з синтетичними медикаментами для зменшення побічної дії останніх. Встановлено, що комбінована терапія хворих на остеоартроз диклофенаком натрію і кверцетином більш ефективна, ніж монотерапія цими медикаментами. Диклофенак натрію при тритижневому пероральному застосуванні у хворих на остеоартроз призводить до виникнення ерозій у 41,1 %, виразок у 14,7 %, диспептичного синдрому у 26,4 % хворих з низьким ризиком НПЗП-гастропатії. Серед хворих, яким одночасно з диклофенаком натрію застосовували кверцетин, у 7,3 % виникали ерозії, у 2,4 % – виразки та у 4,8 % – диспептичні явища [23].

9. Застосування фітопрепаратів може викликати побічні явища, а також викликати гострі і хронічні отруєння. Токсичні властивості рослин зумовлені їхніми діючими речовинами. В основному отрути флори України належать до алкалоїдів і глікозидів. Алкалоїди, що є азотовмісними органічними сполуками, здебільшого токсичні. Вони є в таких рослинах, як блекота, беладонна, дурман (атропін), опійний мак (морфін) тощо [6, 11, 24, 25].

На заваді більш широкого впровадження фітопрепаратів у медичну практику стоїть не тільки недостатня обізнаність з фармакологічними властивостями наявних у них активних речовин, а й складність добування та очищення їх від баластних продуктів. До того ж треба враховувати, що кількість активних речовин у рослинах визначається метеорологічними факторами, складом ґрунту, на якому ростуть, умовами заготівлі й зберігання.

Останнім часом природні запаси деяких рослин набагато зменшились, багато з них занесено до Червоної книги, яка є і в Україні. В нашій країні рідкісні рослини знаходяться під охороною держави, збирати їх дозволено тільки людям, які мають фахові знання та навички [13].

В природі існує декілька видів астрагалу (датський, даурський, солодколистий, шерстистоквітковий). В траві астрагалу крім органічних сполук містяться флавоноїди (кверцетин, кемпферол), полісахариди (арабін,

басорин), тритерпенові сапоніни, органічні кислоти, слиз, крохмаль, також солі органічних сполук біометалів (селену, заліза, фосфору, кальцію, магнію, натрію, кремнію, стронцію, марганцю, молібдену, ванадію). Такий унікальний склад фізіологічно активних речовин астрагалу викликає антиоксидантну, гіпотензивну, седативну, протизапальну дію та справляє регульовальний вплив на імунну систему і процеси зсідання крові. Але астрагал відноситься до зникаючих видів

рослин, тому необхідно вирощувати його на городах. Все, що дарує нам природа, не випадкове, і людина зобов'язана вклонитися цій щедрій дарувальниці. Олександр Довженко писав: «Якщо людина до свого повноліття не посадила хоча б одне дерево, вона повинна платити за те, що дихає киснем».

Докладне вивчення вже відомих рослин і впровадження в медичну практику нових фітопрепаратів надасть змогу ефективніше лікувати хворих з різними недугами.

Література

1. Кархут В.В. Жива природа. К.: Здоров'я, 1992. 310 с.
2. Товстуха Є.С. Новітня фітотерапія. К.: Укр. акад. оригінальних ідей, 2003. 479 с.
3. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. 2-ге вид. К.: ТОВ «Рада», 2006. 628 с.
4. Губергриц А.Ф., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса. Изд. 5-е, испр. и доп. Донецк: Донбасс, 1990. 280 с.
5. Комендар В.І. Лікарські рослини Карпат. Ужгород: Карпати, 1971. 247 с.
6. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. Відп. ред. А.М. Гродзинський. К.: УРЕ, 1990. 544 с.
7. Ганіч О.М., Фотула М.І. Фітотерапія. Ужгород, 1993. 313 с.
8. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. 2-ге вид., перероб. і доп. К.: Здоров'я, 1986. 260 с.
9. Носаль І.М. Від рослини до людини: розповіді про лікувальні та лікарські рослини України. К.: Веселка, 1992. 606 с.
10. Попов О.П. Лікарські рослини в народній медицині. 2-ге доп. вид. К.: Здоров'я, 1970. 312 с.
11. Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства. Под ред. Н.П. Максютинной. К.: Здоров'я, 1985. 280 с.
12. Смик Г.К. Корисні та рідкісні рослини України. Словник-довідник народних назв. К.: УРЕ ім. М.П. Бажана, 1991. 416 с.
13. Чопик В.И. Редкие и исчезающие растения Украины. Справочник. К.: Наук. думка, 1978. 211 с.
14. Чекман І.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. К.: Колос, ИТЭМ, 1993. 384 с.
15. Porzeczki W. Ziololecznictwo. Warszawa: SPAR, 1989. 286 s.
16. Weiss R.F. Zehrbuch der Phytotherapie. Uberarb. U. erw. Aufl. Stuttgart: Hippokrates, 1990. 457 s.
17. Гродзинський А.М., Макарчук Н.М., Чекман І.С. и др. Фитонциды в эргономике. К.: Наук. думка, 1986. 188 с.
18. Макарчук Н.М., Лебеда А.М., Чекман І.С. и др. Фитонциды в медицине. К.: Наук. думка, 1990. 216 с.
19. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман І.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии метаболитных средств. М.: Медицина, 2002. 280 с.
20. Бударин Л.И., Сахарчук И.И., Чекман І.С. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов. К.: Наук. думка, 1985. 200 с.
21. Mazusic R. Ljekovitim biljem do zdravlja. Zagreb: Mladost, 1990. 388 s.
22. Горчакова Н.А. Применение кратала в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца и нейроциркуляторной дистонией. Здоровье женщины 2001; 2 (6): 94–96.
23. Загородний М.І. Вплив кверцетину на НПЗП-гастропатії, викликані диклофенаком натрію, у хворих на остеоартроз. Ліки 2003; 3–4: 129–134.
24. Харченко М.С., Сила В.І., Володарський Л.Й. Лікарські рослини та їх застосування в народній медицині. К.: Здоров'я, 1971. 336 с.
25. Zivotic D. Lekovito bilje u narodnoj medicini. Beograd: Kersovani, 1979. 948 s.

ФИТОТЕРАПИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

И.С. Чекман

Обобщены результаты собственных исследований и данных литературы о влиянии на организм и механизм действия физиологически активных веществ лекарственных растений органической и неорганической природы. Выделено девять основных факторов, предопределяющих лечебный эффект лекарственных растений.

Ключевые слова: лекарственные растения, физиологически активные вещества, механизм действия, фитотерапия.

PHYTOTHERAPY: EXPERIMENTAL CLINICAL ASPECT

I.S. Chekman

The results of author's investigation and the literature dates of high pharmacotherapeutical efficiency physiologic active substances organic and no organic native are generalized. There are nine basic factorises therapeutic action medicinal plants.

Key words: medicinal plants, physiologic active substances, phytotherapy.

Поступила 18.12.06

ТРАДИЦИОННЫЕ ОСНОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТКАНЕВОЙ ТЕРАПИИ

Е.П. Сотникова, В.И. Салдан, Г.С. Фесюнова

*Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова
АМН Украины, г. Одесса*

Изложена история зарождения метода тканевой терапии, создателем которого был академик В.П. Филатов. Приведены свидетельства об экспериментально-клинических разработках данной проблемы. Дана фармакологическая характеристика тканевых препаратов, разработанных в институте. Освещены вопросы механизма их действия. Представлены теоретические основы успешного применения их в новых экологических условиях и перспективы дальнейшего развития этого направления.

Ключевые слова: *тканевая терапия, биогенные стимуляторы, эффективность действия препаратов.*

Экспериментально-клинические данные свидетельствуют о том, что повышение резистентности организма к патогенным факторам осуществляется путем применения ряда неспецифических средств. Особого внимания заслуживает метод тканевой терапии, предложенный академиком В.П. Филатовым еще в 1933 году [1].

Сущность тканевой терапии заключается в применении продуктов биологического происхождения – тканей, помещенных в неблагоприятные условия: пониженная температура для ауто-, гомо- и гетеротканей человека и животного; отсутствие света для растений. В результате нарушения эволюционно сложившейся согласованности различных биохимических реакций в ткани происходит накопление отдельных метаболитов. Так, например, образующиеся аминокислоты, в частности карбоновая и глутаминовая, не утилизируются в процессе биосинтеза, вследствие окислительного дезаминирования и декарбонирования превращаются в высокоактивные метаболиты, которые В.П. Филатов назвал «биогенными стимуляторами» [2, 3]. Они повышают сопротивляемость организма к различным патогенным воздействиям, способствуя его выздоровлению. Образование их рассматривалось как «выработанный эволюционным путем способ приспособления обмена веществ организма к действию условий среды, если это действие не превышает какой-то максимальной, уже убивающей степени». Таким образом, тканевая терапия является мощным средством лечебного воздействия на организм больного на определенных этапах развития заболевания путем активации функциональной деятельности его защитных и приспособительных систем. Как всякий ме-

тод неспецифического лечения, тканевая терапия не может дать стопроцентного терапевтического эффекта, однако полученный процент выздоровления или улучшения при этом настолько высок при многих заболеваниях, что выдвигает тканевую терапию в ряд высокоэффективных методов лечения [4–9].

В отечественной и зарубежной литературе опубликовано более 10 000 работ по тканевой терапии. Она получила широкое распространение во многих зарубежных странах – Франции, Италии, Китае, Японии, Германии, США и практически во всех странах постсоветского периода.

Термин «биогенные стимуляторы» не всеми воспринимается адекватно. Некоторые врачи не рискуют назначать тканевые препараты больным с опухолями, опасаясь стимуляции их роста. На самом же деле речь идет о биологически активных веществах, которые стимулируют защитные системы организма при воздействии неблагоприятных факторов, то есть приспосабливают его к создавшейся ситуации, в связи с чем их правильнее называть «адаптогенами природного происхождения по В.П. Филатову» [10–13].

Лечение биогенными стимуляторами основано на повышении общего тонуса организма «путем усиления его оздоровительных реакций». Поэтому нет оснований удивляться широте диапазона тканевой терапии, которая воздействует не на болезнетворный очаг, а на весь организм в целом, активируя его защитные свойства. В.П. Филатов подчеркивал, что «биогенные стимуляторы образуются всюду, где идет борьба за жизнь и приспособление к новым условиям существования» [2, 3, 7, 14]. Это положение приобрело общебиологическое значение и было подтверждено многочисленными работами

отечественных и зарубежных исследователей. Семидесятитрехлетний опыт успешного применения биогенных стимуляторов по В.П. Филатову в медицинской практике обусловлен их способностью повышать общую и неспецифическую резистентность организма к различным неблагоприятным факторам (кислородное голодание, интоксикации, инфекции, ионизирующее излучение и др.), а также на фоне уже имеющихся органических поражений [4, 13, 15–20]. Особенно это стало актуальным в настоящее время в связи с отрицательным влиянием на человеческий организм совокупности неблагоприятных экологических факторов (выброс токсических веществ промышленными предприятиями, повышение радиационного фона в результате аварии на ЧАЭС) и психоэмоциональных перегрузок, приводящих к развитию «синдрома хронической дезадаптации» [12, 21].

В Институте Филатова разработано около 30 оригинальных препаратов из листьев алоэ, травы очитка большого, донника лекарственного, плаценты, лиманной грязи, морской воды, торфа и других видов сырья [22–30].

Механизм действия тканевых препаратов на организм является многогранным, что связано с природой сырья, индивидуальным содержанием в каждом препарате разнообразных комплексов биологически активных веществ, а также с особенностями фармакодинамики, дозировкой и продолжительностью курсового введения. Эти вопросы отражены в многочисленных источниках специализированной литературы (монографии, сборники, диссертации) медицинского, ветеринарного и биологического профиля.

В настоящее время биостимуляторы по В.П. Филатову нашли широкое применение в лечебной практике прежде всего как лекарственные средства, активирующие защитные и приспособительные системы организма (уровень его общефизиологической реактивности), повышающие специфическое действие медикаментозной терапии, а также предупреждающие преждевременное старение [6, 8, 25, 31]. Особенность их фармакологического действия можно рассматривать по аналогии с защитными веществами, которые образуются в самом организме. Как постоянные и необходимые участники обмена веществ (антиоксиданты, анаболики, энергодающие соединения) они легко проникают сквозь клеточные мембраны и биологические барьеры. В результате обеспечивается быстрота наступления и полнота реализации фармакологического эффекта путем биорегулирующего влияния на нарушенные процессы [7, 16, 17, 20, 21, 26].

Защитное действие биостимуляторов осуществляется путем опосредованного влияния через нейрогуморальные регуляторные механизмы, то есть внеклеточные регуляторные системы, а также при непосредственном воздействии на клеточные структуры [10, 12, 26, 32, 33].

Основу фармакологической активности тканевых препаратов составляет нейротрофический контроль [10], который реализуется постепенным переключением метаболизма на качественно новый анаболический тип, характерный для адаптогенов (рис. 1).

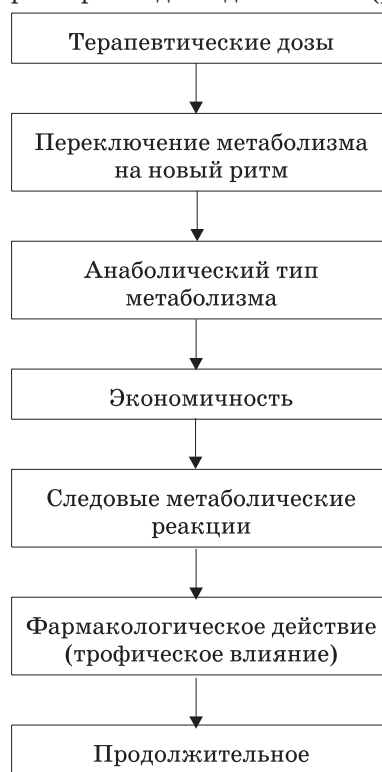


Рис. 1. Фармакобиологическое действие тканевых препаратов

Под влиянием адаптогенов повышается уровень естественной клеточной защиты тканей, ускоряются процессы регенерации клеток, что и приводит к ослаблению различных отрицательных воздействий на отдельные системы организма. Влияние тканевых препаратов на ЦНС осуществляется через нормализацию биоэнергетических процессов в нервной ткани, стабилизацию мембран клеточной поверхности, потенцирование ГАМК-зависимых реакций. Они обладают седативным действием и способностью задерживать развитие судорожного синдрома [4, 17]. В последние годы установлено, что в реализации фармакологического действия тканевых препаратов важная роль принадлежит клеточному сообществу коры головного мозга: системе нейронглии [10, 17]. При

этом выявлено, что субстратом специфического влияния тканевых препаратов на нервную систему является глия, основное значение которой заключается в метаболическом обеспечении нервных клеток (рис. 2).

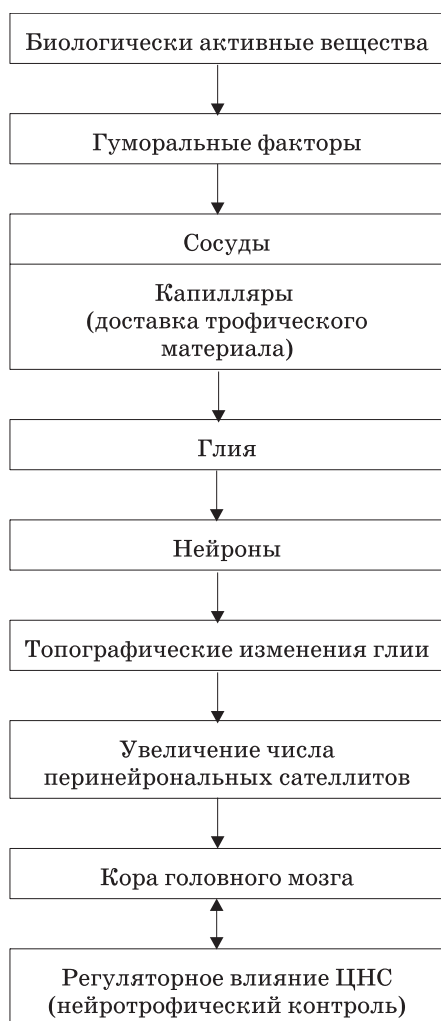


Рис. 2. Реализация нейроактивного влияния тканевых препаратов по В.П. Филатову

Терапевтическая эффективность тканевых препаратов представляет собой сложный комплекс свойств, включающих, по крайней мере, три основных биологических показателя: 1) продолжительность постстимуляционного периода; 2) способность к восстановлению нарушенных биохимических процессов; 3) поддержание функциональной активности сохранившихся микроструктур за счет усиления уровня клеточной устойчивости [10, 20, 24, 26, 31, 34].

Литература

1. Филатов В.П. Несколько соображений по поводу пересадки роговицы. Вестн. офтальмол. 1933; 2, 2: 136–141.
2. Тканевая терапия. Ученые записки. К.: Госмедиздат УССР, 1952. Т. 1: 76–272; Т. 2: 18–119.
3. Филатов В.П. Тканевая терапия. Биогенные стимуляторы. Пересадка роговицы. К., 1953. 307 с.

17–18 сентября 2003 г. на базе Института Филатова состоялась научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 70-летию тканевой терапии по методу академика В.П. Филатова «Актуальные вопросы тканевой терапии и перспективы применения природных биологически активных веществ в современной медицине». Участники конференции признали, что тканевая терапия по В.П. Филатову успешно прошла испытание временем и на сегодняшний день является общепринятым универсальным методом профилактики и лечения многих патологических состояний.

Таким образом, тканевая терапия по В.П. Филатову – это неспецифический метод лечебной медицины, повышающий резистентность организма за счет регулирующего влияния на ЦНС, ферментные системы, иммунобиологическую реактивность [8, 9, 12, 15–17, 19, 20, 35]. По современным представлениям, тканевые препараты относятся к группе адаптогенов – биорегуляторов, обладающих способностью управлять физиологическими функциями организма в качестве био-, акто-, геропротекторов, а также реактиваторов и тем самым облегчать ему приспособление к физическим, химическим и психологическим воздействиям окружающей среды, а также для усиления специфического действия комплексной медикаментозной терапии [6, 9, 11, 25, 32, 33].

Мы являемся свидетелями того, как широко шагнуло учение академика В.П. Филатова о биогенных стимуляторах в практику медицины и получило дальнейшее интенсивное развитие в современных методах клеточной и тканевой терапии. Это можно считать наилучшим подтверждением правильности выводов и научных положений универсального метода лечебной медицины – тканевой терапии.

В связи со 100-летием со дня рождения профессора Н.С. Харченко необходимо подчеркнуть, что он был убежденным сторонником и последователем учения академика В.П. Филатова, много и плодотворно трудился в области тканевой терапии и одним из первых предложил метод консервирования тканей сухим способом. Им опубликован ряд научных работ, посвященных вопросам теоретической разработки тканевого лечения и клинического изучения его эффективности [28–30, 36–38, 39].

4. Курако Ю.Л. Тканевая терапия в неврологии: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нове в офтальмології», присвяченої 130-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова (13 травня 2005 р., м. Одеса). Одеса, 2005: 51–52.
5. Логай И.М., Соловьева В.П., Сотникова Е.П. Тканевая терапия по методу академика В.П. Филатова, основные направления и перспективы ее развития. Офтальмол. журн. 1995; 2: 68–73.
6. Логай И.М., Сотникова Е.П. Тканевые препараты по В.П. Филатову в геронтологии и гериатрии: Матер. 2-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю. К., 2001: 11–14.
7. Тканевая терапия. Под ред. акад. АНМ СССР Н.А. Пучковской. К.: Здоров'я, 1975. 207 с.
8. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Калиновская Е.Г., Шатило В.Б. Использование тканевых препаратов плаценты, полученных по методу академика В.П. Филатова, для профилактики ускоренного старения человека: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. Одеса: Астропринт, 2003: 108.
9. Юмашева А.А., Рудзинский Л.М. Тканевая терапия при травмах глаза. Там само: 76–77.
10. Сотникова Е.П. Фармакологическая характеристика адаптогенного действия новых биогенных препаратов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1989. 36 с.
11. Сотникова Е.П. Основные механизмы биорегулирующего действия натуральных адаптогенов по В.П. Филатову: Тези доп. наук. конф. офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О. Пучківської. Одеса, 1998: 298–299.
12. Сотникова Е.П. Адаптация и биогенные стимуляторы по В.П. Филатову: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. Одеса: Астропринт, 2003: 7–9.
13. Сотникова Е.П. Экспериментальные основы применения препаратов тканевой терапии по В.П. Филатову: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нове в офтальмології», присвяченої 130-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова (13 травня 2005 р., м. Одеса). Одеса, 2005: 55–57.
14. Филатов В.П. Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия. К.: ДМВ, 1948. 382 с.
15. Аряев Н.Л. Влияние тканевых препаратов по В.П. Филатову на центральную нервную систему стареющего организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1977. 17 с.
16. Дегтяренко Т.В., Макулькин Р.Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность; В 2-х томах. Одесса: Маяк, 1997. 384 с.
17. Иванов В.И. Использование торфота в комплексном лечении эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Одесса, 1994. 20 с.
18. Логай И.М., Соловьева В.П., Сотникова Е.П. Этапы развития тканевой терапии по методу академика В.П. Филатова: Тези доп. наук. конф. офтальмологів, прив'язаної 90-річчю акад. Н.О. Пучківської. Одеса, 1998: 211–213.
19. Логай И.М., Сотникова Е.П. 70 лет тканевой терапии по В.П. Филатову: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині». Одеса: Астропринт, 2003: 4–6.
20. Лотош Т.Д. Гумат натрия из торфа как фактор повышения неспецифической резистентности организма: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Одесса, 1985. 19 с.
21. Сотникова О.П. Перспективи розробки і застосування тканинних препаратів: Тези III Національного з'їзду фармакологів України, 17–20 жовтня 2006 р., м. Одеса. Одеса, 2006: 162.
22. Карасева Т.Л., Кабанова Т.А., Фесюнова Г.С. Антиагрегационная активность тканевых препаратов ФиБСа и экстракта донника в опытах in vitro: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. Одеса: Астропринт, 2003: 25.
23. Соловьева В.П. Биогенные стимуляторы по В.П. Филатову на рубеже XXI века: Тези доп. наук. конф. офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О. Пучківської. Одеса, 1998: 213–216.
24. Сотникова О.П., Фесюнова Г.С., Лотош Т.Д. Экспериментальне дослідження антикоагулянтних і фібринолітичних властивостей водного екстракту з трави буркуну лікарського. Одес. мед. журн. 2005; 3: 39–42.
25. Сотникова О.П., Салдан В.Й., Осташевський В.Л. та ін. Експериментальне обґрунтування лікувальної ефективності і нешкідливості нових очних крапель 20 % сульфацил-гумінату і 0,1 % гумінату. Одес. мед. журн. 2005; 5: 54–58.
26. Сотникова Е.П., Думброва Н.Е., Фесюнова Г.С., Молчанюк Н.И. Влияние экстракта донника на ультраструктуру гепатоцитов кроликов. Буковин. мед. вісн. 2005; 5: 193–196.
27. Сотникова О.П., Фесюнова Г.С., Котов А.Г. Ідентифікація і кількісне визначення суми кумаринів у водному екстракті з трави буркуну лікарського. Фарм. журн. 2005; 6: 70–74.
28. Харченко Н.С., Фабрикант М.Б. Значение сухих консервированных тканей для тканевой терапии. Врач. дело 1947; 11: 1057–62.
29. Харченко Н.С. Консервированная плацента и механизм ее действия. Врач. дело 1949; 2: 111–113.
30. Харченко Н.С. О консервировании тканей сухим способом. Врач. дело 1950; 4: 377.
31. Фесюнова Г.С. Влияние экстракта донника на детоксицирующую функцию печени и резистентность эритроцитов кроликов в возрастном аспекте. Проблемы старения и долголетия 2005; 14, приложение: 56–57.
32. Салдан В.И., Гудзенко Т.В. Исследование препаратов из торфа и морской воды на клеточной культуре человека: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання тканинної терапії та

перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. Одеса: Астропринт, 2003: 32–33.

33. Салдан В.И., Гудзенко Т.В. Экспериментальная оценка антимикробного и цитотоксического действия глазных капель сульфацил-гумината. Official Journal «Biomedical and Biosocial Anthropology» 2004; 3: 102–105.

34. Фесюнова Г.С., Сотникова Е.П., Лотош Т.Д. Сравнительное изучение влияния экстракта донника и препарата ФиБС на функциональное состояние системы гемостаза (экспериментальное исследование). Ibid: 127–130.

35. Пасечникова Н.В., Сотникова Е.П. История развития тканевой терапии по В.П. Филатову. Офтальмол. журн. 2006; 3 (II): 93–96.

36. Фабрикант М.Б., Харченко Н.С. Наблюдения над биологической активностью сухих тканей. Сов. медицина 1950; 3: 20–22.

37. Харченко Н.С. Препараты плаценты и их клиническое применение. Акуш. и гинекол. 1947; 2: 27–31.

38. Харченко Н.С., Фабрикант М.Б. Биологический метод лечения ран. Врач. дело 1945; 5–6: 267–270.

39. Харченко Н.С. Современное состояние вопроса о тканевой терапии: Новые препараты для тканевой терапии. К.: Медгиз, 1952: 7–25.

ТРАДИЦІЙНІ ОСНОВИ І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ

О.П. Сотникова, В.Й. Салдан, Г.С. Фесюнова

Викладена історія зародження методу тканинної терапії, творцем якого був академік В.П. Філатов. Наведені свідчення про експериментально-клінічні розробки даної проблеми. Дана фармакологічна характеристика тканинних препаратів, розроблених в інституті. Висвітлюються питання механізму їх дії. Представлені теоретичні основи успішного застосування їх в нових екологічних умовах і перспективи подальшого розвитку цього напрямку.

Ключові слова: тканинна терапія, біогенні стимулятори, ефективність дії препаратів.

TRADITIONAL BASICS AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT OF TISSUE THERAPY

H.P. Sotnikova, V.I. Saldan, G.S. Fesunova

The history of origin of non-specific treatment as tissue therapy, created by academician V.P. Filatov, is reported. Clinical finding and experiments of the given problem are resulted in the accordance. The pharmacological characteristic of the tissue preparations, worked out at the Filatov institute is given. The questions on the mechanism of their action is established too. Theoretical bases of their successful application in new ecological conditions and prospects of the further development of this method are submitted.

Key words: tissue therapy, biogenic stimulators, effectiveness of preparations.

Поступила 18.12.06

РОЛЬ ФИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Н.Ф. Маслова, Е.В. Литвинова, Т.Н. Носальская

*Государственное предприятие «Государственный научный центр
лекарственных средств» МЗ Украины, г. Харьков*

Обсуждаются основные нарушения, возникающие при мочекаменной болезни. Охарактеризованы фитопрепараты для лечения уролитиаза. Продемонстрирована перспективность разработки отечественных многокомпонентных фитопрепаратов для лечения мочекаменной болезни, в том числе новых лекарственных форм.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, фитотерапия, комбинированные фитохимические препараты.

Ежегодная заболеваемость мочекаменной болезнью в мире составляет около 3 % среди взрослого населения, наиболее часто она встречается у лиц трудоспособного возраста. Пиковый возраст камнеобразования у мужчин составляет 30 лет; женщины имеют бимодальное распределение возраста, с пиками в 35 и 55 лет. Частота рецидива после освобождения от конкрементов в течение последующих 5–7 лет составляет приблизительно 50 %. Число больных мочекаменной болезнью постоянно увеличивается, на сегодняшний день это около 30–40 % всех урологических пациентов. В целом и у детей и у взрослых мочекаменная болезнь несколько чаще выявляется среди лиц мужского пола [1–5].

Целью настоящей работы явился анализ современного состояния и определение перспективных направлений по созданию фитопрепаратов для лечения мочекаменной болезни.

Увеличение случаев камнеобразования в промышленно развитом мире связано с повышением жизненного уровня, ассоциируется с расой или этнической принадлежностью, а также местом проживания. Существуют также сезонные колебания камнеобразования: высокая насыщенность мочи оксалатом кальция у мужчин летом и у женщин ранней зимой [6].

К экзогенным факторам мочекаменной болезни относят особенности питания: потребление большого количества белка, алкоголя, уменьшение потребления жидкости, дефицит витаминов А и В₆, гипервитаминоз Д, прием щелочных минеральных вод и т. д. [7, 8]. Так, при изучении диет для быстрой потери веса с низким содержанием углеводов и высоким белков (6 недель) установлено повышенное выделение оксалата, что увеличивает риск камнеобразования в почках [9].

Особенности жизни современного человека (гиподинамия, профессия, климатические, экологические условия и т. д.) также относят к экзогенным факторам мочекаменной болезни [7]. Результаты исследований на 89376 женщинах и 51529 мужчинах свидетельствуют, что размер тела (вес, индекс массы тела) прямо пропорционально связан с риском камнеобразования, причем большая величина взаимосвязи установлена среди женщин [10].

Установлена также зависимость между позой сна и образованием камней в почках у больных нефролитиазом. У 93 пациентов, которые постоянно спали на одной стороне, были найдены камни в почке, идентичной зависимой стороне сна, в 76 % [11].

Прием лекарственных средств (препараты витамина Д, препараты кальция; сульфаниламиды, триамтерен, индинавир; аскорбиновая кислота, более 4 г/сутки), также увеличивает риск камнеобразования [7, 12].

К эндогенным факторам мочекаменной болезни относят следующие [7]:

- инфекции мочевых путей;
- эндокринопатии (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, синдром Кушинга) [13]. Так, повышение нефролитиаза установлено у больных диабетом 2-го типа. Указанное объясняется тем, что инсулиновая резистентность приводит к низкой степени кислотности мочи, обуславливающей уратное камнеобразование, из-за медленного почечного аммиогенеза [14];
- анатомические изменения в верхних и нижних мочевых путях, приводящие к нарушению оттока мочи (нефроптоз, стриктура уретры);
- заболевания внутренних органов (неопластические процессы, нарушения обмена веществ различного генеза, хроническая почечная недостаточность);

• генетические факторы (цистинурия, синдром Леша–Нихана – выраженный дефицит гипоксантин–гуанин–фосфорибозил-трансферазы).

В настоящее время во всем мире принята минералогическая классификация мочевых камней (таблица). Однако в чистом виде камни выявляются не более чем в 40 % случаев. В остальных случаях в моче образуются смешанные (полиминеральные) по составу (в различных вариантах) камни, причем их образование характеризуется параллельно протекающими метаболическими, а нередко и инфекционными процессами [6, 15].

тивовоспалительная терапия, воздействие на органную гемодинамику, иммуномодуляция [16].

Для лечения мочекаменной болезни используют следующие группы лекарственных средств: препараты, препятствующие образованию и способствующие растворению мочевых камней, в том числе растительного происхождения; спазмолитики и анальгетики; антибактериальные и противовоспалительные препараты; препараты для коррекции пуринового обмена; диуретические средства; препараты магния и витамина B₆; препараты, регулирующие фосфорно-кальцие-

Классификация мочевых камней

Состав	Этиология	Частота, %
Соединения кальция (оксалат, фосфат, карбонат)	Метаболические нарушения, идиопатические причины (25 %)	60–80
Соединения магния (ньюберит, струвит, магний аммоний фосфат моногидрат)	Инфекции	5–10
Мочекислые камни (урат аммония, урат натрия, дигидрат мочевой кислоты)	Гиперурикемия, гиперурикурия, идиопатические причины (50 %)	10–15
Белковые (цистиновые, ксантиновые и др.)	Нарушение обмена аминокислот	0,4–0,6

Мочекаменная болезнь проявляется характерными симптомами, вызванными нарушением уродинамики, изменением функции почки, присоединившимся воспалительным процессом в мочевых путях. Основными симптомами мочекаменной болезни являются боль, гематурия, пиурия, анурия (обтурационная). В случаях, когда закупориваются оба мочеточника, развивается острая почечная недостаточность: анурия или олигурия, сухость во рту, тошнота, рвота [16].

Таким образом, мочекаменная болезнь представляет собой распространенное заболевание, приводящее к тяжелым и опасным для жизни осложнениям. Наибольшее значение в процессе камнеобразования имеют метаболические нарушения, изменения органной гемодинамики, наличие инфекции, снижение иммунной реактивности организма.

Существуют консервативные и оперативные методы лечения больных мочекаменной болезнью. Выбор метода зависит от общего состояния больного, его возраста, клинического течения заболевания, величины и локализации камня, анатомо-функционального состояния почки, стадии хронической почечной недостаточности [3].

В настоящее время возрастает роль консервативных методов лечения, направленных на коррекцию обменных процессов в организме человека и профилактику камнеобразования. В консервативной терапии выделяют следующие направления: выявление и коррекция метаболических нарушений, про-

вый обмен; антиагреганты. Кроме того, федеральный отраслевой стандарт по мочекаменной болезни включает витамины группы E, K, противогистаминные и седативные средства [3, 6, 7, 15, 16].

На фармацевтических рынках большинства стран для профилактики и лечения мочекаменной болезни с успехом используются цитратные смеси: Блемарен (Esparma ГМБХ, Германия), Уралит-У (Madaus, Германия), Солимок (Россия) [17–19].

Среди основных методов комплексного лечения больных мочекаменной болезнью важную роль отводят средствам растительного происхождения, фармакологическое действие которых направлено на отхождение конкрементов. Предпочтение, отдаваемое препаратам растительного происхождения, объясняется широким спектром фармакологического действия, минимальными побочными эффектами при длительном применении, возможностью использования у пациентов всех возрастных групп. Растительные компоненты, входящие в состав препаратов для лечения мочекаменной болезни, обладают комплексным воздействием, которое проявляется противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим, литолитическим и противомикробным эффектами [2, 3, 20].

Одним из наиболее часто назначаемых фитопрепаратов является препарат Канефрон Н (Bionorica, Германия), содержащий экстракты золототысячника, шиповника,

любистка, розмарина и 19 об. доли % спирта. Канефрон оказывает комплексное действие – диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров, потенцирует эффекты антибиотиков. По клиническим данным, Канефрон увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,8, что является важным в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма [17, 19].

Следующий препарат, заслуживающий внимания, – Фитолизин (Polfa-Herbarol, Польша) и его генерический аналог (Фармак, Украина). В его состав входят экстракты корневищ пырея, лукович лука репчатого, листьев березы, плодов петрушки, золотарника, корней любистка, травы хвоща полевого, травы горца птичьего, масло шалфея, сосны хвой, мяты перечной и апельсиновое. Препарат обладает мочегонным, спазмолитическим, противомикробным и противовоспалительным эффектами, разрыхление конкрементов происходит медленно [17, 19, 21].

Среди отечественных препаратов для лечения и профилактики мочекаменной болезни высоко зарекомендовал себя препарат Фитолит, разработанный в ГП «ГНЦЛС» и внедренный на фармацевтической фирме «Здоровье» (Украина). Препарат содержит ависан, экстракт хвоща полевого, зверобоя, горца птичьего. Необходимо отметить, что ависан является наиболее активным растительным спазмолитиком с избирательным расслабляющим действием на мускулатуру мочеточников. Фитолит оказывает спазмолитическое, обезболивающее и противовоспалительное действие, а также проявляет антимикробные и антисептические свойства, регулирует минеральный обмен. Препарат уменьшает частоту и интенсивность почечной колики, нормализует физико-химические показатели мочи, приводит к обновлению оптимальной уродинамики и гомеостаза мочи [22].

Марена красильная – растение, традиционно используемое при мочекаменной болезни. Содержащаяся в ней руберитриновая кислота снижает рН мочи, в результате чего происходит разрыхление почечных камней, в основном оксалатов и фосфатов. Марена усиливает перистальтические сокращения мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, способствуя продвижению и выведению камней [20]. К препаратам на основе ма-

рены красильной относится Цистенал (GALENA a. s., Чехия). В состав препарата входят настойка корня марены красильной, магния салицилат, эфирные масла. Цистенал обладает противовоспалительным, спазмолитическим действием. Известен также комбинированный препарат – Спазмоцистенал, оказывающий выраженное спазмолитическое действие, что обусловлено входящим в его состав радобелином (алкалоид корня красавки) [17, 23].

Запатентовано средство Марелин (разработка ГП «ГНЦЛС») для лечения уролитиаза, содержащее сухой экстракт марены красильной, хвоща полевого, золотарника канадского, магний фосфорнокислый однозамещенный, коргликон, келлин, салициламид. Препарат оказывает спазмолитическое и противовоспалительное действие; способствует отхождению конкрементов, состоящих из кальций-оксалатов и кальций-фосфатов [24].

Запатентована (Германия) фармацевтическая композиция для лечения мочекаменной болезни, содержащая спиртовой экстракт марены, Na-Cu-хлорофиллин, витамины В₁ и В₆ [25].

В комплексном лечении мочекаменной болезни используют препараты, содержащие экстракты растений индонезийской флоры: Пролит (почечный чай, шелковочашечник курчавый, филлантус нирури, императа цилиндрическая, осот, папайя, перец кубеба) и Шилингтон (десмодиум, лимнофилия, почечный чай) [26, 27].

Фармакологическую активность растительного препарата Цистон (Himalaya Drug Co, Индия) определяют экстракты двулодника стебелькового, марены сердцелистной, камнеломки язычковой, сыти пленчатой, соломовца шероховатого, оносмы прицветковой, вероники пепельной, порошки мумие и силиката извести. Цистон обладает литолитическим, диуретическим, спазмолитическим, противомикробным, мембраностабилизирующим и противовоспалительным действием. Препарат регулирует кристаллоколлоидный баланс при дисметаболической нефропатии, снижает концентрацию в моче элементов, способствующих образованию камней (щавелевая кислота, кальций, гидроксипролин), повышает уровень элементов, ингибирующих процесс образования камней (натрий, магний, калий). Воздействуя на муцин, препарат способствует дезинтеграции камней, приводит к их деминерализации. Препятствует аккумуляции частиц вокруг ядра камня, что предотвращает его дальнейший рост. Литолитический эффект препарата не зависит от рН мочи [17, 19].

Лекарственное средство Пинабин – раствор (50% -ный) в персиковом масле тяжелой фракции эфирных масел, полученных из хвои сосны или ели, оказывает спазмолитическое влияние на гладкие мышцы мочевыводящих путей, обладает также некоторым бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий. Применяют средство при мочекаменной болезни и почечной колике [23].

В распоряжении клиницистов имеются лекарственные средства, эффективные как при желчекаменной, так и мочекаменной болезни. Препарат Уролесан оказывает спазмолитическое действие и способствует отхождению камней мочеточников, уменьшает воспалительные явления в мочевых путях; усиливает также желчеобразование и желчевыделение. Препарат содержит масла пихтовое, перечной мяты, касторовое; экстракты семян моркови дикой, шишек хмеля, травы душицы. Следует также отметить Артишока экстракт (Salutas Pharma, Германия), обладающий желчегонным, гепатопротективным, дезинтоксикационным, диуретическим, гиполипидемическим действием. Одним из показаний к применению Артишока экстракта является мочекаменная болезнь [19, 23].

Среди гомеопатических средств для лечения мочекаменной болезни известен комплексный препарат Уро-гран (Национальный Гомеопатический Союз, Украина), содержащий *Berberis* (барбарис) 200С; *Colchicum* (зимовник) 200С; *Ac. oxalicum* 200С; *Ac. Phosphoricum* 200С; *Colocynthis* 200С. Препарат нормализует солевой обмен, оказывает спазмолитическое и противовоспалительное действие [28].

В качестве фитотерапии при кристаллурии и мочекаменной болезни используются отдельные сборы трав. При фосфатных и карбонатных камнях назначают марену красильную, бруснику, петрушку, зверобой, руту, толокнянку, лопух, аир. При уратных камнях используется лист березы, укроп, земляника, брусника, петрушка, хвощ полевой. Растворению оксалатных камней способствуют спорыш, укроп, земляника, хвощ полевой, золотая розга, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца. При оксалатно-уратных камнях возможно применение настоя семян льна [2, 20].

При смешанных камнях часто назначается сбор по Йорданову: крапива двудомная (листья), аир (корневище), мята перечная, хвощ полевой (травы), бузина черная (цветки), можжевельник обыкновенный (плоды), шиповник (плоды). Также используется сбор по С.Я. Соколову и И.П. Замотаеву: марена красильная (корень), стальник полевой

(травы), береза повислая (листья), почечный чай (травы), хвощ полевой (травы), ромашка аптечная (цветки), укроп огородный (семена). Литолитическим действием обладают петрушка, укроп, земляника, брусника, барбарис, арбуз, дыня, груша [2, 20].

Фармацевтические средства для лечения и профилактики мочекаменной болезни постоянно пополняются новыми препаратами. В патентной документации представлены следующие фитокомпозиции для лечения мочекаменной болезни. Предлагаемое соотношение входящих в их состав лекарственных растений подобрано опытным путем и представляет собой наиболее целесообразное количественное сочетание компонентов. Эффективность терапии в каждом конкретном случае определяется комплексом клинических и биологических характеристик пациента.

Медиками Китая запатентована композиция для лечения мочекаменной болезни, содержащая 10 растений, в том числе грецкий орех, корень клематиса, корень куркумы и др. [29], фармацевтическая композиция для лечения уролитиаза, выполненная в форме пластыря [30].

В Германии создана фармацевтическая композиция, содержащая сок клюквы, фруктозу, витамин С, магний. Композиция проявляет антибактериальную активность и нормализует рН мочи [31].

Известен почечный сбор, обладающий дезинтоксикационным, противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим, литолитическим действием. В составе сбора следующие растения: береза повислая (листья), брусника обыкновенная (листья), зверобой (травы), ромашка аптечная (цветки), травы хвоща полевого, таволги, манжетки, клевера розового, герани полевой, тысячелистника обыкновенного, донника, чертополоха, люпина, чистеца, крапивы двудомной, горца птичьего, душицы, вероники лекарственной, чабреца, листья черемухи, цвет липы, травы пустырника, укропа, иван-чая, семена подорожника, семена лопуха, травы зацепника, пижмы, василька. Предлагаемый сбор прошел трехгодичную проверку в Центре реабилитации профессора А.И. Суханова и показал высокую эффективность при лечении больных [32].

Разработан способ лечения мочекаменной болезни, который заключается в проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии и назначении литолитической фитосмеси, содержащей соцветие черного тополя, цветки бессмертника, ромашки и календулы, чабрец, шалфей, спорыш [33].

Запатентовано лекарственное средство Уровит на основе водно-спиртового экстрак-

та травы душицы, горца птичьего, семян овса, корней цикория [34].

Известно диуретическое и деминерализующее средство, содержащее экстракт семян дикой моркови, масло шишек хмеля, экстракт вереска и травы спорыша [35].

Представляет интерес препарат Пелвит для выведения камней из мочевого пузыря и почек, а также для лечения предстательной железы. Препарат содержит смесь золы корней можжевельника, виноградной лозы, косточек абрикоса и вишни [36].

Известен фитоэкстракт лечебно-профилактического действия при заболеваниях почек и мочевого пузыря, содержащий кварцетин (или рутин, аскорутин), траву горца птичьего, лист березы, кукурузные столбики с рыльцами, траву череды трехраздельной, концентрат мясной или овощной. Предлагаемый фитоэкстракт удачно сочетает в себе перспективное направление, объединяющее в одну систему питания профилактику и мягкие формы лечения человека [37].

Предложено средство (БАД) для профилактики и лечения мочекаменной болезни, включающее корневища лапчатки прямостоячей, листья любистка лекарственного, розмарина, траву хвоща полевого, ортосифон тычиночный, листья толокнянки, корень марены красильной, траву горца птичьего, цитрусовые биофлавоноиды, кварцетин, хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, калия цитрат, магния цитрат, β -каротин, пиридоксин. Средство помимо диуретического действия обладает антимикробным, противовоспалительным, камнеразрыхляющим, мембраностабилизирующим и капилляроукрепляющим эффектами [38].

Используемые растения традиционно применяются при мочекаменной болезни. Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат участвуют в поддержании коллоидного состояния мочи и не позволяют осажаться солям, которыми насыщена моча. β -каротин оказывает защитное влияние на слизистые оболочки мочевыводящих путей. Смесь цитратов калия и натрия, а также биофлавоноиды создают буферную систему, поддерживающую pH мочи на уровне 6,2–6,6, которая препятствует образованию и способствует растворению уратных, цистиновых и смешанных мочеислооксалатных камней. Кварцетин оказывает противовоспалительное действие.

Известно средство для лечения и профилактики мочекаменной болезни Нефролит, содержащее листья толокнянки обыкновенной, корневища и корни марены красильной, траву хвоща полевого и горца птичьего, плоды шиповника, листья мяты перечной, по-

чечного чая или березы повислой при определенном соотношении ингредиентов [39].

При осложненном течении мочекаменной болезни – хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность – возможно применение растительного препарата Леспенефрил. В его состав входят настойки леспедезы головчатой и плодов аниса. Препарат снижает уровень азотистых продуктов в крови, а в случае их повышения способствует увеличению почечной фильтрации, повышает клиренс азотистых соединений (мочевина, креатинин, мочевиная кислота), увеличивает диурез, повышает выделения натрия и в меньшей степени калия [23].

Из изложенного следует, что для лечения мочекаменной болезни необходимы комбинированные фитохимические препараты, обеспечивающие необходимый комплекс фармакологического воздействия на различные звенья патологического процесса. Целесообразно включение в состав фитохимических препаратов и других соединений, например, поддерживающих коллоидный состав мочи.

Фитопрепараты для лечения мочекаменной болезни представлены такими формами: таблетки, драже, паста, пластырь, экстракты, растворы, капли и др. В то же время длительная фитотерапия уролитиаза диктует необходимость создания более эффективных современных лекарственных форм. В настоящее время в арсенале средств для лечения мочекаменной болезни отсутствуют пролонгированные формы, лекарственные формы в виде мини-микросфер с высокой биодоступностью и др. Перспективным является разработка и внедрение в медицинскую практику указанных лекарственных форм.

Другой аспект, который нельзя оставить без внимания, – это то, что фитохимические препараты при длительном и неконтролируемом приеме могут вызывать побочные действия, и их применение при лечении мочекаменной болезни должно проходить под наблюдением и контролем врача.

Таким образом, фитопрепараты, применяемые в терапии мочекаменной болезни, действуют на различные звенья патогенеза заболевания, проявляя диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, противомикробное, литолитическое действие, что обеспечивает эффективную фармакологическую коррекцию и повышает качество жизни больных нефролитиазом.

Выводы

Успехи в патофизиологии, генетике, диагностике, медикаментозном и оперативном лечении нефролитиаза позволяют достичь хороших результатов в терапии пациентов с уролитиазом. Фитопрепараты, благодаря

поливалентному механизму действия (диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, противомикробное, литолитическое) незначительно выраженным побочным эффектом, являются эффективным средством лечения мочекаменной болезни. Перспективным является разработка и вне-

дрение в медицинскую практику отечественных многокомпонентных фитопрепаратов в современных лекарственных формах, воздействующих на различные стороны патологического процесса, купирование и предупреждение осложнений, возникающих при мочекаменной болезни.

Литература

1. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И., Байбарин К.А. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. Леч. врач 2005; 10: 12–18.
2. Малкоч А.В., Бельмер С.В. Мочекаменная болезнь у детей. Леч. врач 2005; 7: 16–23.
3. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Н.А. Лопаткиной, Т.С. Перепановой. М.: Литература, 2006. 824 с.
4. Fredric L. Coe1, Andrew Evan, Elaine Worcester. Kidney stone disease. J. Clin. Invest. 2005; 115: 2598–608.
5. Orson W. Moe. Kidney stones: pathophysiology and medical management. Lancet 2006; 367: 9507.
6. Malvinder S. Parmar. Kidney stones. Brit. Med. J. 2004; 328: 1420–24.
7. Алеев Ю.Г., Руденко В.И., Филосова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью. Рус. мед. журн. 2004; 12, 8: 534–541.
8. Gary C. Curhan, Walter C. Willett, Frank E. Speizer. Intake of vitamins B₆ and C and the risk of kidney stones in women. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 840–845.
9. Scott Gottlieb. High protein diet brings risk of kidney stones. Brit. Med. J. 2002; 325: 408.
10. G.C. Curhan, W.C. Willett, E.B. Rimm. Body size and risk of kidney stones. J. Am. Soc. Nephrol. 1998; 9: 1645–52.
11. Debbie Josefson. Kidney stones may be linked with sleep posture. Brit. Med. J. 2001; 322: 1015.
12. Rebecca D. Jackson, Andrea Z. LaCroix, Margery Gass. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 669–683.
13. Charlotte L. Mollerup, Peter Vestergaard, Vibe Gedso Frokjer. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. Brit. Med. J. 2002; 325: 807.
14. Michel Daudon, Olivier Traxer, Pierre Conort. Type 2 Diabetes Increases the Risk for Uric Acid Stones. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 2026–33.
15. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни: комплексная медицинская проблема. Леч. врач 2002; 11: 11–14.
16. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Мочекаменная болезнь. Рус. мед. журн. 2000; 8, 3: 117–121.
17. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2005, 2004. 1440 с.
18. Россихин В.В. Мочекаменная болезнь. Как справиться с недугом? Провизор 2003; 9: 20–21.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 11-е изд., перераб. и доп. М.: Астра-ФармСервис, 2005. 1536 с.
20. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 976 с.
21. Маслова Н.Ф., Носальська Т.М., Борщевська М.І. Фармакологічна ефективність нового вітчизняного екстракту, що входить до складу препарату фітолізін (ВАТ «Фармак»): Тези III Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2006 – крок у майбутнє», 17–20 жовтня, 2006 р.: 112.
22. Пат. 20530. Україна. Засіб для лікування уролітіазу. Держ. наук. центр лікарських засобів; Заявл. 24.10.1995; Опубл. 16.10.2000.
23. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. Харьков: Торсинг, 1997. 506 с.
24. Пат. 14447. Україна. Засіб для лікування уролітіазу. Держ. наук. центр лікарських засобів; Заявл. 30.12.1985; Опубл. 25.04.1997.
25. Пат. 4033530. Германия. Crystallization inhibitor for treating kidney stone disorders – contains an ethanolic extract of madder contg. 0.2–1.0 per cent ruberythric acid. Univ Schiller Jena; Заявл. 22.10.1990; Опубл. 23.04.1992.
26. Пролит – препарат для профилактики и комплексной терапии желче- и мочекаменной болезни. Провизор 2003; 17: 21.
27. Шилингтон – литолитическое средство при мочекаменной и желчекаменной болезни. Провизор 2002; 8: 44.
28. Паллий И.Г., Шифрис И.М., Олевинская В.Н. Возможности профилактики мочекаменной болезни с использованием гомеопатического препарата Уро-гран. Провизор 2003; 9: 22.
29. Пат. 1559598. Китай. Chinese medicine for treating urolithiasis and its preparation method. Guangxi Yulin Pharmaceutical; Заявл. 17.02.2004; Опубл. 05.01.2005.
30. Пат. 1475256. Китай. Medicinal plaster for treating urolithiasis. High & New Baicaoahui Medical; Заявл. 24.06.2003; Опубл. 18.02.2004.
31. Пат. 3427014. Германия. Product for the prophylaxis and therapy of uncomplicated urinary tract infections. Moser Hanspeter H DR MED; Заявл. 21.07.1984; Опубл. 23.01.1986.

32. Пат. 2137492. РФ. Почечный сбор. А.И. Суханов; Заявл. 14.05.1998; Опубл. 20.09.1999.
33. Пат. 10517. Україна. Спосіб лікування сечокам'яної хвороби. Запорізьк. держ. медуніверситет; Заявл. 10.05.2005; Опубл. 15.11.2005.
34. Пат. 33576. Україна. Лікарський засіб «Уровіт». Є.С. Товстуха; Заявл. 24.10.1995; Опубл. 16.10.2000.
35. Пат. 18928А. Україна. Діуретичний і демінералізуючий засіб. Ф.І. Мамчур; Заявл. 02.12.1993; Опубл. 25.12.1997.
36. Пат. 2094051. РФ. Лекарственный препарат «Пелвит» и способ его изготовления. А.И. Воробьева; Заявл. 28.03.1995; Опубл. 27.10.1997.
37. Пат. 2122421. РФ. Фитоконцентрат лечебно-профилактического действия при заболеваниях в области почек и мочевого пузыря. А.И. Борщев; Заявл. 30.12.1997; Опубл. 27.11.1998.
38. Пат. 2205655. РФ. Средство для профилактики и лечения мочекаменной болезни. С.В. Орлова; Заявл. 22.02.2002; Опубл. 10.06.2003.
39. Пат. 2218170. РФ. Фитосредство «Нефролит» для лечения и профилактики мочекаменной болезни. Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова; Заявл. 04.07.2002; Опубл. 10.12.2003.

РОЛЬ ФІТОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Н.Ф. Маслова, О.В. Литвінова, Т.М. Носальська

Обговорюються основні порушення, що виникають при сечокам'яній хворобі. Охарактеризовані фітопрепарати для лікування уролітіазу. Продемонстрована перспективність розробки вітчизняних багатокомпонентних фітопрепаратів для лікування сечокам'яної хвороби, зокрема нових лікарських форм.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, фітотерапія, комбіновані фітохімічні препарати.

ROLE OF PHYTOTHERAPY IN TREATMENT OF UROLITHIASIS

N.F. Maslova, E.V. Litvinova, T.N. Nosalskaja

The object of this paper is to describe main breaking appear at urolithiasis. Phytopreparations for treatment urolithiasis are characterized. It was showed that creation of domestic polycomponent phytopreparations for treatment urolithiasis in new drug form is advance.

Key words: urolithiasis, phytotherapy, diuretic, combinatorial phytochemical preparations.

Поступила 18.12.06

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗБОРУ НА МОДЕЛІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У СТАРИХ ЩУРІВ

Л.В. Яковлева, О.Ю. Кошова, Є.Г. Горбань

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На моделі експериментальної інсулінорезистентності (ІР) досліджували вплив нового антидіабетичного збору «Фітоглюнор» на біохімічні показники крові, які характеризують метаболізм і функціональний стан печінки щурів. Встановлено превентивний ефект збору «Фітоглюнор» щодо розвитку ІР, гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії. Показана виражена гепатозахисна активність збору, яка реалізується за рахунок інгібування процесів ПОЛ, позитивного впливу на всі ланки жовчоутворення, відновлення синтетичних процесів у печінці. Динаміка більшості досліджених показників на тлі застосування збору «Фітоглюнор» не відрізнялася від динаміки показників препарату порівняння. Але за здатністю коригувати порушення ліпідного обміну та впливати на вміст ТБК-реактивних груп, GSH в печінці збір «Фітоглюнор» переважав препарат порівняння, що пов'язане з його більш вираженими гіполіпідемічними й антиоксидантними властивостями.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінорезистентність, антидіабетичний збір, гіполіпідемічні, гепатопротекторні, антиоксидантні властивості.

Лікування цукрового діабету (ЦД) залишається важливим медико-соціальним завданням, що зумовлено неухильним зростанням кількості хворих, ранньою інвалідністю і смертністю внаслідок мікро- та макросудинних ускладнень. В основі етіопатогенезу захворювання лежить інсулінорезистентність периферичних тканин [1, 2], яка є причиною погіршення поглинання глюкози м'язовою і жировою тканинами та посилення глюконеогенезу і пригнічення гліколізу у печінці. Порушення механізмів регуляції продукції глюкози в печінці при ЦД 2-го типу пояснюється різними причинами: дисбалансом у регулюванні активності інсуліну за принципом зворотного зв'язку, порушенням його інактивації в печінці, резистентністю до фізіологічного пригнічення самою глюкозою внаслідок хронічної гіперглікемії, абсолютним або відносним підвищенням активності контрінсулярних гормонів тощо [1–3]. Крім того, недостатність інсуліну або його неефективність стимулюють процеси катаболізму – ліполіз і протеоліз, результатом чого є посилення утворення відповідно неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) і амінокислот – речовин, які йдуть для синтезу глюкози de novo в печінці [4]. Надлишки НЕЖК, у свою чергу, стимулюють глюконеогенез і індуюють надмірний синтез тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що сприяє розвитку атерогенних процесів [2–5]. Дисбаланс між утворенням глюкози, НЕЖК, тригліцеридів і швидкістю їх утилізації призводить до компенсаторного функціональ-

ного напруження з подальшим ураженням органа. Встановлено, що декомпенсований ЦД супроводжується ураженням гепатобіліарної системи з порушенням функціонального стану паренхіматозних клітин, жовчоутворюючої та жовчовидільної функції печінки [6, 7]. Зниження запасів глікогену в гепатоцитах за умов декомпенсації ЦД призводить до гепатостеатозу, жирової дистрофії печінки, порушень внутрішньопечінкової мікроциркуляції [8]. У розвитку уражень печінки при ЦД значна роль належить зниженню активності ферментів антиоксидантної системи (АОС) і «оксидативному стресу», який займає одне з центральних місць у патогенезі ЦД. Активація процесів ліпопероксидації призводить до накопичення агресивних вільних радикалів, викликає порушення метаболізму та функціонування біомембран не тільки бета-клітин підшлункової залози, а й печінки [6, 9, 10]. Тому в терапії ЦД 2-го типу, поряд з використанням пероральних антидіабетичних засобів, доцільно застосовувати лікарські рослини. Крім м'якої гіпоглікемічної дії, ці рослини виявляють низку інших позитивних властивостей (гепатопротекторні, антиоксидантні, мембраностабілізуювальні), що сприяє поліпшенню та нормалізації метаболізму і функціонуванню органів і систем організму, а також дає змогу застосовувати пероральні цукрознижувальні засоби у мінімально можливих терапевтичних дозах. Об'єктом досліджень обрано новий антидіабетичний збір «Фітоглюнор». Різноманітні біологічно активні сполуки, які

містяться у рослинах збору (флаволігнани розторопші плямистої, дубильні речовини і флавоноїди трави споришу і листу бруслиці звичайної, інулін коріння цикорію звичайного, флавоноїди, алкалоїди та фітостерини, що містяться у рильцях і стовпчиках кукурудзи, макро- та мікроелементи насіння льону звичайного, а також вітаміни А, С, К та Р), забезпечують прояв багатогранної фармакодинаміки цих рослин і всього збору в цілому. Крім того, до складу насіння льону та плодів розторопші входить слиз, який, обволікаючи слизову шлунка, уповільнює гастроінтестинальну абсорбцію вуглеводів і ліпідів, що надходять з їжею [11].

Метою дослідження було вивчення впливу нового антидіабетичного збору «Фітоглюнор» на біохімічні показники крові, які характеризують метаболізм та функціональний стан печінки в умовах інсулінорезистентності (ІР), викликаній введенням дексаметазону, у старих щурів.

Матеріал і методи. Експериментальну ІР викликали підшкірним введенням дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом трьох тижнів 18-місячним тваринам, вік яких за класифікацією Т.А. Гуськової відповідає зрілому пізньому віку людини (45–55 років) [12]. За даними літератури, підшкірне введення дексаметазону щурам цього віку дозволяє відтворити головні патогенетичні механізми (порушення секреції та дії інсуліну), що спостерігаються у хворих на ЦД 2-го типу [13]. Настоя збору «Фітоглюнор» (сер. № 12.03.06) та препарату порівняння збору «Арфазетин» виробництва ЗАО «Ліктрави» (Житомир) (сер. № П.05.02/04679), які готували у співвідношенні 1 : 10 та 1 : 40 відповідно, вводили у дозі 18 мл/кг внутрішньошлунково за одну годину до ін'єкції дексаметазону. Група тварин контрольної патології отримувала за аналогічною схемою дистильовану воду. Стан глюкозного гомеостазу визначали за показниками базальної глікемії в 1-й день (вихідні дані) і на 20-й день дослідження глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози «Ексан-Г» та за результа-

тами короткого інсулінового тесту, розраховуючи відсоток зниження базальної глікемії через 30 хв після внутрішньоочеревинного введення інсуліну-семілонгу виробництва АО «Ендокринний препарат» (Каунас) тваринам натще у дозі 1 Од/кг [13]. Для оцінки функціонального стану печінки тварин наркотизували 1%-вим розчином барбіталу. Жовч збирали через канюлю, яку фіксували у загальному жовчному протоці, протягом трьох годин у щурів усіх дослідних груп [14]. Після закінчення експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом та збирали кров і зразки печінки для проведення біохімічного аналізу. У сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів (ЗЛ), холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ) за допомогою наборів фірми «Laneta» (Чехія), в гомогенаті печінки – вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти), відновленого глутатіону (GSH) [15, 16]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження глюкозного гомеостазу (табл. 1) свідчать, що введення дексаметазону 18-місячним щурам протягом трьох тижнів призводило до вірогідного зростання базальної глікемії у крові та зниження чутливості до інсуліну. Так, рівень глюкози у сироватці крові цих тварин підвищився з $(3,97 \pm 0,27)$ до $(7,15 \pm 0,35)$ ммоль/л, тобто на 80 %, а чутливість до інсуліну знизилася у 2 рази. Порушення вуглеводного гомеостазу супроводжувалося змінами у ліпідному обміні (табл. 2). Так, у групі контрольної патології (КП) спостерігали достовірне щодо значень інтактного контролю (ІК) підвищення рівня ЗЛ, холестерину та ЛПНЩ. За даними літератури, підвищення холестерину та ЛПНЩ є причиною розвитку макросудинних ускладнень у хворих на ЦД [15]. Але деякі автори більш значущим показником

Таблиця 1. Вплив збору «Фітоглюнор» на розвиток гиперглікемії та інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном, у старих щурів ($M \pm m$)

Показник	Період, доба	Групи тварин			
		інтактний контроль	контрольна патологія	збір «Фітоглюнор»	збір «Арфазетин»
Базальна глікемія, ммоль/л	1-ша (вихідні дані)	$3,83 \pm 0,28$	$3,97 \pm 0,27$	$3,72 \pm 0,38$	$4,05 \pm 0,36$
	20-та	$4,31 \pm 0,30$	$7,15 \pm 0,35^*$	$4,38 \pm 0,22^\#$	$4,03 \pm 0,35^\#$
Інсуліновий тест, %	20-та	$41,55 \pm 6,48$	$20,53 \pm 2,81^*$	$39,70 \pm 4,81^\#$	$33,63 \pm 4,76^\#$

Примітка. $p < 0,05$: * достовірно щодо інтактного контролю; $^\#$ достовірно щодо контрольної патології.

Таблиця 2. Вплив збору «Фітоглюнор» на біохімічні показники щурів за умов інсулінорезистентності ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин			
	інтактний контроль	контрольна патологія	збір «Фітоглюнор», 18 мл/кг	збір «Арфазетин», 18 мл/кг
<i>У сироватці крові</i>				
ЛФ, ммоль/(г·л)	18,51±6,34	36,35±3,35 ¹⁾	18,97±4,63	17,11±3,90 ¹⁾
ЗЛ, г/л	1,51±0,36	2,91±0,41*	1,70±0,22 ^{#^}	2,62±0,22 ¹⁾
ЗХ, ммоль/л	1,47±0,17	2,61±0,25*	1,87±0,15 [#]	1,96±0,15 [#]
ТГ, г/л	0,40±0,06	0,63±0,04*	0,43±0,03 ^{#^}	0,64±0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	0,38±0,02	0,52±0,02*	0,39±0,04 [#]	0,44±0,05
АЛАТ, ммоль/(г·л)	0,47±0,01	0,63±0,04*	0,47±0,03 [#]	0,52±0,04 [#]
АсАТ, ммоль/(г·л)	0,42±0,02	0,56±0,04*	0,39±0,03 ^{#^}	0,54±0,03*
<i>У гомогенатах печінки</i>				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	97,03±4,84	65,63±5,60*	95,93±7,48 ^{#^}	126,66±15,51* [#]
GSH, мкмоль/г	2,27±0,18	1,60±0,12*	2,22±0,10 ^{#^}	1,62±0,11*
МКП, %	2,30±0,19	3,38±0,21*	2,46±0,20 ^{# 2)}	3,02±0,16 ²⁾

Примітка. $p < 0,05$: * достовірно щодо інтактного контролю; # щодо контрольної патології; ^ щодо препарату порівняння; $p < 0,1$: ¹⁾ тенденція відмінностей щодо інтактного контролю; ²⁾ щодо препарату порівняння.

патологічного процесу вважають динаміку ТГ, які в нашому експерименті також достовірно щодо значень ІК підвищуються більш ніж у 1,5 рази. Згідно з гіпотезою L. Kennedy та T.J. Lyons [5], яка значно розвинена в останні роки, саме розвиток гіпертригліцеридемії, що виникає внаслідок переважної атерогенної модифікації і накопичення у крові ЛПДНЩ, обумовлює активацію процесів атерогенного ураження судин [17, 18]. Крім того, підвищення синтезу ТГ, які вважаються індикаторами ІР [1, 19], на тлі гіперглікемії та зниженої чутливості до інсуліну може служити доказом розвитку стану ІР у тварин групи КІ.

При дослідженні функціонального стану печінки встановлено, що декомпенсація вуглеводного та ліпідного обміну супроводжується посиленням процесів ПОЛ, а саме достовірним зниженням рівня ТБК-реактивів (у 1,4 раза у порівнянні з ІК) в тканині печінки (табл. 2), що може свідчити про виснаження мембранних фосfolіпідів клітин, які є субстратами ПОЛ. Останнє, у свою чергу, призводить до виснаження фізіологічної АОС (зниження вмісту GSH у 1,4 раза в порівнянні з ІК). Достовірно підвищення у 1,3 раза активності ферментів маркерів цитолізу гепатоцитів АЛАТ і АсАТ можна вважати результатом порушення цілісності клітинних мембран внаслідок активації перекисного окиснення мембранних фосfolіпідів. Значне

підвищення масового коефіцієнта (МКП) вказує на порушення гемодинаміки, що виникає в результаті зростаючого з розвитком патології набряку печінкової тканини. Підтвердженням запального процесу в печінці було також достовірне зростання у 1,8 раза активності ЛФ у сироватці крові (табл. 2). Наслідком розвитку зазначених деструктивних змін в гепатоцитах стало порушення функціонального стану органа, а саме найбільш чутливих його функцій – жовчоутворюючої та жовчовидільної (табл. 3). Так, у групі КІ реєстрували зменшення швидкості секреції жовчі у 1,6 раза та зниження вмісту жовчних кислот і холестерину у жовчі в 1,8 раза (табл. 3). Отже, аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що введення дексаметазону 18-місячним щурам викликає значні порушення вуглеводного та ліпідного обміну: помірну гіперглікемію, порушення толерантності до вуглеводів, гіперліпідемію та гіпертригліцеридемію і активацію процесів гіперліпопероксидації. Результатом вказаного є розвиток запального процесу в печінці, порушення її функціонального стану, а саме секреторної та видільної функцій.

Введення тваринам настоїв зборів на тлі патології сприяло відновленню вуглеводного обміну: рівень базальної глікемії не відрізнявся від такого у групі ІК та був достовірно меншим за значення у групі КІ. Чутливість до інсуліну в групі тварин, які отримув-

Таблиця 3. Показники функціонального стану печінки щурів за умов експериментальної інсулінорезистентності ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин			
	інтактний контроль	контрольна патологія	збір «Фітоглюнор», 18 мл/кг	збір «Арфазетин», 18 мл/кг
Швидкість секреції жовчі, мг/год·100 ⁻¹	3,56±0,21	2,28±0,29 ¹⁾	3,23±0,40	3,03±0,40
Жовчні кислоти у жовчі, мг/100 г	248,14±26,66	139,24±14,63*	233,42±26,24 ^{#^}	272,25±28,91 [#]
Холестерин у жовчі, мг. %	32,40±3,82	17,80±1,52*	27,40±3,47 ²⁾³⁾	18,94±3,77*

Примітка. $p < 0,05$: * достовірно щодо інтактного контролю; # щодо контрольної патології; ^ щодо препарату порівняння; $p < 0,1$: ¹⁾ тенденція відмінностей щодо інтактного контролю; ²⁾ щодо препарату порівняння; ³⁾ щодо контрольної патології.

вали збір «Фітоглюнор», достовірно підвищувалася майже у 2 рази, у групі тварин, що отримували препарат порівняння збір «Арфазетин», – також достовірно у 1,6 рази, але розбіжності цих показників між собою носили недостовірний характер (див. табл. 1). Вплив настоїв на показники ліпідного профілю був однонаправленим, але різним за вираженістю. На відміну від препарату порівняння збір «Фітоглюнор» сприяв достовірному зниженню як ЗЛ, холестерину, так і проатерогенних показників: ЛПНЩ і ТГ. Під дією збору «Арфазетин» спостерігали лише тенденцію до зниження ЗЛ та ЛПНЩ і достовірне зниження концентрації холестерину. Рівень ТГ у групі тварин, які отримували препарат порівняння, не змінювався (табл. 2). Збір «Фітоглюнор» позитивно впливав на загальнотрофічні процеси в органі, що підтверджується достовірним зниженням МКП, більш вираженим у порівнянні зі збором «Арфазетин», відновленням до значень ІК вмісту GSH та гальмуванням процесів ПОЛ – рівень ТБК-реактивів відповідав значенням ІК. За здатністю усувати цитолітичну реакцію досліджувані збори також різнилися. Збір «Фітоглюнор» пригнічував активність як АлАТ, так і АсАТ до рівня ІК, у той час як збір «Арфазетин» знижував достовірно тільки рівень АлАТ (табл. 2). Ефективне гальмування збором «Фітоглюнор» порушень вуглеводного та ліпідного гомеостазу, попередження розвитку ІР та усунування процесів гіперліпопероксидації сприяло відновленню жовчовидільної й жовчоутворюючої функції печінки. На це вказують достовірне зниження щодо значень КП синтезу ЛФ, яка бере участь у транспорті жовчі (табл. 2), а також

нормалізація швидкості секреції жовчі та вмісту жовчних кислот (табл. 3). На позитивні зміни з боку холестериногенезу вказує встановлена здатність збору нормалізувати рівень холестерину в жовчі: значення цього показника не відрізнялося від значення ІК. Збір «Арфазетин» за даних умов достовірно підвищував швидкість секреції жовчі, більш інтенсивно у порівнянні зі збором «Фітоглюнор» відновлював рівень жовчних кислот, але не впливав на рівень холестерину у жовчі. Останнє у сполученні з недостатнім зниженням МКП (спостерігалася лише тенденція до розбіжностей зі значенням групи КП) та виснаженням запасів GSH, поряд з достовірно підвищеним рівнем ТБК-реактивів, вказує на виснаженість АОС і функціональну напругу печінки тварин, що отримували препарат порівняння (табл. 2, 3).

Таким чином, в умовах експериментальної ІР, яку викликано дексаметазоном, у зборі «Фітоглюнор» виявлений превентивний ефект щодо розвитку ІР, гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії та встановлена виражена гепатозахисна активність, яка реалізується за рахунок інгібування процесів ПОЛ, позитивного впливу на всі ланки жовчоутворення, відновлення синтетичних процесів у печінці. Динаміка більшості значених показників на тлі збору «Фітоглюнор» не відрізнялася від такої препарату порівняння. Але за здатністю коригувати порушення ліпідного обміну та впливати на вміст ТБК-реактивів, GSH в печінці збір «Фітоглюнор» переважав препарат порівняння, що пов'язане з його більш вираженими гіполіпідемічними та антиоксидантними властивостями.

Література

1. De Fronzo R.A. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37: 667–687.
2. Feldman M. Pathophysiology of diabetes mellitus. Diabetes mellitus, ninth Edition Indiana: Eli Lilly and company 1998: 28–43.

3. *Reaven G., Lithell H., Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympatoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
4. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. *Consilium medicum* 2004; 04, 1.
5. *Kennedy L., Lyons T.J.* Non-enzymatic glycosylation. *Diabetes* 1989; 45, 1: 206–223.
6. *Медведь В.І., Грицай І.М.* Діабетична гепатопатія. Сучасна гастроентерологія 2004; 1 (15): 95–99.
7. *Clarke V.F.* Gastrointestinal problems in diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes.* London: Oxford Blackwell Scientific Publication 1991; 2: 445–452.
8. *Савич О.А., Славнов В.М., Марков В.В.* Функціональний стан печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Ендокринологія* 2004; 9, 2: 134–139.
9. *Donnelly R., Emslie-Smith A., Gardner I., Morris A.* Vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000; 320: 1062–66.
10. *Giugliano D., Triello A., Paolisso G.* Oxidative stress and diabetic vascular complication. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–267.
11. *Носов А.М.* Лекарственные растения. М: ЭКСМО-Пресс, 2000. 350 с.
12. *Гузькова Т.А.* Токсикология лекарственных средств. М.: Изд. Дом «Русский врач», 2003. 154 с.
13. *Полтораки В.В., Горбенко Н.І.* Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К., 2001: 396–408.
14. *Дрогозов С.М., Губський Ю.І., Скакун М.П. та ін.* Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітіазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів. Там само: 334–351.
15. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии.* Под ред. В.А. Ореховича. М: Медицина, 1977: 44–46.
16. *Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M.* Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalatic glutaminicpyruvic transaminases. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 61, 5: 882.
17. *Lyons T.J.* Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 26B–31B.
18. *Sakata N., Vesugi N., Takebayashi S. et al.* Glycooxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49, 2: 466–475.
19. *Полтораки В.В., Горбенко Н.І., Іванова О.В., Коршунська М.Ю.* Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності індукованої дексаметазоном у щурів. *Ендокринологія* 2000; 5, 2: 249–251.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СБОРА НА МОДЕЛИ ИНСУЛИНО-РЕЗИСТЕНТНОСТИ У СТАРЫХ КРЫС

Л.В. Яковлева, Е.Ю. Кошевая, Е.Н. Горбань

На модели экспериментальной инсулинорезистентности (ИР) исследовали влияние нового антидиабетического сбора «Фитоглюнор» на биохимические показатели крови, которые характеризуют метаболизм и функциональное состояние печени крыс. Установлено, что сбор «Фитоглюнор» предупреждает развитие ИР, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Показана выраженная гепатозащитная активность сбора, которая реализуется за счет ингибирования процессов ПОЛ, позитивного влияния на все звенья желчеобразования и восстановления синтетических процессов в печени. Динамика большинства изученных показателей на фоне применения сбора «Фитоглюнор» не отличалась от динамики показателей препарата сравнения. Однако по способности корректировать нарушения липидного обмена и выраженности влияния на содержание ТБК-реактантов и GSH в печени сбор «Фитоглюнор» превосходил препарат сравнения, что связано с его более выраженными гиполлипидемическими и антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, антидиабетический сбор, гиполлипидемически, гепатопротекторные, антиоксидантные свойства.

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY ANTIDIABETIC PHYTOCOMPOSITION ON MODEL INSULIN RESISTANCE IN OLD RATS

L.V. Yakovleva, H.Yu. Kosheva, Ye.N. Gorban

The influence of the phytocomposition on development experimental insulin resistance, on biochemical parameters of metabolism and parameters of functional station of liver old rat's were investigated. The insulin resistance was fixed, that the phytocomposition is preventing development the insulin resistance, hypercholesterinemia and hypertriglyceridemia. It was shown, that phytocomposition shows expressed hepatoprotective activity, why is realization across inhibitions process peroxidation lipids, normalization of the all links gall formation and synthetic process in liver rats. Dynamics most of the investigation parameters on background use phytocomposition not difference dynamics parameters reference-drag, and hypolipidemic and antioxidant properties the phytocomposition was more expression.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, antidiabetic phytocomposition, hypolipidemic, hepatoprotective, antioxidant properties.

Поступила 18.12.06

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ НА ПЕРЕБІГ НЕФРОТОКСИЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вперше отримано сухий екстракт яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.), який справляє профілактичну нефропротекторну дію на моделях гліцеролової гострої ниркової недостатності у щурів (в дозі 100 мг/кг) та етиленгліколової гострої ниркової недостатності у мишей (в дозі 1 г/кг). Екстракт збільшує виживаність мишей, попереджує анурію, поліпшує функціональний стан нирок. В умовах гліцеролової моделі фітопрепарат нормалізує швидкість клубочкової фільтрації та каналъцеву реабсорбцію. Результати підтверджують перспективність подальшого дослідження нефропротекторних ефектів препаратів яглиці звичайної.

Ключові слова: *яглиця звичайна (Aegorodium podagraria L.), нирки, гостра ниркова недостатність, нефропротекторні засоби.*

Нефротоксична гостра ниркова недостатність (ГНН) найчастіше виникає внаслідок дії ксенобіотиків, а також травматичного й нетравматичного рабдоміолізу. Це досить поширений і вкрай небезпечний невідкладний стан. Удосконалення методів впливу на його патогенез із профілактичною та лікувальною метою дотепер залишається актуальним завданням. Більш того, патологічні процеси в нирках мають тенденцію до хронізації незалежно від їхньої причини. Навіть за умови ліквідації етіологічного фактора часто відбувається зниження функції нирок – незворотне падіння клубочкової фільтрації та розвиток хронічної ниркової недостатності. Тому існує значна потреба в нефропротекторних лікарських препаратах, що поліпшують функцію нирок і уповільнюють темпи прогресування ниркових хвороб [1–5]. В комплексній терапії захворювань нирок доцільно використовувати препарати рослинного походження, які відзначаються комплексним складом і, отже, багатокомпонентним механізмом дії, а також зазвичай високим ступенем безпечності навіть при тривалому застосуванні. Перспективним об'єктом фармакологічного вивчення є яглиця звичайна (*Aegorodium podagraria* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини селерових (Ariaceae). Надземна частина яглиці містить фенольні сполуки (фенолокислоти, флавоноїди, кумарини), терпени вуглеводні, вітаміни, амінокислоти, мінеральні речовини. Рослина віддавна використовується як харчова, а також в емпіричній медицині для лікування захворювань нирок. Як встановлено нами раніше, препарати яглиці (на-

стойка, сухий екстракт) посилюють діурез і кровопостачання нирок, відзначаються низькою токсичністю [6–8]. Тому вважали за доцільне визначити ефективність препаратів яглиці звичайної за умов експериментальної патології нирок.

Матеріал і методи. Досліди проведено на рандомбредних щурах-самцях масою 250–300 г і мишах обох статей масою 15–20 г, яких завчасно адаптували до умов досліду. Використано дві моделі ГНН. Перша викликана в мишей етиленгліколем. Цей актуальний нефротоксин часто викликає фатальне ураження нирок, що супроводжується тяжкими порушеннями функцій багатьох органів [4]. Етиленгліколь у дозі 10 мл/кг вводили мишам підшкірно [9]. Розроблені нами сухий екстракт яглиці (екстрагент – вода) в дозах 100 мг/кг і 1 г/кг у вигляді водного розчину, настойку яглиці, позбавлену спирту, в дозі 5 мл/кг, а також препарат порівняння Хофітол (Laboratories Rosa-Phyto-pharma, Франція) в дозах 5 і 25 мл/кг, що за вмістом екстракту лікарської рослинної сировини відповідають досліджуваним дозам екстракту яглиці, вводили внутрішньошлунково протягом трьох днів до введення нефротоксичного агента. Другий препарат порівняння Корвітин (ЗАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг, що використовується в експериментальній практиці на моделях ураження нирок [10]. Хофітол обрано в якості препарату порівняння на підставі того, що він являє собою екстракт артишоку посівного, який, подібно до яглиці звичайної, містить

значну кількість гідроксикоричних кислот та їхніх похідних. Крім того, нефропротекторні властивості притаманні флавоноїдам, зокрема кверцетину [5], який до того ж входить до складу біологічно активних речовин яглиці та артишоку. Тому ін'єкційний препарат кверцетину Корвітин використано як другий препарат порівняння.

В якості інтегрального критерію нефропротекторного ефекту обрано виживаність мишей, яка дозволяє надійно верифікувати наявність захисної дії. Для подальшого поглибленого вивчення використано дозу екстракту 1 г/кг, в якій нефропротекторна активність яглиці була максимальною. В окремих серіях дослідів визначали показники видільної функції нирок у мишей за умов водного діурезу (водопровідна вода, 5 % від маси тіла внутрішньошлунково). Водне навантаження здійснювали за годину після етиленгліколю, далі визначали діурез протягом 2 год в обмінних клітках.

Другу модель ГНН відтворювали у щурів внутрішньом'язовим введенням 50%-вого водного розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг [11]. Екстракт яглиці (100 мг/кг, водний розчин) вводили профілактично внутрішньошлунково протягом 7 діб. Стан видільної функції нирок оцінювали за умов спонтанного та водного діурезу [12]. Протягом першої доби ГНН в обмінних клітках збирали добові проби сечі, визначали споживання тваринами питної води, після чого внутрішньошлунково здійснювали водне навантаження (3 % від маси тіла) та збирали проби сечі за 2 год. Щурів декапітували під нембуталовим наркозом і одержували проби крові. У пробах сечі та сироватки крові вимі-

рювали концентрацію креатиніну за реакцією Яффе, натрію та калію за допомогою фотометрії полум'я. Вміст білка в сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, а в сироватці крові – за реакцією з біуретовим реактивом [13]. За загальноприйнятими формулами розраховували парціальні функції нирок [12]. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей показників оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. У випадку реєстрації результатів в альтернативній формі (виживаність, наявність/відсутність певних симптомів) використовували критерій ϕ (кутове перетворення Фішера).

Результати. Введення етиленгліколю мишам групи контрольної патології призвело до тяжкої інтоксикації. Через 30–40 хв після ін'єкції розвивалась макрогематурія, котра тривала 1,5–3,0 год. З четвертої–шостої години переважали симптоми ураження ЦНС, що відбиває поліорганність патології, відповідає клінічним особливостям перебігу етиленгліколової інтоксикації в людини [4]. Спостерігали бокове положення тварин, некоординовані рухи. Майже усі миші впадали в коматозний стан, який верифіковано за відсутністю рефлексів на зовнішні подразники. Більшість випадків загибелі тварин наступала за умов глибокої коми.

В табл. 1 наведені узагальнені дані щодо впливу досліджуваних препаратів на виживаність мишей з етиленгліколовою ГНН. За нефропротекторною активністю екстракт яглиці в дозі 1 г/кг перевищує препарати порівняння, а в дозі 5 г/кг не має вірогідних відмінностей від Хофітолу, тобто вираженість нефропротекторного ефекту не посилюється зі збільшенням дози. Настойка яглиці

Таблиця 1. Вплив препаратів яглиці звичайної та препаратів порівняння на виживаність мишей з етиленгліколовою нефропатією

Група	Кількість мишей	Вижило	Загинуло	Виживаність, %	Статистична достовірність різниці
Контроль (етиленгліколь)	12	1	11	8,33	
Екстракт яглиці (1 г/кг) + етиленгліколь	18	14	4	77,8	$p_{2-1} < 0,001$
Екстракт яглиці (5 г/кг) + етиленгліколь	12	6	6	50,0	$p_{3-1} < 0,01$; $p_{3-2} - NS$
Настойка яглиці (5 мл/кг) + етиленгліколь	10	1	9	10,0	$p_{4-1} - NS$
Корвітин (10 мг/кг) + етиленгліколь	5	1	4	20,0	$p_{5-1} - NS$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{5-3} - NS$
Хофітол (5 мл/кг) + етиленгліколь	16	6	10	37,5	$p_{6-1} < 0,05$; $p_{6-2} < 0,01$; $p_{6-4} < 0,05$; $p_{6-5} - NS$
Хофітол (25 мл/кг) + етиленгліколь	15	11	4	73,3	$p_{7-1} < 0,001$; $p_{7-2} - NS$; $p_{7-3} - NS$; $p_{7-5} < 0,02$; $p_{7-6} < 0,02$

Примітка. NS – недостовірні відмінності.

взагалі не впливала на виживаність тварин, а Корвітин майже не збільшував її.

У мишей, які одержували екстракт яглиці в дозі 1 г/кг, спостерігали рухову загальмованість, млявість. Однак зберігалася здатність до пересування, було відсутнє глибоке пригнічення ЦНС, про що свідчить наявність рогівкового рефлексу. У тварин, яким вводили Хофітол у дозі 25 мл/кг, також був задовільний стан ЦНС.

В усіх тварин групи контрольної патології нирки були напружені, вишневого кольору. Значно збільшувався масовий коефіцієнт органа (табл. 2). У мишей, що одержували екстракт яглиці (1 г/кг), нирки зберігали звичайну консистенцію та світло-коричневий колір, макроскопічно суттєві зміни не визначалися.

В перші години інтоксикації в мишей групи контрольної патології розвивалася гіперкреатинемія, очевидно, ретенційного походження, котра сягала 589 мкмоль/л у деяких тварин. Настільки високих значень у мишей із моделлю ГНН, яким вводили екстракт яглиці (1 г/кг), не реєстрували. В пробах сечі, що спонтанно виділялася в перші години ГНН, різко зростав вміст білка – до $(26,3 \pm 3,96)$ г/л, що значно перевищує показник інтактних тварин – $(0,20 \pm 0,05)$ г/л, $p < 0,001$. Досліджуваний екстракт (1 г/кг) сприяв зменшенню концентрації білка в сечі, вона становила $(13,4 \pm 5,46)$ г/кг, тобто вдвічі менше.

Глибокі порушення видільної функції нирок виявлялися й за умов помітного водного діурезу. Нирки майже втрачували здатність до виведення водного навантаження (табл. 2). У 43 % контрольних мишей розвивалась анурія. Після введення екстракту яглиці випадків анурії не зареєстровано.

У щурів групи контролю (модельна патологія) після введення гліцеролу розвивалась характерна симптоматика ГНН. Олігоанурічна стадія мала місце протягом першої до-

би. На другу добу концентрація креатиніну в крові вірогідно зростала на 78,2 % ($p < 0,001$). Проявлялася тенденція до збільшення спонтанного добового діурезу (на 62 %), питної активності (на 84 %) та відносного діурезу (на 193 %) у порівнянні з показниками інтактних тварин (табл. 3). Достовірно зменшувались екскреція креатиніну (на 68 %), швидкість клубочкової фільтрації (на 84 %), фільтраційний заряд натрію (на 90 %). Різко знижувалася реабсорбція натрію (на 3,49 %) і води (на 4,82 %). Розвивалась значна протеїнурія: концентрація білка в сечі зростала в 3,75 раза, а добова екскреція білка – в 7,18 раза. Деяко збільшувалась екскреція натрію та калію, зменшувався натрій-калієвий коефіцієнт у сечі.

Введення тваринам екстракту яглиці забезпечувало виразний нефропротекторний ефект. В умовах спонтанного діурезу фітопрепарат нормалізував добовий та відносний діурез, питну активність, екскрецію креатиніну, клубочкову фільтрацію, фільтраційний заряд натрію – ці показники вірогідно не відрізнялись від таких у тварин групи інтактного контролю. Екстракт також посилював реабсорбцію, яка у тварин групи контрольної патології була різко знижена, нормалізував екскрецію калію та натрій-калієвий коефіцієнт. Щодо екскреції натрію, то вона у тварин з ГНН, що одержували екстракт, достовірно вище, ніж у інтактних.

Глибокі порушення видільної функції нирок у тварин групи контролю виявлялись і за умов водного діурезу (табл. 4). Вірогідно зменшувались сечовиділення (на 68 %), відносне виведення водного навантаження (на 37 %). Значно зростала концентрація білка в сечі (в 3,67 раза), однак його екскреція виразно не збільшувалась, що, вочевидь, пов'язано зі зниженням діурезу. Достовірно зменшувались екскреція креатиніну (на 86 %), клубочкова фільтрація (на 93 %), фільтрацій-

Таблиця 2. Вплив екстракту яглиці на стан мишей з етиленгліколевою гострою нирковою недостатністю (перша доба) за умов водного діурезу ($M \pm m$, $n=5-7$)

Показник	Інтактні миші	ГНН – контрольна патологія	Екстракт яглиці (1 г/кг) + ГНН
Діурез, мл/100 г за 2 год	$0,40 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,08^{\#}$	$0,46 \pm 0,11^{1)}$
Виведення водного навантаження, %	$79,2 \pm 9,46$	$16,1 \pm 10,5^{\wedge}$	$91,4 \pm 22,2^{2)}$
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	$0,35 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,07$	$0,50 \pm 0,14$
Концентрація білка в сечі, г/л	$0,07 \pm 0,01$	$9,61 \pm 1,49^{\&}$	$3,48 \pm 0,27^{3-4)}$
Масовий коефіцієнт нирок, %	$1,42 \pm 0,04$	$1,69 \pm 0,09^*$	$1,41 \pm 0,03^{1)}$

Примітка. Достовірні відмінності між показниками інтактних тварин і тварин з контрольною патологією (КП): * $p < 0,05$; $\#$ $p < 0,02$; \wedge $p < 0,002$; $\&$ $p < 0,001$; між показниками тварин з ГНН, що одержували екстракт яглиці, і тварин групи КП: $^1) p < 0,05$; $^2) p < 0,01$; $^3) p < 0,001$, а також між показниками інтактних тварин і тварин з ГНН, що одержували екстракт яглиці, $^4) p < 0,001$.

Таблиця 3. Вплив екстракту яглиці на видільну функцію нирок у щурів з міоглобінуричною гострою нирковою недостатністю (перша доба) за умов спонтанного діурезу ($M \pm m, n=7$)

Показник	Інтактні щури	ГНН – контрольна патологія	Екстракт яглиці (100 мг/кг) + ГНН
Добовий діурез, мл/100 г	2,63±0,34	4,26±1,27	4,14±0,70
Питна активність, мл/100 г за добу	1,58±0,46	2,91±0,78	2,40±0,90
Відносний діурез, %	201,0±28,8	393,0±26,5	229,0±57,5
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за добу	28,60±2,55	9,24±2,84 [#]	33,80±3,33 ^{&}
Екскреція білка, мг/100 г за добу	1,85±0,38	13,30±3,93 [*]	18,30±2,46 ²⁾
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за добу	220,0±44,2	422,0±92,9	464,0±62,9 ¹⁾
Екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за добу	69,7±14,8	108,0±26,8	119,0±24,1
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ в сечі	10,3±6,8	4,16±0,697	4,530±0,609
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0,362±0,049	0,058±0,014 [#]	0,254±0,050 [@]
Фільтраційний заряд Na ⁺ , мкмоль/хв на 100 г	53,90±7,66	5,63±0,609 [#]	37,60±7,45 [@]
Реабсорбція Na ⁺ , %	99,70±0,028	96,20±0,740 [#]	99,0±0,188 ^{^1)}
Реабсорбція води, %	99,50±0,057	94,70±0,836 [#]	98,7±0,236 ^{&1)}
Масовий коефіцієнт нирок, %	0,61±0,02	0,71±0,04 [*]	0,68±0,03

Примітка. Достовірні відмінності між показниками інтактних тварин і тварин з контрольною патологією (КП): * p<0,05; # p<0,001; між показниками тварин з ГНН, що одержували екстракт яглиці, і тварин з КП: @ p<0,01; ^ p<0,002; & p<0,001; між показниками інтактних тварин і тварин з ГНН, що одержували екстракт, ¹⁾ p<0,01; між показниками інтактних тварин і тварин з ГНН, що одержували екстракт, ²⁾ p<0,001.

Таблиця 4. Вплив екстракту яглиці на видільну функцію нирок у щурів з міоглобінуричною гострою нирковою недостатністю (друга доба) за умов водного діурезу ($M \pm m, n=7$)

Показник	Інтактні щури	ГНН – контрольна патологія	Екстракт яглиці (100 мг/кг) + ГНН
Діурез, мл/100 г за 2 год	1,84±0,38	0,59±0,13 [^]	1,99±0,20 ⁴⁾
% виведення водного навантаження	56,4±11,7	19,70±4,36 [#]	66,40±6,74 ⁴⁾
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	3,35±0,61	0,459±0,21 ^{&}	5,76±0,65 ⁴⁾
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	19,70±3,69	38,8±15,7	10,00±3,15
Екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	25,60±2,48	6,28±0,90 ^{&}	19,90±4,42 ¹⁾
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ в сечі	0,984±0,244	5,95±1,96 [*]	0,528±0,131 ²⁾
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0,551±0,150	0,039±0,018 ^{&}	0,506±0,089 ⁴⁾
Фільтраційний заряд Na ⁺ , мкмоль/хв на 100 г	80,7±22,6	7,47±3,36 [^]	75,0±13,7 ³⁾
Реабсорбція Na ⁺ , %	99,80±0,08	95,90±2,41 [*]	99,80±0,08
Реабсорбція води, %	97,50±0,38	77,30±9,09 [*]	96,30±0,53

Примітка. Достовірні відмінності між показниками інтактних тварин і тварин з контрольною патологією: * p<0,05; # p<0,02; ^ p<0,01; & p<0,001; між показниками тварин з ГНН, що одержували екстракт яглиці, і тварин з КП: ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,02; ³⁾ p<0,01; між показниками тварин з ГНН, що одержували екстракт яглиці, і тварин групи модельної патології, ⁴⁾ p<0,01.

ний заряд натрію (на 91 %). За таких умов механізм сечоутворення переважно забезпе-

чувався різким падінням реабсорбції натрію (на 3,94 %) і води (на 20,2 %). Зареєстровані

тенденція до посилення екскреції натрію, вірогідне зниження екскреції калію та відповідне збільшення натрій-калієвого коефіцієнта.

У щурів, що одержували екстракт яглиці, здатність нирки до виведення водного навантаження збережена. Всі досліджені показники видільної функції нирок (крім екскреції білка) у тварин з ГНН, яким вводили даний фітопрепарат, не мали достовірних відмінностей від показників у інтактних тварин, а екскреція креатиніну була навіть де-що вищою (табл. 4).

Вірогідних змін рівня загального білка, натрію, калію в сироватці крові в досліджуваний період в усіх групах тварин не зареєстровано. Масовий коефіцієнт нирок у щурів з ГНН достовірно зростав.

Обговорення результатів. Настойка яглиці навіть у дозі, у якій вона суттєво посилює кровопостачання нирок, що встановлено в наших попередніх дослідках [8], не проявляє виразної захисної дії. Очевидно, гемодинамічний фактор не є провідним у реалізації нефропротекторної активності препаратів яглиці в умовах даної моделі. Механізм дії може бути пов'язаним із антиоксидантними та діуретичними властивостями фенольних сполук, які присутні в рослинній сировині. Вони забезпечують підтримання високого діурезу й попереджують розвиток анурії (табл. 2), зменшують вираженість гіперкреатинемії. Позитивним фактором також є зниження протеїнурії. Нормалізація макроскопічної картини та масового коефіцієнта нирок сприяє додатковій верифікації нефропротекторної дії. Більш того, інтегральний захисний ефект виявляється в попередженні пригнічення ЦНС.

Можна припустити, що відсутність зростання й навіть деяке зменшення виживаності мишей в експериментах з великими дозами екстракту яглиці пояснюється здатністю значних доз антиоксидантних речовин справляти прооксидантну дію. Це припущення потребує подальшого вивчення.

Нефропротекторна дія екстракту яглиці звичайної при курсовому профілактичному введенні в дозі 100 мг/кг виявляється й на моделі гліцеролової ГНН у щурів (табл. 3, 4). Екстракт забезпечує збереження клубочкової фільтрації, котра в інтактних тварин і тва-

рин з ГНН, що отримували фітопрепарат, не має вірогідних відмінностей. Добовий діурез і екскреція натрію під впливом екстракту достовірно зростають до значень, вищих, ніж у інтактних тварин. Більш того, екстракт посилює реабсорбцію натрію та води до рівня в інтактних тварин, що свідчить про нормалізацію функції каналцевих клітин. Привертає увагу те, що тільки за умов водного навантаження у тварин групи контрольної патології виявляється пригнічення видільної функції нирок. Достовірне збільшення натрій-калієвого коефіцієнта в сечі свідчить про послаблення мінералокортикоїдного контролю каналцевих функцій, тоді як досліджуваний препарат нормалізує його.

У досліджені терміни ГНН (друга доба) екстракт не впливає на протеїнурію як в умовах спонтанного сечовиділення, так і в умовах водного діурезу. Це може бути пов'язане з підтриманням високого діурезу під впливом біологічно активних речовин яглиці, що навіть на тлі зменшення вмісту білка в сечі сприяє його значній екскреції. Також фітопрепарат не змінює концентрацію креатиніну в плазмі крові тварин на ранній стадії ГНН. Доцільно провести поглиблений аналіз механізмів дії екстракту яглиці у віддалені терміни гліцеролової та інших моделей ГНН.

Таким чином, можна вважати доведеною наявність виразної нефропротекторної дії екстракту яглиці. Але настойка позбавлена захисних властивостей. Очевидно, нефропротекторна активність притаманна саме комплексу біологічно активних речовин рослини, який екстрагується водою. Виявлення фітофармакологічних закономірностей дії препаратів яглиці звичайної стане предметом подальших досліджень.

Висновки

1. Екстракт яглиці звичайної справляє нефропротекторну дію на моделях нефротоксичної гострої ниркової недостатності в мишей та щурів.

2. Нефропротекторну дію верифіковано за підвищенням виживаності та поліпшенням функціонального стану нирок у мишей, а також зменшенням патологічних порушень з боку нирок у щурів за умов гліцеролової гострої ниркової недостатності.

Література

1. Нефрологія. Ред. Л.А. Пиріг. К.: Здоров'я, 1995. 280 с.
2. Дудар І.О. Ренопротекція: що може лікар сьогодні? Укр. мед. газета 2006; 2: 6–10.
3. Ots M., Pechter U., Tamm A. Characteristics of progressive renal disease. Clin. Chim. Acta. 2000; 297, 1–2: 29–41.
4. Іващенко О.В., Падалка В.М., Недашківський С.М. та ін. Клінічний випадок масового отруєння сурогатом алкоголю (монометилловий ефір етилгліколю): Тези доп. міжнар. мед.-фарм. конгресу «Ліки та життя», м. Київ, 21–24 лютого 2006 р. К., 2006: 78.

5. *Shoskes D.A.* Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents. *Transplantation* 1998; 66, 2: 147–152.
6. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae – Eleagnaceae. Л.: Наука, 1988. 357 с.
7. *Степанова С.И., Штрыголь С.Ю., Товчи́га О.В.* Перспективы использования сухого экстракта сныти обыкновенной как источника биологически активных веществ. Перспективы створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матер. Всеукр. наук.-практ. семінару, м. Харків, 26 листопада 2004 р., Харків: НФаУ, 2004: 426–429.
8. *Товчи́га О.В., Штрыголь С.Ю., Садін А.В., Гришина Т.Р.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на нирковий кровоток у щурів. *Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: Тези доп. III Нац. з'їзду фармакологів України*, м. Одеса, 17–20 жовтня 2006 р. Одеса, 2006: 173.
9. *Майзель (Михайлець) И.Б.* Экспериментальное воспроизведение заболеваний органов мочеотделения: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. Под ред. Н.В. Лазарева. Л.: Медгиз, 1954: 313–325.
10. *Заморський І.І., Горошко О.М.* Корвітин як засіб фармакологічної корекції гострої ниркової недостатності. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28–30 вересня 2005 р. Харків: НФаУ, 2005: 841–842.
11. *Носкова А.П.* Влияние фуросемида и маннитола на выживаемость крыс при острой почечной недостаточности. *Фармакол. регуляция функции почек*. Под ред. А.А. Лебедева. Куйбышев, 1981: 40–44.
12. *Берхин Е.Б., Иванов Ю.И.* Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул, 1972. 199 с.
13. *Тимошенко О.П., Вороніна Л.М., Кравченко В.М.* Клінічна біохімія. За ред. О.П. Тимошенко. Харків: НФаУ; Золоті сторінки, 2003: 200–201.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ НА ТЕЧЕНИЕ НЕФРОТОКСИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О.В. Товчи́га, С.Ю. Штрыголь, С.И. Степанова

Впервые получен сухой экстракт сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.), который проявляет профилактическое нефропротекторное действие на модели глицероловой острой почечной недостаточности у крыс (в дозе 100 мг/кг) и этиленгликолевой острой почечной недостаточности у мышей (в дозе 1 г/кг). Экстракт увеличивает выживаемость мышей, предотвращает анурию, улучшает функциональное состояние почек. У крыс с глицероловой моделью фитопрепарат нормализует скорость клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию. Результаты подтверждают перспективность дальнейшего исследования нефропротекторных эффектов препаратов сныти обыкновенной.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), почки, острая почечная недостаточность, нефропротекторные средства.

THE GOUT WEED EXTRACT INFLUENCE ON THE COURSE OF NEPHROTOXIC ACUTE RENAL FAILURE IN EXPERIMENT

O.V. Tovchiga, S.Ju. Shtrygol, S.I. Stepanova

The original dry extract of gout weed (*Aegopodium podagraria* L.) possesses nephroprotective effect in glycerol-induced acute renal failure in rats (in the dose of 100 mg/kg) and in ethylenglycole-induced acute renal failure in mice (in the dose of 1 g/kg). The extract increases the survival of mice, prevents anuria, improves the excretory renal function. In glycerol-induced acute renal failure the gout weed extract normalises the glomerular filtration rate and the tubular reabsorption. The results suggest good prospects for the further investigation of gout weed preparations influence on the kidney function in acute renal failure.

Key words: gout weed (*Aegopodium podagraria* L.), kidney, acute renal failure, nephroprotective preparations.

Поступила 18.12.06

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ З ГЛЮКОЗАМІНОМ І КВЕРЦЕТИНОМ

І.А. Зупанець, С.М. Зімін

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вивчено ранозагоювальну активність нової комбінованої мазі з глюкозаміну гідрохлоридом, N-ацетилглюкозаміном і кверцетинном на моделі стандартної скарифікованої рани у щурів. Виявлена виражена ранозагоювальна активність комбінованої мазі може бути пояснена дією добре підібраних інгредієнтів, що входять до її складу.

Ключові слова: скарифікована рана, мазь, ранозагоювальна активність, глюкозамін, кверцетин.

На сьогоднішній день висунуті нові вимоги щодо створення нових лікарських засобів для місцевого лікування уражень шкірних покривів: м'яка лікарська форма; окрім ранозагоювальної, протизапальної, антимікробної активності, вона повинна бути ефективною на всіх фазах ранового процесу; не мати резорбтивної дії, але у той же час достатньо глибоко проникати в підлеглі тканини, не тільки не порушувати місцевого кровообігу, але й навіть поліпшувати його; для підвищення комплаєнтності повинна бути ефективною при одно- чи двократному нанесенні. Якщо брати до уваги ще й економічно-соціальну ситуацію в нашій країні, то поряд з іншими важливими вимогами постає ще одна – невисока ціна цієї лікарської форми, що зробить її максимально доступною для усіх верств населення [1, 2].

Саме для вирішення цих задач була створена м'яка лікарська форма на поліетиленоксидній основі, до складу якої увійшли глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін і кверцетин. Протизапальні та репаративні властивості глюкозаміну добре відомі [3], він широко застосовується і в терапевтичній практиці, і в практиці лікаря-ревматолога, і в повсякденній роботі лікаря-травматолога [3, 4]. Різнострамованість фармакологічної активності біофлавоноїду кверцетину привернула увагу до нього, тому що він має і протизапальну, і репаративну, і антиоксидантну активність [5].

У зв'язку зі сказаним метою даного дослідження було вивчення ранозагоювальної дії м'якої лікарської форми, до складу якої входить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін і кверцетин на поліетиленоксидній основі (ПЕО-400) з додаванням пропіленгліколю.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 30 білих щурах жіночої статі масою 180–220 г, що утримувались на збалансованому харчовому раціоні в фізіологічних умовах навколишнього середовища на моделі стандартної скарифікованої рани. Рану відтворювали у наркотизованих барбамілом щурів (із розрахунку 0,07 мг/кг) нанесенням її стандартним скарифікатором діам. 9 мм на попередньо депільовану та дезінфіковану ділянку шкіри на спині щурів з одного боку біля хребта в грудному відділі [6, 7].

Експериментальні тварини були розподілені на п'ять груп: щурам 1-ї (контрольної) групи наносили на ранову поверхню дистильовану воду; щури 2-ї групи отримували мазь на поліетиленоксидній основі; щури 3-ї групи – мазь з кверцетинном; щури 4-ї групи – мазь, до складу якої входили глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін; щури 5-ї групи – мазь з глюкозаміну гідрохлоридом, N-ацетилглюкозаміном і кверцетинном.

Нанесення досліджуваних речовин починали з другого дня після утворення шкіряної рани один раз на добу в однакових кількостях. Спостереження за тваринами здійснювали кожен день. Площу ран вимірювали через день планіметричним методом. Швидкість загоювання ран обчислювали за допомогою формули

$$V = \frac{S_{\max} - S_{\text{досл}}}{S_{\text{досл}}},$$

де V – швидкість загоєння рани; S_{\max} – максимальна площа рани (на другий день); $S_{\text{досл}}$ – площа рани на день вимірювання. Для оцінки ранозагоювальної активності враховували також терміни загоєння ран у дослідних тварин.

Результати та їх обговорення. У всіх піддослідних тварин після нанесення трав-

ми утворились рани з одного боку від хребта із запальними змінами навколишніх тканин (почервоніння та набряк). Протягом усього досліджу загибелі тварин ні в контрольній, ні в дослідних групах не спостерігалось.

Результати дослідження показали виражену ранозагоювальну активність мазі, яка

містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін і кверцетин, що проявляється у вірогідному прискоренні швидкості загоєння ран: на 8-му добу площа ран достовірно зменшилась по відношенню до контролю і на 14-ту добу експерименту рани повністю загоїлись у тварин всієї групи (таблиця).

Показники ранозагоювальної дії мазей на моделі стандартної скарифікованої рани у щурів досліджуваних груп (M±m)

День експерименту	Нелікований контроль (1-ша)			Поліетиленоксидна основа мазі (2-га)			Мазь із кверцетином (3-тя)		
	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням
2-й	56,83±3,40	–	–	60,50±2,22	–	–	64,67±6,03	–	–
4-й	49,33±3,60	0,18±0,09	–	51,33±4,15	0,26±0,11	–	50,50±2,41	0,28±0,08	–
6-й	42,33±1,82	0,24±0,08	–	40,33±3,91	0,51±0,16	–	41,33±2,47	0,479±0,15	–
8-й	35,17±1,72	0,63±0,11	–	32,00±3,31	0,98±0,19	–	32,33±2,50	1,04±0,20	–
10-й	28,67±2,04	1,02±0,14	–	24,33±2,99	1,83±0,36	–	24,00±2,25	1,72±0,32	–
12-й	20,67±1,38	1,72±0,20	–	14,67±3,01	4,79±1,79	–	15,67±2,51	3,62±0,67*	–
14-й	13,33±1,26	3,41±0,39	–	7,50±1,93	6,94±1,80	16,7	8,33±2,45	7,23±1,86	16,7
16-й	5,67±0,80	7,51±1,94	–	4,50±0,50	13,7±2,30	32,4	5,00±1,00	10,96±0,21	66,7
18-й	3,33±0,67	17,17	50	0,0±0,0*	8,02±2,36	66,7	0,0±0,0*	–	100
19-й	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100

Продовження таблиці

День експерименту	Нелікований контроль (1-ша)			Мазь із глюкозаміну гідрохлоридом і N-ацетилглюкозаміном (4-га)			Мазь із глюкозаміну гідрохлоридом, N-ацетилглюкозаміном і кверцетином (5-та)		
	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням	площа ран, мм ²	швидкість загоєння ран	% щурів з загоєнням
2-й	56,83±3,40	–	–	66,67±4,28	–	–	65,83±2,43	–	–
4-й	49,33±3,60	0,18±0,09	–	54,50±7,34	0,31±0,16	–	48,00±2,44	0,38±0,06	–
6-й	42,33±1,82	0,24±0,08	–	41,50±4,73	0,62±0,15	–	39,33±2,45	0,70±0,10 [#]	–
8-й	35,17±1,72	0,63±0,11	–	31,33±3,99	1,23±0,17 [#]	–	27,17±1,91 [#]	1,47±0,15 [#]	–
10-й	28,67±2,04	1,02±0,14	–	24,67±3,83	1,94±0,35	–	18,33±1,90 [#]	2,91±0,31 [#]	–
12-й	20,67±1,38	1,72±0,20	–	16,67±3,29	3,67±0,73 [#]	–	3,00±1,00*	25,0±5,0 [#]	33,4
14-й	13,33±1,26	3,41±0,39	–	5,33±0,67	13,17±1,88 [#]	33,4	0,0±0,0*	–	100
16-й	5,67±0,80	7,51±1,94	–	0,0±0,0 [#]	–	100	0,0±0,0*	–	100
18-й	3,33±0,67	17,17	50	0,0±0,0 [#]	–	100	0,0±0,0*	–	100
19-й	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100

[#]p<0,05.

Мазі, до складу яких входили поліетиленоксидна основа чи кверцетин, не показали вираженої ранозагоювальної активності, загоєння ран проявилось на 19-ту та 18-ту добу експерименту відповідно. Ранозагоювальна активність спостерігалась у групі тварин, котрі лікувались за допомогою мазі з глюкозаміну гідрохлоридом та N-ацетилглюкозаміном, що проявлялось у збільшенні швидкості загоєння ран та прискоренні повного загоєння у тварин цієї групи на 16-ту добу (таблиця).

Отже, мазь на поліетиленоксидній основі з вмістом пропіленгліколю, до складу якої входить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін і кверцетин, має найбільшу ранозагоювальну активність серед дослід-

жених мазей, що можна пояснити найвірогідніше добре підібраними активними компонентами (глюкозамінів і кверцетину).

Висновки

1. Мазь, що містить у своєму складі глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін і кверцетин, має виражену ранозагоювальну активність, установлену на моделі стандартної скарифікованої рани у щурів.

2. Встановлена ранозагоювальна активність мазі з глюкозаміну гідрохлоридом, N-ацетилглюкозаміном і кверцетином дозволяє вважати доцільним її подальше доклінічне дослідження для з'ясування наявності в ній репаративної, протизапальної, антимікробної та інших видів активності.

Література

1. Перцев І.М., Беркало Н.Н., Гуторив С.А., Постольник В.В. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике. Вісн. фармації 2002; 2: 7–10.
2. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К., 2001: 289–290.
3. Зупанец І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине. Научн. докл. Купавна, 1993. 90 с.
4. Остеоартроз. Консервативна терапія. За ред. М.О. Коржа, М.В. Дедуха, І.А. Зупанця. Харків: Прапор, 1999. 335 с.
5. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. Рос. мед. журн. 2003; 11, 21: 85–89.
6. Пасичный Д.А. Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран. Междунар. мед. журн. 2001; 7, 3: 117–120.
7. Пономарева-Астраханцева Л.З. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-теоретических исследований. М.: Медицина, 1954. 670 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ С ГЛЮКОЗАМИНОМ И КВЕРЦЕТИНОМ

И.А. Зупанец, С.М. Зимин

Изучена ранозаживляющая активность новой комбинированной мази, в состав которой входят глюкозамина гидрохлорид, N-ацетилглюкозамин и кверцетин, на модели стандартной скарифицированной раны у крыс. Выявленная выраженная ранозаживляющая активность такой мази может быть объяснена действием хорошо подобранных активных ингредиентов, входящих в ее состав.

Ключевые слова: скарифицированная рана, мазь, ранозаживляющая активность, глюкозамин, кверцетин.

EXPERIMENTAL STUDY OF WOUND HEALING ACTIVITY OF GLUCOSAMINE AND QUERCETINUM CONTAINING OINTMENT

I.A. Zupanets, S.M. Zimin

The wound healing activity of new combined ointment with contains hydrochloride of glucosamine, N-acetylglucosamine and quercetinum was studied with help of the experimental model of standard scarificated wound in rats. During this study the high wound healing activity of combined ointment was established, such activity can be explained with proper action of well-combined active ingredients.

Key words: scarificated wound, ointment, wound healing activity, glucosamine, quercetinum.

Поступила 18.12.06

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАСТОЙКИ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ В СУЧАСНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проаналізовані літературні дані щодо використання софори японської та її настойки в сучасній медицині. Обґрунтована доцільність використання настойки для лікування захворювань пародонта.

Ключові слова: стоматологія, настойка софори японської, хімічний склад, застосування.

Софора японська (*Sophora japonica* L.) родини бобових – Fabacea (Leguminosae) з успіхом використовується в сучасній науковій та народній медицині. Її дія на організм багатогранна: кровоспинна, капіляростабілізуюча, судинорозширювальна, заспокійлива, снотворна, знеболююча, протиатеросклеротична, гепатопротекторна, антисептична, протизапальна, антиоксидантна, антиалергічна, кровоочищувальна, репаративна, ранозагоювальна, протидіабетична, протинабрякова, антигельмінтна, радіопротекторна, фунгіцидна [1].

Українською фармацевтичною промисловістю випускається настойка софори японської (*Tinctura Sophorae japonicae*), яка виготовляється із свіжих або сухих плодів. У традиційній медицині настойку використовують зовнішньо для зрощення, промивання, примочок, вологих пов'язок, компресів при гнійних запальних процесах (для прискорення регенерації тканин при глибоких ранах, трофічних виразках, опіках), екземах, псоріазі та грибкових ураженнях шкіри та як бактерицидний засіб для лікування гнійних ран. В народній медицині настойку софори застосовують при наривах, флегмонах, тріщинах сосків, при випадінні волосся і лікуванні себореї (у розведенні з водою 1 : 10). В такому ж розведенні настойку використовують для спринцювання при запаленні жіночих статевих органів, при внутрішніх кровотечах різного походження (для зупинки або з профілактичною ціллю), при стенокардії, атеросклерозі, капіляротоксикозі (отруєння арсеновмісними сполуками, саліцилатами), сепсисі [2].

Настойка софори японської не токсична, є гарним біостимулятором, завдяки чому знайшла застосування ще й при ангіні, внутрішніх кровотечах, тромбофлебіті, туберкульозі, виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, гастриті, коліті, цукровому діабеті, алергії, ревматизмі, захворюваннях печінки та нирок, жіночих хворобах, гаймориті і навіть при променевої хворобі [3].

Широка терапевтична активність настойки софори японської сприяла тому, що її почали використовувати і в сучасній стоматології. Відомо, що значна роль у розвитку запального процесу в тканинах пародонта належить стрептококу і стафілококу, а також простішим порожнини рота та дріжджоподібним грибам рода *Candida* [4]. З розвитком патологічного процесу їх агресивні властивості підвищуються, що ускладнює характер і течію захворювання, а тому потребує специфічного лікування. Велике значення в профілактиці та лікуванні захворювань пародонта відводять препаратам, які характеризуються антимікробною активністю по відношенню до даних мікроорганізмів і сприяють зменшенню їх кількості в порожнині рота і в патологічних зубоясенних кишнях. З цією ціллю здавна застосовуються лікарські засоби рослинного походження, що мають протизапальну, антимікробну, в'язучу, тонізуючу дію [5]. До них відносяться настойки звіробою, чистотілу, евкаліпта, арніки, календули, лепехи, сангвінарину, юглону, а також софори японської, яка, поряд з вираженою антимікробною дією по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus mitis* [6], має протизапальні, знеболюючі, капіляростабілізуючі та стимулюючі регенераторні процеси властивості [3, 7]. Застосовують настойку софори японської для лікування катарального гінгівіту, пародонтиту, зубного болю, запальних процесів слизової оболонки порожнини рота, геморагічного діатезу [7, 8].

Широка фармакологічна дія настойки софори японської забезпечується, насамперед, завдяки її хімічному складу. Основними біологічно активними речовинами настойки є рутин (глікозид кверцетину), софорофлавонолозид (глікозид кемпферолу), софорикозид, софоробіозид (глікозид геністеїну), а також глюкуронід геністеїну і глюкуронід кемпферолу [2]. Отже, основні діючі речовини представлені флавоноїдами (біологічно активні

речовини з Р-вітамінною активністю), різновидом яких є ізофлавонолі (представлені глікозидом і глюкуронідом геністеїну). Вони мають протизапальні, ангіо- та кардіопротекторні властивості [9]. Для стоматології важливою властивістю ізофлавонолів є їхня остеогенна активність, яка полягає в послабленні процесів резорбції кістки та збільшенні її мінеральної щільності. Дія ізофлавонолів виявляється в подавленні функціональної активності остеокластів і гальмуванні утворення цих клітин з клітин-попередників. Саме ця властивість дала змогу застосовувати ізофлавонолі для профілактики та лікування остеопорозів, а знедавна і пародонтитів [10]. Враховуючи те, що ізофлавонолі мають потужні антиоксидантні, протизапальні та остеотропні властивості, можна сподіватися на високу ефективність їх для зняття побічних ефектів при протезуванні зубів.

Настойка софори японської входить до складу мазі «Вундехіл», яка має протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну, знеболюючу, репаративну активність [3].

Плоди софори японської входять до складу настойки «Фітодент», що застосовується

для лікування катарального стоматиту, хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, хронічного та гострого локалізованого пародонтиту, катарального гінгівіту [11].

Відмінною рисою та перевагою настойки софори японської як природного стимулятора організму є її нешкідливість, великий терапевтичний ефект, відсутність негативних наслідків і звикання навіть при тривалому застосуванні, прояв регулюючого та нормалізуючого ефекту.

Всі вказані біологічні функції свідчать про корисність настойки софори японської як біологічно активної речовини для комплексного лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта, що дозволить впливати на різні ланки патогенезу захворювань та структурні елементи пародонта, навіть до кісткової тканини альвеоли.

Фармакологічні властивості настойки софори японської дають підставу вважати доцільною розробку нової м'якої лікарської форми з цією субстанцією на сучасній основі, що забезпечить прояв усього спектра фармакологічної дії та хороші споживчі характеристики препарату.

Література

1. Софора японская. *Sophora japonica* L. Мир медицины и лекарств. растений 2000; 1–2 (9–10): 71–73.
2. Максютіна Н.П., Прилипчук Л.Б., Ветюбієва Н.І. Дослідження культивованої на Україні софори японської: Тези І конгресу Світової федерації укр. фармац. товариств. Львів, 1994: 251.
3. Лекарственные препараты Украины. Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. Харьков: НФаУ: Золотые страницы, 2005. 512 с.
4. Мельничук Г.М., Морозова Л.В., Пожарицька М.М. та ін. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних кишень у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Вісн. стоматології 1997; 3: 341–343.
5. Максимовская Л.Н., Рощина П.И. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. 239 с.
6. Ролік С.М., Пімінов О.Ф., Дикий І.Л., Шакур О.А. Мікробіологічне дослідження стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонта. Вісн. фармації 2006; 1: 70–72.
7. Чумакова Ю.Г. Обоснование применения препаратов растительных полифенолов в комплексном лечении генерализованного пародонтита. Вісн. стоматології 2006; 3: 41–51.
8. Волик Н.А. Биогенные стимуляторы в лечении воспалительных заболеваний пародонта. Вісн. стоматології 1998; 2: 22–26.
9. Левицький А.П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций. Вісн. стоматології 2001; 1: 71–76.
10. Вишняк Г.Н., Максютіна Н.П. Кверцетин и новые лечебно-профилактические средства в лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. Вісн. стоматології 1997; 4: 540–542.
11. Грудянов А.И., Ломакова М.В., Стариков Н.А. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта. Пародонтология 1998; 8 (2): 6–17.

ПЕРСПЕКТИВИ ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЙКИ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ С.Н. Ролік, А.Ф. Пімінов

Проанализованы литературные данные по использованию софори японской и ее настойки в современной медицине. Обоснована целесообразность применения настойки для лечения заболеваний пародонта.

Ключевые слова: стоматология, настойка софори японской, химический состав, применение.

PERSPECTIVE USING OF TINCTURE SOPHORA JAPONICA IN MODERN STOMATOLOGY S.N. Rolik, A.F. Piminov

Literature data about using of *Sophora japonica* and its tincture in modern medicine were analysing. Advisable of using tincture *Sophora japonica* for treatment of parodont diseases were based.

Key words: stomatology, tincture *Sophora japonica*, chemical composition, using.

Поступила 18.12.06

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОЇ АЛЕРГІЗУЮЧОЇ ТА МІСЦЕВОПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗІ З ГЕПАРИНОМ І МЕТИЛУРАЦИЛОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

В.А. Рибак, В.М. Кузнєцова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Дослідженням, проведеним на морських свинках, нової гідрофільної мазі з гепарином і метилурацилом встановлено відсутність алергізуючої, місцевоподразнюючої, а також іритативної дії.

Ключові слова: тромбофлебіт, мазь, «Трофепарин», алергізуюча та місцевоподразнююча дія.

Локальна терапія тромбофлебіту та його ускладнень у вигляді трофічних виразок є одним з найбільш популярних видів консервативного лікування [1]. Це зумовлено перш за все легкістю використання та відносною дешевизною мазевих і гелевих форм лікарських засобів, які застосовуються у флебологічній практиці [2]. Актуальною вважається проблема резорбції препарату та виникнення його терапевтичної концентрації в ділянці пошкодження [2, 3]. Сучасні фармацевтичні технології орієнтовані на створення ефективних, дозованих і безпечних топічних лікарських засобів з високою концентрацією активних речовин, виготовлених на гідрофільній або гелевій основі [4]. Завдяки цьому препарат швидко проникає крізь шкіру та підшкірну клітковину, де утворює депо активної речовини, яка справляє виключно місцеву дію [1]. Стримане відношення до місцевої аплікації флеботропними препаратами пов'язано з виникненням місцевих алергійних реакцій у вигляді екземи, гіперкератозу і дерматитів, які зустрічаються у 10–15 % хворих [2]. У зв'язку з цим на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету була розроблена нова комбінована мазь з умовною назвою «Трофепарин», до складу якої увійшли гепарин – 0,07 г (10000 ОД), метилурацил – 10,0 г (10 %) на гідрофільній поліетиленоксидній основі (ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8 : 2) [5].

Метою даної роботи було дослідження можливої алергізуючої та місцевоподразнюючої дії гідрофільної мазі з гепарином і метилурацилом для локальної терапії тромбофлебіту.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 20 морських свинках з ділянками бі-

лої шкіри, масою 350–400 г, які були розподілені на дві групи – контрольну і дослідну.

Алергізуючу дію мазі оцінювали відповідно до «Методических рекомендаций» [6] методом нашкірних аплікацій [7, 8]. На спині, з обох сторін від хребта, видаляли шерсть на двох ділянках розміром 4x4 см. Щурам обох груп кожного дня протягом 20 днів з однієї сторони наносили мазь з гепарином і метилурацилом в ефективній дозі (ЕД₅₀) 1 г. На 21-й день експерименту на протилежну сторону спини наносили вирішальну дозу вказаної мазі, яка сприяла проявленню сенсibilізації, якщо така мала місце. Алергізуючу дію оцінювали за наступними показниками: реакцією специфічної агломерації лейкоцитів, зміною маси тіла тварин і загальною кількістю лейкоцитів у периферичній крові. Збільшення кількості агломерованих лейкоцитів на 1/3 через 60 хв після нанесення вирішальної дози алергену було показником агломерації в порівнянні з показниками до нанесення цієї дози.

Місцевоподразнюючу дію мазі визначали візуально, за масою тіла тварин, ступенем виразності гіперемії і зміною температури шкіри, товщею шкірної складки. Можливу місцевоподразнюючу дію мазі досліджували і на слизовій оболонці ока кролів [7, 9]. Мазь наносили в кількості 1 г у кон'юнктивальний мішок правого ока тварин одноразово і на 1 хв притискали слізно-носовий канал біля внутрішнього кута ока. Ліве око було контролем. Спостереження проводили через 5 і 15 хв, 1 год і потім щодня протягом 5 днів. При цьому враховували ступінь гіперемії, набряку, кількість виділень. Оцінку пошкоджуючої дії проводили за бальною шкалою, наведеною в методичних рекомендаціях [6].

Результати. Протягом дослідного періоду маса тіла дослідних і контрольних тварин

збільшилась на 17 і 19 % відповідно, що є показником нормального росту морських свинок. Результати досліджень алергізуючої дії мазі наведені в табл. 1, 2.

рин залишалась постійною протягом усього експерименту. Дані з вивчення товщини шкірної складки, специфічної реакції агломерації лейкоцитів і кількості лейкоцитів у

Таблиця 1. Результати дослідження алергізуючої дії мазі з гепарином і метилурацилом ($M \pm m$, $n=10$)

Показник	Контрольна група			Дослідна група		
	вихідні показники	після сенсibilізації	на 21-й день	вихідні показники	після сенсibilізації	на 21-й день
Маса тварин, г	390,5±6,5	388,3±7,8	389,0±5,5	380,4±4,8	378,9±3,6	381,8±5,2
Температура шкіри, °C	36,4±0,2	36,5±0,3	36,5±0,3	36,5±0,6	36,6±0,4	36,4±0,2
Товщина шкірної складки, мм	2,7±0,2	2,8±0,3	2,7±0,3	2,8±0,3	2,9±0,4	2,8±0,4
Кількість лейкоцитів у крові, $\times 10^9$ /л	15,6±0,6	15,8±0,7	15,5±0,4	15,2±0,7	15,5±0,8	15,3±0,3

Примітка. $p > 0,05$ у порівнянні з контролем і вихідними даними.

Таблиця 2. Дослідження алергізуючої дії мазі з гепарином і метилурацилом за специфічною реакцією агломерації лейкоцитів ($n=10$)

Термін дослідження	Кількість агломерованих лейкоцитів, %	
	контрольна група	дослідна група
До нанесення вирішальної дози	13	12
Після нанесення вирішальної дози	14	13

При нанесенні вирішальної дози мазі з гепарином і метилурацилом не було відмічено відхилень у стані і поведінці тварин. Були відсутні гіперемія, лущення, набряки. Температура тіла дослідних і контрольних тва-

периферичній крові морських свинок свідчать про те, що значних змін з боку вказаних показників не спостерігалось. Мазь з гепарином і метилурацилом не проявляє ні алергізуючої, ні місцевоподразнюючої дії.

Внесення мазі з гепарином і метилурацилом у кон'юнктиву ока кролів не викликало видимої реакції з боку слизової оболонки ока: гіперемії, набряків, виділень не спостерігалось. Це відповідає 0 балів і свідчить про відсутність іритативної дії досліджуваної мазі при контакті зі слизовою оболонкою ока кролів.

Висновки

1. При нашкірному застосуванні мазь з гепарином і метилурацилом не проявляє алергізуючої та місцевоподразнюючої дії.

2. Встановлено відсутність іритативної дії мазі з гепарином і метилурацилом при контакті зі слизовою оболонкою ока кролів.

Література

1. Кириченко А.И., Богачев В.Ю., Леонтьев С.Г. Лечебные средства. Флебология. Под ред. акад. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001: 129–163.
2. Кириченко А.И., Богачев В.Ю., Золотухи И.А., Нитецкая Т.А. Лиотон 1000R гель – новое средство для топического лечения варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений. Ангиология и сосуд. хирургия 1998; 3–4: 47–51.
3. Перцев И.М., Гуторов С.А., Халева Е.Л. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины. Провизор 2002; 2: 14–16.
4. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Кулиниченко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму. Фармація 2002; 2: 24–26.
5. Гриценко В.Г., Чуєшов В.Г., Рубан О.А. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин». Вісник фармації 2003; 2 (34): 53–56.
6. Методические рекомендации по оценке аллергенных свойств фармакологических средств. М., 1988. 19 с.
7. Хаджай Я.И., Оболенцева Г.В., Николаева А.В. Особенности изучения безвредности мазей и суппозиторий. Фармація 1993; 1: 22–26.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. Під ред. О.В. Стефанова. К., 2001. 527 с.
9. Рибачук В.Д., Трутаєв І.В., Єгоров І.А. Вивчення реологічних властивостей нової комбінованої мазі для лікування алергічних дерматитів. Вісник фармації 2005; 3 (43): 32–34.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕГО И МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГИДРОФИЛЬНОЙ МАЗИ С ГЕПАРИНОМ И МЕТИЛУРАЦИЛОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФЛЕБИТА***В.А. Рыбак, В.М. Кузнецова***

Исследованием, проведенным на морских свинках, новой гидрофильной мази с гепарином и метилурацилом установлено отсутствие аллергизирующего, местно-раздражающего, а также иритативного действия.

Ключевые слова: тромбофлебит, мазь, «Трофепарин», аллергическое и местно-раздражающее действие.

STUDY OF POSSIBLE ALLERGIC AND LOCAL IRRITATIVE ACTIVITY OF HYDROPHILIC OINTMENT WITH HEPARIN AND METHYLURATSIL FOR TREATMENT OF TROMBOFLEBIT***V.A. Rybak, V.M. Kuznetsova***

The research conducted on guinea-pigs new hydrophilic ointment is set with heparin and methyluratsil the absence of allergic and local irritative activity.

Key words: thrombophlebitis, ointment, «Tropheparine», allergic and local irritative activity.

Поступила 18.12.06

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СООТНОШЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ТИМУСЕ И СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, О.С. Варваричева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс показано, что действие низкоинтенсивного γ -излучения при хроническом воспалении приводит к нарушению адекватного ответа лимфоидных органов в виде замедления опустошения Т-хелперного компонента за счет, по-видимому, уменьшения их эмиграции в очаг воспаления и снижения пролиферативной активности В-клеточного компонента лимфоидной ткани, что может вести как к ослаблению выраженности воспаления, так и к усилению онкогенного потенциала очага хронического воспаления за счет снижения иммунологического надзора в очаге. Усиление пролиферации низкокодифференцированного Т-клеточного компонента в самой лимфоидной ткани на фоне снижения активности внутриклеточных механизмов противоопухолевой защиты вместе с усилением процессов свободнорадикального окисления в лимфоидной ткани может указывать на повышенную вероятность опухолевой трансформации клеток лимфоидной ткани.

Ключевые слова: тимус, селезенка, низкоинтенсивное гамма-излучение, хроническое воспаление.

Интерес к проблеме биологических эффектов ионизирующей радиации в малых дозах и с малой мощностью дозы обусловлен, с одной стороны, ее большой экологической значимостью [1–3], с другой стороны, невозможностью объяснить некоторые наблюдаемые эффекты с позиций классической радиобиологии. Известно, что радиационный ответ значительно варьирует в зависимости от ткани и органа. Данная особенность нашла свое отображение в представлении о так называемых «критических органах и системах» [4]. К ним относят органы с высоким уровнем физиологической регенерации и постоянным обновлением клеточных популяций за счет интенсивной пролиферации. Это прежде всего органы иммунной и кроветворной систем – костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, лимфатические узелки пищеварительной и других систем [5, 6]. Наиболее радиочувствительными объектами иммунной системы являются лимфоциты, которые гибнут вследствие апоптоза при дозах 0,25–1,00 Гр [7–9]. В то же время существуют экспериментальные данные о стимулирующем влиянии малых доз на им-

мунную систему [10]. Особый интерес представляют реакции иммунной системы при действии радиации на фоне хронического воспаления, так как известно, что хроническое воспаление возникает, как правило, на фоне измененной иммунологической реактивности [11–13] и в основе его лежат персистирующие макрофагально-лимфоцитарные реакции, черпающие клеточные ресурсы из лимфоидных органов.

Целью настоящей работы явилось изучение популяций различных типов лимфоцитов в тимусе и селезенке при низкоинтенсивном γ -облучении на фоне хронического воспаления.

Материал и методы. Работа выполнена на 102 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью хронического воспаления была карагиненовая асептическая гранулема. Моделирование воспаления, облучение (источник дозы), декапитацию осуществляли так, как описано в работе [14]. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan [15]. Иммунные клетки дифферен-

цировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА), меченных ФИТС, к различным типам клеток (фирмы «Serotec»). Использовали CD4, CD3, CD8, CD45RA. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮМАП с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Для статистической обработки результатов использовали непарный тест Стьюдента. Статистически достоверными считали результаты с $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При иммуногистохимическом исследовании в тимусе интактных животных выявляли разные клоны иммунных клеток. Преобладали Т-лимфоциты, а именно CD3, как известно, представляющие собой общую популяцию Т-лимфоцитов. Среди них были отмечены в обеих зонах тимуса как CD4 – Т-хелперы, так и CD8 – Т-супрессоры. Соотношение CD4/CD8 составило 1,94. Кроме Т-лимфоцитов в тимусе отмечались также клетки, экспрессирующие рецепторы к CD45RA (В-лимфоциты), локализующиеся преимущественно в периваскулярных пространствах (табл. 1).

значительно снизился. Относительный объем клеток, экспрессирующих рецепторы к CD45RA, достоверно увеличился, по-видимому, вследствие повышенной миграции В-лимфоцитов в тимус под влиянием антигенной стимуляции. При исследовании тимуса на 7-е сутки воспаления (табл. 2) выявлено увеличение относительного объема CD3, представляющих собой всю популяцию Т-лимфоцитов, тогда как относительный объем зрелых Т-лимфоцитов, а именно CD4 и CD8, был уменьшен. Снижалось и отношение CD4/CD8. Было достоверно увеличено относительное количество клеток, экспрессирующих рецепторы к CD45RA. На 14-е сутки воспаления отмечена тенденция к увеличению популяций CD3 и CD8 и уменьшению относительного содержания CD4. При этом соотношение CD4/CD8 практически равнялось контрольному. Незначительно была увеличена популяция В-лимфоцитов (табл. 2).

При дозе 0,1 Гр у животных, облученных к 3-м суткам, забой которых производили на 3-и сутки, в тимусе отмечается нарастание по сравнению с контролем количества CD3-

Таблица 1. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в тимусе при облучении животных к 3-м суткам воспаления, ($M \pm m$) %

Доза, Гр	CD3	CD4	CD8	CD45RA	CD4/CD8
<i>Немедленный эффект</i>					
0 (контроль)	65,0±5,0	56,0±5,0	42,0±4,0	10,0±2,0	1,33
0,1	70,0±6,0	58,0±6,0	38,0±3,0	7,0±0,5	1,52
0,5	76,0±3,0	60,0±2,0	36,0±2,0	5,0±0,4	1,66
1,0	84,0±5,0 [#]	78,0±4,0 [#]	38,0±3,0	4,0±0,3 [#]	2,05
<i>Отсроченный эффект (через 4 сут)</i>					
0 (контроль)	85,0±4,0	56,0±2,4*	32,0±3,0	6,0±0,8*	1,75
0,1	76,0±3,5	61,0±2,0	35,0±2,3	7,0±0,9	1,74
0,5	86,0±6,6	52,0±3,0	29,0±1,8	5,0±0,2	1,79
1,0	86,0±7,0	56,0±4,0	30,0±2,5	4,5±0,2	1,86
Интактные животные	80,0±5,0	66,0±3,0	34,0±2,0	3,0±0,8	1,94

Примечание. $p < 0,05$; * достоверно относительно интактных животных; # достоверно относительно контроля (воспаление).

При исследовании тимуса животных на 3-и сутки воспаления были выявлены существенные изменения по сравнению с интактной группой (табл. 1). Достоверно уменьшилась популяция клеток, экспрессирующих рецепторы к CD3 (возможно, вследствие усиленной миграции и апоптоза зрелой популяции тимоцитов, тогда как незрелые тимоциты более продолжительное время остаются в тимусе). Среди Т-лимфоцитов несколько уменьшилась популяция CD4 и, наоборот, увеличилась популяция CD8, вследствие чего иммунорегуляторный индекс CD4/CD8

лимфоцитов, а также тенденция к увеличению относительного объема CD4 и уменьшению относительного объема CD8, в результате чего несколько повышается иммунорегуляторный индекс (см. табл. 1). Несколько уменьшается количество В-лимфоцитов. При дозе 0,5 Гр еще больше возрастает относительный объем лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD3 и CD4, и продолжает несколько уменьшаться по сравнению с контролем относительный объем CD8. При этом соотношение CD4/CD8 несколько повышается, однако контрольного уровня не

Таблиця 2. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в тимусе при облучении животных к 7-м суткам воспаления, ($M \pm m$) %

Доза, Гр	CD3	CD4	CD8	CD45RA	CD4/CD8
<i>Немедленный эффект</i>					
0 (контроль)	84,0±5,0	54,0±3,5*	32,0±3,5	6,0±0,9*	1,68
0,1	84,0±6,0	62,0±4,4	32,0±2,0	5,0±0,9	1,93
0,5	88,0±8,0	50,0±5,5	30,0±3,1	7,0±0,7	1,66
1,0	86,0±7,5	53,0±5,0	30,0±3,0	6,0±0,8	1,76
<i>Отсроченный эффект (через 7 сут)</i>					
0 (контроль)	84,0±5,0	63,0±4,0	36,0±3,5	4,0±1,0	1,93
0,1	82,0±8,5	60,0±6,0	31,0±3,5	6,0±1,1	1,93
0,5	86,0±9,0	59,0±5,0	33,0±3,0	5,0±0,5	1,78
1,0	82,0±7,0	56,0±6,2	38,0±2,6	3,0±0,6	1,47
Интактные животные	80,0±5,0	66,0±3,0	34,0±2,0	3,0±0,8	1,94

достигает. Еще одной существенной особенностью наблюдений в этой группе является резкое уменьшение относительного объема В-лимфоцитов, как известно, клеток, не столь характерных для нормального тимуса. При дозе 1,0 Гр продолжает расти относительный объем лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD3 и CD4, при этом уже достоверно относительно контроля, что подтверждает отмеченную в предыдущих группах закономерность. Несколько превышает контрольный показатель и относительный объем CD8. Объем В-лимфоцитов также становится еще меньше, достоверно отличаясь от контроля. Соотношение CD4/CD8 имеет максимальное значение у этой группы животных.

При исследовании тимуса животных, облученных к 3-м суткам воспаления, забой которых проводили через 4 суток после облучения (на 7-е сутки воспаления) для изучения отсроченных эффектов, обнаруживается следующая картина (табл. 1).

При дозе 0,1 Гр выявляется уменьшение относительного объема CD3, в то время как количество клеток, экспрессирующих рецепторы к остальным изучаемым маркерам, несколько увеличивается, однако незначительно (на 9, 9 и 16 % для CD4, CD8, CD45RA соответственно). Отношение CD4/CD8 практически не меняется по сравнению с контрольным. Полученные при дозе 0,5 Гр данные свидетельствуют о том, что степень зрелости лимфоидной популяции по сравнению с предыдущей группой, равно как и группой контроля, снижена. Так, относительный объем CD3 практически не изменен; как известно, это тимоциты различной степени зрелости. В то же время относительный объем зрелых тимоцитов (CD4 и CD8) уменьшен, иммуно-

регуляторный индекс несколько увеличен. Как следует из табл. 1, количество В-лимфоцитов уменьшается. Близкими к предыдущей группе оказались и результаты иммуногистохимического исследования при дозе облучения 1,0 Гр, однако при этом отношение CD4/CD8 выше контрольного значения из-за некоторого увеличения относительного объема CD4-позитивных клеток.

При исследовании радиационных эффектов у животных, облученных к 7-м суткам воспаления, забой которых производили сразу после облучения, были получены следующие данные (табл. 2). При дозе 0,1 Гр относительный объем CD4-timoцитов был несколько ниже, чем в контроле, незначительно увеличивалась популяция зрелых тимоцитов, экспрессирующих поверхностные рецепторы к CD4 и CD8, при этом иммунорегуляторный индекс был выше, чем в контроле, и приблизился к таковому у интактных животных. Сохранилось значительное присутствие В-лимфоцитов (CD45RA). При дозе 0,5 Гр выявляются признаки нарушения созревания лимфоидного компонента в виде увеличения относительного объема CD3 на фоне уменьшения относительного числа зрелых CD4- и CD8-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс резко снижен. Обращает на себя внимание относительно большое содержание В-лимфоцитов. При дозе 1,0 Гр также выявляются признаки нарушения созревания лимфоидной популяции.

Изучение отсроченных радиационных эффектов у животных, облученных к 7-м суткам воспаления, не выявило значительных изменений по сравнению с контролем, а также с предыдущей экспериментальной группой (табл. 2). Так, при дозе 0,1 Гр было отмечено некоторое уменьшение относитель-

ного объема зрелых тимоцитов, экспрессирующих поверхностные рецепторы к CD4 и CD8. Кроме того, была увеличена популяция В-лимфоцитов. Хелперно-супрессорное отношение практически не отличалось от такового у интактных крыс. При дозе 0,5 Гр было выявлено уменьшение относительного объема зрелых Т-лимфоцитов – CD4 и CD8. При этом иммунорегуляторный индекс значительно снизился. Однако при дозе 1,0 Гр не выявлено полной нормализации в структуре лимфоидного компонента тимуса. Несмотря на то, что относительный объем клеток, экспрессирующих рецепторы к CD4, приблизился к контролю, относительный объем как CD4, так и CD8 был ниже, чем в контроле, и характеризовался нарастанием супрессорной активности. Вследствие последнего хелперно-супрессорное отношение отличалось от такового в контроле. Значительно снизился относительный объем В-лимфоцитов (до контрольного значения).

При иммуногистохимическом исследовании в селезенке интактных животных также выявлялись разные клоны иммунных клеток. Преимущественно в периартериальных зонах фолликулов располагались Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8), тогда как в светлых центрах фолликулов и их мантийных зонах преимущественно определялись В-лимфоциты (CD45RA). В красной пульпе селезенки регистрировались как В-, так и Т-лимфоциты. При исследовании селезенки крыс с хроническим воспалением на 3-и сутки выявлено, что популяция В-лимфоцитов значительно возросла и соответственно уменьшился относительный объем CD3 по сравнению с интактной группой, тогда как относительный объем CD4 и CD8-лимфоцитов, равно как и хелперно-супрессорное отношение, практически

не изменились (табл. 3). На 7-е сутки воспаления происходит некоторое увеличение относительного объема Т-лимфоцитов и соответственно уменьшение такового В-лимфоцитов (табл. 3 и 4). При этом внутри популяции Т-лимфоцитов нарастает относительный объем CD4-клеток, в связи с чем ИРИ увеличивается. На 14-е сутки воспаления увеличилось хелперно-супрессорное соотношение вследствие усиления хелперной активности Т-лимфоцитов.

При изучении немедленного эффекта облучения в селезенке животных, облученных к 3-м суткам воспаления, было выявлено, что при дозе 0,1 Гр происходит некоторое уменьшение популяции В-лимфоцитов и нарастание Т-лимфоцитов (табл. 3). Внутри популяции Т-лимфоцитов соотношение CD4 и CD8 существенно не отличается от такового в контроле. При дозе 0,5 Гр обнаруживаются признаки гиперплазии В-лимфоидного компонента белой пульпы, а также нарастание супрессорной активности внутри Т-клеточного звена, что подтверждается, в частности, резким уменьшением иммунорегуляторного индекса. При дозе 1,0 Гр значения иммуногистохимических характеристик практически возвращаются к контрольным, при этом сохраняется усиленная супрессорная активность, что подтверждается низким иммунорегуляторным индексом.

При изучении отсроченного эффекта у животных, облученных к 3-м суткам воспаления, забой которых выполнен на 7-е сутки воспаления, было обнаружено, что в дозе 0,1 Гр относительный объем Т- и В-лимфоцитов близок к контрольным значениям (незначительно снижены объемы CD3-, CD4- и CD45RA-лимфоцитов, увеличен объем CD8-лимфоцитов). Внутри популяции

Таблица 3. Относительный объем основных клонов иммунных клеток в селезенке при облучении животных к 3-м суткам воспаления, ($M \pm m$) %

Доза, Гр	CD3	CD4	CD8	CD45RA	CD4/CD8
<i>Немедленный эффект</i>					
0 (контроль)	30,0±3,5	77,0±7,6	25,0±2,6	67,0±8,0	3,08
0,1	33,0±2,0	76,0±6,8	25,0±3,5	57,0±9,0	3,04
0,5	29,0±2,6	70,0±7,0	30,0±3,0	68,0±7,0	2,33
1,0	34,0±4,0	72,0±9,0	26,0±3,0	56,0±6,0	2,76
<i>Отсроченный эффект (через 4 сут)</i>					
0 (контроль)	36,0±2,5	77,0±7,0	22,0±1,8	63,0±8,0	3,50
0,1	34,0±3,5	73,0±9,0	27,0±2,0	59,0±7,0	2,70
0,5	30,0±2,0	74,0±8,4	31,0±3,6	67,0±8,5	2,45
1,0	36,0±5,2	78,0±8,8	26,0±2,7	57,0±7,4	3,00
Интактные животные	35,0±3,0	76,0±8,0	24,0±2,0	58,0±7,0	3,16

Таблиця 4. Відносний об'єм основних клонів імунних кліток в селезінці при облученні тварин до 7-ми суткам запалення, ($M \pm m$) %

Доза, Гр	CD3	CD4	CD8	CD45RA	CD4/CD8
<i>Немедленний ефект</i>					
0 (контроль)	37,0±3,7	78,0±8,0	23,0±1,5	62,0±9,0	3,39
0,1	36,0±2,9	77,0±7,4	26,0±2,2	59,0±8,6	2,96
0,5	31,0±2,5	75,0±9,0	30,0±3,0	66,0±7,7	2,50
1,0	34,0±3,3	76,0±7,0	24,0±2,0	58,0±6,7	3,16
<i>Отсроченний ефект (через 7 сут)</i>					
0 (контроль)	36,0±3,8	79,0±8,7	21,0±2,4	59,0±7,0	3,76
0,1	37,0±3,1	75,0±5,5	27,0±1,9	58,0±8,0	2,77
0,5	38,0±2,9	76,0±6,0	29,0±2,6	56,0±8,1	2,62
1,0	29,0±2,2	76,0±7,4	28,0±2,8	67,0±9,8	2,71
Інтактні тварини	35,0±3,0	76,0±8,0	24,0±2,0	58,0±7,0	3,16

Т-лімфоцитів нарастає супресорна активність (табл. 3). При дозі 0,5 Гр іммуногістохімічна картина подібна описаній. Зберігається переважання В-популяції, а також посилена супресорна активність в Т-популяції. При дозі 1,0 Гр значення досліджуваних показників повертаються до контрольних, при цьому продовжує залишатися кілька зниженим хелперно-супресорне співвідношення (CD4/CD8). Також кілька знижен відносний об'єм В-лімфоцитів.

При дослідженні співвідношення різних типів лімфоцитів в селезінці тварин, облучених до 7-ми суткам запалення, забій яких здійснювали одразу після облучення (немедленний ефект), було виявлено, що при дозі 0,1 Гр іммуногістохімічно виявляється практично не відмінне від контролю співвідношення між Т- і В-клітинними популяціями (табл. 4). Однак всередині популяції Т-лімфоцитів відзначається збільшення відносного об'єму CD8 і зменшення хелперно-супресорного співвідношення. При дозі 0,5 Гр збільшується відносний об'єм В-клітинної популяції. Всередині популяції Т-лімфоцитів відзначається збільшення відносного об'єму CD8, зменшення відносного об'єму CD4 і в зв'язі з цим ще більше зменшення хелперно-супресорного співвідношення. При дозі 1,0 Гр іммуногістохімічні показники практично наближались до контрольних значень.

Отсрочений радіаційний ефект у тварин, облучених до 7-ми суткам запалення, забій яких виконаний через 7 суток після облучення, в багатьох відношеннях повторяє таку ж у тварин попередньої групи (табл. 4). Так, при дозі 0,1 Гр виявлено на-

растання супресорної популяції Т-лімфоцитів, що привело до зменшення іммунорегуляторного індексу. При дозі 0,5 Гр виявлено збільшення супресорної популяції Т-лімфоцитів на фоні зменшення відносного об'єму CD4, внаслідок чого зменшується іммунорегуляторний індекс. При дозі 1,0 Гр відновлення співвідношення всередині популяції Т-лімфоцитів, як в попередній групі, не виявлялося, залишалася високою супресорна активність. При цьому значного зниження відносного об'єму Т-лімфоцитів (CD3) на фоні збільшення об'єму В-лімфоцитів не виявлялося.

Таким чином, в ранні терміни хронічного запалення в організмі тварин відбувається перерозподіл між зрілими і незрілими тимоцитами в бік збільшення кількості зрілих кліток з максимальним накопиченням Т-супресорів. В більш пізні терміни запалення показники повертаються до норми. Вказана динаміка Т-клітинного звена в тимусі може бути пов'язана з інтенсивним виходом Т-хелперів, являючихся зрілими клітинками, в напрямку осередку запалення і периферическої лімфатическої системи, оскільки саме в ранні терміни запалення відбувається інтенсивна антигенна стимуляція. Внаслідок цього відбувається клітинне опустошення тимуса. Крім того, запалення викликає гіперплазію В-клітинного компонента в тимусі з максимальною вираженістю також в ранні терміни запалення. Проведені нами раніше дослідження показали, що при аналогічній постановці експерименту спостерігається випадкова трансформація різних ступенів, поряд з стимулюванням процесів

пролиферации в ткани тимуса, особенно в поздние сроки воспаления [16]. Подобные изменения наблюдаются и в периферических лимфоидных органах (в селезенке), где воспаление также приводит к смещению в структуре Т-клеточного звена в сторону увеличения Т-супрессорного компонента, а также к умеренной гиперплазии В-клеточного компонента. Данные по гистологическому исследованию селезенки также подтверждают отмеченные иммуноморфологические особенности [17]. Следует полагать, что указанные реакции лимфоидных органов являются адекватными при хроническом воспалении [18] и заключаются в интенсивной эмиграции лимфоцитов в очаг воспаления (в наибольшей степени Т-хелперов), интенсификации пролиферации и в сопровождающем пролиферацию апоптозе.

Действие низкоинтенсивного γ -излучения существенным образом видоизменяет клеточные реакции лимфоидных органов при хроническом воспалении. Так, в тимусе при облучении в ранние сроки воспаления наблюдается увеличение относительного объема низкодифференцированной части тимоцитов, что указывает на интенсификацию пролиферации Т-клеточного компонента ткани тимуса, в то время как гиперплазия В-клеточного компонента существенно замедляется при облучении. Кроме того, замедляется выход Т-хелперов из тимуса в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение отношения CD4/CD8 с ростом дозы облучения. Подобные изменения в клеточной структуре наблюдаются также и в лимфоидной ткани селезенки, однако дозовая зависимость имеет нелинейный характер с максимальной выраженностью эффекта при промежуточной дозе облучения – 0,5 Гр. Наблюдаемые эффекты в периферической лимфоидной ткани обнаруживаются и в более поздние сроки воспаления (7-е и 14-е сутки). Следует отметить, что усиление пролиферации в лимфоидных органах при облучении наблюдалось нами и ранее [16, 17].

Таким образом, действие низкоинтенсивного γ -излучения при хроническом воспалении приводит к нарушению адекватного от-

вета лимфоидных органов в виде замедления опустошения Т-хелперного компонента за счет, по-видимому, уменьшения их эмиграции в очаг воспаления и снижения пролиферативной активности В-клеточного компонента лимфоидной ткани, что может вести как к ослаблению выраженности воспаления, поскольку иммунная система большей частью определяет патогенез хронического воспаления, так и к усилению онкогенного потенциала очага хронического воспаления [19, 20] за счет снижения иммунологического надзора в очаге. Усиление пролиферации низкодифференцированного Т-клеточного компонента в самой лимфоидной ткани на фоне снижения активности внутриклеточных механизмов противоопухолевой защиты вместе с усилением процессов свободнорадикального окисления в лимфоидной ткани [14] может указывать на повышенную вероятность опухолевой трансформации клеток лимфоидной ткани при действии низкоинтенсивного γ -излучения на фоне хронического воспаления.

Выводы

1. Хроническое воспаление приводит к опустошению Т-клеточного компонента лимфоидной ткани, по-видимому, вследствие усиленной эмиграции Т-хелперов в очаг воспаления, а также к гиперплазии В-клеточного компонента, вероятно, из-за интенсивной антигенной стимуляции.

2. Низкоинтенсивное γ -облучение ведет к нарушению адекватного ответа иммунной системы, что может ослаблять выраженность хронического воспаления, а также приводит к усилению его онкогенного потенциала из-за снижения иммунологического надзора в очаге воспаления.

3. Усиление пролиферации низкодифференцированного компонента в лимфоидной ткани на фоне снижения активности внутриклеточных механизмов противоопухолевой защиты вместе с усилением процессов свободнорадикального окисления может указывать на повышенную вероятность опухолевой трансформации клеток в лимфоидной ткани при действии низкоинтенсивного γ -облучения на фоне хронического воспаления.

Литература

1. Бурлакова Е.В., Голощанов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 1996; 36, 4: 610–632.
2. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. К.: Наук. думка, 1990. 215 с.
3. Biological Effects at Low Doses – Models, Mechanisms and Uncertainties: Report to the General Assembly. 48-session of UNSCEAR. Vienna, 12–16 April, 1999: 185–272.
4. Гродзинський Д.М. Радиобіологія. К.: Либідь, 2000. 448 с.
5. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1999. 304 с.
6. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1988. 424 с.
7. Радиочувствительность и мембраны лимфоцитов. Под. ред. Г.Б. Афонинной, В.П. Яценко. К.: НМУ им. А.А. Богомольца, 2001. 203 с.

8. *Motuljak A.P., Tarnavska T.G., Sluchuk V.M.* Influence of gamma-ray low doses radiation on the apoptosis of thymocytes of BALB/c mice line: Abstracts of 32-th Annual Meeting of European Environmental Mutagen Society «DNA Damage and Repair: Fundamental Aspects and Contribution to Human Disorders». Warsaw (Poland), 2002: 133.

9. *Рябухин Ю.С.* Низкие уровни низкоинтенсивного излучения и здоровье: системный подход (Аналитический обзор). Мед. радиология и радиац. безопасность 2000; 45, 4: 5–45.

10. *Dyer R.D.* Meeting report. Inflamm. Res. 2002; 51, 2: 71–72.

11. *Ames B.N., Swirsky Gold L., Willett W.C.* The causes and prevention of cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92: 5258–65.

12. *Murthy S., Winkler J.D.* Inflammation and oncogenesis. Inflamm. Res. 2002; 51: 76.

13. *Ghosh A.K., Hirasawa N., Niki H., Ohuchi K.* Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenan-induced granulation tissue in rats. J. Pharmacol. and Exp. Ther. 2000; 295: 802–809.

14. *Клименко М.О., Варваричева О.С.* Вплив низькоінтенсивного γ -випромінювання на хемілюмінесценцію тканин тимуса при хронічному запаленні. Експерим. і клін. медицина 2006; 2: 17–21.

15. *Brosnan M.* Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materiale. Čs. patol. 1979; 15, 4: 215–220.

16. *Клименко Н.А., Сорокина И.В., Варваричева О.С.* Морфологические изменения тимуса под влиянием низкоинтенсивного γ -облучения при хроническом воспалении. Медицина сегодня и завтра 2006; 3–4: 42–49.

17. *Клименко Н.А., Сорокина И.В., Варваричева О.С.* Морфологические изменения в селезенке при действии низкоинтенсивного гамма-излучения на фоне хронического воспаления. Експерим. і клін. медицина 2006; 4: 18–23.

18. *Маянский Д.Н.* Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

19. *Klimenko N.A., Onyshchenko M.I.* p-53 expression in cells of chronic inflammatory focus at total low dose-rate γ -irradiation. Укр. радіол. журн. 2005; 13, 2: 184–187.

20. *Клименко М.О., Онищенко М.І.* Мікроядерна реакція лімфоцитів периферичної крові щурів під впливом низькоінтенсивного гамма-випромінювання при хронічному запаленні. Доп. НАН України 2006; 1: 185–188.

СПІВІДНОШЕННЯ РІЗНИХ ТИПІВ ІМУННИХ КЛІТИН У ТИМУСІ І СЕЛЕЗИНЦІ ПРИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ГАММА-ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, І.В. Сорокина, О.С. Варваричева

На моделі хронічного асептичного карагієнового запалення у щурів показано, що дія низькоінтенсивного γ -випромінювання при хронічному запаленні призводить до порушення адекватної відповіді лімфоїдних органів у вигляді сповільнення спустошення Т-хелперного компонента за рахунок, очевидно, зменшення їх еміграції у вогнище запалення і зниження проліферативної активності В-клітинного компонента лімфоїдної тканини, що може вести як до ослаблення вираженості запалення, так і до посилення онкогенного потенціалу вогнища хронічного запалення за рахунок зниження імунологічного нагляду у вогнищі. Посилення проліферації низькодиференційованого Т-клітинного компонента в самій лімфоїдній тканині на тлі зниження активності внутрішньоклітинних механізмів протипухлинного захисту разом з посиленням процесів вільнорадикального окиснення в лімфоїдній тканині може вказувати на підвищену ймовірність пухлинної трансформації клітин лімфоїдної тканини.

Ключові слова: тимус, селезінка, низькоінтенсивне гамма-випромінювання, хронічне запалення.

DIFFERENT IMMUNE CELL TYPE RATIO IN SPLEEN AND THYMUS UNDER INFLUENCE OF LOW DOSE-RATE GAMMA-RADIATION AT CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimenko, I.V. Sorokina, O.S. Varvaricheva

On the model of chronic aseptic inflammation in rats it was shown that low dose-rate gamma-radiation at chronic inflammation leads to disturbance of appropriate lymphoid organ response in the form of slowed T-helper component devastation as a result of probable decrease of T-helper emigration to inflammatory focus and also leads to decrease of B-cell proliferative activity in lymphoid tissue, which can result in increase of oncogenous potential of chronic inflammation due to immunosurveillance weakening in the focus. The increase of T-cell proliferation in lymphoid tissue at the impairment of intracellular antitumor mechanisms and increase of free radical oxidation indicates high probability of cancer transformation of lymphoid tissue cells itself.

Key words: thymus, spleen, low dose-rate gamma-radiation, chronic inflammation.

Поступила 26.12.06

ОЦЕНКА НАПРЯЖЕНИЯ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

*О.Ю. Майоров, О.В. Вязовская**

*НИИ охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Институт медицинской информатики и телемедицины, г. Харьков
НИИ биологии, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Исследовали состояние систем регуляции сердечного ритма крыс в условиях острого и хронического эмоционального стресса на основе оценки variability сердечного ритма. В состоянии иммобилизации наблюдалось смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активности, снижение variability сердечного ритма, общей спектральной мощности и мощности во всех частотных диапазонах.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, иммобилизация, ЭКГ, variability сердечного ритма.

Проблема устойчивости организма к эмоциональному стрессу продолжает оставаться актуальной в ряду медико-биологических исследований. В условиях увеличения психоэмоциональных нагрузок, повторяющихся стрессовых ситуаций интенсивный поиск новых методов коррекции психофизиологических расстройств, расширения границ адаптации, повышения работоспособности является необходимым и чрезвычайно важным.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в условиях длительного стресса снижаются способности организма к саморегуляции и адаптации [1–3]. Это приводит к формированию устойчивого патологического состояния, характеризующегося нарушением ряда нейрогуморальных и вегетативных функций. Очевидно, для предупреждения негативных последствий стресса на организм необходима объективная количественная оценка этих процессов. Однако результаты исследований влияния стресса на показатели variability сердечного ритма (ВСР), особенно волновой структуры ритма, остаются противоречивыми.

Так, исследование влияния физиологической и фармакологической стимуляции на ВСР показало, что различные модели бета-адренергической стимуляции вызывают различные реакции со стороны систем регуляции сердечного ритма [4]. Авторы [4] пришли к заключению, что показатели ВСР не могут служить универсальным индикатором симпатического тонуса. Для правильной интерпретации требуется также количественная оценка симпатической регуляции. Изменения показателей ВСР, бесспорно, связаны с работой автономной нервной системы, тем не менее

нельзя рассматривать эти показатели как «окно» в автономную регуляцию [5]. Анализ ВСР дает, безусловно, важную информацию о состоянии регуляторных систем, тем не менее правильная интерпретация показателей ВСР требует дальнейшего исследования.

Цель настоящей работы – количественная оценка особенностей регуляции сердечного ритма для сопоставления и правильной интерпретации данных нелинейного анализа ЭЭГ в условиях моделирования иммобилизационного стресса при исследовании церебральной нейродинамики, проведенном нами ранее [6].

Материал и методы. Исследования проведены в остром и хроническом эксперименте на 32 половозрелых крысах-самцах линии Вистар 6-месячного возраста. Для оценки индивидуально-типологических особенностей поведения интактных животных и их реакции на пребывание в условиях хронического эмоционального стресса изучали нейрофизиологические параметры в тесте «открытое поле» [7] до начала моделирования стресса и на 5-й день перед записью ЭКГ. Регистрация ЭКГ проводилась 16-канальным электроэнцефалографом фирмы «Medicor» (Венгрия). ЭКГ в компьютер вводили с помощью 16-канального аналого-цифрового преобразователя фирмы «Advantech» с частотой дискретизации 200 Гц на канал и разрешением АЦП 12 разрядов. Для анализа ВСР выбирали участки ЭКГ длительностью 1 мин. Ввод и анализ ЭКГ осуществляли с помощью систем компьютерной ЭЭГ и ЭКГ, NeuroResearcher'2005 и Cardio-Tension-Test'2005 [8, 9].

Для формирования устойчивого эмоционально-стрессового состояния использовали модель иммобилизационного стресса. Жи-

вотных подвергали иммобилизации в течение 5 дней по 5 часов ежедневно. Регистрацию ЭКГ проводили на 1-й и 5-й день стрессирования до и через 2,5 часа после начала иммобилизации. Контролем служила запись ЭКГ этих животных до иммобилизации.

Для анализа ВСР использовали общепринятые показатели [3, 10]. Индекс тревоги определяли как $ИТ = АМо/\sigma$ [2]; индекс, отражающий тип реакции тревоги, $ТРТ = АМо/(\sigma \cdot Мо)$ [2]. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Значения показателей вариабельности сердечного ритма исследуемых крыс в исходном состоянии в условиях свободного поведения, а также их динамика в условиях эмоционального стресса представлены в таблице.

В исходном состоянии в норме гомеостаз основных систем организма обеспечивается при минимальном напряжении регуляторных механизмов. Следовательно, значения

большинства показателей ВСР не должны превышать определенных порогов, установленных для конкретной возрастно-половой группы крыс. Показатели ВСР являются не стабильными параметрами гомеостаза, а весьма изменчивыми показателями вегетативной регуляции, в данном случае более приемлемым является представление о норме, как о функциональном оптимуме [11, 12].

В условиях острого стресса, а также в состоянии иммобилизации на 5-й день стресса кривая распределения RR-интервалов сдвигается по оси абсцисс влево, уменьшается основание гистограммы (вариационный размах), кривая становится значительно выше и заостренней кверху (амплитуда моды, индекс напряжения и эксцесс увеличиваются). Подобные изменения указывают на усиление симпатического тонуса в результате увеличения психоэмоционального стресса [3]. Изменение характера вариационных кривых в условиях острого стресса и иммобилизации на фоне хронического эмоционального стрес-

Показатели вариабельности сердечного ритма крыс в условиях эмоционального стресса

Показатель ВСР	До иммобилизации	После 2,5 ч иммобилизации, 1-й день стресса	После 4 дней иммобилизации	После 2,5 ч иммобилизации, 5-й день стресса
ЧСС	381,45±8,75	440,23±5,78**	382,6±10,42	434,82±8,1**##
Мо	0,16±0,0036	0,140±0,002**	0,16±0,0044	0,14±0,0027**##
АМо	51,21±2,69	63,08±2,97**	54,22±2,91	61,09±3,06
σ	0,0073±0,00053	0,0044±0,00033**	0,0072±0,0006	0,0054±0,00048
ΔX	0,04±0,0026	0,028±0,0023*	0,038±0,0027	0,034±0,0024
V, %	4,44±0,31	3,13±0,21**	4,38±0,35	3,86±0,32
$\Delta X/M$, %	24,16±1,61	20,21±1,37	23,89±1,54**	22,41±1,77
ИТ	9388,62±1274,58	16763,3±1654,35**	9462,64±1133,18	13803,64±1505,89#
ТРТ	61826,28±9783,5	124927,4±13400,9**	62716,8±9128,42	101216,55±12105,2##
ЧД	72,36±3,88	80,87±3,94	63,58±4,43	73,88±5,26
ПАПР	327,56±22,26	464,99±25,83**	347,51±23,52	441,53±25,98**##
E_x	2,94±0,13	3,96±0,47**	3,00±0,13	5,11±1,84
SDSD	0,0062±0,00039	0,0046±0,00016**	0,0056±0,00032	0,0049±0,00028
TSP	11,84±1,53	4,11±0,77**	11,96±2,08	5,43±1,08##
VLF	4,94±0,77	1,11±0,28**	5,31±0,94	1,48±0,37*##
LF	2,44±0,42	1,26±0,35	2,38±0,64	1,81±0,58
LF _{norm}	32,62±2,13	33,28±3,53	36,64±2,61	38,36±3,92
HF	4,62±0,75	1,78±0,23*	4,27±0,87	2,14±0,303
HF _{norm}	67,07±2,19	66,72±3,53	62,96±2,68	63,15±3,79
LF/HF	0,55±0,0555	0,64±0,105	0,67±0,078	0,79±0,18

Примечание. *, # $p \leq 0,05$; **, ## $p \leq 0,01$ – достоверность различий; * относительно исходного состояния; # относительно состояния на 5-й день стресса перед началом иммобилизации (состояние хронического стресса).

са аналогічні раніше отриманим на моделі «стресса очікування» [2]. Конечний ефект регуляції проявляється в формі тахікардії. Збільшується по порівнянню з початковим ІТ; в більшій ступені зростають значення показателя ТРТ. Усилюється централізація управління. Сопоставлення значень ІТ, ТРТ з АМо і величиною середньоквадратичного відхилення (σ) ряду кардіоінтервалів дозволяє вважати, що вегетативний баланс зміщується в бік переважання симпатического тону в результаті активації симпатического і затримання парасимпатического відділів вегетативної нервової системи – АМо збільшується, σ зменшується. Усилюються процеси актуалізації симпатoadrenalової системи, діючої на серці одночасно через нервовий і гуморальний канали (збільшуються АМо і ЧСС). Амплітуда моди відображає стабілізуючий ефект централізації управління ритмом серця, який обумовлений в основному активацією симпатического відділу вегетативної нервової системи [13].

Індекс тривоги відображає співвідношення між активністю симпатического і парасимпатического відділів вегетативної нервової системи (ВНС) без урахування гуморальних впливів і співвідношення центрального контура регуляції (АМо) з автономним контуром (σ). Збільшення ІТ обумовлено посиленням симпатических впливів (АМо) з одночасним зменшенням середньоквадратического відхилення ряду кардіоінтервалів, тобто зменшенням парасимпатического тону. Показатель ТРТ відображає, поряд з викладеними співвідношеннями, також і відповідність між ведучим рівнем функціонування синусного вузла (вслідствие впливів, передаваних по гуморальному каналу) і активністю симпатического відділу ВНС. Таким чином, ТРТ дозволяє оцінити ступінь централізації управління серцевим ритмом. Спільна оцінка з допомогою ІТ і ТРТ ступені централізації управління дає більш диференційоване представлення про співвідношення і внесок різних ланок апарату управління серцевим ритмом на різних стадіях формування емоційно-стрессового стану.

Відповідь на дію стрессогенного фактора виникають адаптивні системні реакції, які несуть компенсаторний характер. Показатель адекватності процесів регуляції в умовах гострого стресса і іммобілізації на фоні хронічного стресса значимо збільшився, що відображає підвищену ступінь компенсаторних адаптивних процесів регуляції, граничне напруження. Поряд з системами, специфічно від-

повідальними за адаптацію до пошкоджуючих факторів, важливу роль грає система нейрогуморальної регуляції як спеціалізована система адаптації до дії стрессогенного фактора.

Виходячи з загальноприйнятої інтерпретації математических показателів серцевого ритму і двохконтурної моделі управління ритмом [3], можна зробити наступне висновок: гострий емоційний стресс, а також іммобілізація на фоні хронічного стресса викликають виражену симпатикотонію (симпатотонічесеска варіаційна крива), посилення центральних впливів, діючих безпосередньо на нервовий канал. Встановлюється також більш високий, достатньо стабільний на визначеному етапі емоційного стресса рівень гуморальних впливів (конечний ефект регуляції), обумовлюючий середню частоту серцебиття. Підвищується роль центрального контура управління по порівнянню з процесами саморегуляції (о чому свідчить збільшення ІТ і ТРТ), посилюється стабілізуюче вплив вищих відділів в умовах стресса. Зменшення дихальної складової спектра (HF) характеризує зниження регуляції на рівні автономного контура. Вегетативний гомеостаз зміщується в бік переважання симпатического тону в умовах як гострого, так і хронічного стресса. Наблюдаємі змінення показателів відображають взаємодію центрального і автономного контурів, їх протидіюче вплив на ритм серця [3].

Показатели ΔX і σ відображають ступінь варіабельності кардіоінтервалів в динамічесескому ряду. По-видимому, не можна погодитися з думкою про їх фізіологічесеску ідентичність. Показатель сигма в більшій мірі відображає стан ланки регуляції, ΔX – порушення серцевого ритму, пов'язані з електричесескою нестабільністю міокарда і провідячої системи, обумовленої стрессовою ішемією [2]. Автори [3] вважають, що показатель ΔX більше пов'язаний з діяльністю автономного контура, σ – з активністю центрального. В нашому випадку в стані іммобілізації можна спостерігати зниження нейрогуморальної регуляції з зміщенням симпатовагального балансу в бік симпатического ланки, так званого симпатического дистрессу [14, 15]. Його маркером є мала варіабельність серцевого ритму [16], о чому свідчить зниження показателів ΔX , SDDS (стандартного відхилення різниць між сусідніми N–N-інтервалами), $\Delta X/M$ (%) (нормованого варіаційного розмаху), V (%) (коефіцієнта варіації кардіоінтервалів).

Ранее было показано, что эмоциональный стресс во время иммобилизации крыс в положении на спине достоверно снижает ВСП, уменьшает мощность спектральных показателей ВСП и ослабляет нелинейные свойства ритма сердца [17]. Иммобилизация сопровождается уменьшением парасимпатических модуляций сердечного ритма, что связано с повышением симпатического тонуса в условиях эмоционального стресса при активации корковых влияний на нижележащие центры вегетативной регуляции, что подтверждено в работе [18]. Авторы [18] предполагают, что выявленный факт можно объяснить тем, что в условиях стресса кортиколиберин уменьшает вагусный ответ [19], в результате чего снижается парасимпатическая модуляция ритма. Блокада эфферентного звена симпатической нервной системы в данных условиях повышает ВСП, преимущественно в результате усиления высокочастотной, вагусной модуляции ритма сердца. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что усиление симпатического влияния может быть причиной уменьшения ВСП.

Нами получено достоверное снижение общей мощности спектральных компонентов ВСП в состоянии иммобилизации. Спектральная мощность снизилась во всех частотных диапазонах. При этом достоверное снижение было обнаружено в диапазоне VLF в условиях острого стресса и иммобилизации на фоне хронического стресса и HF в условиях острого стресса.

Достоверное снижение в стрессовом состоянии мощности HF диапазона с небольшим увеличением симпатовагального отношения (LF/HF) показывает, что парасимпатическая активность снизилась с доминированием симпатической регуляции.

Ранее было установлено [20], что моделирование тревожного состояния у крыс (использовалась модель направленной струи воздуха на голову) ведет к снижению мощности HF-диапазона. Мощность LF-диапазона и LF/HF достоверно не изменяются, тем не менее отношение LF/HF немного увеличилось. Эти результаты подтверждают, что симпатическая нервная система стала преобладающей в автономном балансе в условиях психологического стресса, парасимпатическая активность снизилась.

Активность симпатического отдела ВНС, как одного из компонентов вегетативного баланса, можно оценить по торможению активности автономного контура регуляции, за который ответственен парасимпатический отдел. Вагусная активность является основной составляющей HF-диапазона. Спектральный показатель LF характеризует со-

стояние симпатического отдела ВНС, в частности регуляции сосудистого тонуса.

Типичным ответом на стресс является снижение общей спектральной мощности (показатель TSP), повышение активности симпатико-адреналовой системы, оцененной по отношению LF/HF, но с учетом абсолютных значений LF-компонента, а также снижение парасимпатической активности [21]. Соотношения между симпато-парасимпатическим балансом не всегда носят характер прямолинейной зависимости между активацией симпатического отдела и угнетением парасимпатического отдела автономной нервной системы. Возможны варианты, когда имеет место абсолютное увеличение симпатико-адреналовой активности при почти неизменных значениях активности парасимпатического отдела ВНС, и, наоборот, незначительное увеличение симпатико-адреналовой активности сопровождается отчетливым снижением тормозных влияний. В этом случае следует говорить об относительном преобладании активности симпатико-адреналовой системы.

Снижение показателя TSP, активация симпатико-адреналовой системы и уменьшение активности (тонуса) парасимпатической системы регуляции являются патогенетической основой развития реакций дезадаптации, которая может клинически проявляться как синдром вегетативной дисфункции [21].

Состояние хронического стресса включает системные изменения, являющиеся следствием длительной иммобилизации.

Тестирование подопытных крыс в «открытом поле» после пребывания в условиях длительной иммобилизации выявило изменения поведения, характерные для развития хронического эмоционально-стрессового состояния, аналогичные ранее полученным [11], – увеличился период первого перемещения после помещения животного в центр поля, время нахождения на центральной площадке в начале теста, продолжительность груминга, уменьшились амбуляция и вертикальная активность.

Данные математического анализа сердечного ритма в этих условиях отражают стойкие изменения различных звеньев регуляции. Также следует отметить «страх ожидания» повторения иммобилизации, который сам по себе является стрессором [20].

В условиях свободного поведения на фоне хронического стресса достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) значение нормированного вариационного размаха ($\Delta X/M, \%$). Симпатовагальное отношение LF/HF увеличилось на 21,82%. Относительный вклад низкочастотной составляющей спектра (LF_{norm}) увели-

чился на 12,32 %, высокочастотной составляющей (HF_{norm}) снизился на 6,13 %.

Следует отметить различия в характере реакции автономной нервной системы в различных эмоциональных состояниях. Тем не менее наиболее характерной реакцией является увеличение значения симпатовагального баланса в условиях стресса. Главная причина этого – увеличение симпатической активности и/или снижение парасимпатической активности [22, 23]. Эти результаты согласуются с изменениями в кардиосудистых параметрах, наблюдаемых в условиях эмоционального стресса в нашем исследовании и в работе [20].

В дальнейшем необходимо выяснить детали физиологических механизмов, стоящих за различными автономными ответами. Исследования [24] показали, что изменения показателей ВСР отражают кардиосудистые нарушения у человека в состоянии эмоционального стресса.

Литература

1. *Судаков К.В.* Новые концепции классической концепции стресса. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997; 123, 2: 124–130.
2. *Майоров О.Ю.* Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 45 с.
3. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984. 219 с.
4. *Ahmed M., Kadish A., Parker M., Goldberg J.* Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 24: 1082–90.
5. *Pieper S.J., Hammill S.C.* Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. Mayo Clin. Proc. 1995; Oct., 70 (10): 955–964.
6. *Майоров О.Ю., Вязовская О.В.* Применение методов нелинейного анализа ЭЭГ (детерминистского хаоса) для оценки состояния церебральной нейродинамики в условиях хронического иммобилизационного стресса у крыс: Матер. научн.-практ. конф. «Компьютерная медицина'2005». Клини. информ. и телемед. Харьков, 2005; 2, 1: 149.
7. *Walsh R., Cammins R.* The open field test: A critical review. Psych. Bul. 1976; 83: 482–504.
8. *Mayorov O.Yu., Baevsky R.M.* Application of space technologies for valuation of a stress level. Stud. Health Technol. Inform. 1999; 68: 352–356.
9. *Mayorov O.Yu., Fritzsche M., Glukhov A.V. et al.* New neurodiagnostics technology for brain research on the basis of multivariate and nonlinear (deterministic chaos) analysis of EEG. Proceedings of 2nd Europ. Congress «Achievements in space medicine into health care practice and industry». Berlin, 2003: 157–167.
10. *Баевский Р.М.* Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. Клини. информ. и телемед. 2004; 1: 54–64.
11. *Vyazovska O.V.* The effects of chronic immobilization on neuroetological parameters in the «open field test» in rats. 9th Multidisciplinary Int. Conf. of Biological Psychiatry, «Stress and Behavior», Psychopharmacology & Biological Narcology 2005; 2–3: 907.
12. *Баевский Р.М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 295 с.
13. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 235 с.
14. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Бета-адреноблокаторы. М.: АОЗТ «Информатик», 1996. 95 с.
15. *Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1987; 59: 256–262.
16. *Яблучанский Н.И., Вакуленко И.П., Мартыненко А.В., Шляховер В.Е.* Интерпретация в клинической физиологии сердца. Харьков, 2001. 168 с.
17. *Дворников А.В., Мухина И.В., Крылов В.Н.* Изменение вариабельности сердечного ритма в условиях эмоционального стресса у крыс на фоне введения блокатора b1-адренорецепторов. Нижегородск. мед. журн. 2003; 1: 8–12.
18. *Blanc J., Grichois M.L., Vincent M., Elghozi J.L.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in response to stress from air-jet in the Lyon rat. J. Auton. Pharmacol. 1994; 14 (1): 37–48.

Таким образом, используемая нами экспериментальная модель может быть использована для исследования влияний эмоционального стресса на автономный контроль сердца, что ведет к пониманию деталей отношения между кардиосудистыми нарушениями и эмоциональным стрессом.

Выводы

В условиях иммобилизации в состоянии острого стресса и на фоне измененных под влиянием хронического эмоционального стресса свойств нейродинамических систем выявлено снижение нейрогуморальной регуляции со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активности, снижение вариабельности сердечного ритма, общей спектральной мощности и мощности во всех частотных диапазонах. Длительная иммобилизация сопровождается стойкими изменениями систем регуляции сердечного ритма, по-видимому, характерными для хронического эмоционального стресса.

19. *Nijsen M.J., Croiset G., Diamant M. et al.* Endogenous corticotropin-releasing hormone inhibits conditioned-fear-induced vagal activation in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 389, 1: 89–98.
20. *Inagaki H., Kuwahara M., Tsubone H.* Effects of psychological stress on autonomic control of heart in rats. *Exp. Anim.* 2004; 53 (4): 373–378.
21. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Ивановск. гос. мед. акад., 2002. 290 с.
22. *Cohen H., Benjamin J., Geva A.B. et al.* Autonomic disregulation in panic disorder and in posttraumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res.* 2000; 96: 1–13.
23. *Friedman B.H., Thayer J.F.* Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J. Psychosom. Res.* 1998; 44: 133–151.
24. *Lin L.Y., Wu C.C., Liu Y.B. et al.* Derangement of heart rate variability during a catastrophic earthquake: a possible mechanism for increased heart attacks. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; Nov., 24 (11): 1596–1601.

ОЦІНКА НАПРУГИ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

О.Ю. Майоров, О.В. В'язовська

Досліджували стан систем регуляції серцевого ритму щурів в умовах гострого і хронічного емоційного стресу на основі оцінки варіабельності серцевого ритму. В стані іммобілізації спостерігалось зміщення вегетативного балансу в бік переваги симпатичної активності, зменшення варіабельності серцевого ритму, зниження загальної спектральної потужності і потужності в усіх частотних діапазонах.

Ключові слова: емоційний стрес, іммобілізація, ЕКГ, варіабельність серцевого ритму.

TONE ESTIMATION OF THE HEART RATE REGULATION SYSTEMS UNDER EMOTIONAL STRESS CONDITION IN RATS

O.Yu. Mayorov, O.V. Vyazovskaya

It was investigated the state of the heart rate regulation systems under emotional stress condition in the rat based on heart rate variability. A shift of the vegetative balance towards prevalence of sympathetic activity, a decrease in heart rate variability, a decrease in total spectral power and the power in all frequency ranges in response to the immobilization was observed.

Key words: emotional stress, immobilization, ECG, heart rate variability.

Поступила 13.10.06

ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЦИКЛА КРЕБСА В МИОКАРДЕ ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

В.Н. Швец

Запорожский государственный медицинский университет

Изучали показатели, отражающие состояние энергетического обеспечения сердечной мышцы и активность дегидрогеназ цикла Кребса в митохондриях сердца взрослых и старых крыс при стрессе. Установлено, что при старении в митохондриях сердца повышается активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы по сравнению с таковой у взрослых крыс. Обсуждается значение обнаруженных сдвигов в возникновении возрастных особенностей в энергетическом обеспечении миокарда при стрессе.

Ключевые слова: старение, иммобилизационный стресс, цикл Кребса, митохондрии, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа, НАД.

Известно, что при старении происходит изменение уровня энергетического обеспечения тканей внутренних органов [1, 2]. Возникновение подобного сдвига может выступать в качестве одной из причин понижения устойчивости сердца к стрессу в позднем онтогенезе [3, 4]. Вместе с тем до настоящего времени все еще окончательно не установлены возрастные особенности изменения состояния энергетического обеспечения миокарда при стрессе. С учетом сказанного и особой роли окислительно-восстановительных превращений цикла трикарбоновых кислот в энергетическом обмене миокарда нами были изучены показатели, отражающие уровень энергетического обеспечения сердечной мышцы и активности некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в митохондриях сердца взрослых и старых крыс, подвергнутых 30-минутной иммобилизации.

Материал и методы. Работа выполнена на 72 крысах-самцах линии Вистар двух возрастных групп: взрослых (10–12 мес) и старых (22–25 мес). Животных обеих групп в свою очередь поделили на две подгруппы: 1-я – интактные и 2-я – крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 мин. Эффективность воспроизведения стресса контролировали путем измерения в крови концентрации 11-оксикортикостероидов и катехоламинов.

Животных декапитуировали, извлекали сердце. Выделяли миокард левого желудочка и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвейема с 0,25 М раствором сахарозы, содержащим 0,01М Трис (рН 7,4). Приготовленный гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугиро-

вали 10 мин при 1000 g. Супернатант повторно центрифугировали 20 мин при 10000 g. Полученный осадок однократно отмывали средой гомогенизации при тех же условиях центрифугирования. Отмытый осадок использовали в качестве грубой митохондриальной фракции, в которой определяли активность сукцинатдегидрогеназы, НАД-зависимой малатдегидрогеназы и НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы [5]. Все процедуры проводили при температуре 4–6 °С.

В специальных экспериментах сердце замораживали в жидком азоте. В пробах замороженного миокарда определяли концентрации окисленного и восстановленного НАД [6], а также содержание АТФ, АДФ и АМФ с помощью наборов реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). На основании полученных данных о концентрации адениловых нуклеотидов рассчитывали величину энергетического заряда миокарда [7]. Концентрацию белка определяли по методу Лоури.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. Из данных, представленных в таблице, видно, что при старении происходит повышение активности сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в митохондриях сердца на 48 и 34 % соответственно по сравнению с таковой у взрослых животных. Активность изоцитратдегидрогеназы у старых и взрослых крыс практически одинакова. Изменения активности дегидрогеназ цикла Кребса в митохондриях сердца старых крыс сопровождаются снижением концентрации восстановленного НАД в сердечной мышце на 66 % по сравнению с таковой

Активность ферментов цикла трикарбоновых кислот и показатели энергетического обеспечения миокарда взрослых и старых крыс (n=5-6) при иммобилизационном стрессе (M±m)

Показатель	Взрослые крысы		Старые крысы	
	интактные	стресс	интактные	стресс
Сукцинатдегидрогеназа	23,7±2,6	34,5±3,7*	35,0±3,9**	29,6±1,6
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	116±16	132±10	156±12**	127±6*
НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	3,6±0,8	6,0±1,5	3,2±0,2	2,4±0,5*
АТФ, мкмоль/г ткани	3,2±0,2	2,1±0,3*	3,0±0,2	2,5±0,1*
Энергетический заряд	0,76±0,01	0,72±0,02	0,74±0,02	0,76±0,01
НАД окисленный, нмоль/г ткани	889±50	966±73	1054±104	1080±34
НАД восстановленный, нмоль/г ткани	62±4	19±3*	21±4**	37±4*

Примечания: 1. Активность ферментов в нмоль белка/мин; энергетический заряд = АТФ+0,5АДФ/АТФ+АДФ+АМФ [6].

2. $p < 0,05$; * по отношению к интактным животным данной возрастной группы; ** по отношению к интактным взрослым животным.

у взрослых животных. Однако, несмотря на указанные различия, содержание АТФ в сердце и величина энергетического заряда миокарда у крыс обеих возрастных групп существенно не различаются ($p > 0,05$).

Тридцатиминутная иммобилизация взрослых животных сопровождается повышением активности сукцинатдегидрогеназы на 45 % по сравнению с этой величиной у взрослых интактных крыс. Параллельно происходит уменьшение содержания восстановленного НАД и АТФ на 69 и 34 % соответственно по сравнению с исходными значениями.

У старых крыс при иммобилизации снижается активность малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы на 19 и 33 % соответственно по сравнению с таковой у интактных животных. При этом активность сукцинатдегидрогеназы остается на исходном уровне. Одновременно с понижением активности НАД-зависимых дегидрогеназ в миокарде старых крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу, на 76 % возрастает концентрация восстановленного НАД и соответственно повышается уровень восстановления пула НАД в сердце. Кроме того, уменьшается содержание АТФ в миокарде на 17 % по сравнению с его исходной величиной.

Обсуждение результатов. Состояние энергетического обеспечения миокарда у старых крыс поддерживается на том же уровне, что и у взрослых животных. Об этом свидетельствуют данные об отсутствии статистически достоверных различий в содержании АТФ и величине энергетического заряда сердечной мышцы у взрослых и старых животных. Определенную роль в поддержании энергетического обеспечения сердечной мышцы в позднем онтогенезе начинает играть возрастное повышение активности отдельных

дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот (сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы), предопределяющих повышение интенсивности окислительно-восстановительных превращений в цикле Кребса, которому принадлежит центральная роль в энергетическом метаболизме.

Среди возможных причин активации дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот при старении следует назвать снижение уровня восстановления их коферментов в митохондриях. Подтверждением этого может служить возникающее в сердце старых крыс выраженное уменьшение концентрации восстановленного НАД, проявляющего свойства аллостерического ингибитора пиридинзависимых дегидрогеназ.

Возрастные различия в состоянии биоэнергетических процессов в сердце формируют предпосылки для появления особенностей в изменении энергетического обмена миокарда в условиях стимуляции в нем энергозависимых путей метаболизма, то есть при стрессе. С учетом этого далее исследовали состояние энергетического обеспечения и активности ферментов цикла Кребса в сердце взрослых и старых крыс, подвергнутых 30-минутной иммобилизации.

Было установлено, что иммобилизация взрослых крыс сопровождается выраженной активацией сукцинатдегидрогеназы в сердечной мышце. Феномен стрессорной стимуляции окисления янтарной кислоты в митохондриях описан в литературе [8, 9]. Его возникновение имеет характер адаптивной реакции, направленной на обеспечение дыхательной цепи митохондрий восстановленным ФАД в условиях ограничения при стрессе функционирования НАД-зависимых дегидрогеназ [9].

Вместе с тем, несмотря на активацию сукцинатдегидрогеназы в митохондриях сердца взрослых крыс, при иммобилизационном стрессе у них происходит понижение содержания АТФ в миокарде. Подобная ситуация отражает неадекватность стимуляции ФАД-зависимого окисления в митохондриях энергетическим потребностям сердечной мышцы при стрессе.

Иммобилизация старых крыс, так же как и взрослых животных, сопровождается понижением концентрации АТФ в миокарде. Однако выраженность этого сдвига у них значительно меньше, чем у взрослых животных. Уменьшение содержания АТФ в миокарде старых крыс, подвергнутых иммобилизации, сопровождается понижением активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса – малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы, хотя активность сукцинатдегидрогеназы у них существенно не изменяется.

Одной из причин снижения активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в митохондриях сердца старых иммобилизованных крыс могло быть повышение уровня восстановления пула НАД (увеличение показателя соотношения концентраций восстановленного и окисленного НАД) в сердце вследствие ограничения его использования в дыхательной цепи. На это указывают многочисленные данные литературы относительно торможения процесса тканевого дыхания при старении [10, 11]. Накопление восстановленного НАД в сердце предопределяет ограничение активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса. При этом, подобно подвергнутым иммобилизации взрослым животным, у старых крыс при стрессе повышается роль флавинозависимого окисления в энергетическом обеспечении миокарда.

Таким образом, при иммобилизационном стрессе происходит снижение уровня энергетического обеспечения миокарда, проявлением чего служит уменьшение в нем содержания АТФ. Выраженность этого сдвига в сердце взрослых крыс выше, чем у старых.

Возрастозависимые изменения в уровне энергетического обеспечения миокарда при стрессе сопровождаются появлением характерных сдвигов в активности дегидрогеназ цикла Кребса. У взрослых крыс они прояв-

ляются в активации сукцинатдегидрогеназы, а у старых – в частичном ограничении активности НАД-зависимых дегидрогеназ (малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы) при сохранении на исходном уровне активности сукцинатдегидрогеназы. Определенное значение в формировании этих сдвигов приобретают возрастные особенности в стрессорном изменении соотношения окисленного и восстановленного НАД в сердце. Есть все основания думать, что повышение содержания восстановленного НАД в миокарде старых крыс при иммобилизационном стрессе способствует аллостерическому ингибированию малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы в митохондриях.

Таким образом, при старении происходит изменение реакции со стороны активности ферментов цикла трикарбоновых кислот на стресс. Причиной этого может быть возрастное ограничение скорости поглощения кислорода в митохондриях [1, 10, 11] из-за нарушения функционирования отдельных комплексов дыхательной цепи митохондрий [12–14]. Торможение процесса терминального окисления в митохондриях предопределяет накопление в них восстановленного НАД, который выступает в качестве аллостерического ингибитора НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса. В результате возрастает роль янтарной кислоты в процессе энергетического обеспечения кардиомиоцитов при стрессе. Однако возрастные особенности реализации адаптивного значения флавинозависимого окисления в энергетическом обеспечении миокарда при стрессе требуют дальнейшего исследования.

Выводы

1. При иммобилизационном стрессе происходит уменьшение уровня энергетического обеспечения миокарда, в большей мере выраженное у взрослых, чем у старых крыс.

2. Иммобилизация взрослых крыс сопровождается выраженной активацией сукцинатдегидрогеназы, а взрослых животных – ограничением активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса (малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы).

3. Частичное ингибирование НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса в митохондриях миокарда старых крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу, сопровождается повышением восстановления пула НАД.

Литература

1. *Богацкая Л.Н., Ступина А.С., Калиман П.А., Парина Е.В.* Особенности энергетического обмена и его регуляции в процессе старения. Старение: механизмы, патология, образ жизни. К., 1985: 34–44.
2. *Davydov V.V., Shvets V.N.* Adenine nucleotide and creatine phosphate pool in adult and old rat heart during immobilization stress. *Gerontology* 2002; 48: 81–83.
3. *Lakatta E.G.* Changes in cardiovascular function with aging. *Eur. Heart J.* 1990; 11, Suppl. C: 22–29.

4. *Docherty I.R.* Cardiovascular responses in aging. *Pharmacol. Rev.* 1990; 42: 103–126.
5. *Мильман Л.С., Юровицкий Ю.Г., Ермолаева Л.П.* Определение активности важнейших ферментов энергетического обмена: Методы биологии развития. М.: Наука, 1974: 346–364.
6. *Мильман Л.С., Юровицкий Ю.Г., Ермолаева Л.П.* Определение содержания некоторых субстратов и промежуточных продуктов обмена в тканях: Методы биологии развития. М.: Наука, 1974: 428–430.
7. *Atkinson D.E., Walton G.M.* Adenosine triphosphate conservation in membrane regulation. *J. Biol. Chem.* 1967; 242, 13: 3239–41.
8. *Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В.* Защита от стресса на уровне митохондрий. Пуццино, 1981. 15 с.
9. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 270 с.
10. *Богачкая Л.Н., Кульчицкий О.К.* Энергетическая обеспеченность функций при старении. Вопросы геронтологии; Вып. 8. К., 1986: 11–25.
11. *Hansford R.G.* Bioenergetics in aging. *Biochem. Biophys. Acta* 1983; 726, 1: 42–76.
12. *Lenaz G., Bovina C., D'Aurelio M. et al.* Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 199–213.
13. *Rafique R., Schapira A.H., Coper J.M.* Mitochondrial respiratory chain dysfunction in aging; influence of vitamin E deficiency. *Free Radic. Res.* 2004; 38, 2: 157–165.
14. *Moghaddas S., Stoll M.S.K., Minkler P.E. et al.* Preservation of cardiolipin content during aging in rat heart interfibrillar mitochondria. *J. Gerontol.* 2002; 57: B22–B28.

ЕНЕРГЕТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ ЦИКЛУ КРЕБСА В МІОКАРДІ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ПРИ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ

В.М. Швець

Вивчали показники енергетичного забезпечення серцевого м'яза та активність дегідрогеназ циклу Кребса в мітохондріях серця дорослих і старих щурів при стресі. Встановлено, що при старінні в мітохондріях серця підвищується активність сукцинатдегідрогенази та малатдегідрогенази при порівнянні їх з такими дорослими щурів. Обговорюється значення виявлених змін у виникненні вікових особливостей в енергетичному забезпеченні міокарда при стресі.

Ключові слова: старіння, іммобілізаційний стрес, цикл Кребса, мітохондрії, сукцинатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа, ізоцитратдегідрогеназа, НАД.

ENERGY SUPPLY AND THE ACTIVITY OF KREBS CYCLE ENZYMES IN THE MYOCARDIUM OF ADULT AND OLD RATS UNDER THE IMMOBILIZATION STRESS

V.N. Shvets

It was studied the state of energy supply of myocardium and activity of dehydrogenases of Krebs cycle in mitochondria of adult and old rat hearts in stress. It was revealed that in aging the activity of succinate dehydrogenase and malate dehydrogenase was increased in heart mitochondria as compared to adult rats. The role of age-specific changes of energy supply in myocardium under stress is discussed in this study.

Key words: aging, Krebs cycle, immobilization stress, mitochondria, malate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, NAD.

Поступила 06.10.06

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ СНА ХАРАКТЕРИСТИК

О.В. Филиппова, О.М. Утевская, Л.А. Атраментова**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Впервые в Украине проведено исследование популяционно-генетических распределений ассоциированных с продолжительностью сна характеристик. Продолжительность сна слабо отрицательно коррелирует с возрастом, не зависит от пола, ниже у потомков отцов старшего возраста, более варьирует у мигрантов, отрицательно коррелирует с ВМІ среди мужчин. У «среднеспящих» людей выраженность ряда личностных признаков оптимальная, у «малоспящих» выше показатели личностной тревожности и IQ. Группами риска по развитию симптоматики бессонницы являются люди более молодых и более старших возрастных групп, с более высокой тревожностью и IQ.

Ключевые слова: продолжительность сна, дневной сон, скорость засыпания, бессонница, возраст, пол, индекс массы тела (ВМІ).

Одним из наиболее ярких примеров проявления биологических ритмов человека является цикл сон–бодрствование, характеризующийся изменением активности ряда физиологических процессов. Чередование сна и бодрствования подчинено закономерностям циркадных биологических ритмов, укладывающихся в 24-часовой временной интервал. Известно, что циркадные ритмы температуры тела и активности мозга сопряжены друг с другом и у большинства людей фиксируется наименьшая выраженность этих параметров в начале цикла бодрствования, а наибольшая – в конце [1]. В некоторых случаях наблюдается несоответствие циркадных ритмов определенных видов физиологической активности. Например, при расстройстве, сопряженном с преимущественно ночным приемом пищи, происходит аномальное смещение цикла сон–бодрствование по отношению к циклу приема пищи [2]. Показано ухудшение межличностных отношений у совместно проживающих людей со сдвигом фазы циркадных ритмов, особенно с крайними проявлениями, то есть между так называемыми «совами» и «жаворонками» [3]. Имеются данные, свидетельствующие, что тип «совы» – чаще всего депрессивные люди [4]. К настоящему времени известно, что циркадные ритмы контролируются супрахиазматическим ядром гипоталамуса, которое, в свою очередь, регулирует секрецию гормона мелатонина эпифизом, или шишковидной железой. Выделение мелатонина снижается в светлое время суток и повышается в темноте, а одним из подходов к лече-

нию бессонницы является назначение мелатонина [3]. Экспериментально показано, что цикл сон–бодрствование может удлиняться в условиях, когда невозможно определить время, например, при пребывании в пещере, помещении без окон, а также у лиц, находящихся на каникулах, в отпуске, не связанных необходимостью организации каких-либо мероприятий и имеющих возможность спать вдоволь. Увеличение продолжительности цикла сон–бодрствование объясняется снижением физической активности, появлением усталости, ухудшением настроения у лиц, которые совершают перелеты на большие расстояния в направлении запад–восток и оказываются в другом часовом поясе. Расстройства циркадных ритмов наблюдаются у людей, чьи профессии связаны с необходимостью работать посменно. Нарушение цикла сон–бодрствование приводит к рецидивам маниакальных приступов у лиц, страдающих биполярным синдромом [5].

Исследования по физиологии сна обширны, и к настоящему времени известны многие его качественные и количественные характеристики. Хорошо изучены ритмы электрической активности мозга, движения глаз, частота сердцебиения, температура тела, частота дыхания, мышечное напряжение в разные фазы сна [6]. Эти показатели используют при дифференциальной диагностике ряда соматических и психических нарушений [7].

Генетических исследований характеристик сна гораздо меньше. Имеются данные о наследуемости продолжительности сна, оцениваемой примерно в 30–50 % [8, 9]. Пока-

зана высокая конкордантность по очень большой продолжительности сна (до 15 ч) в парах монозиготных близнецов [10]. К настоящему времени выделено несколько кандидатных генов, регулирующих сон. К ним относятся гены тирозингидроксилазы, либерина гормона роста, интерлейкина-1-бета, соматостатина, нейротрофического фактора мозга, орексина А и В [11]. Показана генетическая обусловленность медленноволнового сна [12]. Обнаружены гены, ритмически экспрессируемые в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и ответственные за фазы циркадных ритмов [13]. Изучение циркадных ритмов является предметом хронобиологии, но результаты используются в разных областях [14], особенно в медицине.

Средняя продолжительность сна человека составляет около восьми часов. Минимальная продолжительность сна не может быть менее четырех часов без существенного вреда для здоровья. Продолжительность сна может меняться в зависимости от времени года [5].

Представители современных индустриально развитых стран часто не имеют возможности реализовать потребность в полноценном по продолжительности сне. Снижение продолжительности сна ухудшает академические успехи и снижает настроение учащихся [15]. Показана меньшая продолжительность сна и более низкое субъективное качество сна у одиноких людей по сравнению с людьми, имеющими обширные социальные контакты [16]. Поскольку известна связь депривации сна с состоянием здоровья, то длительное одиночество может способствовать ослаблению последнего. В некоторых странах для преодоления неблагоприятного влияния недостаточной продолжительности ночного сна, особенно в зонах с жарким климатом, предусмотрены так называемые сiestы, предполагающие повсеместную приостановку трудовой активности для дневного отдыха и сна. Показана эффективность подобных мероприятий для улучшения производительности и работоспособности людей [17]. Люди с предпочтительным вечерним типом активности («совы») нуждаются в большей продолжительности сна [3].

Основными функциями сна являются восстановление организма и адаптивная инактивация. О восстановительной функции сна свидетельствуют исследования, показавшие более интенсивную регенерацию тканей, выведение продуктов обмена и пополнение нейромедиаторов именно во время сна [18]. Депривация сна ассоциирована со сниженной способностью выполнения физических и умственных нагрузок [19], ослаб-

лением иммунной системы [20]. Дефицит сна приводит к расстройству метаболической (понижение толерантности к глюкозе), нервной (увеличение симпатического тонуса) и гормональной (повышение уровня кортизола в вечернее время) регуляции. В целом эти расстройства считаются симптомами нормального старения организма и, соответственно, способствуют усилению вероятности проявления возрастозависимых хронических болезней [21, 22]. В соответствии с теорией адаптивной инактивации эволюционно сон возник для ограничения воздействия неблагоприятных факторов среды и избежания неоправданного расхода энергии. Первобытные люди, будучи неподвижными во сне, меньше могли привлечь к себе внимание хищников. Считается, что у более «защищенных» биологических видов (хищники или животные, имеющие безопасные места для сна) большая продолжительность сна, чем у менее «защищенных» видов (животные, относящиеся к категории добычи, или животные, имеющие открытые места для сна). Так, кошки (хищники) спят около 15 часов, а кролики (добыча) – около 8 часов. Летучие мыши (обитатели закрытых пещер) спят около 20 часов, а лошади (обитатели открытых пастбищ) – около 3 часов.

Наиболее известные расстройства продолжительности сна – бессонница, синдром апноэ сна (остановки дыхания во сне) и нарколепсия (засыпание в дневное время). Бессонница часто встречается в ассоциации с соматическими расстройствами, например, с повышенной болевой чувствительностью [23], фибромиалгией [24], раком молочной железы [25], СПИДом [26]. В развитии нарколепсии существенную роль играет ген *SOMT* и препроорексина [11], и, кроме того, существуют фармакогенетические различия в реакции лиц с разными аллелями гена *SOMT* на препарат модафинил, используемый для снижения симптомов нарколепсии. Продолжительность медленноволнового сна увеличивается под действием инсулина, который легко проникает через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с инсулиновыми рецепторами мозга и вызывает ряд поведенческих эффектов, помимо традиционного влияния на метаболизм глюкозы [27]. Имеются данные о том, что концентрация магния в определенных участках головного мозга, предположительно генетически детерминированная [28], положительно коррелирует с продолжительностью длинноволнового сна и отрицательно – с продолжительностью парадоксального сна [29]. Показана роль магния в коррекции бессонницы, вызванной беспокойными движениями конечностей [30].

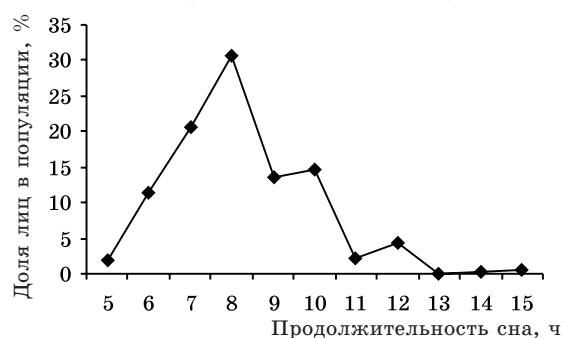
Исследования по распределениям в популяциях Украины характеристик сна, а также их генетической и средовой обусловленности отсутствуют. Актуальность данного вопроса очевидна, поскольку сон ассоциирован с соматическим и психическим здоровьем человека, а следовательно, с уровнем производительности труда, академической успеваемостью, частотой травматизма по причине недосыпания и т. д. Целью настоящей работы является генетико-популяционный анализ четырех ассоциированных с продолжительностью сна характеристик у населения Украины.

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 800 жителей Украины. Сбор информации проведен с учетом этических требований при работе с человеком. Об исследуемых получены биологически значимая и социодемографическая информация, а также данные, касающиеся ассоциированных с продолжительностью сна характеристик (наличие дневного сна, скорость засыпания и симптомы бессонницы) и ряда личностных и когнитивных свойств. Параметры сна изучали методом интервьюирования. Для оценки личностной тревожности использовали опросник Спилберга [31], экстраверсии–интроверсии и нейротизма – опросник Айзенка [31], физической, косвенной, вербальной агрессивности и раздражительности – опросник Басса-Дарки [32], коэффициента IQ – тест Айзенка [33]. Найдены характеристики распределений (X , s , As , Ex , Mo , Me). Распределения на нормальность проверяли на основании значений As и Ex . Связь между признаками оценивали с помощью полихорического показателя связи K и коэффициента корреляции Пирсона (r). Статистический анализ проведен с использованием критериев t , F и χ^2 [34].

Результаты и их обсуждение. Для расчета среднепопуляционных характеристик использованы данные об индивидах, не состоящих в родстве и не являющихся брачными партнерами. В выборке оказалось 68 % женщин и 32 % мужчин. Смещение выборки по полу объяснили гендерными причинами в связи с преимущественным участием в исследованиях подобного рода женщин. Средний возраст мужчин ($24,5 \pm 0,8$) лет ($s=9,9$), женщин – ($25,8 \pm 0,7$) лет ($s=12,7$), разница в возрасте лиц противоположного пола недостоверна. Среди обследованных было 72,1 % этнических украинцев; 23,6 % русских и 4,3 % – представители других национальностей: болгары, мордва, татары, евреи, греки, белорусы, молдаване, азербайджанцы, немцы, осетины, табасаранцы. Уроженцами Украины был 91 % обследуемых, 9 % роди-

лись на территории ближнего и дальнего зарубежья. У половины обследованных было среднее образование, у 22 % – высшее, у 14 % – среднее специальное, у 8 % – незаконченное среднее и у 6 % – незаконченное высшее. Учащимися были 64 %, медицинским персоналом – 13 %, ИТР – 6 %, работниками сферы обслуживания – 5 %, к другим профессиональным группам отнесены 12 %. По национальности, месту рождения, уровню образования и профессиональной принадлежности группы мужчин и женщин достоверно не различались.

Продолжительность сна составила у мужчин ($8,3 \pm 0,2$) ч ($s=1,7$), у женщин ($8,2 \pm 0,1$) ч ($s=1,6$). Поскольку разница в продолжительности сна у лиц противоположного пола недостоверна и выборки сопоставимы, то характеристики распределения этого параметра были рассчитаны без учета половой принадлежности. Средняя продолжительность сна в изученной популяции составила ($8,2 \pm 0,1$) ч ($s=1,7$). Мода и медиана продолжительности сна составили 8 ч. Для выяснения характера распределения продолжительности сна были рассчитаны показатели асимметрии и эксцесса: $As=0,74$ ($p<0,05$), $Ex=1,20$ ($p<0,05$). Положительные значения асимметрии и эксцесса и их достоверность свидетельствуют о том, что распределение продолжительности сна не является нормальным, а соответствует правостороннему и островершинному (рисунок). В связи с этим дальнейший анализ выполнялся методами непараметрической статистики. Индивиды модальной группы условно названы «среднеспящими» (8 ч), а со значениями продолжительности сна менее (< 8 ч) и более (> 8 ч) модального значения – соответственно «малоспящими» и «многоспящими».



Характер распределения продолжительности сна

При анализе субъективной продолжительности сна также не было обнаружено половых различий.

Между продолжительностью сна и возрастом имеется слабая отрицательная связь ($r=-0,27$, $p<0,001$). Для человека известна онтогенетическая тенденция снижения по-

требности сна с возрастом. Так, 3–5-месячные дети нуждаются примерно в 16-часовом сне, а пожилым лицам достаточно для ежедневного восстановления организма 6 часов сна [3].

Представляет интерес факт обнаружения слабой отрицательной корреляции между возрастом отца и продолжительностью сна потомства ($r=-0,19$, $p<0,001$). Подобной связи в отношении возраста матери не обнаружено ($r=-0,04$, $p>0,05$). Следует отметить, что в последнее время проводятся многочисленные исследования по выявлению влияния именно возраста отца на риск развития каких-либо расстройств у потомства. В частности, обнаружено, что у старых отцов повышен риск рождения потомства с болезнью Альцгеймера и шизофренией [35, 36].

В мировой литературе показана неоднозначная роль метисации на проявление ряда признаков – от благоприятных эффектов гетерозиса до неблагоприятных эффектов разрушения адаптивных комплексов генов. Так, известна роль аутбридинга в повышении разнообразия потомства, снижении риска аутосомно-рецессивных болезней, увеличении IQ [33], изменении антропометрических размеров при рождении и заболеваемости в раннем детстве [37, 38]. В изученной выборке не обнаружено связи между типом брака родителей по этническому признаку и продолжительностью сна потомства (табл. 1), хотя имеется тенденция уменьшения доли «среднеспящих» потомков в межэтнических славянских браках за счет увеличения «малоспящих» и «многоспящих» по сравнению с потомками славянских внутриэтнических браков.

Несоответствие между местом «происхождения» и местом «реализации» генетического материала может проявляться в том, что у мигрантов адаптивность по ряду признаков будет снижаться [39]. Нами отмечена тенденция связи между статусом индивида по миграции и продолжительностью сна. Так,

среди мигрантов, чьи гены «реализуются» не в тех популяциях, где они «произведены», больше «малоспящих» и «многоспящих», чем среди не мигрантов ($K=0,15$; $p>0,05$).

Предварительный анализ по продолжительности сна показал большую корреляцию в парах «родитель–ребенок», чем в парах, не связанных родством индивидов, что указывает на генетическую обусловленность продолжительности сна.

В возрастном диапазоне от 21 до 30 лет показана отрицательная корреляция в мужской ($r=-0,54$, $p<0,05$) и положительная в женской ($r=0,34$, $p<0,05$) частях популяции между продолжительностью сна и показателем ВМІ (индекс массы тела). Таким образом, видно, что тенденция к дефициту сна способствует повышению массы тела и потенциальному развитию ожирения, что согласуется с данными [21], хотя непонятна и требует дальнейшего анализа полоспецифичность и приуроченность к узкому возрастному диапазону этого феномена в нашей выборке.

Поскольку существуют ассоциации ряда определенных белков организма с риском развития тех или иных расстройств, нами был проведен анализ связи продолжительности сна с группами крови по системе АВ0 и резус. В исследованной выборке не выявлено связи ни между группами крови системы АВ0, ни между группами системы резус и продолжительностью сна.

Результаты анализа ассоциаций личностных и когнитивных свойств (все признаки распределены нормально) с продолжительностью сна представлены в табл. 2. Как видим, у «малоспящих» людей наблюдается наибольшая личностная тревожность, хотя сложно определить причинно-следственные связи этого признака с продолжительностью сна. У «среднеспящих» людей наименьшая экстраверсия, физическая, косвенная и вербальная агрессивность, а также раздражительность. Таким образом, можно сделать

Таблица 1. Распределение потомков от разных типов браков по продолжительности сна

Национальность родителей	Продолжительность сна, ч					
	< 8		8		> 8	
	n	%	n	%	n	%
Укр. × укр.	48	31,4	51	33,3	54	35,3
Укр. × рус.	18	34,0	13	24,5	22	41,5
Рус. × укр.	22	46,8	11	23,4	14	29,8
Рус. × рус.	17	27,4	22	35,5	23	37,1
Другие	13	46,4	7	25,0	8	28,6

Примечание. В категорию «другие» отнесены представители редких национальностей (внутри- и межэтнические) и такие, в которых хотя бы один из супругов не был русским и не был украинцем. $K = 0,09$, $\chi^2 = 8,56$, $n = 343$, $v = 8$, $p > 0,05$.

Таблиця 2. Личностные и когнитивные признаки у лиц с разной продолжительностью сна

Признак	Продолжительность сна, ч								
	< 8			8			> 8		
	n	X±S _x	s	n	X±S _x	s	n	X±S _x	s
Личностная тревожность	84	42,6±1,0	9,6	79	41,6±1,0	9,2	75	40,8±1,1	9,4
Экстраверсия	72	11,7±0,5	4,2	65	10,9±0,5	3,9	69	13,5±0,4	3,4
Нейротизм	72	13,1±0,5	4,5	65	13,3±0,6	4,8	69	13,2±0,6	4,7
Физическая агрессивность	29	4,9±0,3	1,8	30	3,0±0,4	2,0	30	4,8±0,4	2,1
Косвенная агрессивность	29	4,7±0,3	1,6	30	4,1±0,3	1,5	30	5,0±0,3	1,5
Вербальная агрессивность	29	6,6±0,5	2,8	30	5,0±0,5	2,6	30	7,6±0,5	2,7
Раздражительность	29	5,7±0,5	2,5	30	4,9±0,5	2,8	30	6,1±0,4	2,2
IQ	28	114±1	10,9	36	112±1	9,1	51	110±1	9,0

заключение, что эти личностные свойства в целом «оптимальны» при «оптимальной» продолжительности сна, а недосыпание и пересыпание неблагоприятно сказываются на их выраженности. Хотя можно рассуждать иначе – чрезмерная выраженность данных личностных признаков может влиять на качество сна посредством различных нейрогормональных механизмов. Показательным является то, что наибольшие значения IQ зафиксированы в группе «малоспящих» людей. Логическое объяснение этого, возможно, заключается в том, что воздействие средовых факторов, обуславливающих развитие IQ, в частности обучение, происходит вследствие отказа в полноценном по длительности сне. Данное обстоятельство ставит людей с повышенным значением IQ в группу риска по недосыпанию, а следовательно, и риску развития ряда заболеваний, сопряженных с непродолжительным сном.

Дневной сон не связан с полом, но связан с возрастом ($p < 0,05$): чаще всего (45–50 % случаев) он присутствует у лиц молодого работоспособного возраста, сравнительно часто (42–43 % случаев) – у неработающих и работающих лиц в возрасте до 20 лет, реже всего (около 16 % случаев) – у работающих лиц старших возрастных групп и у лиц пенсионного возраста. Таким образом, с возрастом отмечается тенденция к отсутствию необходимости дневного сна (по-видимому, связанная с общим снижением продолжительности сна), либо реализация потребности во сне становится невозможной. Возможно, имеются генетические факторы, детерминирующие необходимость рассредоточения общей суточной продолжительности сна на отдельные периоды.

При изучении скорости засыпания выявлено, что в целом 70 % обследованных засыпают быстро, 25 % – медленно, 5 % неод-

нозначны в субъективной оценке скорости засыпания. Не обнаружено различий в скорости засыпания в зависимости от пола, но есть в зависимости от возраста ($p < 0,001$). Быстрее всего засыпают лица среднего возраста, медленнее всего – молодые (до 20 лет) и лица старшего возраста (более 46 лет). Возможно, вхождение лиц молодого возраста в группу риска по скорости засыпания объясняется нарушением циркадных ритмов, наличием высоких умственных нагрузок в связи с обучением, переутомлением, нерациональным распределением времени. Так, среди лиц до 20 лет процент «медленно засыпающих» – 30, что сопоставимо с долей «медленно засыпающих» лиц старшей возрастной группы (38 %). Для подтверждения этого проанализирована связь между профессиональной принадлежностью и скоростью засыпания. Так, среди учащихся засыпают быстро лишь 60 %, среди медицинских работников – 63 %, в то время как среди представителей других профессиональных групп «быстро засыпающих» 86 %. По-видимому, стрессующий образ жизни как учащихся, так и медработников, а также посменность являются факторами риска быстроты засыпания, что прослежено и в исследованиях западных ученых [15].

При изучении симптоматики бессонницы не обнаружено половых различий, а в целом около 14 % обследованных имеют проблемы со сном. Симптомы бессонницы связаны с возрастом ($p < 0,01$). Группами риска по развитию бессонницы являются самые молодые люди (до 20 лет) и лица старшего возраста (более 46 лет), среди которых частота симптомов бессонницы составляет 9 и 19 % соответственно. В целом не обнаружено достоверных различий в выраженности личностных и когнитивных признаков у лиц, имеющих и не имеющих симптоматику бессонни-

цы, хотя в целом у последних меньше личностная тревожность, нейротизм, но ниже и IQ. В отношении более высоких значений IQ у лиц с симптоматикой бессонницы, возможно, имеется объяснение, аналогичное тому, что и между данным когнитивным признаком и продолжительностью сна. Растущие требования к конкурентоспособности человека на современном этапе приводят к отказу от полноценного сна и развитию расстройств сна, в частности бессонницы.

Выводы

1. Распределение продолжительности сна в изученной популяции характеризуется положительной асимметрией и эксцессом.
2. Продолжительность сна слабо отрицательно коррелирует с возрастом, не зависит от пола, ниже у потомков отцов старшего воз-

раста, более варьирует у мигрантов, отрицательно коррелирует с ВМІ среди мужчин.

3. У «среднеспящих» людей более «оптимальна» выраженность экстраверсии, физической, косвенной и вербальной агрессивности по сравнению с «малоспящими» и «многоспящими»; у «малоспящих» выше показатели личностной тревожности и IQ.

4. Наличие дневного сна, скорость засыпания и симптоматика бессонницы не связаны с полом.

5. Скорость засыпания не связана с полом, но ниже среди более молодых и более старших возрастных групп, а также среди учащихся и медработников.

6. Группами риска по развитию симптоматики бессонницы являются люди более молодых и более старших возрастных групп, с более высокой тревожностью и IQ.

Исследование является частью крупномасштабного психогенетического проекта по изучению личностных и когнитивных признаков у населения Украины и выполнено при поддержке Гранта Президента Украины «Оцінка інтелектуального потенціалу молоді України засобами генетики» (2007 р.).

Литература

1. Baehr E.K., Revelle W., Eastman C.J. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J. Sleep Res.* 2000; 9: 117–127.
2. O'Reardon J.P., Ringel B.L., Dinges D.F. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obesity Research* 2004; 12: 1789–96.
3. Sdorow L.H. *Psychology*. McGraw-Hill, 1998. 670 p.
4. Drennan M.D., Klauber M.R., Kripke D.F., Goyette L.M. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *J. Affect. Disord.* 1991; 23: 93–98.
5. Hakkarainen R., Johansson C., Kiesepa T. et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 3–6.
6. Sinton C.M., McCarley R.W. Neuroanatomical and neurophysiological aspects of sleep: basic science and clinical relevance. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 2000; 5: 6–19.
7. Volpe P. *Biology and Human Concerns*. Wm. C. Brown Publishers, 1993. 611 p.
8. Gedda L., Brenci G. Sleep and dream characteristics in twins. *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma)* 1979; 28: 237–239.
9. Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., Martin N.G. Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep* 1990; 13: 318–335.
10. Gedda L. *Studio dei Gemelli*. Rome: Orizzonte Medico, 1951: 538.
11. Tafti M., Franken P. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. Invited Review: Genetic dissection of sleep. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92, Is. 3: 1339–47.
12. Franken P., Chollet D., Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J. Neuroscience* 2001; 21, 8: 2610–21.
13. Numano R., Yamazaki S., Umeda N. et al. Constitutive expression of the Period 1 gene impairs behavioral and molecular circadian rhythms. *PNAS* 2006; 103, 10: 3716–21.
14. Hastings M. The brain, circadian rhythms, and clock genes. *Clinical review. BMJ* 1998; 317: 1704–07.
15. Hicks R.A., Johnson C., Pellegrini R.J. Changes in the self-reported consistency of normal habitual sleep duration of college students (1978 and 1992). *Perceptual and Motor Skills* 1992; 75: 1168–70.
16. Cacioppo J.T., Hawkley L.C., Crawford L.E. Loneliness and Health: Potential Mechanisms. *Psychosomatic Medicine* 2002; 64: 407–417.
17. Horne J.A., Reyner L.A. Counteracting driver sleepiness: Effects of napping, caffeine, and placebo. *Psychophysiology* 1996; 33: 306–309.
18. Mayer P., Dematteis M., Pepin J.L. et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 213–219.
19. Blagrove M., Alexander C., Horne J.A. The effects of chronic sleep reduction on the performance of cognitive tasks sensitive to sleep deprivation. *Applied Cognitive Psychology* 1995; 9: 21–40.
20. Irwin M., Mascovich A., Gillin J.C., Willoughby R. Partial sleep deprivation reduced natural killer cell activity in humans. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56: 493–498.

21. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of a sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–39.
22. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B. et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 863–867.
23. Hyde M.E., Roehrs T.A., Blaisdell B. et al. REM sleep deprivation produces hyperalgesia. Program and abstracts of the Associated Professional Sleep Societies 19th Annual Meeting. June 18–23, 2005, Denver, Colorado. Abstract 0377.
24. Edinger J.D., Wohlgemuth W.K., Krystal A.K., Rice J.R. Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia: final report. *Ibid.* Abstract 0667.
25. Rumble M., Edinger J.D., Keefe F.J. et al. A pilot study examining the utility of the cognitive-behavioral model of insomnia in early stage breast cancer patients. *Ibid.* Abstract 0678.
26. Fins A., Hardy M., Baker T. et al. Cognitive behavioral therapy for HIV-related insomnia. *Ibid.* Abstract 0699.
27. Valatx J., Douhet Ph., Bucchini D. Human insulin gene insertion in mice. Effects on the sleep-wake cycle? *Sleep Res.* 1999; 8, Suppl. 1: 65–68.
28. Meij I.C., Saar K., van den Heuvel L.P.W. et al. Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 180–188.
29. Chollet D., Franken P., Raffin Y. et al. Blood and brain magnesium in inbred mice and their correlation with sleep quality. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279, Is. 6: 2173–78.
30. Hornyak M., Voderholzer U., Hohagen F. et al. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep.* 1998; 21: 501–505.
31. Балун В.Д., Гайда В.К., Гербачевский В.К. и др. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие. Под общей ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. СПб.: Питер, 2000. 560 с.
32. Психологические тесты. Под ред. А.А. Карелина; В 2 т. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2002. Т. 1. 312 с.
33. Айзенк Г. Супертесты IQ. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 208 с.
34. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.
35. Bertram L., Busch R., Spiegel M. et al. Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. *Neurogenetics* 1998; 1: 277–280.
36. Dalman C., Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1591–92.
37. Дуброва Ю.Е., Корзенева И.Б., Стяжкина Т.В. Влияние экзогамии на заболеваемость детей на протяжении первых трех лет жизни. *Генетика* 1997; 33, 1: 116–122.
38. Дуброва Ю.Е., Корзенева И.Б., Холод О.Н. и др. Влияние метисации на изменчивость антропометрических признаков при рождении и вариабельность полиморфных генов. *Генетика* 1997; 33, 2: 249–256.
39. Булаева К.Б., Рогова И.Е., Павлова Т.А. и др. Сравнительное изучение генетической адаптации кавказских горцев в исторических и новых урбанизированных условиях. *Генетика* 1997; 33, 11: 1565–71.

ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ АСОЦІЙОВАНИХ З ТРИВАЛІСТЮ СНУ ХАРАКТЕРИСТИК

О.В. Філіпцова, О.М. Утевська, Л.О. Атраментова

Вперше в Україні проведено дослідження популяційно-генетичних розподілів асоційованих із тривалістю сну характеристик. Тривалість сну слабко негативно корелює з віком, не залежить від статі, нижче в нащадків батьків старшого віку, більш варіює у мігрантів, негативно корелює з ВМІ серед чоловіків. У «середньосплячих» людей виразність ряду особистісних ознак є оптимальною, у «малосплячих» – вище показники особистісної тривожності та IQ. Групами ризику з розвитку симптоматики безсоння є люди більш молодих і більш старших вікових груп, з більш високою тривожністю та IQ.

Ключові слова: тривалість сну, денний сон, швидкість засипання, безсоння, вік, стать, індекс маси тіла (ВМІ).

POPULATION GENETICS ANALYSIS OF CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH SLEEP DURATION

O.V. Filipцова, O.M. Utevska, L.A. Atramentova

For the first time in Ukraine the study of population and genetics distributions of associated with sleep duration characteristics was conducted. The sleep duration poorly negatively correlates with age, does not depend on a sex, is lower in offspring of the fathers with higher age, more varies among migrants, negatively correlates with BMI among males. Among people with «mean sleep duration» there is more «optimal» expression of a number of personality traits, among people with «small sleep duration» there is higher indexes of trait anxiety and IQ. Groups of risk on insomnia symptoms development are people of younger and older age, with higher trait anxiety and IQ.

Key words: sleep duration, day time sleep, falling asleep speed, insomnia, age, sex, index of body mass (BMI).

Поступила 27.11.06

СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ И ХРАНЕНИЯ НА ВОДНО-СОЛЕВЫЕ ЭКСТРАКТЫ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

Т.С. Дюбко

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины», г. Харьков*

С применением методов оптической спектроскопии (флуоресцентная спектроскопия, спектрофотометрия), а также электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) охарактеризованы водно-солевые экстракты плаценты (ЭП) человека. Установлено, что их свойства зависят от условий получения и способов низкотемпературного хранения. Показано, что флуоресцентные методы могут быть полезны при экспресс-оценке ЭП.

Ключевые слова: плацента, экстракты, человек, получение, хранение, температура, флуориметрия, спектрофотометрия, электрофорез.

Экстракты плаценты (ЭП), благодаря наличию широкого спектра веществ, обладающих биологической активностью, находят все более широкое применение в профилактике и терапии ряда патологических состояний [1–5]. Для характеристики компонент, входящих в состав тканевых экстрактов, в том числе и ЭП, применяются различные, часто сложные и длительные процедуры, такие, например, как аминокислотный анализ, гельпроникающая хроматография и т. п. [6, 7]. В то же время для целей первичного скрининга, позволяющего оперативно оценить качество сырья, а также преимущества или недостатки способов его получения и хранения, существует потребность в высокочувствительных, быстрых и доступных методах. Этим критериям удовлетворяет метод спектрофлуориметрии [8, 9].

В работе с использованием подходов, основанных на методе спектрофлуориметрии, в том числе регистрации собственно спектров флуоресценции (СФ) белков, а также спектров возбуждения (СВ), синхронных спектров флуоресценции (ССФ) и изопотенциальных синхронных спектров флуоресценции (ИПССФ), исследовали влияние способов получения и низкотемпературного хранения на ЭП человека. В дополнение к спектрофлуориметрическому методу применяли также спектрофотометрию и электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ).

Материал и методы. Сырьем для выделения ЭП служила терминальная плацента, полученная при родах от пяти рожениц родильных домов г. Харькова. Каждую плаценту делили на три части, из которых получали экстракты свежие (ЭПС), автоклавированные (ЭПА), а также после 5-дневной выдержки ткани в холодильнике (ЭПФ).

ЭПС выделяли, инкубируя гомогенаты фрагментов плаценты в изотоническом растворе NaCl в соотношении 1:10 при 20–23 °С в течение 60 мин. После этого частицы ткани удаляли центрифугированием при 3000 g 10 мин и надосадок использовали для дальнейших исследований. ЭПФ готовили путем предварительной выдержки плаценты в холодильнике (4 °С) в течение 5 дней и последующей обработки согласно процедуре, аналогичной описанной для ЭПС. ЭПА получали автоклавированием препаратов ЭПС в течение 45 мин при 125 °С с последующей их фильтрацией.

Готовые препараты исследовали как непосредственно после получения, так и после хранения в течение 1 месяца и 1 года в замороженном состоянии при температурах -20 °С (холодильник «Минск», Беларусь) и -196 °С в низкотемпературном банке ИПКиК НАНУ. Замораживание образцов в зависимости от выбранного метода хранения осуществляли непосредственно в холодильной камере или быстрым погружением в жидкий азот, отогрев – при перемешивании на водяной бане (40 °С).

Общее содержание белка и нуклеотидов в образцах определяли спектрофотометрическими методами [10–12] по поглощению в УФ-области с использованием специально разработанной программы (автор – Е.Д. Розанова). Для спектральных измерений ЭП разводили изотоническим раствором NaCl с добавлением 5 мМ натрий-фосфатного буфера (рН 7,2) в 30–60 раз.

Флуоресцентный зонд 3-гидрокси-4'- (диметиламино)флавоин (ФМЕ) был синтезирован по методу [13] и любезно предоставлен В.Г. Пивоваренко (Киевский национальный университет им. Т.Г. Шевченко).

СФ ЭП возбуждали светом с длинами волн 280 и 296 нм, а флуоресценцию ФМЕ – светом с длиной волны 405 нм. СФ измеряли на спектрофлуориметре «Cary Eclipse» (Varian, США) с автоматической коррекцией спектров. Ширины входной и выходной щелей монохроматоров составляли 5 нм. СВ образцов регистрировали в максимумах их спектров флуоресценции. ССФ ЭП получали, одновременно сканируя монохроматоры возбуждения и флуоресценции от 200 до 800 нм при сдвиге $\Delta\lambda$ от 10 до 200 нм с шагом 10 нм [14, 15]. ИПССФ ЭП строили, используя программное обеспечение Cary Eclipse. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре «Lambda 35» (Perkin Elmer, США). Все спектральные измерения выполняли при 20 °С в стандартных кварцевых кюветках 1×1×3 см.

Для анализа белкового состава ЭП подвергали электрофорезу в пластинах с 7,5% -ным ПААГ, рН 8,9 по стандартной методике [16]. После проведения электрофореза гели окрашивали кумасси G-250. Высушенные гели сканировали и анализировали распределение плотности окраски с помощью программы «Digitize» (автор – Л.Д. Паценкер). Полученные результаты обрабатывали статистически [17].

Результаты и их обсуждение. Исследование флуоресценции ЭП показало, что все препараты, независимо от способа получения, обладают собственной флуоресценцией в области 290–400 нм ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ и 296 нм), характерной для ароматических аминокислотных остатков, с максимумами в области 332–355 нм. Положение и интенсивность максимумов СФ зависит от способа приготовления и хранения препаратов ЭП. Для препаратов ЭПС и ЭПФ при возбуждении светом с длиной волны 296 нм наблюдается наиболее коротковолновое положение СФ (336–337 нм), что свидетельствует о наличии в экстрактах остатков триптофана, находящихся в частично доступном для воды окружении (рис. 1, а).

В ЭПФ, кроме основного максимума, иногда выявляется плечо при 307–309 нм, которое в белках часто относят к флуоресценции тирозиновых остатков либо к испусканию триптофанов, не контактирующих с растворителем [18–21] (табл. 1). Термообработка приводит к длинноволновому сдвигу максимума СФ до 348–359 нм и усилению флуоресценции при 307–309 нм (рис. 1, б). Поскольку в процессе термообработки из ЭП удаляется основная масса белков [22], можно утверждать, что основной вклад в СФ термообработанных ЭП в УФ-области вносят низкомолекулярные вещества пептидной природы, свободные аминокислоты и нуклеотиды [1]. При этом длинноволновый сдвиг основного максимума спектров к 340–355 нм свидетельствует о переходе триптофановых остатков в полностью доступное для воды окружение, а появление хорошо выраженного плеча в коротковолновой области – о снижении либо полном отсутствии характерного для нативных белков переноса энергии с тирозиновых остатков на триптофановые [18, 23].

Спектры поглощения ЭП регистрируются в УФ-области (200–350 нм), однако их анализ затруднен из-за значительного рассеяния света препаратами (рис. 2, а). Более информативны их первые производные (1ПСП), использование которых существенно снижает эффект мутности на спектры поглощения образцов [11] (рис. 2, б). В 1ПСП ЭП обнаруживаются два близких по интенсивности отрицательных пика с максимумами при 285–286 и 292–293 нм, соотношение интенсивностей между которыми варьирует в зависимости от индивидуального белкового состава препаратов. В некоторых случаях проявляются также плечи в областях 260–265 и 275–278 нм. В подвергнутых автоклавированию образцах (ЭПА), наряду со снижением интенсивности СП и 1ПСП, наблюдается коротковолновое смещение спектров на 5–7 нм и один широкий пик с максимумом при 278–279 нм.

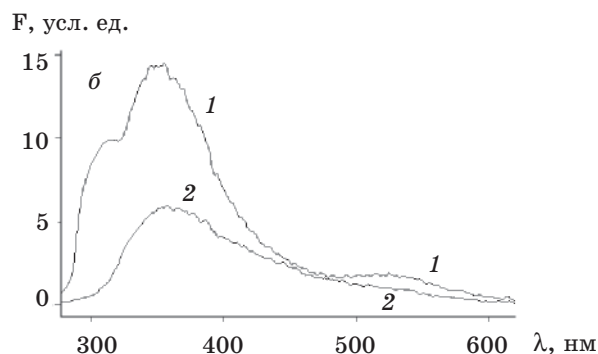
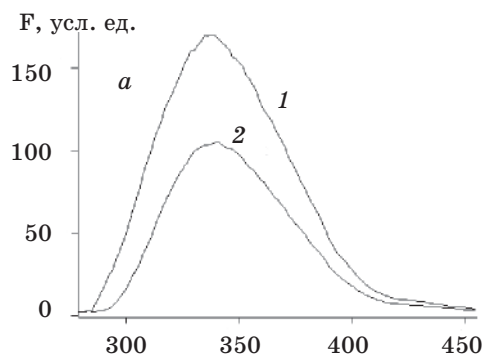


Рис. 1. Спектры флуоресценции свежих (а) и автоклавированных (б) экстрактов плаценты человека: 1 – $\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм; 2 – $\lambda_{\text{возб}} = 296$ нм

Таблица 1. Влияние способов низкотемпературного хранения в течение одного года на положение максимумов спектров экстракта плаценты (ЭП) ($M \pm m$)

ЭП	Флуоресценция		Возбуждение ($\lambda_{рег} = 340$ нм)	Поглощение	
	$\lambda_{возб} = 280$ нм	$\lambda_{возб} = 296$ нм		УФ-область (1ПСП)	область Соре
<i>До замораживания (контроль)</i>					
ЭПС	337±1	338±1	231±2 284±1	286±1 292±1	414±1
ЭПФ	336±1	338±1	232±1 284±1	286±1 292±1	409±1
ЭПА	307±3 (пл.) 348±2	359±3	224±2 284±1	278±1	–
<i>Замораживание и хранение при -20 °С</i>					
ЭПС	337±1	338±1	234±3 285±1	286±1 292±1	406±1
ЭПФ	336±1	337±2	236±2 288±2	286±1 292±1	406±1
ЭПА	309±3 345±2	352±2	227±2 287±3	278±1	–
<i>Замораживание и хранение при -196 °С</i>					
ЭПС	336±1	338±1	235±2 287±3	286±1 292±1	413±1
ЭПФ	335±1	337±1	237±2 289±2	286±1 292±1	408±1
ЭПА	313±4 344±1	346±4	225±1 281±3	279±1	–

Примечание. пл. – плечо спектра.

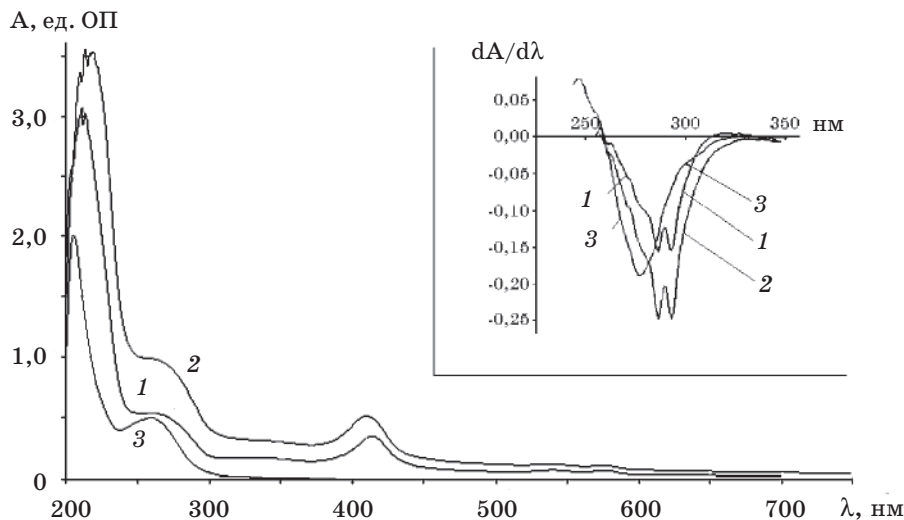


Рис. 2. Спектры поглощения экстрактов плаценты человека и их первые производные (справа): 1 – свежие; 2 – полученных после 5-дневной выдержки плаценты при 4 °С; 3 – автоклавированных

Согласно исследованиям, выполненным ранее на модельных системах и белках [11], полоса при 292 нм может быть обусловлена преимущественно поглощением триптофановых остатков белков ЭП, а в полосе при 286 нм основной вклад вносит поглощение тирози-

нов. В полосы при 267 и 272–278 нм вносят вклад фенилаланиновые и тирозиновые остатки соответственно. Для образцов, которые не подвергались тепловой обработке (ЭПС и ЭПФ), в СП регистрируются также пики в видимой области при 410–414, 539–

540 и 575 нм, характерные для гемсодержащих белков, в частности гемоглобина [22, 24] (рис. 2). Влияние способов экстракции на положение максимумов спектров ЭП представлено в табл. 1.

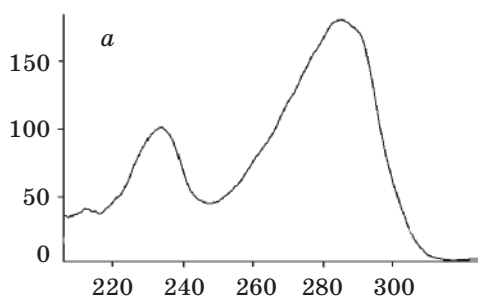
Количественное соотношение белка и нуклеотидов в ЭП, полученных различными способами, приведено в табл. 2. Как видно из табл. 2, количество белка и нуклеотидов, которое содержится в ЭПФ, полученных после 5-дневной выдержки ЭП в гипотермических условиях (4 °С), почти в два раза превышает содержание этих компонент в ЭПС.

Таблица 2. Влияние способов низкотемпературного хранения экстракта плаценты (ЭП) в течение одного года на содержание в них белка и нуклеотидов ($M \pm m$)

Условия хранения	ЭПС		ЭПФ		ЭПА	
	белок, мг/мл	нуклеотиды, мкг/мл	белок, мг/мл	нуклеотиды, мкг/мл	белок, мг/мл	нуклеотиды, мкг/мл
Контроль	8,1±1,3	72,7±3,4	15,9±2,3	108,0±2,3	0,2±0,01	72,0±1,5
-196 °С	8,0±1,1	72,6±2,5	14,0±1,6	109,8±2,0	–	70,9±2,4
-20 °С	5,9±0,7	68,9±4,5	11,8±1,1	100,6±8,6	–	63,5±1,6

Поскольку в СП препаратов ЭП в видимой области спектра кроме гемоглобина могут вносить вклад и другие гемсодержащие белки, близкие по спектральным свойствам к гемоглобину (например, миоглобин, цитохромы), определение их общего количественного содержания, а также соотношения различных спектральных форм (окси-, дезокси- и мет-) по спектрам поглощения в данной работе не проводилось. В то же время вид спектров поглощения гемопротеинов ЭП в области 350–650 нм (рис. 2 и табл. 1) свидетельствует о том, что в ЭПФ наблюдается увеличение содержания метгемоглобина, которое связано, очевидно, с его окислительной деградацией, происходящей в процессе выдержки при 4 °С и являющейся одним из этапов получения препарата. Автоклавирование приводит к тепловой денатурации белков ЭП, сопровождающейся их последующей агрегацией и осаднением. Фильтрация этих препаратов фактически приводит к удалению

F, усл. ед.



белков из ЭПА с сохранением только низкомолекулярных компонент, присутствием которых и обусловлены спектры флуоресценции и поглощения этих образцов.

Дополнительную информацию о составе и спектральных свойствах ЭП предоставляют СВ и ССФ.

СВ обнаруживают два максимума (при 224–237 и 282–290 нм), соотношение между которыми зависит от способов их получения и хранения ЭП (рис. 3), а также от количества и соотношения белков и нуклеотидов в образцах. При интерпретации СВ препара-

тов ЭП необходимо соблюдать осторожность, поскольку в общем случае параметры СВ зависят от концентрации белка в образце [23]. Однако они могут быть полезны как при сравнении препаратов, выровненных по содержанию белка, так и препаратов, основное отличие которых состоит в разном содержании белков и нуклеотидов. При необходимости влияние разбавления образцов на СВ может быть учтено путем коррекции СВ, измеренных при концентрациях образца, различающихся между собой в два раза по методу, предложенному в работе [23].

Для СВ свежеприготовленных ЭП, обогащенных белками, характерно преобладание длинноволновой полосы с максимумом при (285±2) нм над коротковолновой, имеющей максимум в области (232±2) нм (рис. 3, а). В ЭПА, напротив, коротковолновая полоса преобладает над длинноволновой, что говорит о почти полном отсутствии в образцах белков. В термообработанных образцах так-

F, усл. ед.

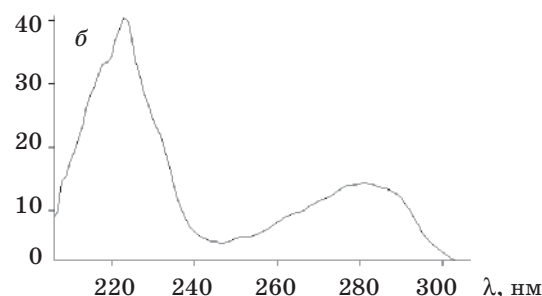


Рис. 3. Спектры возбуждения свежего (а) и автоклавированного (б) экстрактов плаценты человека

же часто присутствуют полосы в видимой области спектра, которые не наблюдаются в свежеприготовленных образцах.

Поскольку водно-солевые ЭП представляют собой смеси белков, нуклеотидов, свободных аминокислот, гормонов и других веществ [6, 22], интерпретация их спектральных свойств имеет качественный характер. Причем при использовании только одного подхода, например анализа СП или традиционных СФ, получаемая информация ограничена. СВ позволяющая получить некоторую дополнительную информацию об анализируемых образцах, однако они представляют собой фактически одномерный вариант представления спектральной информации в координатах «интенсивность флуоресценции—длина волны возбуждения». Более наглядное представление информации обеспечивается использованием ССФ и ИПССФ.

ССФ получают при одновременном сканировании монохроматоров возбуждения и флуоресценции с фиксированной разницей в длинах волн ($\Delta\lambda$) [14]. Фактически они представляют собой «срез» СВ и СФ, а при использовании последовательно увеличивающегося набора $\Delta\lambda$ можно получить семейство спектральных кривых, форма огибающей которых часто совпадает с СВ [15]. В ряде случаев использование малых значений (10–40 нм) позволяет повысить однозначность разделения вкладов различных типов ароматических остатков в ССФ (в частности, тирозиновых и триптофановых). Для компонент ЭП наиболее информативными при сравнении состояния тирозиновых и триптофановых остатков оказались ССФ при $\Delta\lambda = 10$ и 70 нм.

Семейства спектральных кривых ССФ ЭП в УФ-области регистрируются в виде двух пиков (рис. 4), первый из которых находится в области 200–240 нм и второй – в области 250–290 нм. Соотношение интенсивностей пиков в максимумах (F_{m2}/F_{m1}) определяется разницей в сдвигах монохроматоров и составом образцов, а при одинаковых $\Delta\lambda$ – только составом образцов [16]. Наличие в термообработанных ЭП пиков в видимой области спектра около 326, 460, 515, 605, 650–670 нм, по-видимому, обусловлено продуктами распада высокомолекулярных компонентов экстрактов.

ССФ наиболее полно отражают спектральные отличия в составе образцов ЭП, полученных различными способами. Так, для ЭПС и ЭПФ в зависимости от содержания белков и нуклеотидов в исходной ткани наблюдаются либо близкие значения интенсивностей обеих полос, либо превышение интенсивности длинноволновой полосы ($F_{m2}/F_{m1} \approx 1,7 \div 1,8$), в которую основной вклад вносят белковые хромофоры. В то же время в ЭПА преобладает по интенсивности коротковолновая полоса ($F_{m2}/F_{m1} \approx 0,3 \div 0,5$), рис. 4.

ИПССФ являются наиболее наглядным, трехмерным представлением информации, содержащейся в ССФ. Они образуются соединением между собой линий ССФ, имеющих одинаковые интенсивности и представляются в координатах « $\Delta\lambda$ – длина волны – интенсивность». ИПССФ ЭП характеризуются двумя областями эллиптической формы, центры которых совпадают с максимумами полос СВ и ССФ (рис. 5, а, б и в) [15], а форма полос является своеобразным «отпечатком

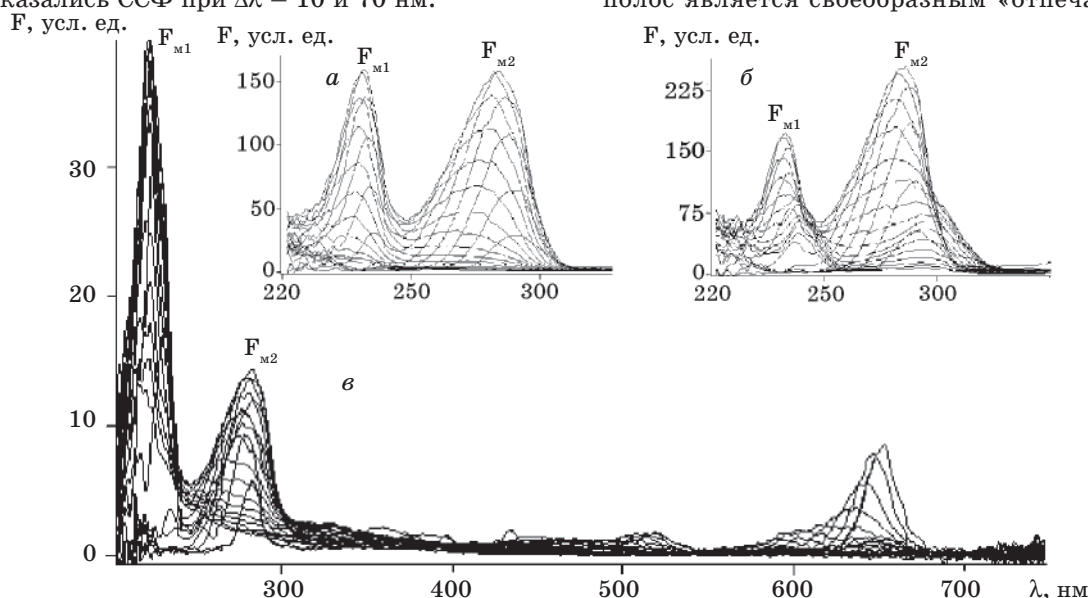


Рис. 4. Синхронные спектры флуоресценции экстрактов плаценты человека:
а – свежих; б – полученных после 5-дневной выдержки плаценты при 4 °С;
в – автоклавированных

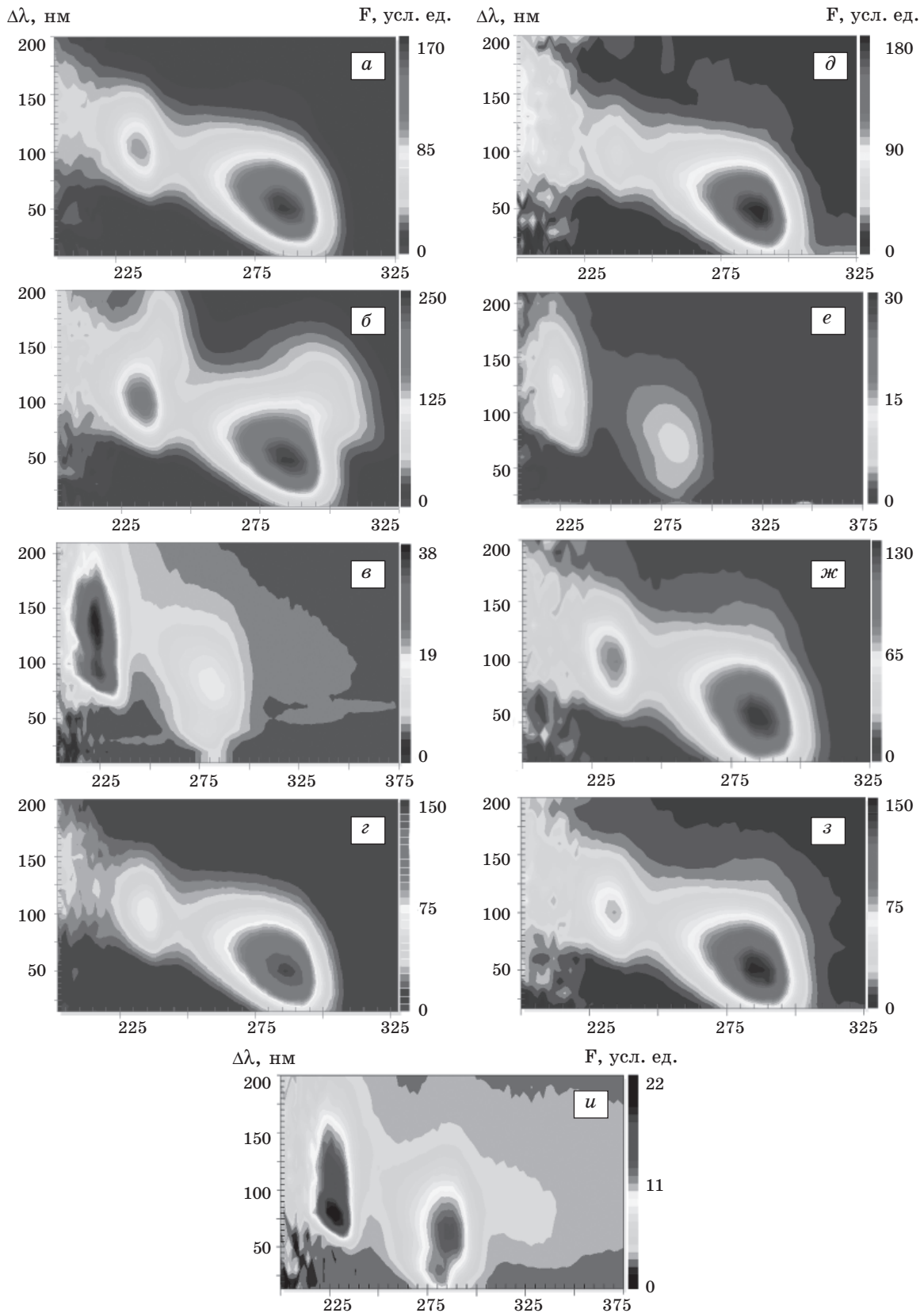


Рис. 5. Влияние способов получения (а-в) и хранения в течение 1 года при -196 (г-е) и -20 (ж-и) $^{\circ}\text{C}$ на изопотенциальные синхронные спектры флуоресценции экстрактов плаценты человека: а, г, ж – свежих; б, д, з – полученных после 5-дневной выдержки плаценты при 4°C ; в, е, и – автоклавированных

пальца», характерным для исследуемого объекта.

Электрофоретический анализ подтверждает данные методов оптической спектроскопии о влиянии способов получения ЭП на состав препаратов. Из не подвергавшихся термообработке ЭП наименьшим содержанием белков характеризуются ЭПС, наибольшим – ЭПФ (рис. 6, а и б). Состав ЭПФ характеризуется не только увеличением общего содержания белка, но и обогащением препарата белками средних и высоких молекулярных масс. Почти полное отсутствие, по данным электрофореза, высокомолекулярных белков в препаратах ЭПА (на рис. 6 не показано) согласуется со спектральными измерениями.

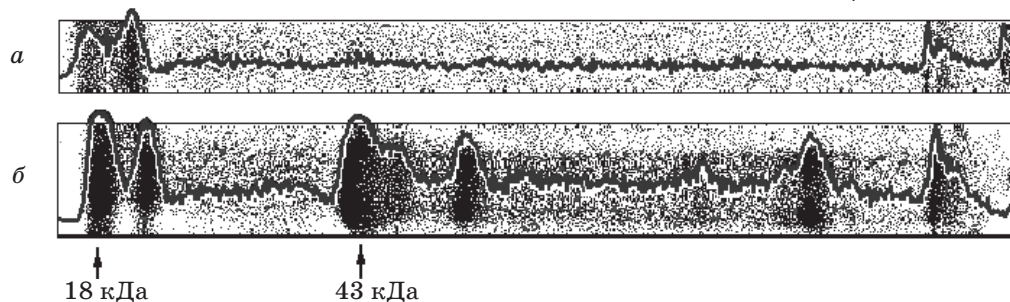


Рис. 6. Электрофореграммы и денситограммы (наложены) экстрактов плаценты человека: а – свежих; б – полученных после 5-дневной выдержки плаценты при 4 °С

Использование флуоресцентных зондов позволяет дополнительно охарактеризовать такое свойство компонент ЭП, как способность к связыванию низкомолекулярных гидрофобных лигандов. Так, о присутствии в ЭПС и ЭПФ веществ, способных сорбировать низкомолекулярные гидрофобные лиганды, свидетельствуют параметры СФ мультипараметрического зонда флавонольной природы ФМЕ [26], который в нативных препаратах ЭП имеет двухполосную флуоресценцию.

Как видно из рис. 7, ФМЕ, связанный с ЭПС, имеет двухполосный спектр с максимумами при (505 ± 2) и (575 ± 1) нм, соотно- F, усл. ед.

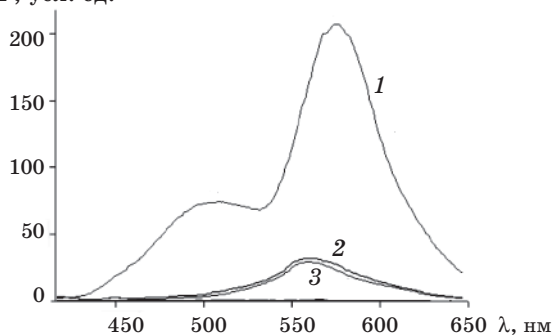


Рис. 7. Вид спектров флуоресценции зонда ФМЕ в экстрактах плаценты человека. 1 – свежих; 2 – автоклавированных; 3 – в 5 мМ натрийфосфатном буфере, pH 7,4

шение интенсивностей которых составляет $(0,36 \pm 0,04)$, что несколько меньше аналогичного параметра для ФМЕ в липосомах, сформированных из фосфатидилхолина $(0,50 \pm 0,10)$, и более чем вдвое ниже, чем в альбумине плазмы крови $(0,80 \pm 0,15)$. Столь небольшое значение соотношения коротковолновой и длинноволновой полос флуоресценции ФМЕ свидетельствует о низкой полярности микроокружения зонда в препаратах ЭПС, которое могут обеспечивать гидрофобные участки сорбции белков и некоторых более низкомолекулярных компонент. Практически полное отсутствие связывания ФМЕ с компонентами термообработанных ЭПА, о котором свидетельствуют низкая интенсивность, положение максиму-

ма (560 нм) и форма спектра зонда, близкие к аналогичным параметрам для натрий-фосфатного буфера (кривая 3 на рис. 7), можно рассматривать в первую очередь как подтверждение отсутствия в этих препаратах белков, обладающих гидрофобными свойствами.

В целом полученные нами данные о белковом составе ЭП, на наш взгляд, хорошо согласуются с результатами работы [22], согласно которой в свежих ЭП можно выделить три основные группы белков и нуклеотидов: 1) высокомолекулярные (100–150 кДа); 2) средномолекулярные (60–70 кДа), включающие гемсодержащие белки и групповые вещества крови, и 3) низкомолекулярные компоненты. При этом спектральные свойства препаратов в наибольшей степени определяются их составом и используемыми методами экстракции. Очевидно, эти параметры будут зависеть и от исходного состояния ткани плаценты.

Проведенная оценка влияния способов замораживания и низкотемпературного хранения в течение одного года на спектральные параметры ЭП показала, что чувствительность препаратов к действию отмеченных факторов также зависит от предварительно примененных методов получения экстрактов, приводящих к различной степени дезинтеграции их компонент.

Из табл. 1 можно видеть, что положение спектров ЭПС наиболее устойчиво к действию замораживания и длительного хранения экстрактов при низких температурах. Только в случае глубокого замораживания и хранения в течение одного года при -196°C наблюдается незначительный (в пределах 1 нм) коротковолновый сдвиг общей флуоресценции ЭПС ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм) без изменения положения СФ и СП триптофановых остатков. Замораживание и низкотемпературное хранение также вызывают коротковолновые сдвиги СФ ЭПФ, затрагивающие триптофаны. Причем эти изменения наиболее выражены при температуре жидкого азота. Однако изменения положения СП в этих случаях не выходят за пределы ошибки измерения (± 1 нм). Замораживание и низкотемпературное хранение ЭПА приводит к наиболее выраженным коротковолновым сдвигам основного максимума СФ. В случае глубокого замораживания они составляют 4 и 13 нм (при использовании длин волн возбуждения 280 и 296 нм соответственно) и сопровождаются длинноволновым сдвигом СП.

К основным факторам, приводящим к нарушению конформационного состояния компонент ЭП при быстром замораживании до -196°C может быть отнесена дегидратация образцов [26]. При этом наблюдаемые коротковолновые сдвиги спектров флуоресценции белков могут быть следствием уменьшения доступности хромофоров растворителю в результате изменения конформации белков и образования плотных ассоциатов макромолекул [27]. По-видимому, эти процессы действительно имеют место при замораживании и хранении ЭПС и ЭПФ при -196°C и частично при -20°C . В то время как при медленном замораживании до -20°C в повреждение макромолекул в большей степени, очевидно, вносит вклад их пребывание в гиперконцентрированном солевом растворе, образующемся при кристаллизации растворителя [28]. Кроме того, в случае хранения ЭП при -20°C сохраняется возможность протекания в них достаточно интенсивных окислительных процессов [29, 30]. Указанные факторы могут приводить к денатурационным изменениям белков, следствием которых может быть образование менее плотных, но необратимо ассоциировавших молекулярных агрегатов. Поскольку препараты ЭПА почти не содержат высокомолекулярных белков, а триптофановые остатки их компонент полностью доступны для воды, о чем свидетельствует их длинноволновое положение (359 нм), коротковолновые сдвиги СФ ЭПА могут быть связаны с агрегацией низкомолекулярных компонент.

Необходимо отметить, однако, что положение основных максимумов СФ и СП не дает исчерпывающей информации о процессах, происходящих в исследуемых образцах под влиянием низких температур. Так, наряду с незначительными (в пределах ошибки измерения) изменениями положения пиков в ИПС ЭП после замораживания до -20°C и последующего хранения при этой температуре, наблюдаются изменения формы спектров, обусловленные ростом поглощения в коротковолновой области. Изменения формы спектров, обусловленные ростом флуоресценции в их длинноволновой области после замораживания и хранения ЭП при -20°C , также хорошо заметны в ССФ.

ИПССФ наиболее наглядно иллюстрируют отличия во влиянии режимов замораживания и условий низкотемпературного хранения на ЭП. Как видно из рис. 5, наиболее изменяется вид ИПССФ после хранения ЭП при -20°C : контуры изображений размываются и появляется флуоресценция в более длинноволновой области, свидетельствующая о денатурационных изменениях белков компонент и/или присутствии продуктов окислительной дегградации компонент ЭП. Особенно это заметно в случае автоклавированных ЭП. После хранения ЭП при температуре жидкого азота спектры изменяются в меньшей степени в сравнении с контролем. Однако интересно отметить, что вид ИПССФ становится более четким, контуры отдельных областей лучше обозначены, а малоинтенсивная флуоресценция, наблюдавшаяся в периферических областях контрольных (незамороженных) образцов, исчезает или значительно снижается. Подобные изменения, на наш взгляд, связаны с удалением из препаратов части низкомолекулярных компонент в виде малорастворимого плотного преципитата, образовавшегося при глубоком замораживании. Однако количество этого преципитата невелико и он в значительной степени растворим, тогда как хранение при -20°C приводит к необратимому осаждению до 30 об. % исходного материала в виде крупных рыхлых агрегатов. Удалением из суспензии в результате агрегации и необратимой преципитации после низкотемпературного хранения части компонент ЭП, по-видимому, обусловлено и уменьшение содержания в них общего белка и нуклеотидов (табл. 2).

Таким образом, отличия в спектральных свойствах ЭП, полученных различными способами, подтверждают данные о том, что в их состав входят высокомолекулярные белки (кроме ЭПА), пептиды и небелковые компоненты, различающиеся по своему количе-

ственному соотношению. Высокая чувствительность к структурному состоянию компонент ЭП, сравнительная быстрота получения и наглядность могут явиться предпосылками для использования ИПССФ при разработке автоматизированных методов экспресс-анализа влияния на экстракты условий получения и хранения. В то же время, поскольку даже при температуре жидкого азота происходит нарушение нативного состояния компонент ЭП, хотя и в меньшей степени, чем при умеренно низких температурах, в дальнейшем представляется целесообразным исследовать влияние предварительной инкубации и низкотемпературного хранения под защитой криопротекторов (ДМСО, ПЭО-400, ПЭО-1500 и т. п.) на спектрофлуориметрические и функциональные характеристики ЭП.

Автор выражает искреннюю благодарность сотруднику НИИ биологии ХНУ им. В.Н. Каразина канд. биол. наук А.Б. Малышеву за помощь при проведении электрофореза, а также сотруднику отдела криобиофизики ИПКиК НАН Украины канд. биол. наук Е.Д. Розановой за обсуждение материалов статьи.

Литература

1. Клеточные и тканевые криоконсервированные биопрепараты. Харьков: ИПКиК НАНУ, 2004. 67 с.
2. Грищенко В.И., Прокопюк О.С., Кузьміна І.Ю. та ін. Заготівля, криоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування: Метод. рекомендації. Харків, 1996. 15 с.
3. Гольцев А.Н., Грищенко В.И., Рассоха И.В., Останков М.В. Возможность использования продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса как корректора апоптотических процессов при аутоиммунных заболеваниях. Пробл. криобиологии 2003; 4: 41–48.
4. Питько В.А. Механизмы иммунологического действия фетальных препаратов при экспериментальном воспалительном процессе. Пробл. криобиологии 2000; 4: 72–75.
5. Черемской А.К., Слета И.В., Луценко Д.Г., Прокопюк О.С., Чижевский В.В., Грищенко В.И. Микроциркуляция при остром общем охлаждении на фоне введения криоконсервированного экстракта плаценты. Пробл. криобиологии 2005; 15, 3: 479–481.
6. Гальченко С.Є. Екстракти криоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія. Там само: 403–406.
7. Шабунин С.В., Востроилова Г.А., Шабанов И.Е. Скрининг биологически активных веществ в зависимости от технологических параметров криогенного фракционирования плаценты. Там же: 306–309.
8. Дюбко Т.С. Спектрофлуориметрическая характеристика влияния способов получения и хранения на экстракты плаценты. Матер. Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Лекарства – человеку» (6 декабря 2004 г., г. Харьков). Харьков, 2004: 53–55.
9. Суббота Н.П., Пашинский П.П., Дюбко Т.С., Розанова Е.Д. Спектральные характеристики белковых фракций криоэкстрактов фетальных тканей. Пробл. криобиологии 2000; 1: 27–31.
10. Morris J.G. A biologist's physical chemistry. Contemporary biology series. Edward Arnold. London, 1974. 283 p.
11. Демченко А.П. Ультрафиолетовая спектрофотометрия и структура белков. К.: Наук. думка, 1981. 208 с.
12. Спириин А.С. Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот. Биохимия 1958; 23: 652–662.
13. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A. A modification of the Algar-Flynn-Oyamada preparation of flavonols. J. Heterocyclic. Chem. 1968; 5: 425–426.
14. Векшин Н.Л. Разделение тирозиновой и триптофановой компонент флуоресценции методом синхронного сканирования. Биофизика 1996; 41, 6: 1176–79.
15. Козин Ю.И., Ромасько Н.В., Дюбко Т.С. и др. Изучение методом флуоресцентной спектроскопии влияния озонирования крови больных с различной патологией на белки сыворотки. Эксперим. и клин. медицина 2005; 2: 81–88.
16. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и ультрацентрифугирование. М.: Наука, 1984. 288 с.
17. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.
18. Демченко А.П. Люминесценция и динамика структуры белков. К.: Наук. думка, 1988. 277 с.

Выводы

1. Чувствительность спектральных свойств экстрактов плаценты (ЭП) к их составу, а также действию низкой температуры и сопутствующих факторов позволяет использовать методы оптической спектроскопии для характеристики влияния на ЭП методов получения и способов низкотемпературного хранения.

2. Выдержка при -196°C в течение одного года по сравнению с хранением при -20°C оказывает меньшее повреждающее действие на структурное состояние компонент ЭП и может быть рекомендована для длительного хранения экстрактов.

3. Изопотенциальные спектры флуоресценции ЭП могут быть использованы при разработке автоматизированных методов экспресс-анализа состояния ЭП.

19. *Бурштейн Э.А.* Собственная люминесценция белков. (Природа и применение). Биофизика. М.: ВИНТИИ АН СССР, 1977; 7. 189 с.
20. *Reshetnyak Y.K., Burstein E.A.* Decomposition of protein tryptophan fluorescence spectra into log-normal components. III. Correlation between fluorescence and microenvironment parameters of individual tryptophan residues. Biophysical. J. 2001; 81: 1735–58.
21. *Reshetnyak Y.K., Burstein E.A.* Decomposition of protein tryptophan fluorescence spectra into log-normal components. II. The statistical proof of discreteness of tryptophan classes in proteins. Biophysical. J. 2001; 81: 1710–34.
22. *Морозова Т.Ф., Розанова Е.Д., Щетинский М.И. и др.* Влияние тепловой стерилизации на белковый и нуклеотидный состав водно-солевых экстрактов плаценты человека. Пробл. криобиологии 2001; 3: 21.
23. *Владимиров Ю.А.* Фотохимия и люминесценция белков. М.: Наука, 1965. 232 с.
24. *Страйер Л.* Биохимия: Пер. с англ. М.: Мир, 1984; 1. 232 с.
25. *Klytchenko A.S., Demchenko A.P.* Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state intramolecular proton transfer. Phys. Chem. 2003; 5: 461–468.
26. *Белоус А.М., Бондаренко В.А.* Структурные изменения биомембран при охлаждении. К.: Наук. думка, 1982. 255 с.
27. *Леонов Б.Н.* Влияние состава растворителя и замораживания–отогрева на конформацию сывороточного альбумина в растворе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1985. 22 с.
28. *Рэ Л.* Консервация жизни холодом. М.: Медгиз, 1962. 312 с.
29. *Сергеев Г.П., Батюк В.А.* Криохимия. М.: Химия, 1978. 295 с.
30. *Сергеев Г.П., Сергеев Б.М., Батюк В.А., Громченко И.А.* Формирование замороженных образцов и кинетика реакций при низких температурах. Криобиология 1986; 4: 5–10.

СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ СПОСОБІВ ОТРИМАННЯ І ЗБЕРІГАННЯ НА ВОДНО-СОЛЮВІ ЕКСТРАКТИ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ

Т.С. Дюбко

Із застосуванням методів оптичної спектроскопії (флуоресцентна спектроскопія, спектрофотометрія), а також електрофорезу в поліакриламідному гелі (ПААГ) охарактеризовані водно-солюві екстракти плаценти (ЕП) людини. Встановлено, що їх властивості залежать від умов отримання і способів низькотемпературного зберігання. Показано, що флуоресцентні методи можуть бути корисними для експрес-оцінки ЕП.

Ключові слова: плацента, екстракти, людина, отримання, зберігання, температура, флуориметрія, спектрофотометрія, електрофорез.

SPECTROFLUORIMETRIC CHARACTERIZATION OF THE OBTAINING AND STORAGE METHODS INFLUENCE AT THE HUMAN PLACENTA WATER-SALT EXTRACTS

T.S. Dyubko

Using optical spectroscopy methods (fluorescence spectroscopy, spectrophotometry) and polyacrylamide gel electrophoresis (PAAG) human water-salt placenta extracts (PE) were characterized. It was established, that their properties depend on procurement methods and low-temperature storage conditions. It was demonstrated, that fluorescence methods might be useful for express-analysis of PE.

Key words: placenta, extracts, human, procurement, storage, temperature, fluorometry, spectrophotometry, electrophoresis.

Поступила 12.10.06

ВЛИЯНИЕ ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ

М.К. Адейшвили-Сыромятникова, В.В. Мясоедов

Харьковский государственный медицинский университет

Нанесение крысам экспериментальных переломов бедренной кости вызывало в плазме крови и клетках печени стойкое снижение уровня восстановленного глутатиона и изменение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Использование гелий-неонового лазерного излучения положительно влияло на состояние системы глутатиона, что коррелировало с более быстрым образованием костной мозоли и более ранним заживлением переломов у крыс, получавших сеансы лазеротерапии, по сравнению с крысами контрольной группы.

Ключевые слова: перелом кости, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, лазерное излучение.

Усиление репарации тканей является одной из насущных проблем лечения хирургических больных, в том числе и при переломах трубчатых костей. Как известно, низкоинтенсивное лазерное излучение, даже при местном воздействии, вызывает широкий спектр изменений в биологических структурах, обеспечивая усиление общей неспецифической резистентности организма и повышение его репаративных возможностей [1]. Одним из ключевых механизмов действия лазерного излучения является изменение активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности ферментов антиоксидантной (АО) защиты. При усилении АО-потенциала организма активируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка, усиливается пролиферация клеток, ускоряется регенерация тканей, активизируются иммунная система и системные механизмы общего адаптационного синдрома [2].

Одной из важнейших систем АО-защиты организма является система глутатиона – тиолового трипептида, обладающего антирадикальной и антипероксидной активностью. Он играет важную роль в защите клеток и их компонентов от окислительного стресса, участвует в пролиферации клеток, стимулирует заживление ран, повышает устойчивость к шоку, замедляет процессы старения организма. Свои защитные функции глутатион реализует в восстановленной форме. Из окисленной формы глутатион восстанавливается глутатионредуктазой, которая занимает центральное место в метаболизме данного низкомолекулярного соединения. Сопряженно с этим ферментом функционирует другой важный фермент системы глутатио-

на – глутатионпероксидаза, которая обезвреживает перекись водорода и органические пероксиды, в том числе и перекиси фосфолипидов [3].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние системы глутатиона на разных этапах заживления перелома у крыс для выявления возможных механизмов его позитивного действия на процессы регенерации тканей.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 54 беспородных белых крысах-самках массой 200–220 г. Крысы были разделены на две группы: контрольная группа – крысы с переломом бедренной кости; подопытная группа – крысы с переломом бедренной кости, получавшие сеансы лазерного облучения. Дефект в области нижней трети бедренной кости наносили под тиопенталовым наркозом.

Крысам подопытной группы со второго дня после операции проводили последовательное облучение четырех точек вокруг раны и двух точек в области проекции печени гелий-неоновым лазером ЛГ-75, работающим в непрерывном режиме при длине волны 630 нм и мощности 10–15 мВт/см². Время экспозиции на каждую точку – 2 мин. Облучение проводили ежедневно в течение 20 дней.

На 1, 10, 20 и 30-е сутки наблюдений в плазме крови и клетках печени крыс определяли содержание восстановленного глутатиона (ВГ) [4] и активность ферментов, участвующих в его метаболизме – глутатионредуктазы (ГР) [5] и глутатионпероксидазы (ГП) [6]. Статистический анализ результа-

тов исследования проводили общепринятыми методами, оценку степени достоверности различий – по t-критерию Стьюдента [7].

Результаты и их обсуждение. Нанесение переломов экспериментальным животным уже с первых суток после травмы вызывало существенные нарушения в функционировании одной из основных противорадикальных систем организма – системе глутатиона. Об этом свидетельствовало достоверное снижение содержания ВГ в плазме крови и клетках печени крыс (табл. 1) уже в 1-е постоперационные сутки. К 10-м суткам наблюдения уровень ВГ еще больше снижался и составлял 67 % в плазме крови и 51 % в клетках печени. В дальнейшем отмечалась постепенная нормализация данного показателя, но и на 30-е сутки и в плазме, и в печени сохранялась тенденция к снижению.

Изменения активности ГР и ГП в начальные сроки наблюдений (1-е и 10-е сутки) носили разнонаправленный характер. Активность ГР в плазме крови в эти сроки была достоверно повышена по сравнению с нормой, а активность ГП снижена (табл. 1).

Иная картина функционирования системы глутатиона наблюдалась в группе животных, поврежденная кость которых подвергалась низкоинтенсивному лазерному облучению (табл. 2).

Уже на 10-е сутки в плазме крови и клетках печени этих крыс отмечалась нормализация содержания ВГ в отличие от крыс контрольной группы, у которых в эти сроки наблюдалось снижение показателя. К концу исследования (30-е сутки) уровень ВГ в плазме крови крыс подопытной группы оставался практически в пределах нормы, а в печени имел тенденцию к повышению (табл. 2).

Активность АО-ферментов при проведении сеансов лазерного облучения характеризовалась достоверными изменениями показателей только в 1-е постоперационные сутки. В плазме крови экспериментальных животных активизация ГР отмечалась также к концу курса лазеротерапии (20-е сутки). К 30-м суткам значение показателя полностью восстанавливалось. Начиная с 10-х суток наблюдения и во все последующие сроки в печени крыс данной группы показатели ак-

Таблица 1. Содержание восстановленного глутатиона (ВГ) и активность АО-ферментов в плазме крови и клетках печени крыс (n=6) при заживлении переломов трубчатых костей

Исследуемый показатель	Интактные животные	Контрольные животные в период наблюдения, сут			
		1-е	10-е	20-е	30-е
<i>Плазма крови</i>					
ВГ, мкмоль/л	1,56±0,13	1,17±0,12*	1,04±0,11*	1,26±0,15*	1,37±0,12
Активность ГР, у.е.	23,60±2,70	25,50±1,40	28,60±2,00*	21,50±1,30	26,30±2,40
Активность ГП, у.е.	2,61±0,27	1,63±0,15*	1,83±0,19*	2,16±0,14*	2,72±0,18
<i>Печень</i>					
ВГ, мкмоль/л	2,75±0,14	1,87±0,21*	1,41±0,12*	2,04±0,18*	2,68±0,17
Активность ГР, у.е.	45,20±3,30	63,60±4,20*	65,20±3,80*	41,70±2,90	37,40±3,50
Активность ГП, у.е.	5,18±0,21	4,14±0,26*	3,88±0,24*	4,51±0,38	4,89±0,28

Примечания: 1. ГР – глутатионредуктаза; ГП – глутатионпероксидаза.
2. * Достоверно относительно интактных животных.

Еще более резкое расхождение показателей АО-ферментной системы наблюдалось у животных контрольной группы в первые десять суток в печени (табл. 1). Максимальное увеличение активности ГР в печени контрольных крыс составляло 144 % от уровня активности у интактных животных, что в последующем сменялось существенным снижением показателя на 30-е сутки (до 81 % нормальных значений). Активность другого АО-фермента – ГП, напротив, была достоверно снижена в течение первых десяти суток и лишь к концу наблюдений восстанавливалась до нижней границы нормы.

Активности ГР и ГП колебались в пределах физиологической нормы и достоверно отличались от показателей крыс контрольной группы (табл. 2).

Таким образом, нанесение перелома экспериментальным животным вызывало существенные изменения в системе глутатиона, что выражалось в стойком снижении уровня ВГ и изменении активности ГР и ГП в плазме крови и клетках печени. Несмотря на снижение уровня ВГ, активность регенерирующей его ГР была в эти сроки повышена, что, возможно, было связано с напряженной работой данной системы по удержанию концентрации

Таблица 2. Содержание восстановленного глутатиона и активность АО-ферментов в плазме крови и клетках печени крыс (n=6), получавших сеансы низкоинтенсивного лазерного облучения при заживлении переломов трубчатых костей

Исследуемый показатель	Интактные животные	Подопытные животные в период наблюдения, сут			
		1-е	10-е	20-е	30-е
<i>Плазма крови</i>					
ВГ, мкмоль/л	1,56±0,13	1,21±0,11*	1,42±0,16 [#]	1,66±0,13 [#]	1,52±0,14
Активность ГР, у.е.	23,60±2,70	26,10±2,30	24,20±1,70 [#]	29,40±2,60* [#]	24,70±1,10
Активность ГП, у.е.	2,61±0,27	1,48±0,17*	2,75±0,19 [#]	2,94±0,25 [#]	2,83±0,22
<i>Печень</i>					
ВГ, мкмоль/л	2,75±0,14	1,76±0,17*	2,53±0,22 [#]	2,85±0,17	2,93±0,17
Активность ГР, у.е.	45,20±3,30	60,50±3,80*	47,60±2,40 [#]	48,30±2,20	47,90±3,60 [#]
Активность ГП, у.е.	5,18±0,21	4,46±0,33	5,37±0,34 [#]	5,31±0,27	5,29±0,34

Примечание. * Достоверно относительно интактных животных; [#] достоверно относительно контрольной группы.

восстановленного трипептида на физиологическом уровне. Впоследствии активность ГР постепенно снижалась, что можно расценивать как признак истощения тканевых запасов самого фермента. Активное участие ГП в снижении синдрома перекисидации, вызванного оперативным вмешательством, приводило к резкому и длительному снижению активности этого фермента, что было особенно характерно для клеток печени.

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения при переломах трубчатых костей положительно влияло на изменения в метаболизме системы глутатиона, что выразилось в восстановлении активности ферментного звена этой системы (активность ГР и ГП) и обеспечивало нормализацию уровня ВГ практически во все сроки наблюдения. В этой связи особое значение приобретает быстрое восстановление системы глутатиона в клетках печени под влиянием лазерного облучения, так как это обеспечивает восстановление детоксикационных и репарационных механизмов в клетках печени. Известно, что печеночные механизмы детоксикации включают преимущественно две основные группы реакций: микросомальное окисление с участием цитохрома Р-450 (I фаза детоксикации) и конъюгацию гидроксильированных метаболитов и интермедиатов с восстановленным глутатионом (II фаза детоксикации) [5]. Поэтому оптимизация функционирования системы глутатиона в печени может стать важным фактором усиления ре-

парации тканей в хирургической практике. Этим можно объяснить тот факт, что нормализация уровня ВГ и восстановление активности ГР и ГП коррелировали с более быстрым образованием костной мозоли и более ранним заживлением переломов у крыс подопытной группы, что дает основание рекомендовать применение низкоинтенсивного лазерного излучения в клинической практике при переломах трубчатых костей.

Выводы

1. Нанесение переломов экспериментальным животным вызывало существенные сдвиги в функционировании одной из основных антиоксидантных систем организма – системы глутатиона, на что указывало стойкое снижение уровня восстановленного глутатиона и изменение активности антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы – в плазме крови и клетках печени.

2. Проведение сеансов лазеротерапии на поврежденную кость и проекцию печени уже в середине курса (на 10-е сутки) обусловило повышение содержания восстановленного глутатиона и нормализацию активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в плазме крови и клетках печени.

3. Положительная динамика функционирования системы глутатиона под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения коррелировала с более быстрым образованием костной мозоли и более ранним заживлением переломов у крыс основной группы.

Литература

1. Безлепкина Н.А., Коробков А.Н. Молекулярно-мембранные механизмы воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на биообъекты. Применение лазеров в биологии и медицине. Харьков, 2000: 6–7.

2. Чичук Т.В., Клебанов Г.И. Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Вестник РАМН 1999; 2: 78–82.
3. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000. 344 с.
4. Карпищенко А.И., Смирнов В.В. Методика определения показателей системы глутатиона в лимфоцитах человека. Клин. лаб. диагностика 1997; 12: 40–42.
5. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Активность глутатионзависимых ферментов в биоптате печени при хроническом поражении гепатоцитов. Клин. лаб. диагностика 1998; 4: 16–19.
6. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнауш И.М. Перекисное окисление и радиация. К: Наук. думка, 1991: 89–102.
7. Бикел П., Доксум К. Математическая статистика. М: Статистика, 1983; 1. 280 с.

ВПЛИВ ГЕЛІЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЮВАННЯ НА СТАН СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ПРИ ЗАГОЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПЕРЕЛОМІВ

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятникова, В.В. М'ясоєдов

Нанесення щурам експериментальних переломів стегенної кістки викликало у плазмі крові та клітинах печінки стійке зниження рівня відновленого глутатіону та зміни активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Використання гелій-неонового лазерного опромінювання позитивно впливало на стан системи глутатіону, що корелювало із більш швидким утворенням кісткової мозолі й більш раннім загоюванням переломів у щурів, які отримували сеанси лазеротерапії, у порівнянні з контрольною групою.

Ключові слова: перелом кістки, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, лазерне опромінювання.

INFLUENCE OF HELIUM-NEON'S LASER EMISSION ON THE CONDITION OF GLUTATHIONE'S SYSTEM AT HEALING EXPERIMENTAL FRACTURES

M.K. Adejshvili-Syromiatnikova, V.V. Mjasojedov

Experimental fractures of rats' femur caused in blood plasma and liver's cells proof decrease in a level of restored glutathione and change of glutathioneperoxidase's and glutathionereductase's activity. Use of helium-neon's laser radiation influenced positively on a condition of glutathione's system, that correlated with faster formation of a bone callous and earlier fractures' healing of rats that received sessions of laser therapy, in comparison with rats of control group.

Key words: fracture, restored glutathione, glutathioneperoxidase's, glutathionereductase's, laser emission.

Поступила 03.10.06

ВЛИЯНИЕ НАГРУЗКИ РАСТВОРАМИ ХЛОРИДА НАТРИЯ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК КРЫС

В.С. Шпак, С.И. Доломатов

Одесский государственный медицинский университет

Изучены динамика клиренса креатинина, почечного транспорта осмотически активных веществ и метаболитов NO – эндогенных нитратов и нитритов – интактными почками крыс в условиях острой и продолжительной (трехдневной) нагрузки растворами хлорида натрия. Показано, что перестройка системных механизмов продукции NO и почечного транспорта ее метаболитов имеет важное значение в формировании адаптивной реакции почек в ответ на острое и продолжительное поступление в организм растворов хлорида натрия.

Ключевые слова: почки, хлорид натрия, нефрон.

Избыточное потребление хлорида натрия заметно влияет на состояние гуморальных внутрипочечных механизмов ауторегуляции ренальных функций, включая синтез оксида азота [1] и ангиотензина-II [2]. Большинство авторов подчеркивают важную роль ренин-ангиотензиновой системы [3] и оксида азота [1] в формировании реакции почек в ответ на избыточное потребление основного минерального осмолита внеклеточного сектора водного бассейна организма – хлорида натрия. В то же время анализу роли цикла оксида азота в перестройке ренальных функций в условиях избыточного потребления хлорида натрия посвящены единичные публикации и данная проблема требует более глубокого исследования.

Целью настоящего исследования было изучение динамики клиренса креатинина, почечного транспорта осмотически активных веществ и метаболитов оксида азота – эндогенных нитратов и нитритов – интактными почками белых крыс в условиях острой нагрузки растворами хлорида натрия различной концентрации и продолжительной (трехдневной) нагрузки 0,8%-ным раствором хлорида натрия.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на беспородных белых крысах-самцах массой 95–110 г. Функциональное состояние почек определяли в условиях 5%-ной нагрузки водой, а также нагрузки 0,3; 0,8; 2 и 3%-ным раствором хлорида натрия. В каждой группе было по 10 животных. Воду и растворы хлорида натрия вводили внутривентрикулярно с помощью металлического зонда в соответствии с методикой [4]. По данным 5%-ной водной нагрузки анализировали состояние функции почек крыс, которых в течение трех суток поили 0,8%-ным раствором хлорида натрия. После проведения нагрузочных проб мочу собирали в течение 2 часов. Из экспери-

мента животных выводили декапитацией под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и сразу центрифугировали (50 с⁻¹, 15 мин). Полученную плазму крови подвергали дальнейшему биохимическому анализу. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой [5] на спектрофотометре СФ-46 (Россия), осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию нитритов и нитратов с использованием реактива Грисса [6] на СФ-46. Концентрацию белка в моче определяли фотометрически в реакции с сульфосалициловой кислотой [7].

Расчетные параметры деятельности почек вычисляли в соответствии с описанными в литературе методами [4, 8]. Показатели экскреции почками исследуемых веществ представлены в расчете на 100 г массы тела животных. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Наиболее высокие значения диуреза у интактных крыс зарегистрированы в условиях острой нагрузки водой и 3%-ным раствором хлорида натрия (табл. 1). Концентрация креатинина, белка и нитратов в моче достигает максимальных уровней у животных с наиболее низкими показателями диуреза, подвергавшихся однократному введению 0,8%-ного раствора хлорида натрия. Значения осмоляльности мочи достигают наиболее высоких показателей у животных, получавших 2 и 3%-ные растворы хлорида натрия.

Анализ нефротропных эффектов острой нагрузки крыс солевыми растворами (табл. 2) выявил, что повышение клиренса креатинина у животных зависит от концентрации хлорида натрия в нагрузочной порции. При этом

Таблица 1. Влияние солевых нагрузок на показатели деятельности почек интактных крыс ($n=10$, $M \pm m$)

Показатель	Нагрузка				
	водная	0,3% -ным р-ром NaCl	0,8% -ным р-ром NaCl	2% -ным р-ром NaCl	3% -ным р-ром NaCl
Диурез, (мл·ч)/100 г	2,2±0,2	2,0±0,1	1,1±0,1**	1,5±0,1*	2,5±0,1
Креатинин мочи, мкмоль/л	1147±64	1465±108*	2348±235**	2005±95**	1361±158
Белок мочи, мг/л	32±3	60±5**	67±3**	56±2**	39±5
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	110±10	162±8**	378±19**	790±18**	793±58**
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,3±0,1	1,2±0,2	2,1±0,1**	2,6±0,2**	1,5±0,2
Нитраты мочи, мкмоль/л	23,2±1,9	53±6,2**	175,2±38,9**	89,4±21,6**	171,6±7,1**

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Влияние солевых нагрузок на показатели почечного транспорта веществ у интактных крыс ($n=10$, $M \pm m$)

Показатель	Нагрузка				
	водная	0,3% -ным р-ром NaCl	0,8% -ным р-ром NaCl	2% -ным р-ром NaCl	3% -ным р-ром NaCl
Клиренс креатинина, мкл/мин	511±33	569±58	635±37**	917±62*	893±34
Экскреция белка, (мг/мл КФ) $\times 10^{-3}$	2,3±0,1	3,5±0,4**	1,7±0,1**	1,5±0,1**	1,7±0,2
Экскреция ОАВ, (мосмоль/мл) КФ $\times 10^{-3}$	7,6±0,5	9,2±0,7	10,3±0,4**	21,4±1,2**	34,7±2,2**
Экскреция нитритов, (мкмоль/мл) КФ $\times 10^{-4}$	0,85±0,06	0,71±0,01*	0,60±0,06*	0,73±0,01*	0,73±0,15
Экскреция нитратов, (мкмоль/мл) КФ $\times 10^{-3}$	1,7±0,2	3,4±0,4**	4,4±0,4**	2,6±0,7	7,9±0,7**

минимальная концентрация осмолита, обуславливающая статистически значимый прирост клиренса креатинина, составляет 0,8%. В то же время наиболее высокие уровни данного параметра установлены в условиях нагрузки 2 и 3% -ными растворами хлорида натрия. Дальнейшая стандартизованная экскреция почками исследуемых веществ в расчете на 1 мл клубочкового филтратата – маркер эффективности работы действующей почечной паренхимы, показала, что нагрузка солевым раствором влияет на экскрецию протеинов. Установлено, что наиболее высокий уровень выделения интактной почкой белка регистрируется при использовании 0,3% -ного раствора хлорида натрия, в то время как повышение содержания осмолита в нагрузочной порции вызывает умеренное понижение стандартизированной экскреции белка. Напротив, значения стандартизированной экскреции осмотически активных веществ (ОАВ) находятся в тесной положительной зависимости от концентрации соли в нагрузочной порции. Динамика данного показателя в ряду нагрузочных порций с содержанием натрия от 0 до 3% неуклон-

но возрастает. Острое введение крысам солевых растворов сопровождается умеренным снижением стандартизированной экскреции нитритов. Ренальный клиренс нитратов заметно выше, чем при водной нагрузке, а при использовании в качестве нагрузки 3% -ного хлорида натрия стандартизованная экскреция нитратов более чем в 4 раза превышает аналогичный показатель в условиях водной нагрузки.

Проведено изучение особенностей деятельности почек, а также почечного транспорта ОАВ и эндогенных нитритов и нитратов у крыс, потреблявших в течение трех суток вместо питьевой воды 0,8% -ный раствор хлорида натрия. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Результаты свидетельствуют о том, что острая нагрузка животных данным солевым раствором приводит к умеренному, но статистически достоверному повышению клиренса креатинина и ОАВ. Кроме того, отчетливо наблюдается рост стандартизованного показателя эндогенных нитратов, что, однако, не вызывает признаков протеинурии. Установлено, что в сравнении с острой нагрузкой

трехсуточное содержание крыс на гипернатриевом питьевом режиме сопровождается почти трехкратным повышением объема диуреза, достоверным снижением величин осмоляльности мочи, концентрации креатинина, нитратов и белка в моче. Наряду с этим, гипернатриевый питьевой режим стимулирует прирост содержания в моче нитритов.

Поступление в организм животных избыточных количеств хлорида натрия в течение трех суток приводит к отчетливому повышению клиренса креатинина по сравнению с клиренсом у животных, подвергавшихся однократному внутривенному введению эквивалентного солевого раствора. Вместе с тем на фоне трехсуточного гипернатриевого питьевого режима происходит уменьшение стандартизированных на 1 мл клубочкового фильтрата показателей экскреции белка и нитратов, однако темпы выведения почками нитритов усиливаются, а ОАВ – существенно не изменяются (табл. 4).

Проведенные исследования показали, что острая нагрузка интактных животных соевыми растворами приводит к зависимому от концентрации хлорида натрия в нагрузочной порции повышению скорости клубочковой фильтрации и снижению реабсорбции ОАВ канальцевым эпителием на фоне увеличения осмоляльности мочи. Такую закономерность, по нашему мнению, следует рассматривать как проявление адаптивных реакций ренальных гомеостатических механизмов, направ-

ленных на усиление ренального клиренса избыточных количеств ОАВ. Напомним, что на состояние скорости клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта веществ значительное влияние оказывает активность внутрипочечных гуморальных систем ауторегуляции. Многие исследователи признают, что длительное потребление крысами растворов хлорида натрия различной концентрации сопровождается дозозависимым снижением активности ренин-ангиотензиновой системы, а также содержания ангиотензина-I и ангиотензина-II в плазме крови [2, 9]. В литературе имеются отдельные сообщения о том, что состояние системной [1] и внутрипочечной [10] продукции молекулы оксида азота является важным механизмом регуляции почечного баланса осмотически активных веществ. Анализ данных литературы показывает, что в неповрежденной почке модуляция активности внутрипочечных гуморальных систем имеет ключевое значение для регуляции скорости клубочковой фильтрации [11] и канальцевого транспорта осмотически активных веществ [12]. Данные литературы [11] и собственные наблюдения свидетельствуют, что увеличение скорости клубочковой фильтрации в интактной почке при нагрузке 3%-ным раствором хлорида натрия может быть весьма существенным. Повышение клиренса креатинина и стандартизированной экскреции ОАВ находится в тесной зависимости от концентрации хлорида натрия в нагрузочной

Таблица 3. Влияние трехсуточного гипернатриевого питьевого режима на показатели деятельности почек интактных крыс ($n=10$, $M \pm m$)

Показатель	Водная нагрузка	Нагрузка 0,8%-ным р-ром NaCl	Гипернатриевый питьевой режим
Диурез, (мл·ч)/100 г	2,2±0,2	1,1±0,1	2,8±0,2*
Креатинин мочи, мкмоль/л	1147±64	2348±235	1236±102*
Белок мочи, мг/л	32±3	67±3	19±3*
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	110±10	378±19	191±15*
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,3±0,1	2,1±0,1	4,9±0,4*
Нитраты мочи, мкмоль/л	23,2±1,9	175,2±38,9	14,7±1,3*

Примечание. * $p \leq 0,01$. Здесь и в табл. 4.

Таблица 4. Влияние трехсуточного гипернатриевого питьевого режима на показатели почечного транспорта веществ у интактных крыс ($n=10$, $M \pm m$)

Показатель	Водная нагрузка	Нагрузка 0,8%-ным р-ром NaCl	Гипернатриевый питьевой режим
Клиренс креатинина, мкл/мин	511±33	635±37	962±83*
Экскреция белка, (мг/мл КФ) $\times 10^{-3}$	2,3±0,1	1,7±0,1	0,8±0,1
Экскреция ОАВ, (мосмоль/мл КФ) $\times 10^{-3}$	7,6±0,5	10,3±0,4	9,4±0,8
Экскреция нитритов, (мкмоль/мл КФ) $\times 10^{-4}$	0,85±0,06	0,60±0,06	2,36±0,18*
Экскреция нитратов, (мкмоль/мл КФ) $\times 10^{-3}$	1,7±0,2	4,4±0,4	0,7±0,1*

пробе. Найденная закономерность, с одной стороны, подтверждает тезис об адаптивном характере изменений скорости клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта ОАВ в ответ на избыточное поступление в организм осмолитов [11], с другой стороны, указывает на существование тонкого регулируемого баланса между уровнями потребления ОАВ и динамикой исследуемых параметров деятельности почек. В то же время стандартизированные на 1 мл клубочкового фильтрата показатели экскреции протеинов под влиянием солевого раствора изменяются незначительно по сравнению с водной нагрузкой. Такая закономерность свидетельствует о том, что усиление выделения почками излишков ОАВ носит достаточно селективный характер и существенно не затрагивает процессы канальцевой реабсорбции протеинов. Кроме того, об избирательности реакции почек на острую нагрузку солевыми растворами можно судить по динамике объема диуреза и концентрации креатинина в моче. Проведенные наблюдения дают основание утверждать, что минимальные темпы образования конечной мочи у крыс, подвергавшихся нагрузке 0,8%-ным раствором хлорида натрия, на фоне наиболее высоких уровней концентрации креатинина в моче являются следствием усиления обратного всасывания воды эпителием канальца нефрона. Однако именно у животных данной группы впервые при использовании солевых растворов регистрируется достоверный прирост клиренса креатинина и стандартизированной экскреции ОАВ. При изучении функции почек крыс, потреблявших в течение трех суток 0,8%-ный раствор хлорида натрия вместо питьевой воды, выявлено дальнейшее повышение клиренса креатинина на фоне отчетливого прироста диуреза по сравнению с его величиной как при острой нагрузке 0,8%-ным раствором, так и при водной нагрузке. Согласно данным литературы, между ренальными механизмами волюмо- и осморегуляции существует тесная взаимосвязь, поскольку процессы почечного транспорта ОАВ играют важную роль в обеспечении постоянства объема внеклеточной жидкости организма [13]. В норме более низкая скорость реакции гуморальных систем управления волемическим гомеостазом может рассматриваться как одна из основных причин достаточно продолжительного (около 24 ч) состояния гиперволемии, индуцированной массивным (12,5 % массы тела) поступлением в организм раствора хлорида натрия концентрацией 0,9 % [3]. Авторы [3] отмечают, что скорость клубочковой фильтрации заметно повышается уже через 30 мин после введения солевого раствора, а отчетливое снижение диуреза сохраня-

ется не менее 5 ч с момента нагрузки. Исследование роли атриального натрийуретического пептида (АНП) – основного гуморального фактора регуляции волемического гомеостаза в реакции почек крыс на 10-суточное потребление 0,9 и 2%-ного раствора хлорида натрия показало, что выраженное повышение секреции АНП и экспрессии его рецепторов в ткани почек регистрируется только у животных, получавших 0,9%-ный солевой раствор [14]. Можно предположить, что механизмы почечного клиренса избыточных количеств ОАВ и жидкости в значительной степени зависят от концентрации хлорида натрия в нагрузочной порции. Подтверждением такого тезиса является динамика величины диуреза и стандартизированная экскреция ОАВ на фоне острого введения солевых растворов возрастающей концентрации. В ходе исследования было установлено, что наиболее высокие значения диуреза, клиренса креатинина, темпов выведения почками ОАВ и конечного метаболита окиси азота – эндогенных нитратов – выявлены у животных, получавших 3%-ный раствор хлорида натрия. Возможно, в формировании почечной реакции в ответ на введение крысам 3%-ного раствора натрия хлорида стимуляция синтеза молекулы окиси азота играет важную роль, обуславливая повышение скорости клубочковой фильтрации [11] и снижение канальцевой реабсорбции ОАВ [10]. В то же время достоверный прирост ренального клиренса нитратов отмечен у животных в условиях острой нагрузки 0,8%-ным раствором хлорида натрия на фоне минимальных значений стандартизированной экскреции нитритов. Между тем резкого усиления выделения почками жидкости и ОАВ в данной группе не регистрируется. С другой стороны, потребление крысами 0,8%-ного раствора хлорида натрия в течение трех суток вызывает снижение экскреции почками нитратов, а ренальный клиренс нитритов достоверно увеличивается. С нашей точки зрения, описанные изменения почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов у животных, получавших 0,8%-ный солевой раствор на протяжении трех суток и при острой нагрузке, происходят на фоне более выраженного повышения клиренса креатинина в условиях продолжительного потребления солевого раствора и незначительных межгрупповых различий параметров стандартизированной экскреции ОАВ. Совокупность приведенных результатов собственных наблюдений и данных литературы указывает на необходимость дальнейшего исследования роли окиси азота и его физиологически активных метаболитов – эндогенных нитритов –

в управленні гомеостатическими функціями почек.

Выводы

1. Острое внутривенное введение крысам 0,8% -ного раствора хлорида натрия по сравнению с водной нагрузкой приводит к умеренному повышению клиренса креатинина, стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата экскреции осмотически активных веществ и снижению объема диуреза на фоне прироста почечного клиренса эндогенных нитратов и уменьшения стандартизированной экскреции нитритов.

2. В условиях острой нагрузки 3% -ным соевым раствором регистрируется максимальный прирост клиренса креатинина и темпов выделения почками осмотически активных веществ, жидкости и эндогенных нитратов.

3. Перестройка системных механизмов продукции оксида азота и почечного транспорта ее метаболитов – эндогенных нитратов и нитритов – имеет важное значение в формировании адаптивной реакции почек в ответ на острое и продолжительное поступление в организм растворов хлорида натрия.

Литература

1. Ni Z., Oveisi F., Vaziri N.D. Nitric oxide synthase isotype expression in salt-sensitive and salt-resistant dahl rats. *Hypertension* 1999; 34: 552–557.
2. Ingert C., Grima M., Coquard C. et al. Effects of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system in rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283, 5: F995–F1002.
3. Nagashima K., Wu J., Kavouras S.A., Mack G.W. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91, 3: 1229–36.
4. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтайское кн. изд-во, 1972. 199 с.
5. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. Л.: Медицина, 1979. 256 с.
6. Доломатов С.И., Гоженко А.И., Ларина И.М. и др. Влияние тироксина на почечную экскрецию эндогенных нитритов и нитратов у белых крыс. *Нефрология* 2004; 8, 4: 73–76.
7. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. Лаб. дело 1969; 7: 441–442.
8. Пахмурный Б.А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис.... докт. мед. наук. Новосибирск, 1969. 29 с.
9. Stocker S.D., Smith C.A., Kimbrough C.M. et al. Elevated dietary salt suppresses renin secretion but not thirst evoked by arterial hypotension in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284, 6: R1521–28.
10. Seeliger E., Persson P.B., Boemke W. et al. Low-dose nitric oxide inhibition produces a negative sodium balance in conscious dogs. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1128–36.
11. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И. и др. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке. *Авиакосмич. и экол. медицина* 2004; 38, 5: 58–59.
12. Григорьев А.И. Регуляция водно-электролитного обмена и функции почек у человека при космических полетах: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1980. 27 с.
13. Lang F., Busch G.L., Ritter M. et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* 1998; 78, 1: 247–306.
14. Lee K.S., Kim S.Y., Han J.H. et al. Different responses of atrial natriuretic peptide secretion and its receptor density to salt intake in rats. *Exp. Biol. and Medicine* 2004; 229: 65–71.

ВПЛИВ ГОСТРОГО І ТРИВАЛОГО НАВАНТАЖЕННЯ РОЗЧИНАМИ ХЛОРИДУ НАТРІЮ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ЩУРІВ

В.С. Шпак, С.І. Доломатов

Вивчено динаміку кліренсу креатиніну, ниркового транспорту осмотично активних речовин і метаболітів NO – ендогенних нітратів і нітритів – інтактними нирками щурів в умовах гострого і тривалого навантаження розчинами хлориду натрію. Показано, що перебудова системних механізмів продукції NO і ниркового транспорту її метаболітів має важливе значення у формуванні адаптивної реакції нирок у відповідь на гостре і тривале надходження в організм розчинів хлориду натрію.

Ключові слова: нирки, хлорид натрію, нефрон.

INFLUENCE OF AN ACUTE AND LONG LOAD BY SOLUTIONS OF SODIUM CHLORIDE ON FUNCTION OF KIDNEYS IN RATS

V.S. Shpak, S.I. Dolomatov

It was studied the dynamics of a clearance of a creatinine, renal transport of osmotically active substances and NO metabolites – endogen sodium nitrates and nitrites – in intact kidneys of white rats in conditions of an acute load solutions of sodium chloridem. The reorganization of systemic mechanisms of NO production and renal transport of endogenic sodium nitrites and nitrite are important in formation of adaptive reaction of kidneys response to acute and long term of solutions sodium chloride into the organism.

Key words: ren, sodium chloride, nephron.

Поступила 09.11.06

ЭНДОТЕЛИН И ОКСИД АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

И.Н. Безкоровайная, Л.Т. Кашинцева

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Исследованы уровни эндотелина и оксида азота в плазме крови 20 кроликов с адреналин-индуцированной глаукомой. Найден дисбаланс эндотелиальных транмиттеров ЭТ–NO у животных с экспериментальной глаукомой, направленный на чрезмерную констрикцию сосудов. Показана корреляционная связь между уровнем внутриглазного давления и концентрацией эндотелина в крови животных. Подтверждена значительная роль сосудистого фактора в развитии глаукомного процесса.

Ключевые слова: экспериментальная глаукома, эндотелин, оксид азота, плазма крови.

Первичная открытоугольная глаукома рассматривается как результат воздействия ряда общих и местных патогенетических факторов [1]. Из местных факторов наиболее важными признаны патологически высокие внутриглазное давление и дефицит кровоснабжения глаза.

Благодаря открытию новых молекулярных основ функции эндотелия сосудов, значительно расширились представления о механизмах нарушения функционального состояния сосудистой системы [2]. Эндотелий сосудов способен продуцировать и освобождать в кровяное русло биологически активные вещества, участвующие в ауторегуляции сосудистой системы – эндотелин и оксид азота. Эндотелин является мощным вазоконстрикторным пептидом. Оксид азота играет роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме, а также является мощным эндогенным вазодилататором, предотвращает чрезмерную вазоконстрикцию [3]. Дисфункция эндотелия играет ведущую роль в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, которые являются факторами риска развития первичной глаукомы, соответственно сосудистый фактор играет значительную роль в развитии глаукомного процесса. А согласно нашей концепции, первичная открытоугольная глаукома – это частное (локальное) проявление системной сосудистой патологии [4]. Поэтому понятно, что вопросы функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла организма при глаукоме и возможной роли его дисфункции в инициации развития глаукомы представляют особый интерес.

Целью настоящего исследования явилось определение значимости патогенетиче-

ских факторов развития первичной открытоугольной глаукомы на основе изучения роли нейротрансмиттеров эндотелина и оксида азота в развитии заболевания.

Материал и методы. Функциональное состояние эндотелия сосудов изучали на модели адреналин-индуцированной глаукомы на кроликах [5]. Под наблюдением было 20 кроликов в возрасте двух–трех лет. Контролем служили 7 кроликов того же возраста. До постановки модели и в динамике ее развития измеряли внутриглазное давление, исследовали гидродинамику глаза и кровенаполнение его сосудов. Одновременно определяли содержание в плазме крови тех же кроликов биологически активных субстанций – ЭТ-1 и NO. Эндотелин определяли иммуноферментным методом, уровень оксида азота – электрофотометрическим методом [6].

Результаты и их обсуждение. В процессе моделирования адреналин-индуцированной глаукомы и к моменту окончания введения адреналина в срок 3 месяца у кроликов наблюдалось достоверное повышение внутриглазного давления на 29 % ($p < 0,001$), которое продолжало повышаться при увеличении продукции и оттока камерной влаги на фоне увеличения кровенаполнения сосудов, без экзогенного введения адреналина. По прекращении инъекций адреналина в срок 9 месяцев уже заметно снизился коэффициент легкости оттока и кровенаполнения сосудов глаза, снизилась и продукция влаги. Через 15 месяцев внутриглазное давление повысилось более чем вдвое. Резко снизился отток камерной влаги и кровоснабжение глаза. То есть налицо уже развитие дистрофических и функциональных нарушений дренажной системы и кровенаполнения сосудов глаза. Статистическая обработка показала, что на каждом этапе сравнения на протяжении 15 месяцев наблюдения офтальмотонус у экс-

периментальных животных достоверно отличался от контроля и к 15 месяцам превышал его на 58 % ($p < 0,001$).

В период введения стрессового фактора (адреналина) в плазме крови резко увеличивается содержание эндотелина при неизменном уровне оксида азота, то есть нарушается баланс соотношения вазоконстриктора. Этот дисбаланс приобретает устойчивость и сохраняется после прекращения стресс-индуцирующего фактора (адреналин). После завершения введения адреналина уровень эндотелина был в 3,5 раза выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Через 9 месяцев эксперимента (спустя полгода после окончания введения адреналина) содержание эндотелина снизилось, однако оставалось достоверно повышенным по сравнению с контролем. Через 15 месяцев эксперимента (через год после окончания введения адреналина) содержание эндотелина в плазме крови экспериментальных животных было выше, чем в контроле, на 70 % ($p < 0,001$). Проведенный анализ выявил положительную корреляционную зависимость между уровнем внутриглазного давления и содержанием эндотелина в плазме крови при адреналин-индуцированной глаукоме у кроликов ($r = 0,67$, $p = 0,05$), что свидетельствует в пользу патогенетической роли выявленных изменений.

Достоверные изменения оксида азота отмечены через 9 месяцев эксперимента. К этому сроку его уровень снизился на 39 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. На следующем этапе наблюдения (15 мес) этот показатель был несколько выше, однако тенденция к снижению все же сохранялась. Дисбаланс системы эндотелин-оксид азота при изменениях, которые наблюдались нами в глазах животных (внутриглазное давление, гидродинамика, кровоснабжение), свидетельствует о том, что наблюдаемое расстройство регуляции внутриглазного давления и гидродинамики глаза, а также его кровоснабжение при экспериментальной глаукоме возникает на фоне дисфункции эндотелия на уровне всего организма. Об этом свидетельствуют стойкое повышенное содержание в плазме крови вазоконстриктора (ЭТ-1) и снижение содержания оксида азота.

Таким образом, в эксперименте на модели заболевания нами установлено, что в развитии глаукомного процесса значительную

Литература

1. *Flammer J., Orgul S.* Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog. Retin Eye Res.* 1988; 17: 267–289.
2. *Кашинцева Л.Т.* Открытоугольная глаукома и общие сосудистые заболевания. *Офтальмол. журн.* 1978; 5: 109–112.
3. *Haefliger I.O., Flammer J.* Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. 1998: 263.

роль играет дисфункция эндотелия. Более того, стойкое повышение содержания эндотелина в плазме крови с нарушением баланса ЭТ-1-НО играет иницирующую роль в возникновении нарушений гомеостаза регуляторных и трофических механизмов в структурах переднего отдела глаза. Тем самым дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла как бы закладывает фундамент для развития глаукомного процесса. Дисбаланс системы эндотелин-оксид азота при изменениях, которые наблюдались в глазах животных (внутриглазное давление, гидродинамика, кровоснабжение), свидетельствует о том, что наблюдаемое расстройство регуляции внутриглазного давления и гидродинамики глаза, а также его кровоснабжение при экспериментальной глаукоме возникает на фоне дисфункции эндотелия на уровне всего организма. Об этом свидетельствуют стойкое повышенное содержание в плазме крови вазоконстриктора (эндотелин-1) и снижение содержания оксида азота.

Полученные нами данные позволяют считать, что глаукома может быть отнесена к болезням дисрегуляции и дальнейшее изучение патогенеза этого заболевания именно с таких позиций перспективно для научно-прикладных исследований по его медикаментозному лечению на самых разных стадиях развития.

Выводы

Дисфункция сосудистого эндотелия всего организма, ведущая к дисбалансу ЭТ-1-НО, играет патогенетическую роль в развитии глаукомного процесса, запуская механизм нарушений гидродинамики, кровообращения в глазу и вызывая повышение внутриглазного давления. Стойкое повышение содержания эндотелина в плазме крови играет иницирующую роль в возникновении нарушений гомеостаза регуляторных и трофических механизмов в структурах переднего отдела глаза. Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла является фундаментом для развития глаукомного процесса.

Глаукома может быть отнесена к болезням дисрегуляции, и дальнейшее изучение патогенеза этого заболевания перспективно для научно-прикладных исследований и разработки медикаментозного лечения на самых ранних стадиях развития.

4. *Кашинцева Л.Т.* Глаукома у больных сахарным диабетом (вопросы патогенеза, клиника, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одесса, 1971. 31 с.
5. *Липовецкая Е.М.* Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина. Офтальмол. журн. 1966; 3: 293–303.
6. *Ванханен В.Д., Суханова Г.А.* Техника санитарно-гигиенических исследований. К.: Вища школа, 1983.

ЕНДОТЕЛІН І ОКСИД АЗОТУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГЛАУКОМІ

І.М. Безкоровайна, Л.Т. Кашинцева

Досліджено рівні ендотеліну та оксиду азоту в плазмі крові 20 кролів з адреналін-індукованою глаукомою. Виявлено дисбаланс ендотеліальних трансмітерів ET–NO у тварин з експериментальною глаукомою, спрямований на надмірну констрикцію судин. Показано кореляційний зв'язок між рівнем внутрішньоочного тиску та концентрацією ендотеліну в крові тварин. Підтверджено значну роль судинного фактора в розвитку глаукомного процесу.

Ключові слова: експериментальна глаукома, ендотелін, оксид азоту, плазма крові.

ENDOTHELIN AND NITRIC OXIDE PLASMA OF ANIMALS IN THE EXPERIMENTAL GLAUCOMA

І.М. Bezkorovaynaya, L.T. Kashinceva

The endothelin and nitric oxide in blood plasma of animals (rabbits) with adrenalin-induced glaucoma showed were investigated. The data of ET–NO system disbalance confirmed the important role of vascular factor in the development of glaucoma, defined more precisely some links of its pathogenegis and showed at possibility of the detailed study of the glaucomatous pathogenesis using this model.

Key words: *experimental glaucoma, endothelin, nitric oxide, plasma of animals.*

Поступила 30.11.06

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНО ПЕРЕНЕСЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

В.Г. Самохвалов, С.А. Денисенко

Харьковский государственный медицинский университет

В эксперименте на потомках животных, подвергавшихся воздействию электромагнитного излучения (сантиметрового диапазона) до и во время беременности (1-я группа) и только до беременности (2-я группа), изучены биохимические показатели крови. Установлено, что воздействие электромагнитного излучения в эмбриональный период приводит к значительным изменениям в протеинограмме и увеличению содержания FAS-лиганда в сыворотке крови у потомков, особенно у самцов. У потомков 2-й группы существенных изменений в протеинограмме не отмечается, увеличена активность антиоксидантной системы.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, сыворотка крови, биохимические показатели.

Одним из актуальнейших вопросов педиатрии является изучение влияния неблагоприятных факторов среды на плод [1–3]. Известно, что алкоголь, табакокурение, стрессовые ситуации во время беременности приводят к множественным структурно-метаболическим нарушениям у плода [4, 5]. Влияние же электромагнитного излучения (ЭМИ), которое на основании данных [6, 7] также можно отнести к неблагоприятным факторам влияния на плод, не изучено. В то же время практически все бытовые приборы излучают электромагнитные волны (сантиметрового диапазона) и избежать их воздействия практически невозможно. Поэтому очень важно изучить воздействие ЭМИ в пренатальный период.

Целью нашей работы явилось изучение воздействия ЭМИ сантиметрового диапазона в пренатальный период на функциональное состояние 3-месячных потомков крыс.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 3-месячных крысах самцах и самках линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария. Первая группа животных подвергалась воздействию низкоинтенсивного ЭМИ сантиметрового диапазона (1–10 см) ежедневно по 4 часа в течение 1 месяца до беременности и после подсадки самцов еще в течение 1 месяца во время беременности. Вторая группа самок подвергалась воздействию ЭМИ в течение 2 месяцев до беременности. Контрольная группа – интактные животные, которые ежедневно выдерживались в камере, соответствующей по размерам камере прибора, по 4 часа в сутки. По-

томство всех исследуемых групп выводилось из эксперимента в 3-месячном возрасте. При проведении исследования использовали излучатель в виде рупора прямоугольной формы с площадью основания 875 см² (излучатель – высокочастотный генератор Г4-190-3/1, излучающая антенна типа П-6-23А). Излучение энергии, выражаемое в плотности потока мощности в зоне, где находились экспериментальные животные, составляло менее 3 мВт/см² (уровень, не превышающий уровень теплового эффекта) [6].

Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантной системы, реагирующей на любое биологически значимое воздействие внешней среды, в сыворотке крови изучали активность ферментативного звена АОС (каталазы) спектрофотометрическим методом [8], содержание продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрическим методом [9], уровень S-нитрозотиолов – флуориметрическим методом [10]. Белковые фракции определяли с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия); уровень FAS-лиганда – иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов ELISA, Bender MedSystem GmbH.

Результаты и их обсуждение. Данные биохимических исследований сыворотки крови 3-месячных крыс приведены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, у самок опытных групп наблюдаются разнонаправленные изменения в показателях АОС и ПОЛ. Так, в 1-й группе наблюдается тенденция к снижению уровня каталазы и достоверное повышение уровня МДА. Это сви-

Таблиця 1. Показатели ПОЛ и АОС в сыворотке крови 3-месячных потомков облучавшихся крыс ($M \pm t$)

Группа	Пол (кол-во)	S-нитрозотиолы, мМ/л	Каталаза, мкмоль/г Нб	МДА, ммоль/л
Контроль	Самки (17)	0,35±0,01	4,77±0,25	2,98±0,10
	Самцы (17)	0,49±0,02	4,78±0,23	3,46±0,13
1-я	Самки (20)	0,47±0,02*	4,12±0,19	4,37±0,15*
	Самцы (20)	0,32±0,02*	5,25±0,18	3,91±0,26
2-я	Самки (18)	0,59±0,03*	8,66±0,27*	2,47±0,16
	Самцы (18)	0,39±0,01*	5,54±0,17	2,93±0,23

* $p < 0,001$.

детельствует о том, что у самок 1-й группы отмечается активация ПОЛ при снижении активности АОС, что может свидетельствовать о несостоятельности АОС: вероятно, установленное нами увеличение содержания S-нитрозотиолов компенсирует дефицит ферментативного звена АОС. Во 2-й группе выявлено резкое (в 2 раза) увеличение уровня каталазы и небольшое снижение уровня МДА, то есть у самок 2-й группы имеет место снижение ПОЛ при значительной активации АОС (увеличение каталазы и S-нитрозотиолов), что также нельзя рассматривать как благоприятный признак, так как изменения такой направленности приводят к снижению уровня окислительных процессов в организме. У самцов обеих опытных групп выявлено увеличение уровня каталазы, уровень МДА у животных 1-й группы несколько увеличен, 2-й группы – снижен. Оценивая направленность этих изменений, можно предположить, что у самцов 1-й груп-

пы имеет место активация адаптационных процессов, 2-й группы – их снижение в связи с подавлением окислительных процессов.

Основываясь на этих данных, можно предположить, что наименее устойчивыми к воздействию низкоинтенсивных доз ЭМИ как стресс-фактора являются самки 1-й группы (предполагается наличие окислительного стресса), наименее выраженный повреждающий эффект (повышение ПОЛ и АОС) наблюдается у самцов 1-й группы, то есть они более устойчивы к данному виду стресса.

Изучение фракционного состава белков сыворотки крови позволило выявить следующие особенности (табл. 2).

У самок 1-й опытной группы наблюдается небольшое увеличение альбуминов, достоверное увеличение α_2 - и γ -глобулиновых фракций и достоверное снижение β -глобулиновой фракции. Известно, что во фракцию α_2 -глобулинов входят церулоплазмин, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин, то есть белки

Таблиця 2. Уровень белковых фракций и sFAS-лиганда в сыворотке крови 3-месячных потомков облучавшихся крыс ($M \pm t$)

Группа	Пол (кол-во)	Альбумин, %	α_1 -глобулины, %	α_2 -глобулины, %	β -глобулины, %	γ -глобулины, %	sFAS-лиганд, нг/мл
Контроль	Самки (17)	56,03±0,51	5,46±0,65	4,92±0,25	11,90±0,21	18,39±0,48	0,29±0,04
	Самцы (17)	52,58±0,75	5,04±0,57	8,48±0,73	11,90±0,47	22,22±0,49	0,26±0,07
1-я	Самки (20)	58,60±0,61*	5,15±0,82	6,83±0,54*	7,93±0,38*	20,35±0,45*	0,41±0,08
	Самцы (20)	56,63±0,64	4,89±0,58	6,39±0,58*	11,09±0,92	21,01±0,50	0,66±0,02*
2-я	Самки (18)	55,01±0,81	6,07±0,72	5,54±0,65	11,80±0,68	21,08±0,37	0,22±0,009
	Самцы (18)	58,40±0,69*	4,27±0,31	6,95±0,65	8,78±0,69*	21,53±0,82*	0,36±0,04

* $p < 0,05$.

острой фазы. Повышение их концентрации, как правило, сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями. Однако у животных этой группы отмечается увеличение содержания γ -глобулинов и снижение содержания β -глобулинов, что не «вписывается» в тип «воспалительной» протеинограммы. Возможно, повышение α_2 -глобулиновой фракции связано с ростом содержания церулоплазмينا, который является антиоксидантом. В этом случае повышение уровня церулоплазмينا компенсирует имеющийся дефицит в антиоксидантном звене. Увеличение содержания γ -глобулинов может быть связано с возрастанием содержания стрессорных антител, то есть тоже может быть компенсаторной реакцией.

У самцов 1-й опытной группы выявлено увеличение альбуминовой фракции и снижение α_2 -глобулинов. Содержание остальных изучаемых белковых фракций не отличается от такового в контрольной группе. Обнаруженные особенности протеинограммы, вероятно, связаны с нарушением синтеза белков в печени.

У самок 2-й опытной группы наблюдается умеренное снижение альбуминов, повышение α_1 -фракции и достоверное увеличение γ -глобулиновой фракции. К фракции α_1 -глобулинов относятся такие белки, как α_1 -гликопротеин кислый, α_1 -антитрипсин, тироксинсвязывающий белок, ретинолсвязывающий белок, транскортин (связывающий и транспортирующий кортизол и кортикостерон) и др. Учитывая отмечаемые нами особенности содержания гормонов у животных этой группы, мы склонны предположить, что увеличение α_1 -глобулиновой фракции связано с ростом содержания гормон-транспортирующих белков. Снижение уровня альбуминов и β -глобулинов можно рассматривать как проявление нефротического синдрома.

Литература

1. Евсюкова И.И. Клинические и нейрофизиологические аспекты прогноза последствий для здоровья ребенка неблагоприятных воздействий в период его внутриутробного развития. *Международ. мед. журн.* 1994; 3: 163–168.
2. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Марковський В.Д. Морфопатогенетичні основи патології людини з позиції раннього онтогенезу. *Укр. журнал патології* 1999; 1: 53–58.
3. Губина-Вакулик Г.И., Яковцова А.Ф., Карпенко В.Г. Внутрішньоутробний вплив ОПГ-гестозу на стан здоров'я дітей, що досягли 9-річного віку. *Вісник наук. досліджень* 2001; 2: 67–70.
4. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Сорокіна І.В. та ін. Патологоанатомічні зміни в органах новонароджених при емоційно-негативних умовах існування матері під час виношування (експерим. матеріал): Матер. VI Конгресу патологів України. Вінниця, 1998: 175–179.
5. Губина-Вакулик Г.И., Яковцова А.Ф., Горбач Т.В., Кихтенко О.В. Вплив малих материнських доз алкоголю на адаптаційні можливості нащадків. *Буков. мед. вісник* 2004; 8: 3–4.
6. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968. 288 с.
7. Измеров Н.Ф. Физические факторы, эколого-гигиеническая оценка и контроль. М.: Медицина, 1999. Т. 1: 325 с.
8. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Сафронова Л.Н. Методы определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 8: 16–19.

У самцов 2-й опытной группы наблюдается значительное увеличение уровня альбуминов и снижение α_1 -, α_2 - и β -глобулинов. Тип протеинограммы у самцов 2-й группы свидетельствует о наличии обезвоживания, которое, вероятно, является следствием нарушения водно-солевого обмена.

Известно, что особенности протеинограммы могут быть связаны с действием цитокинов. Установлено, что sFAS-лиганд является важным звеном патогенеза многих заболеваний [11, 12], маркером повреждения ДНК. Высокий уровень его отмечается при заболеваниях печени, почек, при аутоиммунных заболеваниях. Установлено также, что sFAS-лиганд является медиатором апоптоза.

Нами выявлено достоверное увеличение уровня sFAS-лиганда у самцов 1-й группы, тенденция к его увеличению у самок 1-й группы. У самцов и самок 2-й группы уровень sFAS-лиганда не увеличен (по сравнению с животными контрольной группы), табл. 2.

Увеличение уровня медиатора sFAS-лиганда также рассматривается нами как адаптивная реакция, направленная на максимальное устранение возможных мутационных изменений, в этом случае наиболее «защищенными» являются самцы 1-й опытной группы.

Выводы

1. Пренатально перенесенное воздействие ЭМИ приводит к изменению в протеинограмме, наиболее выраженные изменения отмечаются у самцов.
2. Пренатально перенесенное воздействие ЭМИ приводит к увеличению содержания sFAS-лиганда в сыворотке крови животных, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию.
3. Воздействие ЭМИ сантиметрового диапазона на самок крыс до беременности способствует активации антиоксидантной системы в сыворотке крови у потомков.

9. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело 1989; 7: 8–10.
10. Marzinzin M., Nussler A.K., Stadler J. et al. Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids nitrite, nitrate and s-nitrosothiols. Nitric Oxide, 1997; 1: 177–189.
11. Ertel W., Keel M. Detectable concentrations of Fas ligand in cerebrospinal fluid after severe head injury. J. Neuroimmunol. 1997; Dec., 80 (1–2): 93–96.
12. Hasegawa D., Rojima S. Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. Blood 1998; Apr. 15, 91 (8): 2793–99.

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

В.Г. Самохвалов, С.А. Денисенко

В експерименті на нащадках тварин, які зазнали вплив електромагнітного випромінювання (сантиметрового діапазону) до і під час вагітності (1-ша група) та тільки до вагітності (2-га група), вивчені біохімічні показники крові. Встановлено, що вплив електромагнітного випромінювання під час ембріонального розвитку призводить до значних змін в протеїнограмі і підвищення вмісту FAS-ліганду в сироватці крові у нащадків, особливо у самців. У нащадків 2-ї групи значних змін в протеїнограмі не відмічається, активність антиоксидантної системи підвищена.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, сироватка крові, біохімічні показники.

PRENATAL ELECTRO-MAGNETIC WAVE'S INFLUENCE ON THE BLOOD BIOCHEMICAL INDEXES OF WISTAR RATS

V.G. Samohvalov, S.A. Denisenko

The biochemical index in blood serum of descendants from rats, which were exposed to electro-magnetic wave influence before and during pregnancy (group 1) and only before pregnancy (group 2) were studied. According to data obtained the prenatal exposure of rats to the electro-magnetic wave influence led to significant changes of protein fractions and to the increase of FAS-ligand in blood serum especially at male's group. No changes in blood serum protein fractions and the increase of antioxidant system activity were found in rats of the second group.

Key words: electro-magnetic wave, blood serum, biochemical indexes.

Поступила 09.11.06

ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИОЛОВ НА СИСТЕМУ МЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.В. Сиренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Установлена способность органических смесей негативно влиять на процессы нейромедиаторной регуляции, что проявлялось ингибированием активности аденилатциклазной системы, снижением проницаемости клеточной мембраны, активацией гуанилатциклазной системы и преобладанием реакций торможения над возбуждением.

Ключевые слова: *нейромедиаторная регуляция, биогенные моноамины, полиолы, циклические нуклеотиды.*

В условиях постоянно изменяющихся факторов внешней среды, в том числе при поступлении в нее малоизученных агрессивных химических агентов, одной из основных теоретических и практических задач медицины является исследование механизмов, определяющих взаимодействие организма с окружающей средой и направленных на сохранение гомеостатического равновесия. Важнейшей регуляторной системой, обеспечивающей структурно-метаболическое постоянство организма, является симпатoadреномедулярная система, ответственная за синтез биогенных моноаминов, играющих роль нейромедиаторов [1, 2]. В свою очередь, их взаимодействие (норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, глутаминовой кислоты) с циклическими нуклеотидами (цАМФ, цГМФ), которые являются нейротрансмиттерами, играет ключевую роль в формировании адаптационных реакций, особенно при отсутствии достаточной активации коры надпочечников [3]. К системе мембранных рецепторов, воспринимающих как воздействие гормона, так и ксенобиотика, обладающего свойствами конкурентного связывания, относятся аденилатциклаза, неэлектрогенные кальциевые каналы, а к внутриклеточным посредникам – цАМФ, цГМФ, кальмодулин, ионы Ca^{2+} , фосфатидилинозитолы, арахидоновая кислота и др. [4]. Вторичные мессенджеры на клеточном уровне реализуют действие мембранного сигнала, определяя его проведение к различным эффекторным системам, ответственным за клеточный метаболизм. Содержание цАМФ и цГМФ обеспечивается комплексом регуляторных белков, гормонов, нейромедиаторов, метаболитов обмена, которые определяют диапазон адаптационных возможностей организма [5]. Важность исследования компен-

саторно-приспособительных возможностей организма при действии химических агентов, вводимых человеком в среду обитания, отмечают многие авторы. Нами было проведено исследование новых продуктов, синтезированных на основе полиолов (гидравлические и охлаждающие жидкости).

Исследование состояния внутриклеточного медиаторного цикла каскада и проницаемости мембран клеток печени и головного мозга белых крыс, подвергшихся влиянию охлаждающих и гидравлических жидкостей в подостром эксперименте, явилось целью данной работы.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 102 крысах популяции Вистар (самцы, самки) массой (190 ± 10) г, которым в течение 30 суток ежедневно внутрижелудочно вводили 0,184 г/кг охлаждающей жидкости (ОЖ-40) и 0,117 г/кг гидравлической жидкости (ГЖ), что соответствует 1/100 ДЛ₅₀. Данные органические смеси получены на основе монометиловых эфиров полиолов марок Лапрол 502-2-100 и Лапрол 604. По окончании эксперимента животных умерщвляли методом цервикальной дислокации под легким эфирным наркозом. Активность аденилатциклазы (АЦ) определяли по методу В.А. Ткачука с соавт. [6] в грубой мембранной фракции, содержание глутаминовой кислоты и ГАМК – методом Е. Cormana et al. [7]. Уровни цАМФ, цГМФ и фосфодиэстеразы (ФДЭ) определяли радиоизотопными методами по стандартной методике с использованием набора реактивов cAMP Ria Kit (Чехословакия). Проницаемость биомембран для Ca^{2+} исследовали методом поглощения $^{45}Ca^{2+}$ мембранными фракциями, для чего мембраны ресуспендировали в среде хранения (глюкоза – 10 mM; NaCl – 140 mM; $MgCl_2$ –

0,1 мМ; CaCl_2 – 0,1 мМ; Нерес-Трус – 20 мМ) [8]. Инкубировали 20 мин при 37 °С в среде хранения с добавлением $5\mu\text{Ci}^{45}\text{CaCl}_2$. Калийзависимое поглощение определяли путем добавления 60 мМ KCl , после чего фильтровали и промывали средой хранения без глюкозы и с добавлением 1 мМ ЭДТА. В качестве «нулевой точки» брали пробу с добавлением холодного радиоактивного раствора с последующей немедленной фильтрацией. Радиоактивность пробы пересчитывали на 1 мг белка мембраны. Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови крыс определяли радиоиммунологическим методом, основанным на конкурентных отношениях радиоактивного

и нерадиоактивного антигенов в реакции с антителами, при помощи реактивов фирмы «Amersham International pl» (Великобритания). Регистрацию проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике СБС-2 по общепринятой методике. Полученные данные обрабатывали по методу вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Зарегистрированы разнонаправленные изменения активности АЦ: повышение ее в ткани печени и снижение в головном мозге крыс, подвергавшихся воздействию органических смесей (таблица). Помимо базальной активности

Действие охлаждающей и гидравлической жидкостей (1/100 ДЛ₅₀) на внутриклеточный медиаторный каскад и регуляторные системы в тканях и органах белых крыс (M±m)

Показатель, ткань, орган		ОЖ-40	ГЖ	Контроль
АЦ (моль цАМФ/мг белка/мин), кора головного мозга		64,15±5,15	65,21±4,97	103,12±8,54
цАМФ (фмоль/мг ткани), кора головного мозга		261,49±14,17	269,67±15,74	476,44±19,02
цАМФ (пмоль/мл), плазма крови		170,68±13,21	189,54±12,27	114,11±7,82
ГЦ (моль цГМФ/мг белка/мин), кора головного мозга		1,93±0,15	2,07±0,19	0,73±0,05
цГМФ (фмоль/мг белка/мин), кора головного мозга		88,46±5,11	94,06±6,15	47,95±2,24
цГМФ (пмоль/мл), плазма крови		4,90±0,23	6,12±0,28	9,34±0,81
ФДЭ (фмоль/мг белка/мин), кора головного мозга		8,83±0,41	9,34±0,57	5,02±0,11
Глутамат (ммоль/г ткани), печень		1,07±0,09	2,12±0,08	0,84±0,11
ГАМК (ммоль/г ткани), печень		84,15±5,74	93,97±5,13	29,83±2,12
Глутамат (ммоль/г ткани), головной мозг		1,45±0,06	3,05±0,17	5,52±0,13
ГАМК (ммоль/г ткани), головной мозг		76,08±6,28	174,96±7,34	25,03±2,34
Аденилатциклаза, головной мозг	пмоль/цАМФ/мг белка	0,61±0,01	0,41±0,002	11,30±0,01
	изопротеренол	0,47±0,002	0,38±0,001	1,14±0,02
	NaF	0,79±0,02	0,73±0,03	1,82±0,07
Аденилатциклаза, печень	пмоль/цАМФ/мг белка	2,64±0,03	0,21±0,001	1,93±0,01
	изопротеренол	2,68±0,05	0,33±0,002	2,74±0,02
	NaF	3,85±0,08	0,52±0,02	3,12±0,05
Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранами (имп.·мин ⁻¹ ·мг ⁻¹ белка), головной мозг	базальное	8058,30±164,10	4167,45±137,84	11412,15±210,94
	K^+ -стимулированное	15764,43±295,79	5884,76±255,63	23749,58±315,33
Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранами (имп.·мин ⁻¹ ·мг ⁻¹ белка), печень	базальное	4108,12±139,14	2217,52±104,83	6869,73±121,47
	K^+ -стимулированное	7246,15±179,55	4496,62±249,79	8106,43±167,64

Примечание. * $p < 0,05$; различия показателей достоверны по сравнению с контролем.

фермента определяли стимулированную изопротеренолом и фторидом натрия (NaF), обладающими выраженными активирующими свойствами. Модулированная активность АЦ в ткани печени не изменялась сравнительно с контролем в присутствии ОЖ-40, во всех остальных случаях достоверно снижалась.

Добавление в среду инкубации изопротеренола и NaF не изменяло активности АЦ в головном мозге, что может свидетельствовать о снижении синтеза фермента и нарушении проницаемости клеточной мембраны в присутствии ОЖ-40 и ГЖ. Влияние органических смесей нарушало динамику активности АЦ, ГЦ, ФДЭ, цАМФ и цГМФ в коре головного мозга крыс. Соотношение цАМФ/цГМФ изменялось в сторону увеличения цГМФ. Уменьшение уровней цАМФ может быть связано с увеличением количества ФДЭ, которая ответственна за инактивацию циклических нуклеотидов и поддержание их базальных уровней в клетках [8]. В то же время в плазме крови уровни цАМФ увеличивались на фоне снижения цГМФ. Повышение содержания цАМФ является необходимым условием контроля эффекторных систем клетки в условиях перегрузки [9]. Известно, что увеличение содержания циклических нуклеотидов, особенно цАМФ, происходит при необходимости более интенсивного метаболизма, когда требуется мобилизация внутренних резервов организма в условиях стресса, в том числе и токсического [3]. Функция системы циклических нуклеотидов неразрывно связана с уровнем внутриклеточного Ca^{2+} , так как проводимость кальциевых каналов зависит от концентрации цАМФ и цГМФ. В свою очередь, Ca^{2+} ингибирует АЦ в структуре клеточной мембраны и стимулирует образование цГМФ, а усиление клеточного метаболизма сопровождается повышением его содержания в цитозоле [5, 10]. K^{+} -стимулированное поглощение мембранами Ca^{2+} характеризует их проницаемость в условиях полной деполяризации высокими концентрациями калия. В эксперименте зарегистрировано ингибирование как базального, так и K^{+} -стимулированного поглощения $^{45}Ca^{2+}$ мембранными фракциями головного мозга и печени крыс, что может свидетельствовать о снижении метаболической активности клетки и проницаемости ее мембраны.

Значительным изменением в присутствии ксенобиотиков подвергалась система нейромедиаторных аминокислот – глутамат и ГАМК, играющая важную роль в адапционно-компенсаторных процессах. Отмечалась активация глутамат-ГАМК-эргической системы в ткани печени, в то время как в головном мозге уровень глутамата снижался,

а ГАМК – повышался, что позволяет предположить преобладание реакции торможения над процессами возбуждения у экспериментальных животных, так как известно, что ГАМК-эргическое влияние обуславливает развитие торможения, а глутамат-эргическое – возбуждения центральной нервной системы [9]. Возможно, активация ГАМК-эргической системы является компенсаторно-приспособительной, восполняющей функциональную недостаточность тормозных медиаторных систем, что согласуется с полученным в эксперименте усилением гуанилатциклазной внутриклеточной медиаторной системы.

Следовательно, исследуемые органические смеси в 1/100 ДЛ₅₀ существенно влияли на нейромедиаторные системы, обеспечивая адекватные адаптационные реакции организма, что свидетельствует о значительной перестройке регуляторных систем и клеточного метаболизма.

Выводы

1. ОЖ-40 и ГЖ в 1/100 ДЛ₅₀ снижали активность аденилатциклазной мессенджерной системы крыс, что позволяет предположить ингибирование веществами синтеза этого фермента.

2. Вызываемое ОЖ-40 и ГЖ снижение базальной и K^{+} -стимулированной проницаемости мембран клеток печени и головного мозга крыс для Ca^{2+} свидетельствует как о снижении проницаемости клеточной мембраны, так и об ослаблении влияния системы вторичных мессенджеров.

3. Обусловленные воздействием веществ изменения уровней циклических нуклеотидов в ткани головного мозга свидетельствуют об активации гуанилатциклазного и подавлении аденилатциклазного каскада, что соответствует преобладанию процессов возбуждения над процессами торможения в головном мозге крыс.

4. Влияние исследуемых веществ на соотношение ГАМК/глутамат проявлялось активацией синтеза ГАМК в ткани головного мозга крыс, что указывает на преобладание торможения над возбуждением и может являться компенсаторно-приспособительной реакцией организма в условиях недостаточности других тормозных медиаторных систем.

В аспекте комплексного исследования нарушений гомеостаза и взаимодействия регуляторных систем при воздействии органических веществ, синтезированных на основе полиолов, перспективной является оценка их влияния на гормональный статус и рецепторный клеточный аппарат.

Литература

1. Жуков В.И., Попова Л.Д. Влияние полиэтиленгликолей на процессы нейрогуморальной регуляции. Эксперим. и клин. медицина 2004; 4: 12–19.
2. Северин С.Е. Механизм действия и биологическая роль циклазной системы. М.: Наука, 1981. 196 с.
3. Денисов В.М., Рукавишников С.М., Жуков В.И. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. Харьков: РИП Оригинал, 1999. 184 с.
4. Miller R.J., Murhy S.N., Glaum S.R. Neuronal Ca²⁺ channels and their regulation by excitatory amino acid. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998; 523: 638–661.
5. Пак С.Г., Волчкова Е.В., Умбетова К.Т. Гуморальные и клеточные адаптационные механизмы при развитии интоксикационного синдрома у больных острыми вирусными гепатитами. Тер. архив 2004; 11: 61–65.
6. Ткачук В.А., Балденков Г.Н., Щеглова М.В. Соотношение скоростей синтеза и распада циклического аденозин-3',-5' монофосфата в скелетных мышцах кролика. ДАН СССР 1976; 228, 2: 490–493.
7. Cormana E., Uomes C., Trolin V. Purification of GABA on small column of Dowex 50 w: combination with a method for separation of biogenic amines. Acta Pharm. et toxic 1980; 46: 235–240.
8. Novelli A., di Porzio U. Excitatory amino acid response in cultured rat striatal neurons results in a developmentally regulated cGMP formation. Int. J. Dev. Neurosci. 1999; 11, 4: 425–429.
9. М'ясоєдов В.В., Жуков В.И., Гонкалов В.Г. та ін. Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. Харків: ХДМУ, 2000. 222 с.
10. Романенко В.Д. Физиология кальциевого обмена. К.: Наук. думка, 1975. 264 с.

ВПЛИВ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ НА СИСТЕМУ МЕДІАТОРНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ**О.В. Сіренко**

Встановлена здатність органічних сумішей негативно впливати на процеси нейромедіаторної регуляції, що проявлялося інгібуванням аденілатциклазної системи, зниженням щільності клітинної мембрани, активацією гуанілатциклазної системи та переважанням реакцій гальмування над реакціями збудження.

Ключові слова: нейромедіаторна регуляція, біогенні моноаміни, поліоли, циклічні нуклеотиди.

INFLUENCE OF ORGANIC MIXES ON THE BASIS OF POLIOLS ON SYSTEM OF MEDIATED REGULATION OF AN ENDOCELLULAR METABOLISM OF WARM-BLOODED ANIMALS IN SUBACUTE EXPERIMENT**E.V. Sirenko**

Ability of organic mixes negatively is established to influence processes neuromediated regulation that was shown by inhibition of activity adenylatecyclase systems, decrease in permeability of a cellular membrane, activation guanilatecyclase systems and prevalence of reactions of braking over excitation.

Key words: neuromediated regulation, biogenic monoamines, poliols, cyclic nucleotides.

Поступила 10.10.06

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КРАУН-ЭФИРОВ В СУБЛЕТАЛЬНЫХ ДОЗАХ

Р.И. Кратенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучали острую токсичность 12-краун-4, тиа-12-краун-4 и аза-12-краун-4 на белых крысах в течение 5 дней. $1/5$ ДЛ₅₀ исследуемых соединений к окончанию острого эксперимента снижала содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина с параллельным нарастанием метгемоглобина, изменяла лейкоцитарную формулу крови, снижала активность основных оксидоредуктаз и антиоксидантов и приводила к накоплению диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в печени. Почти по всем тестовым параметрам 12-краун-4 может быть назван наиболее токсичным из исследованных ксенобиотиков.

Ключевые слова: краун-эфиры, степень токсичности, антиоксидантная система, оксидоредуктазы, перекисное окисление липидов, острый эксперимент.

Краун-эфиры представляют собой макроциклические системы с 9–60 атомами в цикле, из которых треть составляют атомы эфирного кислорода, азота или серы, разделенные между собой этановыми группами [1]. Наиболее важным свойством макроциклических полиэфиров является их способность образовывать устойчивые комплексы с солями щелочных и других металлов, формируя ион-дипольные взаимодействия с катионом и включая его в полость макроцикла [1, 2]. Это обуславливает широкое использование соединений при решении прикладных задач в металлургии, электрохимии, катализе, тонком органическом синтезе, фармацевтическом анализе [1, 2]. Однако свойства, полезные в промышленности, могут стать причиной высокой биологической активности и токсического повреждающего действия краун-эфиров при попадании их с водой в организм человека и теплокровных животных.

Целью данной работы явилось исследование в остром эксперименте токсических свойств и биологической активности следующих краун-эфиров: 12-краун-4, тиа-12-краун-4 и аза-12-краун-4.

Материал и методы. Эксперимент проводили на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–220 г по методу [3]. Вещества вводили в желудок в виде водной эмульсии с помощью металлического зонда в дозе $1/5$ ДЛ₅₀ (0,234; 0,73; 0,44 г/кг массы тела животного для 12-краун-4, тиа-12-краун-4 и аза-12-краун-4 соответственно) в течение 5 дней. В опытных и контрольной группах насчитывалось по 10 животных. После снятия фоновых показателей наблюдение за состоянием животных проводили по следующим тестам:

- динамика массы, общее физиологическое состояние организма крыс;
- клиническое исследование крови;

- состояние антиоксидантной системы;
- состояние окислительно-восстановительных процессов;
- состояние выделительной функции печени.

По окончании эксперимента животных декапитировали, предварительно проведя обезболивание тиопенталом натрия (50 мг/кг в/б), который не влияет на результаты исследований такого рода [4], осуществляя, таким образом, эвтаназию согласно нормам биоэтики. Изменение секреторной функции печени под действием краун-эфиров изучали при помощи бромсульфалеиновой пробы. При постановке теста учитывали методические рекомендации [5].

Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу исследовали как в динамике острого эксперимента, так и после его завершения при забое животных. Количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу определяли по общепринятым методам [6]. Гемоглобин определяли в г% [7] с последующим пересчетом в ммоль/л. Метгемоглобин исследовали по А.Е. Горну с модификациями [6], и содержание его выражали в процентах к общему количеству гемоглобина.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по количеству свободных SH-групп в крови [8], содержанию витамина С в надпочечниках [9], содержанию SH-глутатиона в крови [6], активности пероксидазы [10] и каталазы крови [8].

Для оценки окислительно-восстановительных процессов определяли количество углекислого газа, выделяемого организмом за единицу времени, и активность основных оксидоредуктаз. Для определения газообмена использовали экспрессный метод [11], который позволяет измерять выдыхаемый жи-

вотными углекислый газ в весовых единицах (мг/100 г массы животного за 1 мин). Активность цитохромоксидазы головного мозга определяли по методу [12], основанному на окислении восстановленного цитохрома С; активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – общепринятым методом с колориметрическим определением количества пировиноградной кислоты с помощью 2,4-дигидрофенилгидразина [8]. Об активности малатдегидрогеназы (МДГ) судили по оптическому тесту Варбурга по общепринятой методике [13]. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли по общепринятому методу, основанному на измерении падения оптической плотности при 600 мкМ 2,6-дихлорфенол-дифенола, восстанавливающегося при окислении сукцината [10]. Активность ЛДГ, МДГ и СДГ определяли в печени, сердце и крови. В качестве промежуточных продуктов ПОЛ в печени определяли диеновые конъюгаты (ДК) – молекулы жирных кислот, содержащие сопряженные двойные связи, в качестве конечного продукта – малоновый диальдегид (МДА) в печени [6].

После эксперимента животных также подвергали анатомическому вскрытию. Внутренние органы исследовали гистологически: кусочки органов фиксировали в 10% -ном растворе формалина с последующей заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и тионином по Нисслю [14].

Результаты и их обсуждение. Животные спустя 1–5 мин после введения веществ начинали дрожать, изменялась координация движений, а через 30–40 мин они становились заторможенными, принимали боковое положение. Дыхание приобретало тяжелый и прерывистый характер, реакция на болевые и звуковые раздражители со временем значительно снижалась. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения функций ЦНС (тремор, судороги, отсутствие реакции на звуковые и болевые раздражители), гемодинамики и дыхания.

При вскрытии белых крыс макроскопические изменения были сходны:

печень – полнокровие, умеренная паренхиматозная дистрофия;

почки – умеренное полнокровие сосудов, дистрофия извитых канальцев;

селезенка – умеренно выраженное полнокровие красной пульпы, гиперплазия лимфоидных фолликулов;

сердце – умеренное полнокровие, очаговая дистрофия миокарда;

головной мозг – полнокровие сосудов оболочек и вещества мозга;

легкие – без изменений;

желудочно-кишечный тракт – умеренное полнокровие сосудов, местами вокруг сосудов лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты, отек подслизистого слоя.

При исследовании выделительной функции печени опытных животных под воздействием краун-эфиров в сублетальных дозах была обнаружена значительная задержка выделения бромсульфалеина сравнительно с контрольной группой ($p < 0,05$). Обнаруженные изменения динамики выделения бромсульфалеина могут свидетельствовать о токсическом воздействии краун-эфиров на печень и нарушении ее детоксикационной функции.

Исследуемые краун-эфиры снижали содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и изменяли лейкоцитарную формулу крови. Более существенные изменения обнаружены со стороны красной крови (табл. 1). Отмечено параллельное нарастание содержания метгемоглобина в крови животных (табл. 2).

Эти данные свидетельствуют о возможном нарушении процесса переноса кислорода гемоглобином в результате окисления его в метгемоглобин под влиянием исследуемых веществ и о токсическом влиянии краун-эфиров на клетки крови. В эксперименте наблюдалась зависимость между дозой воздействия того или иного вещества и снижением показателей, характеризующих состояние белой и красной крови.

Анализ результатов исследования белой крови позволил выявить существенные нарушения со стороны лейкоцитарной формулы – кровь белых крыс опытных групп характеризовалась нейтрофилезом и лимфоцитопенией (табл. 3).

Таблица 1. Влияние $1/5 D_{L50}$ краун-эфиров на показатели крови крыс на 5-е сутки эксперимента ($M \pm m$)

Вещество	Эритроциты, Т/л	Лейкоциты, г/л	Гемоглобин, моль/л
Контроль	4,82±0,32	6,46±0,57	85,5±5,7
12-краун-4	2,73±0,24*	3,94±0,27*	40,7±4,2*
Тиа-12-краун-4	3,47±0,37*	4,26±0,35*	54,7±5,8*
Аза-12-краун-4	3,34±0,29*	4,16±0,46*	44,7±4,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2–6 $p < 0,05$.

Таблиця 2. Влияние 1/5 ДЛ₅₀ краун-эфиров на содержание метгемоглобина в крови крыс в динамике наблюдения, (M±m) % от общего Hb

Вещество	Дни эксперимента				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Контроль	1,52±0,12	1,47±0,13	1,59±0,12	1,63±0,15	1,44±0,16
12-краун-4	4,84±0,28*	6,77±0,42*	8,96±0,79*	10,34±1,12*	12,58±1,23*
Тиа-12-краун-4	2,26±0,24*	3,30±0,31*	4,48±0,45*	5,97±0,53*	7,16±0,76*
Аза-12-краун-4	3,42±0,28*	4,89±0,39	6,07±0,62	7,73±0,64*	9,12±0,90*

Таблиця 3. Влияние 1/5 ДЛ₅₀ краун-эфиров на лейкоцитарную формулу крыс на 5-е сутки эксперимента, (M±m) %

Вещество	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Нейтрофилы	Базофилы
Контроль	63,5±8,4	3,7±0,4	2,8±0,4	28,8±2,9	1,3±0,2
12-краун-4	43,6±5,1*	3,5±0,3	2,4±0,3	49,4±4,7*	1,5±0,2
Тиа-12-краун-4	49,2±4,7*	3,4±0,3	2,5±0,2	43,6±4,5*	1,5±0,2
Аза-12-краун-4	45,3±4,8*	3,6±0,4	2,7±0,3	47,3±4,2*	1,4±0,2

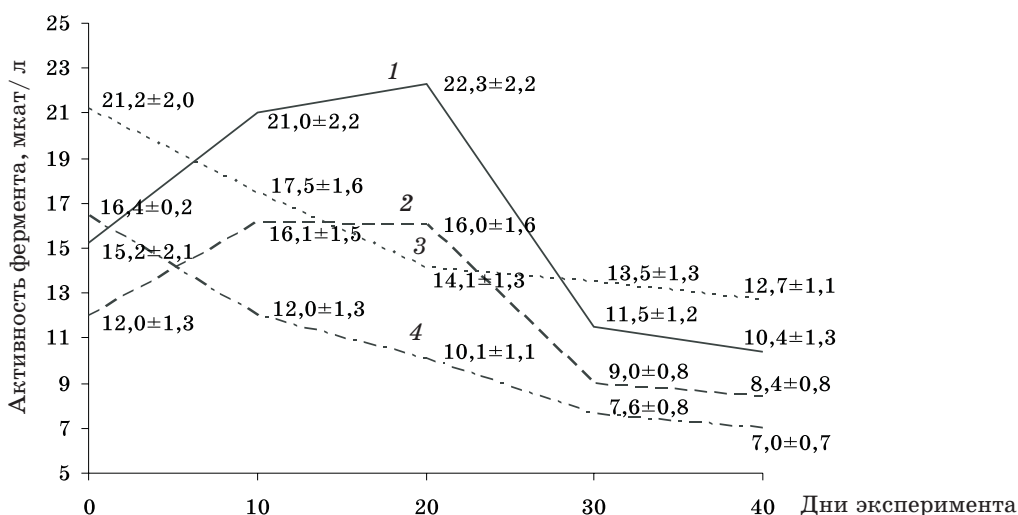
У животных обнаружены изменения динамики выделения углекислого газа – достоверное увеличение продукции CO₂ под влиянием краун-эфиров в сравнении с контролем (табл. 4).

С этими результатами хорошо согласуются данные, полученные при определении

активности ферментов основных окислительно-восстановительных реакций. Активность МДГ и СДГ в крови достоверно возрастала на 1-е и 2-е сутки острого эксперимента, а на 5-е сутки достоверно падала (рис. 1). Подобная динамика активности ферментов была зарегистрирована также в печени и серд-

Таблиця 4. Влияние 1/5 ДЛ₅₀ краун-эфиров на выделение углекислого газа в динамике наблюдения, (M±m) мг/мин на 100 г массы тела

Вещество	Дни эксперимента				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Контроль	1,45±0,15	1,52±0,15	1,48±0,16	1,56±0,14	1,43±0,13
12-краун-4	1,84±0,17*	2,04±0,19*	2,16±0,20*	2,35±0,22*	2,48±0,21*
Тиа-12-краун-4	1,67±0,17	1,88±0,16*	1,92±0,18*	2,18±0,21*	2,24±0,19*
Аза-12-краун-4	1,73±0,15	1,93±0,19*	2,11±0,21*	2,24±0,23*	2,31±0,20*

Рис. 1. Динамика изменения активности малатдегидрогеназы (1), сукцинатдегидрогеназы (2), лактатдегидрогеназы (3) и цитохромоксидазы (4) в головном мозге крыс под действием 1/5 ДЛ₅₀ 12-краун-4

це. Активність ЛДГ во всіх досліджуваних тканинах зменшалась на 5-е сутки експеримента. Активність цитохромоксидази в головному мозгу крыс достовірно знизалась. Во всіх експериментах змінення були більш вираженими під впливом 12-краун-4.

Состояние антиоксидантної системи крыс також суттєво змінювалось під дією досліджуваних речовин. Кількість вільних SH-груп і SH-глутатиона достовірно знизалось в крові і гомогенатах печіні і почек на 5-е сутки експеримента (табл. 5). Вміст вітаміну С в надпочечниках крыс достовірно зменшалось при затравлюванні тварин краун-ефірами всіх досліджуваних марок незалежно від дня спроб.

ПОЛ значно прискорювалось під дією досліджуваних ксенобіотиків. Наблюдалась підвищена концентрація ДК і МДА в печіні на 5-е сутки експеримента. Аза-12-краун-4 виявився більш активним в плані стимуляції даного процесу (табл. 6).

Збільшення продукції CO₂, ймовірно, пов'язано з активізацією окислювально-відновлювальних процесів в організмі тварин. По всій видимості, активізація носить компенсаторний характер, оскільки при більш тривалому впливі краун-ефірів спостерігається, навпаки, зменшення кількості CO₂ в видихуваному повітрі, що є результатом срыву захисно-приспосібальних механізмів і порушення окис-

Таблиця 5. Вплив 1/5 ДЛ₅₀ краун-ефірів (5-е сутки спостереження) на вміст вільних сульфгидрильних груп, SH-глутатиона в крові і вітаміну С в надпочечниках крыс (M±m)

Речовина	SH-групи, мкмоль/100 мл	SH-глутатион, мкМ	Вітамін С, мкМ
Контроль	80,5±3,9	464,6±25,8	11412,5±420,3
12-краун-4	50,3±2,5*	220±27,5*	5361,4±257,8*
Тиа-12-краун-4	64,7±3,4*	357±24,3*	8583,6±375,3*
Аза-12-краун-4	53,2±1,8*	302±27,4*	7468,4±340,8*

Досліджувані макроциклічні речовини підвищали активність ферментів каталази і пероксидази у тварин експериментальних груп порівняно з контролем в 1-й день гострого експеримента (рис. 2). В подальшому цей показник знизався, і по завершенні гострого спробу активність цих двох ферментів була значно нижче у крыс експериментальних груп порівняно з крысами контрольної групи.

Таблиця 6. Вплив краун-ефірів (5-е сутки спостереження) на накоплення МДА і ДК в печіні білих крыс (M±m)

Речовина	ДК, нМ	МДА, нМ
Контроль	27,6±1,40	1,95±0,21
12-краун-4	41,6±3,35*	3,32±0,24*
Тиа-12-краун-4	35,6±2,18*	3,11±0,35*
Аза-12-краун-4	55,8±2,44*	5,91±0,44*

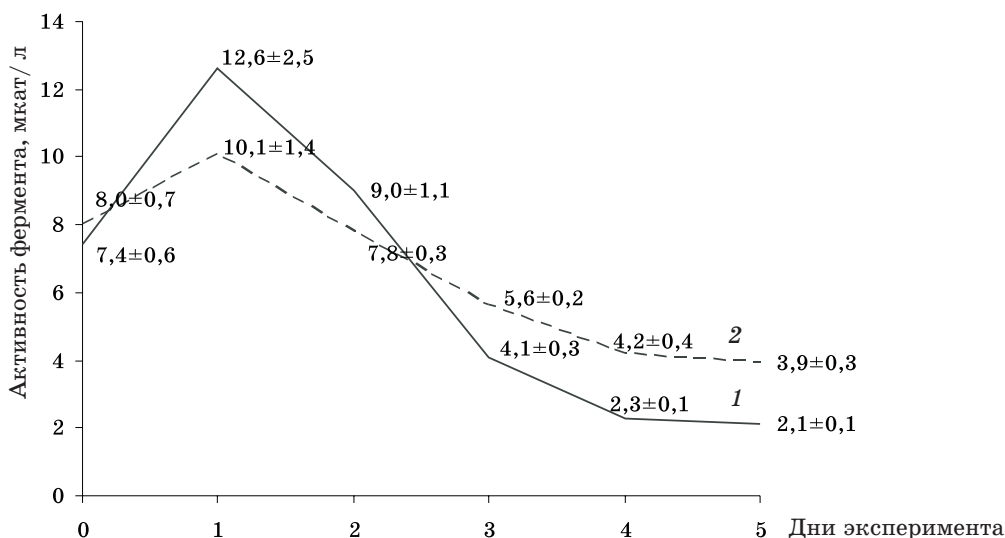


Рис. 2. Динаміка змінення пероксидази (1) і каталази (2) крові крыс під впливом 1/5 ДЛ₅₀ 12-краун-4

лительно-восстановительных процессов [15]. Это подтверждается данными об активности двух ферментов цикла Кребса (МДГ и СДГ) при действии исследуемых комплексобразователей. ЛДГ – один из наиболее чувствительных ферментов к токсическому действию ксенобиотиков [15] и в условиях наших экспериментов ингибируется. Снижение активности цитохромоксидазы в головном мозге крыс свидетельствует о торможении дыхательной цепи митохондрий, продукции АТФ, эндогенной воды и о возможном энергетическом голоде. Дисбаланс в окислительно-восстановительных и энергетических процессах отражается на состоянии антиоксидантной системы, которое в целом нарушается в условиях эксперимента. Уменьшение количества сульфгидрильных групп и глутатиона говорит о сниженной способности организма животных нейтрализовать свободные радикалы. Снижение количества витамина С в надпочечниках животных под влиянием краун-эфиров может быть связано как с ингибированием его синтеза (организм крыс обладает способностью синтезировать витамин С), так и с усиленным его потреблением и может расцениваться как компенсаторная реакция, поскольку этот витамин принимает участие в синтезе гормонов надпочечников, окислительно-восстановительных реакциях, гемопоэзе, посттрансляционной модификации белка. Однако в случае продолжительного влияния ксенобиотиков на организм биосинтез витамина С не может обеспечить повышенную потребность [15].

К адаптационным изменениям можно отнести в начальный срок наблюдения повышение активности каталазы и пероксида-

зы – ферментов, нейтрализующих перекиси. Затем их активность падает, что, по-видимому, связано с ингибированием их синтеза, поскольку под влиянием краун-эфиров наблюдается торможение синтеза белка [15].

Между скоростью перекисного окисления, накоплением его продуктов и содержанием антиоксидантов имеется обратная зависимость: увеличение количества антиоксидантов, реагирующих со свободными радикалами, снижает скорость перекисного окисления, ускорение перекисного окисления, приводящего к увеличению числа радикалов, а также концентрацию антиоксидантов. Активация перекисного окисления вносит дальнейший дисбаланс в окислительно-восстановительные процессы, и образуется замкнутый круг. Это может приводить к разрегулированию всех ферментных систем, изменению конформации мембранного липопротеинового комплекса, появлению пар и гидрофильных включений в сплошном гидрофобном слое мембраны [16].

Выводы

1. Краун-эфиры в остром эксперименте снижают содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина с параллельным нарастанием количества метгемоглобина, изменяют лейкоцитарную формулу крови, снижают активность основных оксидоредуктаз (лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы) и антиоксидантов (SH-глутатион, витамин С) и приводят к накоплению диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в печени.

2. Почти по всем тестовым параметрам 12-краун-4 может быть назван наиболее токсичным из исследованных ксенобиотиков.

Литература

1. Максютин Н.П., Ветютнева П.А., Назаренко А.Ю., Митченко Ф.А. Перспективы применения краун-эфиров для экстракционно-фотометрического определения щелочных металлов в лекарственных препаратах. Фарм. журн. 1991; 3: 67–74.
2. Хираока М. Краун-соединения, свойства и применение. М.: Мир, 1986. 277 с.
3. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. М., 1975. 247 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 260 с.
5. Ланг С.М., Уилсон Р.П. Лабораторная крыса. Лаб. животные 1993; 3, 2: 101–100.
6. Каспаров А.А., Санотский И.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Центр ГКНТ, 1986. 426 с.
7. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. М.: Медицина, 1964. 640 с.
8. Дервиз Г.В., Воробьев А.И. Количественное определение гемоглобина крови посредством аппарата ФЕК-М. Лаб. дело 1959; 3: 13–15.
9. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.
10. Birch I.W., Harries L.J., Raw S.W. A microchemical method determining the hexuronic acid (vitamin C) content of food stuff. Biochemistry J. 1933; 2: 590–594.
11. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 560 с.
12. Чайка П.А. Экспрессный метод определения продукции CO₂ у лабораторных животных. Гигиена труда и проф. заболевания 1965; 9: 59–61.

13. *Ещенко Н.Д.* Методы биохимических исследований. Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 294 с.

14. *Пирс Э.* Гистохимия. М.: Мир, 1984. 962 с.

15. *Кратенко Р.И.* Биологическая активность краун-эфиров в связи с проблемой охраны водных объектов. Харьков: ХГМУ, 2001. 207 с.

16. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ КРАУН-ЕФІРІВ У СУБЛЕТАЛЬНИХ ДОЗАХ

Р.І. Кратенко

Вивчали гостру токсичність 12-краун-4, тіа-12-краун-4 і аза-12-краун-4 на білих щурах протягом 5 днів. 1/5 ДЛ₅₀ досліджуваних речовин після закінчення гострого експерименту знижувала вміст еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну з паралельним зростанням метгемоглобіну, змінювала лейкоцитарну формулу крові, знижувала активність основних оксидоредуктаз і антиокислювачів і призводила до накопичення дієнових кон'югат і малонового діальдегіду в печінці. Майже по всіх тестових параметрах 12-краун-4 можна назвати найбільш токсичним з досліджених ксенобіотиків.

Ключові слова: краун-ефіри, ступінь токсичності, антиоксидантна система, оксидоредуктази, перекисне окиснення ліпідів, гострий експеримент.

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTION OF CROWN-ETHERS SUBLETHAL DOSES

R.I. Kratenko

12-crown-4, thia-12-crown-4 and aza-12-crown-4 acute toxicity investigation was performed at male rats within 5 days. Till acute experiment end investigated compounds 1/5 LD₅₀ decreased the blood contents of erythrocytes, leukocytes and hemoglobin with the parallel increase in methemoglobin, altered the blood leukocyte formula, weakened the basic oxidoreductase and antioxidant activity and result in dienic conjugate and malonic dialdehyde accumulation in the liver. 12-crown-4 can be regarded as the most toxic of the investigated xenobiotics according to almost all the test parameters.

Key words: crown-ethers, toxicity degree, antioxidant system, oxidoreductases, lipid peroxidation, acute experiment.

Поступила 06.10.06

МАРКЕРИ АЗОТНОГО ОБМІНУ У ЛЕГКОАТЛЕТІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІННО- МІНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ

В.В. Пилипчук

Волинський державний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк

Під час високоінтенсивної і тривалої м'язової роботи відбувається посилення білкового катаболізму. Показано, що вітамінно-мінеральний комплекс «Церта віте» здатний нормалізувати метаболізм азотвмісних сполук у спортсменів-бігунів на довгі дистанції.
Ключові слова: азотний і білковий метаболізм, вітамінно-мінеральний комплекс, спортсмени.

Проблема інтенсивних фізичних навантажень у спорті, які викликають надмірне напруження функціонування ключових органів і систем і потребують виконання м'язової роботи, є об'єктом уваги фахівців у професійному спорті, спортивних фізіологів, фармакологів [1–5]. Перерозподіл поживних речовин і крові, фактори гіпоксії та посилення процесів ліпопероксидації стають основою інтенсифікації тканинного метаболізму із виснаженням запасів пластичних і регуляторних агентів, у тому числі вітамінів і мінералів. Це повною мірою стосується азотного балансу організму, оскільки білок є облігатним компонентом кисневогетранспортної системи крові, входить до складу внутрішньоклітинних ультраструктур і ензимів, має імунотропні та регуляторні властивості. Не виключається також роль певних амінокислот як джерела енергетичного забезпечення інтенсивно працюючих м'язових волокон [6, 7]. Ось чому питання адекватної вітамінно- і мінералотерапії, які неоднозначно трактуються представниками різних наукових шкіл, розглядаються на сьогодні як необхідний елемент комплексної підготовки спортсменів високого класу [8–10].

Метою нашої роботи була оцінка пролонгованого впливу сучасного вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» на деякі показники азотного обміну у спортсменів, які займаються бігом на довгі дистанції.

Матеріал і методи. Досліджували 45 чоловіків-спортсменів віком 18–23 роки, які впродовж останніх двох–трьох років займалися бігом на довгі дистанції (5000 і 10 000 м) і мали достатньо високу спортивну кваліфікацію (1-й розряд, кандидат у майстри, майстер спорту). Усі досліджувані були розподілені на три групи по 15 чоловік у кожній: 1-ша – особи, які впродовж річного тренувально-змагального макроциклу за три тиж-

ні до відповідальних змагань і один тиждень після їх завершення курсовим методом вживали вітамінно-мінеральний комплекс «Церта віте» виробництва фірми «Мейджор» США в дозі 1 таблетка на добу (основна група); 2-га – спортсмени, які протягом аналогічного періоду вживали плацебо в аналогічній дозі; 3-тя – спортсмени контрольної групи, які не використовували фармакокоригуючих засобів за аналогічний період.

Перед початком річного тренувально-змагального макроциклу, а також після завершення осінньо-зимового і весняного підготовчого та літнього змагального періодів проводили біохімічне дослідження плазми крові. У спортсменів забирали венозну кров в об'ємі 5 мл і визначали вміст у плазмі продуктів азотного обміну: креатиніну, сечовини, залишкового азоту, загального білка, використовуючи стандартизований набір реактивів для автоаналізатора «Спектрум» (США).

Отриманий цифровий матеріал обрахований методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що впродовж річного тренувально-змагального макроциклу у легкоатлетів усіх груп спостерігається поступове зростання вмісту креатиніну, сечовини, залишкового азоту. Однак серед тих, хто не використовував фармакокоригуючих засобів (3-тя група), таке зростання носить найбільш виражений характер і часто перевищує середньостатистичні межі норми для нетренованих осіб. Так, збільшення параметрів сечовини впродовж річного макроциклу складає понад 50 %, креатиніну – 36 %, а залишкового азоту – 26 % ($p < 0,05$). Найбільші зрушення названих показників відмічено після завершення весняного підготовчого та літнього змагального мезоциклів (таблиця).

Протилежна картина спостерігається з боку концентрації загального білка плазми

Показники креатиніну, сечовини та залишкового азоту у спортсменів на різних етапах спостереження ($M \pm m$)

Групи, які вживали	Етапи спостереження			
	I	II	III	IV
<i>Креатинін, ммоль/л</i>				
Церта віте	70,3±7,7	71,1±6,8	74,1±6,3*	77,7±7,0*
Плацебо	70,2±6,6	72,2±7,3	85,3±7,4	93,5±8,5
Контрольна	68,2±6,4	84,4±7,2	97,7±8,2	107,4±8,0
<i>Сечовина, ммоль/л</i>				
Церта віте	6,3±0,4	7,1±0,3*	7,4±0,4*	8,2±0,1*#
Плацебо	5,7±0,3	7,4±0,2*	8,4±0,4*	9,5±0,3*
Контрольна	6,4±0,5	8,5±0,3	10,5±0,5	13,2±0,2
<i>Залишковий азот, мг/л</i>				
Церта віте	358,2±30,2	370,4±20,1	390,2±15,6	395,3±2,0*
Плацебо	366,6±25,5	374,3±27,4	410,5±32,3	440,4±17,5
Контрольна	354,2±22,1	382,2±30,2	427,7±31,1	480,5±2,4
<i>Загальний білок, г/л</i>				
Церта віте	79,3±6,3	77,2±6,2	69,2±5,2	65,3±3,4*#
Плацебо	78,3±7,1	69,3±5,7	68,3±6,3	55,7±3,7
Контрольна	78,4±6,1	70,2±5,3	66,3±5,2	52,4±4,4

Примітка. $p < 0,05$; * достовірна відмінність від відповідного показника в контролі, # достовірна відмінність від відповідного показника в групі плацебо.

крові – у спортсменів 3-ї групи існує стійка динаміка щодо його зниження. Якщо перед початком річного макроциклу вміст білка складав (78,4±6,1) г/л, то після закінчення осінньо-зимового підготовчого періоду він знизився на 10 %, після завершення весняного мезоциклу – на 15 %, а наприкінці літніх змагань – на 33 % і складав (52,4±4,4) г/л (таблиця).

Застосування плацебо спортсменами 2-ї групи дозволило зменшити зрушення з боку азотвмісних сполук. Такі зрушення характеризувались більш плавними переходами протягом усього періоду спостереження. Незважаючи на це, відмінності між параметрами у спортсменів 2-ї та 3-ї груп носили недостовірний характер ($p > 0,05$). Окрім того, серед деяких легкоатлетів за умов прийому плацебо відмічено зрушення з боку показників сечовини, залишкового азоту і загального білка, які виходять за межі середньостатистичних величин поміж неспортсменами.

Використання спортсменами вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» дозволило стабілізувати вміст більшості компонентів плазми крові, які впродовж усього періоду спостереження достовірно не відрізнялись від початкових величин ($p > 0,05$). Виключення складають параметри сечовини і загального білка, які після завершення літньо-

го змагального мезоциклу достовірно змінювались відносно аналогічних показників на етапі первинного обстеження ($p < 0,05$). Однак концентрація сечовини і білка після закінчення літніх змагань достовірно відрізнялась від аналогічних значень на фоні плацебо та в групі контролю.

Необхідно зазначити, що нормалізаційні зрушення з боку вмісту азотвмісних сполук на тлі «Церта віте» складають у порівнянні із контрольною групою від 18 до 38 % ($p < 0,05$).

Таким чином, при заняттях легкою атлетикою протягом річного тренувально-змагального макроциклу в організмі легкоатлетів відбувається посилення катаболізму білків із накопиченням азотвмісних метаболітів у плазмі крові – сечовини, креатиніну, залишкового азоту. Дані ефекти, як правило, є наслідком функціонально-метаболических перебудов в організмі спортсмена, зумовлених нестачею низки регуляторних і енергодонаторних сполук [2–6]. До першої категорії таких сполук можуть належати сучасні вітамінно-мінеральні комплекси, оскільки їхні складові є кофакторами більшості ензимозалежних процесів.

Як показують наші дослідження, застосування плацебо в якості психоерогенного засобу не може суттєво вплинути на катаболізм білків, оскільки за своєю природою да-

ний засіб не призводить до ефекту. Механізм оптимізуючої дії «Церта віте» полягає, очевидно, у створенні необхідного метаболічного депо вітамінів і мінералів, що не викликає ліміту в їхньому використанні при інтенсивній м'язовій діяльності.

Висновки

Введення в організм спортсмена вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» мо-

же попередити формування від'ємного азотного балансу, що необхідно враховувати при підготовці бігунів-стайерів.

Перспективним є подальше вивчення впливу «Церта віте» на функціонально-метаболічні параметри бігунів-стайерів впродовж річного тренувально-змагального макроциклу з метою розробки найбільш оптимальних схем застосування препарату.

Література

1. Доровских Т.В. Анализ некоторых методических подходов к подготовке бегунов на средние дистанции в подготовительном периоде. Перспективы розвитку спортивної медицини і ЛФК ХХІ ст.: Матер. І Всеукр. з'їзду фахівців із спорт. медицини і ЛФК. Одеса: ОДМУ, 2002: 68–69.
2. Спортивная медицина: Практические рекомендации. Под ред. Р. Джексона: Пер. с англ. К.: Олимп. лит-ра, 2003. 383 с.
3. Спортивная медицина: Справочник для врача и тренера. М.: Терра-Спорт, 1999. 240 с.
4. Уилмор Дж.Х., Костилл Д.Л. Физиология спорта и двигательной активности. Пер. с англ. К.: Олимп. лит-ра, 2002. 504 с.
5. Яшанин Я., Войнар Ю., Яшанин Н. и др. Биологические основы оптимизации тренировочных нагрузок. Наука в олимп. спорте 2002; 1: 54–59.
6. Бубка С.Н. Развитие двигательных способностей человека. Донецк: Апекс, 2002. 302 с.
7. Платонов В., Сахновский К., Озимек М. Современная стратегия многолетней спортивной подготовки. Наука в олимп. спорте 2003; 1: 3–13.
8. Корочина И. Индивидуальный подбор фармакологических и специальных средств восстановления для высококвалифицированных спортсменов. Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини: Матер. VII Міжнар. наук.-практ. конф. Одеса: ОДМУ, 2001: 79–80.
9. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов. М.: Сов. спорт, 2003. 158 с.
10. Пилипчук В.В. Принципи вибору засобів підвищення працездатності у професійному спорті. Роль фізичної культури і спорту в здоровому способі життя: Матер. IV наук.-практ. конф. Львів: ЛДМУ, 1999: 96–97.

МАРКЕРЫ АЗОТНОГО ОБМЕНА У ЛЕГКОАТЛЕТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

В.В. Пилипчук

Во время высокоинтенсивной и длительной мышечной работы происходит усиление белкового катаболизма. Показано, что витаминно-минеральный комплекс «Церта вите» способен нормализовать метаболизм азотсодержащих соединений у спортсменов-бегунов на длинные дистанции.

Ключевые слова: азотный и белковый метаболизм, витаминно-минеральный комплекс, спортсмены.

INDICES OF NITRIC METABOLISM UNDER VITAMIN AND MINERAL COMPLEX IN SPORTSMEN

V.V. Pilipchuk

Protein catabolism is increased under high intensity and long muscle exercise. It has been shown that vitamin and mineral complex «Certa vitae» can normalize nitric and protein metabolism in long-distance runners.

Key words: nitric and protein metabolism, vitamin and mineral complex, sportsmen.

Поступила 28.08.06

ТЕРАПІЯ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.В. Бильченко

Харьковский государственный медицинский университет

На основе оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) по стандартизированной методике изучена автономная нервная регуляция у 313 больных ГБ I–III стадии. Снижение ВСР ассоциировано с влиянием факторов риска сердечно-сосудистой смертности в порядке убывания значимости: частоты сердечных сокращений, возраста и пола больных, стадии, протекания ГБ, снижения систолической и диастолической функции левого желудочка. Уменьшение ВСР происходит на фоне снижения относительной активности парасимпатической компоненты и относительного, но не абсолютного повышения активности симпатической при уменьшении ее реактивности на стрессовые влияния, что является защитной реакцией, которая предотвращает чрезмерное повышение АД в ответ на ортостатическую нагрузку. Снижение общей мощности ВСР до критически низкого уровня в сочетании с выраженной гипертрофией левого желудочка является негативным прогностическим критерием двухлетнего выживания больных ГБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, автономная нервная система, факторы риска, вариабельность сердечного ритма.

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым и одним из наиболее значимых факторов риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В Украине в 2003 г. было зарегистрировано более 9,8 млн человек с АГ, что составляет 24,3 % населения [1], а потому снижение смертности от гипертонической болезни является важной социальной проблемой. Учитывая разницу между риском для популяции и риском для отдельного пациента, оценку факторов риска необходимо проводить у каждого пациента индивидуально, при этом не следует ограничиваться лишь определением уровня артериального давления [2]. Одним из прогностических критериев может быть вариабельность сердечного ритма (ВСР), поскольку значительную роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в моделировании электрической стабильности миокарда, играет автономная нервная система [3, 4].

Целью настоящего исследования была оценка изменений показателей ВСР и их прогностического значения у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 313 больных ГБ I–III стадий в возрасте от 20 до 82 лет, средний возраст – (52 ± 11) лет. Среди обследованных 161 мужчина в возрасте от

20 до 79 лет, средний возраст – (50 ± 12) лет, и 152 женщины в возрасте от 28 до 82 лет, средний возраст – (54 ± 10) лет. В группу контроля были включены 16 здоровых добровольцев.

Исследование показателей ВСР проводили с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» по стандартной методике [5]. В течение 24 часов до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на показатели ВСР. Исследование проводили в одно и то же время суток после 5-минутного отдыха пациента в положении лежа, ЭКГ регистрировали в течение 6 мин при свободном дыхании в положении лежа и стоя. С целью оценки вклада тех или иных периодических составляющих использовали пространственно-спектральные методы: быстрого преобразования Фурье, многофакторный ауторегрессионный анализ. Оценивали следующие параметры: общую мощность вариационного спектра (TP), мощность спектра в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот; соотношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF), а также относительный вклад очень низких (VLF_{norm}), низких (LF_{norm}) и высоких (HF_{norm}) частот в спектр ВСР, стандартную де-

виацию R–R-интервалов (SdRR), процент смежных интервалов R–R, разница продолжительности которых не превышает 50 мс (pNN50), триангулярный индекс (HRVTi).

Полученные результаты статистически обработали. Для сопоставления силы взаимосвязи показателей использовали многофакторный регрессионный анализ. Прогностическое значение показателей ВСП оценивали на основании анализа кумулятивной пропорциональной выживаемости Kaplan-Meier.

Результаты. У больных ГБ по сравнению со здоровыми лицами отмечалась достоверно более низкая общая мощность спектра и абсолютные величины всех спектральных компонент. При этом относительный вклад VLF-компоненты спектра значительно в (1,7 раза) превосходил значение у здоровых лиц вследствие снижения относительного вклада LF- и в большей степени HF-компоненты (табл. 1). Активация гуморальных механизмов регуляции происходила на фоне снижения активности, прежде всего парасимпатического звена регуляции. Как следствие, наблюдалось незначительное увеличение отношения LF/HF, что отражало в большей степени снижение активности парасимпатического отдела автономной системы, чем активацию симпатического. Отмечались также меньшие величины pNN50 при отсутствии различий SDRR и HRVTi. Реакция на тилт-тест у больных ГБ качественно соответствовала таковой у здоровых лиц, значительно отличаясь по количественным характеристикам.

Исследование взаимосвязи различных факторов со спектральными характеристи-

ками ВСП показало, что наиболее значимое влияние на спектральные характеристики ВСП у больных ГБ оказывают частота сердечных сокращений (ЧСС) и возраст больных. Пол пациентов, стадия и тяжесть ГБ, уровни САД и ДАД, а также систолическая функция левого желудочка имеют меньшее влияние (табл. 2). Значительное достоверное влияние на величину общей мощности спектра (TP) оказывали ЧСС и возраст пациентов. Систолическая функция левого желудочка, тяжесть ГБ и пол пациентов имели менее значимое влияние, и наиболее слабую взаимосвязь с величиной TP ВСП демонстрировали стадия заболевания и уровни САД и ДАД. ЧСС и возраст также оказывали значительное влияние на абсолютную и нормированную величину VLF, однако наибольшее влияние имели тяжесть ГБ и уровень САД. На величину LF оказывала значительное влияние, помимо ЧСС и возраста, тяжесть ГБ. Высокочастотная составляющая была взаимосвязана в порядке убывания рейтинга влияния с возрастом, уровнями ДАД и САД и насосной функцией левого желудочка. Следует отметить, что в отличие от других индексов высокочастотная компонента не зависела в значительной мере от ЧСС. Отношение LF/HF в наибольшей степени достоверно зависело от ЧСС, причем отмечалось положительное влияние и пола пациентов в соответствии с преобладанием симпатикотонии у мужчин. Также значительная взаимосвязь отношения LF/HF наблюдалась с систолической функцией левого желудочка.

Проведенный на основании проспективного наблюдения за пациентами на протя-

Таблица 1. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма в покое и при проведении активного тилт-теста у здоровых добровольцев и больных гипертонической болезнью ($M \pm \delta$)

Группа обследованных	Положение	TP, мс ²	VLF, мс ²	VLF	LF, мс ²
Контроль (n=16)	Лежа	3478±1807	1122±742	0,35±0,16	1364±976
	Стоя	2538±1324	995±562	0,38±0,15	1306±747
Больные ГБ (n=313)	Лежа	1175±1571*	670±1089*	0,59±0,17*	308±410*
	Стоя	864±991*	491±492*	0,62±0,19*	255±450*

Продолжение таблицы

Группа обследованных	Положение	LF	HF, мс ²	HF	LF/HF
Контроль (n=16)	Лежа	0,39±0,15	897±851	0,24±0,11	2,40±1,60
	Стоя	0,50±0,14	239±208	0,10±0,06	5,73±2,77
Больные ГБ (n=313)	Лежа	0,26±0,11	184±346*	0,14±0,11*	2,86±1,90
	Стоя	0,26±0,14*	109±212*	0,10±0,10	4,33±3,47

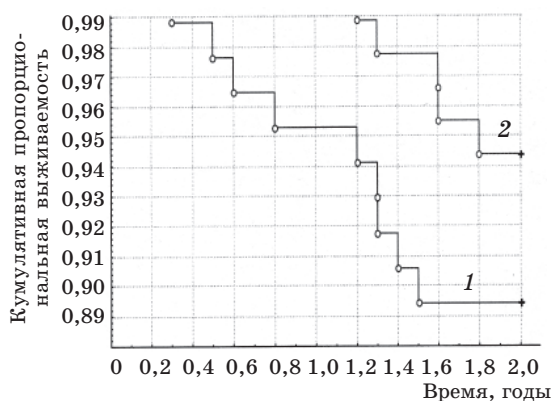
* p<0,01.

Таблиця 2. Взаємозв'язок різних факторів со спектральними показателями варіабельності серцевого ритма по даним багаторефакторного регресійного аналізу (n=313)

Фактор	TP, мс ²	VLF, мс ²	VLF	LF, мс ²	LF	HF, мс ²	HF	LF/HF
Пол	-0,061	-0,063	-0,040	-0,094	-0,092	0,023	0,075	-0,154*
Возраст	-0,209*	-0,145	0,116	-0,241*	-0,198	-0,191*	-0,062	-0,031
Стадія ГБ	0,012	-0,029	0,003	0,043	-0,013	0,094	0,076	-0,074
Тяжесть ГБ	-0,111	-0,080	0,132	-0,119	-0,164	-0,051	-0,019	-0,027
САД	-0,032	-0,107	-0,063	0,003	0,065	0,121	0,052	0,026
ДАД	0,018	0,080	0,019	0,017	0,081	-0,139	-0,092	0,022
ЧСС	-0,258*	-0,270*	0,102	-0,153*	0,034	-0,102	-0,118	0,175*

* p<0,05.

жени двох лет анализ кумулятивной пропорциональной выживаемости Kaplan-Meier позволил выявить значительную взаимосвязь выживаемости с уровнем общей мощности спектра ВСР. При сравнении больных группы с критически низким уровнем нейрогуморальной регуляции (TP<700 мс²) – 1-я и группы больных с TP>700 мс² – 2-я было выявлено значительное снижение кумулятивной пропорциональной выживаемости в группе больных с критически низким уровнем регуляции (рис. 1).

Рис. 1. Кумулятивная пропорциональная выживаемость в течение двух лет в группах больных с критически низким уровнем нейрогуморальной регуляции –TP<700 мс² (1) и TP>700 мс² (2)

На кумулятивную выживаемость также влияло соотношение симпатической и парасимпатической. Наилучшую выживаемость в течение двухлетнего периода наблюдения имели пациенты с преобладанием парасимпатической регуляции (рис. 2).

На основании эмпирической оценки пациентов, умерших в течение периода наблюдения, было установлено, что наибольшее прогностическое значение имеет сочетание критически низкого уровня регуляции и выраженной гипертрофии левого желудочка. Все пациенты с сочетанием этих прогностических признаков умерли в течение двух лет.

Таким образом, полученные нами данные показали снижение общей мощности ВСР у больных ГБ в результате снижения мощности всех спектральных компонент как в положении лежа, так и в положении стоя. И хотя исследованиями разных авторов выявлены различные изменения параметров ВСР при АГ, по данным большинства из них ВСР была снижена у больных ГБ, что коррелиро-

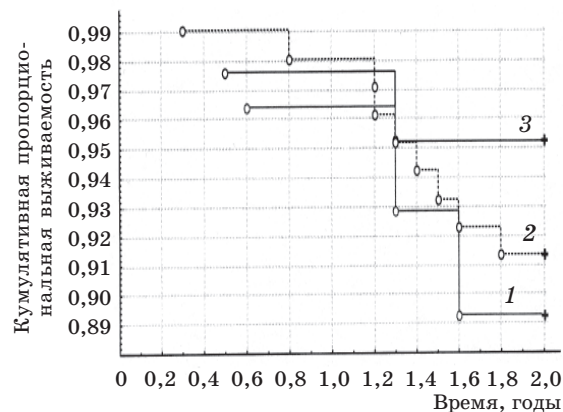


Рис. 2. Кумулятивная пропорциональная выживаемость в течение двух лет в группах больных с критически низким уровнем регуляции с преобладанием парасимпатической (LF/HF<0,9) – 1-я (1), балансом симпатической и парасимпатической (LF/HF 0,9-1,3) – 2-я группа (2) и преобладанием симпатической (LF/HF>1,3) – 3-я группа (3)

вало с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [6–9].

Принято считать, что АГ характеризуется повышением активности симпатической нервной системы [10], хотя до настоящего времени не ясно, повышена ли симпатическая активность при АГ [11, 12]. Проведенное нами исследование спектральных компонент ВСР позволяет сделать вывод об отрицательной роли повышения симпатической активности при ГБ. Уменьшение абсолютных величин всех спектральных компонент, в том числе и низкочастотной, дает основание предполагать отсутствие увеличе-

ния активности симпатического отдела автономной системы. В то же время выявленное на основании спектрального анализа ВСП значительное увеличение относительного вклада VLF-компоненты спектра за счет снижения относительного вклада LF- и в большей степени HF-компонент свидетельствует, по-видимому, об активации гуморальных механизмов регуляции на фоне снижения прежде всего активности парасимпатического звена регуляции [13]. Наблюдавшееся увеличение отношения LF/HF отражало в большей степени снижение активности парасимпатического отдела автономной системы, чем активацию симпатического [14].

Кроме того, выявлена взаимосвязь уровня регуляции и кумулятивной выживаемости у больных ГБ. Отмечено снижение двухлетней выживаемости у больных с критически низким уровнем регуляции. Также показано неблагоприятное влияние на выживаемость преобладания у больных симпатического звена регуляции над парасимпатическим. Следует отметить, что изучение взаимосвязи различных факторов и ВСП у больных ГБ показало, что на снижение ВСП оказывают влияние в различной степени все факторы риска неблагоприятного прогноза. ЧСС, возраст, стадия ГБ, систолическая и диастолическая функция, гипертрофия миокарда левого желудочка отрицательно коррелируют с общей мощностью спектра ВСП. Причем значимость этого влияния соответствует прогностической значимости факто-

ра в отношении сердечно-сосудистой смертности. Вероятнее всего, снижение ВСП и сниженная барорефлекторная чувствительность могут быть связаны с увеличением риска злокачественных желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных ГБ [4].

Выводы

1. Наблюдаемое у больных гипертонической болезнью снижение variability сердечного ритма (ВСП) обусловлено влиянием факторов риска сердечно-сосудистой смертности в порядке убывания значимости: частоты сердечных сокращений, возраста и пола больных, тяжести гипертонической болезни, снижения систолической и диастолической функции левого желудочка.

2. Уменьшение ВСП у больных гипертонической болезнью происходит на фоне снижения относительной активности парасимпатической системы и относительного, но не абсолютного повышения активности симпатической при уменьшении ее реактивности на стрессовые воздействия.

3. Снижение общей мощности ВСП и повышение активности симпатического звена регуляции являются предикторами неблагоприятного двухлетнего прогноза у больных гипертонической болезнью. Роль снижения общей мощности спектра ВСП как предиктора сердечно-сосудистой смертности значительно возрастает при одновременной выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка.

Литература

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. К., 2004. 83 с.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
3. Neumann S.A., Jennings J.R., Muldoon M.F., Manuka S.B. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 584–588.
4. Danilowicz-Szymanowicz L., Raczak G., Pinna G.D. et al. Attempt to assess the risk of recurrence of life-threatening ventricular arrhythmia using simple non-invasive tests. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2004; 17: 558–563.
5. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
6. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin. Physiol.* 2001; 21: 594–604.
7. Sevre K., Lefrandt J.D., Nordby G. et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertens.* 2001; 37 (6): 1351–56.
8. Geelen A., Zock P.L., Swenne C.A. et al. Effect of n-3 fatty acids on heart rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. *Am. Heart J.* 2003; 146 (2): 4.
9. Makikallio T.H., Huikuri H.V., Makikallio A. et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subject. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (5): 1395–402.
10. Palatini P., Longo D., Zaetta V. et al. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J. Hypertens.* 2006; 24 (7): 1375–81.
11. Ruediger H., Seibt R., Scheuch K. et al. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18 (5): 307–315.
12. Smith P.A., Graham L.N., Mackintosh A.F. et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (3): 217–222.

13. Neumann S.A., Jennings J.R., Muldoon M.F., Manuck S.B. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (5): 584–588.

14. Lucini D., Di Fede G., Parati G., Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertens.* 2005; 46 (5): 1201–06.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.В. Більченко

На підставі оцінки варіабельності серцевого ритму (ВСР) за стандартизованою методикою вивчено автономну нервову регуляцію у 313 хворих на ГХ I–III стадії. Зниження ВСР асоційовано з впливом факторів ризику серцево-судинної смертності в порядку убутання значущості: частоти серцевих скорочень, віку і статі хворих, стадії, перебігу ГХ, зниження систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Зменшення ВСР відбувається на тлі зниження відносної активності парасимпатичної компоненти і відносного, але не абсолютного підвищення активності симпатичної при зменшенні її реактивності на стресові впливи, що є захисною реакцією, яка запобігає надмірному підвищенню АТ у відповідь на ортостатичне навантаження. Зниження загальної потужності ВСР до критично низького рівня у поєднанні з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка є негативним прогностичним критерієм щодо двоохрічного виживання хворих на ГХ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, автономна нервова система, фактори ризику, варіабельність серцевого ритму.

PROGNOSTIC VALUE OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

О.В. Bilchenko

313 patients with I–III stages of hypertension were included in study. Decrease of HRV was observed in patients with hypertension. It was associated with presents of main risk factors: heart rate, age and gender, stage and severity of disease, decrease of LV systolic and diastolic function. Decrease of HRV also associated with fall of parasympatic activity. Autonomic nerve system in patients with hypertension try to attain steady stay balance and preserve BP increase during orthostatic load. Combination of HRV decrease and LH hypertrophy is negative prognostic factor regarding 2 years mortality in patients with hypertension.

Key words: hypertension, cardiovascular disease, autonomic nerve system, risk factors, heart rate variability.

Поступила 01.12.06

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты иммунологических исследований у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Установлено участие ИЛ-4 и ИЛ-6 в механизмах развития диастолической сердечной недостаточности независимо от ее этиологии.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, цитокины, клеточное звено иммунной системы, гуморальное звено иммунной системы.

Иммунная система организма человека реагирует на любое стрессовое воздействие: ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и др. Многие из этих стрессовых факторов являются причинами развития хронической сердечной недостаточности [1]. В настоящее время причастность иммунной системы к патогенезу хронической сердечной недостаточности не вызывает сомнений, однако однозначного ответа на вопрос о причинно-следственном характере этих связей нет [2]. Малочисленность и неоднозначность данных о взаимосвязях показателей диастолической функции левого желудочка сердца с параметрами клеточного, гуморального и цитокинного звеньев иммунной системы у больных различных нозологических групп послужили поводом для проведения исследования, целью которого явилось изучение названных факторов и их взаимосвязей с показателями диастолической функции левого желудочка сердца у больных с диастолической сердечной недостаточностью различной этиологии.

Материал и методы. Исследованы 70 женщин в возрасте от 18 до 60 лет с диастолической сердечной недостаточностью II ФК (NYHA, 1964 г.) и псевдонормальным типом диастолической дисфункции левого желудочка сердца: 28 больных эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии, 20 – саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких II рентгенологической стадии и 22 больных системной склеродермией. Диастолическая сердечная недостаточность верифицирована в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского общества кардиологов [3]. В исследование были включены пациенты с синусовым ритмом и незначительными нарушениями вентиляционной функции легких, без ожирения, патологии щитовидной железы, пороков развития сердечно-сосудистой системы, легочно-

го сердца, регургитационных внутрисердечных потоков крови выше I степени и других заболеваний, которые могли повлиять на структурно-функциональное состояние сердца. Исследование включало общеклинические, ультразвуковые (одно-, двухмерную, доплер- и тканевую эхокардиоскопию) и иммунологические методы. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали согласно общепринятому протоколу [4]. Контрольную группу составили 24 практически здоровые пациентки, возраст, площадь поверхности и индекс массы тела которых сопоставимы с наблюдаемыми у больных. Полученные результаты статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. Больные всех нозологических групп имели достоверно повышенные относительно контрольных значений концентрации в крови интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α_1 (ФНО- α_1), увеличенное содержание циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулина G (статистически значимые в группах больных саркоидозом и системной склеродермией). У больных всех нозологических групп отмечались снижение количества лимфоцитов (статистически значимое у больных саркоидозом и системной склеродермией), моноцитов (статистически значимое у больных саркоидозом), Т-лимфоцитов (статистически значимое у больных саркоидозом и системной склеродермией). У больных системной склеродермией было статистически значимо снижено содержание в крови Т-супрессоров, а у больных АГ и саркоидозом – повышено (статистически значимо в группе больных саркоидозом). Во всех группах больных наблюдалось снижение количества и бактерицидной активности фаготицирующих нейтрофилов. Корреляцион-

ным анализом параметров иммунологического статуса с показателями диастолической функции левого желудочка сердца во всех трех группах больных выявлены сильные статистически значимые корреляционные связи показателей диастолического наполнения левого желудочка сердца с концентрациями в крови ИЛ-4 и ИЛ-6.

Результаты исследования продемонстрировали общность закономерностей иммунного ответа на стрессовую ситуацию (основное заболевание) в условиях однотипного варианта диастолического наполнения левого желудочка сердца: повышение активности цитокинового и гуморального звеньев иммунной системы и угнетение активности клеточного звена [5, 6]. Корреляционные связи с показателями диастолического наполнения левого желудочка сердца при псевдонормальном типе диастолической дисфункции у больных всех трех нозологических групп имели только концентрации в крови ИЛ-4 и ИЛ-6, что указывало на их участие в механизмах развития диастолической сердечной недостаточности независимо от ее этиологии.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Сердечная недостаточность 2000; 4: 135–138.
2. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Учеб. пособие. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006. 288 с.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Донецк: КП «Регион», 2005. 552 с.
4. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiography 1989; 2: 358–367.
5. Гуревич М.А. Патогенез и особенности терапии хронической сердечной недостаточности при некоронарогенных заболеваниях миокарда. Рос. мед. журн. 2005; 2: 53–56.
6. Клиническая иммунология. Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицина, 1999. 603 с.

РОЛЬ ЧИННИКІВ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ ДІАСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

М.М. Кочуєва

Наведено результати імунологічних досліджень у хворих з діастолічною серцевою недостатністю. Встановлено участь ІЛ-4 і ІЛ-6 у механізмах розвитку діастолічної серцевої недостатності незалежно від її етіології.

Ключові слова: діастолічна серцева недостатність, цитокини, клітинний ланцюг імунної системи, гуморальний ланцюг імунної системи.

ROLE OF THE IMMUNE INFLAMMATORY FACTORS IN DEVELOPMENT OF THE DIASTOLIC HEART FAILURE OF VARIOUS ETIOLOGY

М.М. Kochueva

In article the results of immunological researches at patients with the diastolic heart failure are represented. The involvement of IL-4 and IL-6 in mechanisms of diastolic heart failure development regardless of its etiology was fixed.

Key words: heart failure, cytokins, cellular part of immune system, humoral part of immune system.

Поступила 25.10.06

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ БІОФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

*С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвєєва,
Т.Г. Герасимова, Ю.М. Пашков*

Харківський державний медичний університет

Досліджували електрокінетичну здатність клітинних ядер у 308 хворих на туберкульоз, 117 хворих з іншою легеневою патологією, 30 осіб із залишковими туберкульозними змінами та 51 здорової особи. Показано гнітючу дію туберкуліну при внутрішньошкірному введенні (п. Манту) та екстракорпоральному впливі на електрокінетичну активність клітинних ядер у здорових осіб. На противагу цьому внутрішньошкірне введення туберкуліну хворим на туберкульоз призводило до значного посилення рухливості клітинних ядер в електричному полі. Таке ж збільшення показника відзначалося і внаслідок екстракорпорального впливу туберкуліну на клітку. Зроблено висновок про можливість використання отриманих результатів у діагностиці і диференціальній діагностиці туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз, діагностика, електрокінетична активність, клітинне ядро.

Загальновідомо, що погіршення соціально-економічних умов в останні десятиліття призвело до щорічного зростання захворюваності на туберкульоз легенів. Однією з особливостей сучасного перебігу туберкульозу є значна кількість за давнених форм із розвитком деструкцій в легенях та бактеріовиділенням [1–4]. Особливо актуальним на даний час є розробка нових простих способів діагностики, які б дозволили діагностувати туберкульоз легенів на початкових етапах розвитку специфічного запалення.

Одним із перспективних напрямків вирішення вказаної проблеми може бути подальша розробка методів туберкулінодіагностики, які ґрунтуються на застосуванні туберкулінових проб. Найбільше діагностичне значення реакція Манту має в дитячому та підлітковому віці [5].

Свого часу (1985 р.) проф. В.Г. Шахбазовим був запропонований біофізичний метод дослідження електрокінетичних властивостей клітинних ядер за допомогою внутрішньоклітинного мікроелектрофорезу [6], який з успіхом застосовується в різних галузях медицини [7–8]. Однак в літературі відсутні будь-які дані про дослідження електрокінетичних властивостей клітинних ядер у хворих на легенеvu патологію, за виключенням наших публікацій [9–19], та залишається невисвітленим значення цього методу дослідження для діагностики туберкульозу.

Матеріал і методи. Проведено клінічне, рентгенологічне та лабораторне обстеження

308 хворих на туберкульоз легенів, 117 хворих з іншими захворюваннями легень, 30 осіб із залишковими змінами після вилікуваного туберкульозу в порівнянні зі здоровими (51 особа з інтактними легенями, середній вік $(23,2 \pm 1,5)$ років). Для дослідження електрокінетичних властивостей клітинних ядер застосовували два розроблені нами способи, які рекомендуються для використання в практичних закладах охорони здоров'я.

Спосіб № 1. Зскріблений букальний епітелій переноситься на покривне скло, на яке заздалегідь нанесена одна крапля звичайної відстояної водопровідної води. Приготований препарат поміщують на предметне скло з закріпленими на ньому електродами, які йдуть до джерела постійного електричного струму напругою 15–30 В (прилад для мікроелектрофорезу). Камеру закріплюють на предметному столику світлового мікроскопа і підключають до приладу для мікроелектрофорезу.

Мікроелектрофорез здійснюють за методом В.Г. Шахбазова, візуально підраховуючи протягом 5–10 хв число ядер букального епітелію, які рухаються в електричному полі, із загальної кількості 100 клітин. Визначивши початковий показник кількості електро-негативних ядер (ЕНЯ) букального епітелію, обстежуваним проводять внутрішньошкірну пробу Манту із 2 ТО (0,1 мл розчину ППД-Л у стандартному розведенні) згідно з затвердженою МОЗ України інструкцією (наказ № 233 від 29.07.1996 р.). Через 72 год оцінюють

реакцію та повторно проводять дослідження електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію за описаною методикою та витримуючи всі вказані вимоги. Одержаний результат порівнюють з початковими даними дослідження.

Спосіб № 2. Отриманий зскрібок поділяють на дві частини та переносять на два покривні скельця, на які заздалегідь наносять по одній краплі розчинів: на перше – звичайної відстояної водопровідної води, на інше – стандартного розчину туберкуліну ППД-Л у розведенні № 10. Приготовані таким чином препарати по чергово поміщують у камеру для внутрішньоклітинного електрофорезу, яка встановлена на предметному столику світлового мікроскопа, та здійснюють мікроелектрофорез за описаною методикою, візуально підраховуючи число ядер букального епітелію. Результати дослідження електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію в обох препаратах порівнюють.

Інтерпретація даних обстеження аналогічна описаній для способу № 1. Перевага даного способу діагностики перед способом № 1 полягає у скороченні терміну обстеження та виключенні інших факторів, які можуть впливати на електрофоретичну рухливість протягом 72 год з моменту постановки проби Манту.

Збільшення кількості ядер, що рухаються в електричному полі, на 10 % і більше розцінюють як ознаку наявності у хворого туберкульозу. Зменшення кількості ЕНЯ або відсутність динаміки електрокінетичних властивостей ядер не підтверджує туберкульозну етіологію захворювання. При обстеженні осіб із сумнівними туберкульозними змінами в легенях або інших органах збільшення кількості ядер, що рухаються в електричному полі, на 10 % та більше розцінюють як ознаку активності специфічного запального процесу. Зменшення кількості ЕНЯ або відсутність динаміки електрокінетичних властивостей ядер не підтверджує наявності туберкульозу.

Результати. Початковий показник ЕНЯ букального епітелію здорових осіб становив $(85,1 \pm 5,0) \%$. Дане значення показника більш ніж на 10 % перевищувало вікову норму, визначену за даними середньостатистичної кривої змін показника ЕНЯ – $(74,2 \pm 1,8) \%$ – проф. В.Г. Шахбазова [18, 19]. Вказані обставини свідчать про хороший фізіологічний стан і високий рівень загальної реактивності осіб контрольної групи на момент обстеження.

Оцінка реакції Манту через 72 год виявила у всіх здорових осіб позитивний результат. Розмір папули коливався від 5 до 22 мм,

медіани – становив 13 мм. Гіперергічна реакція на туберкулін (22 мм) відзначена тільки в одному випадку. Скарг, відхилень у загальному статусі або будь-яких фізіологічних системах і лабораторних показниках крові, сечі та інших не встановлено. Флюорографічне обстеження органів грудної клітки патології не виявило.

У той же час дослідженням електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію через 72 год після постановки проби Манту в них виявлено зменшення кількості рухливих в електричному полі ядер до $(52,1 \pm 5,2) \%$ ($p < 0,001$), тобто на 33 % у порівнянні з початковим показником. Суттєвої залежності величини зменшення рухливості ядер букального епітелію від розмірів папули після постановки проби Манту, гіперемії або інших місцевих змін не встановлено.

Отже, введення 2 ТО розчину туберкуліну в стандартному розведенні (проба Манту) здоровим, але інфікованим МБТ особам з інтактними легеньми супроводжувалось суттєвим пригніченням рухливості клітинних ядер в електричному полі у порівнянні з початковими показниками.

І при постановці проби Манту, і при екстракорпоральній дії на клітинний мазок великих розведень туберкуліну спостерігались однозначні (однонаправлені) зміни електрокінетичних властивостей клітинних ядер здорових осіб.

Серед хворих на туберкульоз у наших спостереженнях переважали пацієнти чоловічої статі [198 осіб $(64,2 \pm 2,7) \%$], жінок було третина [110 осіб $(35,7 \pm 2,7) \%$]. Вік хворих коливався від 16 до 72 років, але переважали пацієнти у вікових групах 20–29 [(23,7 \pm 2,4) %] та 40–49 [(25,6 \pm 2,5) %] років. Із клінічних форм туберкульозу легенів найчастіше діагностувався інфільтративний туберкульоз [167 осіб $(54,2 \pm 2,8) \%$]. Серед них були як хворі з обмеженими інфільтратами, які локалізувалися частіше у верхній частині однієї легені, не мали розпаду і не супроводжувались виділенням МБТ, так і хворі з розповсюдженими процесами з деструктивними змінами та бактеріовиділенням за даними бактеріоскопії та/або посіву. На другому місці були хворі на вперше діагностований туберкульоз. У більшості із них був туберкульозний плеврит [76 осіб $(24,7 \pm 2,4) \%$]. Вогнищевий туберкульоз було діагностовано у 29 [(9,4 \pm 1,7) %] хворих; дисемінований туберкульоз легенів – у 19 [(6,2 \pm 1,3) %]. Рентгенологічно у всіх виявлялися ознаки деструкції, а в харкотинні – мікобактерії туберкульозу. Найбільш тяжку в клінічному плані групу хворих складали особи із казеозною пневмонією [17 осіб $(5,5 \pm$

1,3) %]. Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легенів спостерігалися у 30 осіб, серед них 17 чоловіків [(56,7±9,0) %] та 13 жінок [(43,3±9,0) %].

На відміну від здорових осіб у хворих на туберкульоз в цілому відмічалась тенденція до зниження початкового показника ЕНЯ [(42,5±4,2) %] у порівнянні з віковою нормою [(50,5±2,2) %]. Вказана тенденція була зумовлена суттєвим падінням кількості ЕНЯ насамперед у хворих на казеозну пневмонію: (17,2±7,2) % проти (53,2±8,8) %, $p < 0,001$, і тенденцією до зменшення рухливості клітинних ядер у хворих на дисемінований: (46,75±5,6) % проти (50,5±2,2) %, $p > 0,05$, та інфільтративний: (54,0±4,2) % проти (63,3±1,2) %, $p > 0,05$, туберкульоз легень. Аналогічні результати було отримано у цих же хворих і при екстракорпоральному доданні до мазків букального епітелію туберкуліну в розведенні № 10.

Наведені дані свідчать про різнонаправлені зміни електричного заряду клітинних ядер у здорових осіб і у хворих на туберкульоз у відповідь на введення в їх організм або безпосередньо в клітинний матеріал (мазок букального епітелію) продукту життєдіяльності МБТ. У здорових осіб рухливість клітинних ядер зменшується, у хворих, навпаки, зростає. Безперечно, виявлені закономірності відображають ті складні імунологічні процеси, котрі відбуваються в організмі інфікованих МБТ здорових людей та в організмі хворих у відповідь на вплив туберкуліну.

В осіб із залишковими змінами після вилікуваного туберкульозу зберігалось підвищення початкових показників кількості ЕНЯ у порівнянні з віковою нормою протягом 1–5 років. У той же час реакція у них на введення туберкуліну внутрішньошкірно або на екстракорпоральний вплив туберкуліну на мазок була такою, як і у здорових осіб. Тобто у вилікуваних від туберкульозу осіб зберігається стан напруженості, мобілізації захисних механізмів боротьби з туберкульозною інфекцією.

Серед усіх захворювань нетуберкульозної природи (117 хворих) в наших спостереженнях переважали негоспітальні пневмонії: вони відмічені у 98 осіб (83,8±3,4) %, із яких 45 чоловіків [(44,8±9,4) %] і 53 жінки [(55,2±9,4) %] віком від 40 до 59 років.

Онкологічна патологія за частотою була на другому місці [19 осіб (16,2±3,4) %] з переважанням випадків периферичного або центрального раку легенів [11 осіб (57,9±9,9) %] у вікових групах старше 40 років.

При дослідженні електрокінетичних властивостей клітинних ядер у хворих із неспецифічними запальними захворюваннями ле-

генів (негоспітальні пневмонії) спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) зменшення початкових показників ЕНЯ букального епітелію порівняно з віковою нормою. Тенденція до зниження початкового рівня значення ЕНЯ відмічалась при лімфогранулематозі. У хворих з іншими різновидами онкологічної патології (рак легенів і мезотеліома) виявлялось або достовірне підвищення рухливості клітинних ядер (рак), або тенденція до цього (мезотеліома). Оскільки в наших спостереженнях серед онкологічних захворювань переважав рак легенів, то в цілому онкологічна патологія на відміну від пневмоній характеризувалась достовірним підвищенням початкових показників ЕНЯ букального епітелію. Введення 2 ТО туберкуліну хворим на пневмонії та онкологічну патологію в цілому супроводжувалось через 72 год достовірним зменшенням кількості ЕНЯ.

Аналогічною, але ще більш вираженою була і реакція на екстракорпоральне додання туберкуліну до мазка букального епітелію.

Таким чином, у хворих із нетуберкульозною патологією органів дихання (негоспітальні пневмонії та онкологічні захворювання) в цілому спостерігалось достовірне підвищення початкових показників ЕНЯ букального епітелію у порівнянні із віковою нормою, що, мабуть, відображує захисно-протосувальні механізми макроорганізму. Проте після внутрішньошкірного введення пацієнтам із вказаною патологією 2 ТО або після екстракорпорального додання туберкуліну до мазка букального епітелію на відміну від туберкульозу спостерігалось достовірне зменшення рухливості клітинних ядер або тенденція до цього.

Висновки

1. Постановка проби Манту та екстракорпоральна дія на клітинний мазок великих розведень туберкуліну викликали однозначні (однонаправлені) зміни електрокінетичних властивостей клітинних ядер здорових у відношенні туберкульозу осіб, що полягали у суттєвому зниженні їхньої рухливості в електричному полі.

2. Внутрішньошкірне введення 2 ТО хворим на туберкульоз легенів (проба Манту) або додання високих розведень туберкуліну до мазка букального епітелію цих хворих, навпаки, призводило до суттєвого збільшення кількості електронегативних ядер (ЕНЯ) порівняно з їхніми початковими значеннями. Виняток становили хворі на казеозну пневмонію та хворі з тяжкими деструктивними процесами, у котрих під впливом туберкуліну, навпаки, спостерігалось достовірне зниження показників ЕНЯ, що, ма-

буть, відображало виснаженість компенсаторних можливостей організму.

3. У осіб із залишковими змінами після вилікуваного туберкульозу спостерігалось підвищення початкових показників кількості ЕНЯ у порівнянні з віковою нормою, тобто зберігався стан мобілізації захисних механізмів боротьби з туберкульозною інфекцією. В той же час реакція у них на введення туберкуліну внутрішньошкірно або на екстракорпоральний вплив туберкуліну на мазок відповідав реакції здорових осіб. Дослідження реакції клітинних ядер на туберкулін при диспансерному спостереженні за даними хво-

рими дозволить своєчасно діагностувати рецидив легеневого туберкульозу.

4. Введення 2 ТО туберкуліну хворим з пневмоніями та онкологічною патологією або додання високих розведень туберкуліну до мазка букального епітелію цих хворих супроводжувалось достовірним зниженням кількості ЕНЯ подібно до здорових осіб.

5. Виявлені нами закономірності можуть бути використані при проведенні диференціальної діагностики туберкульозу з іншою легеневою патологією для визначення активності сумнівних туберкульозних змін і тривалості основного курсу хіміотерапії.

Література

1. *Фещенко Ю.И.* Ситуация с туберкулезом в Украине. Doctor 2002; 3: 11–14.
2. *Фещенко Ю.И.* Актуальні питання фтизіатрії та пульмонології в Україні. Укр. пульмонол. журн. 1993; 1: 8–10.
3. *Фещенко Ю.И.* Туберкульоз і неспецифічні захворювання легень – національна проблема охорони здоров'я України. Укр. пульмонол. журн. 1995; 1: 6–9.
4. *Фещенко Ю.И., Мельник В.М.* Туберкульоз легень у період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. К.: Логос, 1998. 284 с.
5. *Elmer A., Kortsik C.S., Pies U. et al.* Intrakutaner Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux. Tuberkulin-Reaktivitat in einem pneumologischen Patientenkollektiv. Pneumologie 2000; 54 (10): 425–430.
6. А. с. СССР 11669614. Способ определения биологического возраста человека. В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.Л. Набоков. БИ, 1985; 28.
7. А. с. СССР 1235493. Способ определения утомления человека. В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.Л. Набоков. БИ, 1986; 21.
8. *Шахбазов В.Г., Григорьева Н.Н., Колупаева Т.В.* Новый цитобиофизический показатель биологического возраста и физиологического состояния организма человека. Физиология человека 1996; 22, 6: 71–75.
9. Декларац. пат. України 41827А. Спосіб діагностики туберкульозу. С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвеева та ін. 2001 р. Бюл. № 8.
10. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Значення електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію для діагностики туберкульозу легень. Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб: Зб. тез Республ. наук.-практ. конф. Харків, 2001: 30–31.
11. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. и др.* Значение электрокинетических свойств ядер букального эпителия для диагностики туберкулеза: Тез. 1 Всемирн. конгресса по клинической и иммунной патологии (Сингапур): Intern. J. Immunorehabilitation 2002; 4, 2: 271.
12. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. и др.* Влияние малых доз туберкулина на электрокинетические свойства клеточных ядер человека. Врач. практика 2002; 5: 33–34.
13. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Новый спосіб діагностики туберкульозу: Матер. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Київ, 26–28 травня 2003 р. Укр. пульмонол. журн. 2003; 2: 180–181.
14. Декларац. пат. України 62717А. Спосіб діагностики туберкульозу. С.І. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвеева та ін. 2003 р. Бюл. № 12.
15. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Бактеріовиділення у зіставленні з електрокінетичними властивостями клітинних ядер у хворих на туберкульоз. Експерим. і клін. медицина 2004; 2: 47–49.
16. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Електрокінетичні властивості ядра клітини як показник активності туберкульозного процесу. Екологічні проблеми фтизіатрії і пульмонології: Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 70-річчю заснування кафедри фтизіатрії з курсом пульмонології Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, м. Київ, 1 жовтня 2004 р. К., 2004: 48.
17. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. и др.* Значение электрокинетических свойств ядра клетки для диагностики туберкулеза: Тез. IX Междунар. конгресса по клинической патологии (Бангкок): Intern. J. 2004; 6, 1: 65, реф. 104.
18. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Значення електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію для діагностики туберкульозу легень. Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харк. мед. ун-ту, 17–18 січня 2005 р. Харків, 2005: 89.
19. *Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін.* Електрокінетичні властивості ядра клітини як показник імунологічної реактивності та їх значення для діагностики туберкульозу. Експерим. і клін. медицина 2005; 2: 113–116.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА***С.И. Зайцева, Л.П. Ющенко, С.Л. Матвеева, Т.Г. Герасимова, Ю.Н. Пашков***

Исследовали электрокинетическую способность клеточных ядер у 308 больных туберкулезом, 117 больных другой легочной патологией, 30 лиц с остаточными туберкулезными изменениями и у 51 здорового лица. Показано угнетающее действие туберкулина при внутрикожном введении (п. Манту) и экстракорпоральном воздействии на электрокинетическую активность клеточных ядер у здоровых лиц. В противоположность этому внутрикожное введение туберкулина больным туберкулезом приводило к значительному усилению подвижности клеточных ядер в электрическом поле. Такое же увеличение показателя отмечалось и в силу экстракорпорального влияния туберкулина на клетку. Сделан вывод о возможности использования полученных результатов в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, электрокинетическая активность, клеточное ядро.

RESULTS OF THE USING OF BIOPHYSICAL METHODS OF INVESTIGATION IN DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS***S.I. Zaytceva, L.P. Yushchenko, S.L. Matveyeva, T.G. Gerasimova, Yu.N. Pashkov***

Electrokinetic's ability of cellular nuclei was studied in 308 patients suffering with tuberculosis, 117 patients – with other pulmonary diseases, 30 persons with subsequence of tuberculosis and the control group of 51 healthy persons. Inhibitory effect of tuberculin in intradermaly injection (Mantoux test) and in vitro on the electrokinetic's activity of cellular nuclei in healthy persons was shown. On the contrary intradermaly injection of tuberculin in tuberculous patients induced significant increasing of the movement of cellular nuclei in the electric field. The same increasing of this index was noticed in case of extra corporal affection of tuberculin on the cell. The results may be used in the diagnosis and differential diagnosis of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, diagnosis, electrokinetic's activity, cellular nuclei.

Поступила 24.10.06

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДИФТЕРІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Т.О. Чумаченко

Харківський державний медичний університет

Розглянуто можливість моделювання епідемічного процесу дифтерійної інфекції. Розроблено мультиагентну систему в середовищі NetLogo, яка дозволяє прогнозувати динаміку епідемічного процесу, визначати імунний прошарок, необхідний для підтримки епідемічного благополуччя, та поліпшити якість епідеміологічної діагностики.

Ключові слова: імітаційне моделювання, мультиагентна система, NetLogo, дифтерія, прогнозування, епідеміологічний нагляд.

Раціональне і ефективне керування епідемічним процесом неможливе без достатнього знання епідемічної ситуації, що склалася в певний період часу. Зниження інфекційної захворюваності і ліквідація окремих інфекцій можуть бути досягнені тільки за умови організації постійного стеження за динамікою рівня розповсюдженості та проявами епідемічного процесу тієї або іншої інфекції. Стеження може здійснюватись за допомогою аналітичних моделей, в яких вихід функціонально залежить від входу (набору параметрів). Такі моделі можна реалізувати у вигляді електронних таблиць. Це потребує від аналітика вміння використовувати загальноприйняті програмні засоби, наприклад Microsoft Excel, або спеціально створені для цього програмні засоби, які полегшують роботу фахівця [1–7]. Такі моделі є статичними і не віддзеркалюють процеси, які впливають на динаміку епідемічного процесу.

Імітаційну модель можна розглядати як множину правил, що визначають, у який стан із заданого поточного стану перейде система в майбутньому. Імітація – це процес «створення» моделі, який проводить її через змінування стану у часі. Для складних проблем, де час і динаміка є важливими, імітаційне моделювання має більші можливості, ніж аналітичне [4–8]. При використанні агентного моделювання фахівець визначає поведінку агента на індивідуальному рівні, а глобальна поведінка виникає як результат діяльності багатьох агентів, кожен з яких додержується своїх правил, перебуває в загальному середовищі і взаємодіє із середовищем і з іншими агентами. Тому це моделювання розглядають як моделювання «знизу

доверху», воно є децентралізованим. Можливості агентного моделювання є ще більшими, бо воно дозволяє враховувати будь-які складні структури і процеси. Крім того, розробка агентної моделі можлива при відсутності знань про глобальні залежності, можна знати небагато про вплив елементів системи один на один на глобальному рівні, але, розуміючи індивідуальну логіку поведінки факторів процесу, можна побудувати агентну модель і вивести з неї глобальну поведінку.

Метою даної роботи була розробка імітаційної моделі епідемічного процесу дифтерійної інфекції.

Матеріал і методи. Для створення імітаційної моделі застосовували дані про захворюваність на дифтерію в м. Харкові у 2000–2006 рр., поширеність дифтерійного носійства, імуноструктуру населення в цей же період часу, використовували теоретичні відомості про джерела інфекції, механізм передавання, мінімальний, середній і максимальний інкубаційний період, контагіозність дифтерійної інфекції, а також дані про щільність населення в м. Харкові, кількість певних верств населення тощо. Моделювання було здійснено у середовищі NetLogo.

Результати та їх обговорення. В основу імітаційного моделювання покладено опис правил розвитку осіб кожної категорії, а також визначення їх взаємодії. Моделювання здійснювали на основі циклічного опитування осіб і визначення їх взаємодії у разі зіткнення.

Для побудови моделі створені основні твердження. Визначається множина здорових осіб (*healthy*), носіїв (*carrier*) і хворих (*sick*).

```
breeds [ healthy carrier sick ]
turtles-own [ age ]
carrier-own [ days ]
healthy-own [ immuned ]
sick-own [ days isolated ]
```

Тут *age* – вік, *days* – час (доба) від моменту зараження, *immuned* – показник імунного захисту людини, *isolated* – показник ступеня ізолюваності хворого.

Усі особи мають вік, який визначається у добах. Здорові люди можуть бути імунними (*immuned=true*) або сприйнятливими (*immuned=false*). Для носіїв і хворих фіксується кількість днів захворювання (*days*), а для хворих фіксується також, ізолювані вони чи ні (*isolated = {true, false}*). Візуально дані категорії різняться за формою і кольором.

```
set-default-shape healthy "face happy"
set-default-shape carrier "face neutral"
set-default-shape sick "face sad"
```

Перед запуском моделювання необхідно задати кількість агентів та їх базові характеристики. Наприклад, серед здорових є 80% імунних осіб.

```
create-custom-healthy healthy-num
[ set color green
  ifelse (who < (0.8 * healthy-num)) ;;let
80% are immuned
```

```
[set immuned true
 set size 1.4]
[set immuned false] ]
```

Для носіїв випадковим методом визначається кількість днів зараженості (наприклад, від 1 до 90).

```
create-custom-carrier carrier-num
[ set color yellow
 set days random 90 ]
```

Для хворих також випадково визначається кількість днів захворювання (від 1 до 90), а у випадках, коли кількість днів захворювання більше 14, їх вважають ізолюваними.

```
create-custom-sick sick-num
[ set color red
 set days random 90
 ifelse (days > 14)
 [set isolated true]
 [set isolated false] ]
```

Усі категорії розміщуються у полі моделювання випадково. Також для усіх визначається вік (від 1 до 36500 днів).

```
ask turtles [
 setxy (random-float screen-size-x) (random-float screen-size-y) ;; disperse turtles along
 X Y axis
```

```
set heading 0 ;; point all turtles up (north)
set age random 36500]
```

Внаслідок цього отримуємо початковий розподіл популяції (рис. 1).

Кількість кожної категорії необхідно задати за допомогою повзунка, після чого натискуванням кнопки *setup* відбувається їх розподіл у полі моделювання. Кожний цикл моделювання відповідає одній добі. На кожному циклі моделювання кожна особа переміщується випадково.

```
to move ;; turtle procedure
rt random-float 50 - random-float 50
fd 0.1
end
```

Усі особи стають старше на одну добу, тому слід перевіряти досягнення віку межі (100 років = 36500 днів), у цей момент особа виключається з процесу моделювання (рис. 2).

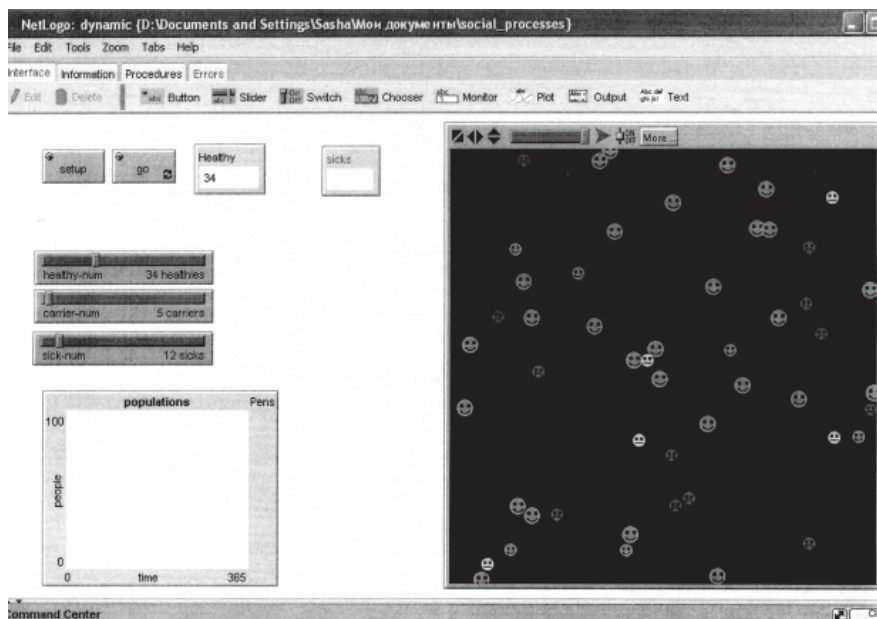


Рис. 1. Початковий розподіл популяції

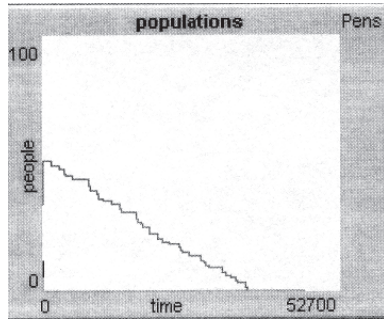


Рис. 2. Природна втрата популяції

```
ask turtles [
ifelse age > 36500 [die] [set age age + 1]]
```

Розроблена система відноситься до категорії біоморфних мультиагентних систем (МАС) і являє собою набори агентів з архітектурою

$$Ag = \langle shmP, M \rangle,$$

де *shm P* – схема агента, що визначає його внутрішню структуру; *M* – метод агента, що визначає його поведінку.

Метод агентів, що функціонують у вирішальній мережі, включає три підфункції: сприйняття, рішення й трансформування.

Підфункція сприйняття

$$Per: E \rightarrow A_{in} \quad (1)$$

забезпечує відбір інформації із середовища і надання значень вхідним атрибутам – *age*, *days*, *immuned*.

Підфункція рішення

$$Dec: A_{in} \rightarrow A_{out} \quad (2)$$

визначає значення вихідних змінних (*isolated*) за значеннями вхідних.

Підфункція трансформування

$$Tran: A_{out} \rightarrow E' \quad (3)$$

змінює стан середовища, виконуючи операції перекладу елементів множин з одного в інше відповідно до правил, які наведені нижче, а також видалення елементів множин.

Загальна структура МАС може зображатися шістькою

$$MAC = \{Ind, Prp, Atr, Inp, Out, Str\},$$

де *Ind* – найменування системи; *Prp* – мета системи; *Atr* – загальносистемні характеристики; *Inp* – вхід системи; *Out* – вихід системи; *Str* – структура системи $Str = \{E, R\}$; *E* – компоненти системи; *R* – зв'язки компонентів.

Найбільш прогресивною технологією реалізації методу є використання продукційних баз знань у вигляді нечітких моделей [8].

Нижче наведені нечіткі відносини, що визначають реалізації функцій (3) як найбільш значущих з погляду взаємодії агентів.

$$carrier: healthy > sick, \quad (4)$$

$$carrier: healthy > carrier, \quad (5)$$

Наприклад, можна навести наступні правила, що реалізують відносини (4), (5):

If carrier catches healthy with immuned is Low then healthy became carrier,

If carrier catches healthy with immuned is Hi then healthy became sick,

де *Low* і *Hi* – лінгвістичні змінні.

Результатом моделювання є дослідження часових рядів для МАС із заданими параметрами, які відповідають епідемічній ситуації на території, для якої створена модель. На рис. 3, 4 наведена динаміка зміни загальної кількості хворих і бактеріоносіїв у залежності від кількості імунних. Задані наступні параметри: розмір популяції – 100 000 чоловік, носіїв – 1, хворих – 4, швидкість переміщення – 10 км/день.

Отже, розроблена модель дозволяє розрахувати необхідну кількість населення, яке повинно мати захисний рівень протидифтерійного антитоксичного імунітету. Якщо дані імунологічного моніторингу вказують на недостатню кількість імунного населення, необхідно проводити профілактичні заходи з імунокорекції популяційного імунітету. Задання параметрів вікової, соціальної, професійної структури населення дозволяє визначити групи, які у першу чергу повинні отримати профілактичні щеплення для корекції імунітету. Крім того, дані дослідження дозволяють роз-

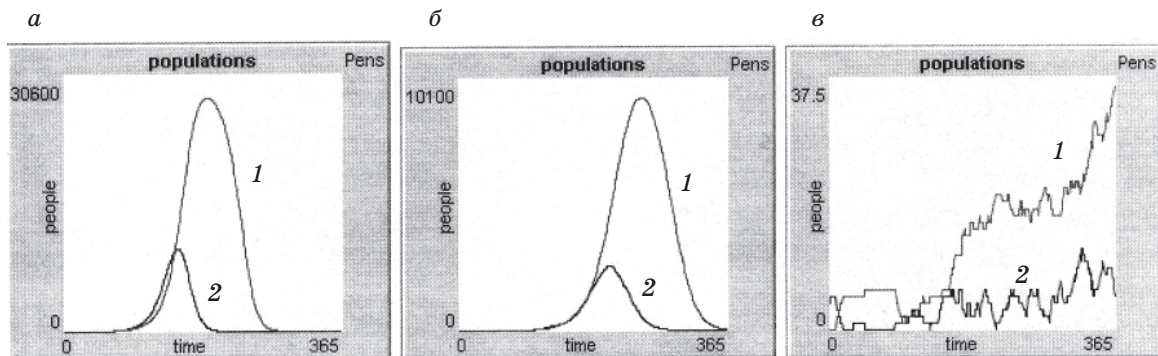


Рис. 3. Імітаційне моделювання МАС. Динаміка кількості хворих на дифтерію і бактеріоносіїв у залежності від імуноструктури населення:

a – 0 %; *б* – 50 %; *в* – 90. % *1* – кількість носіїв, *2* – кількість хворих на дифтерію

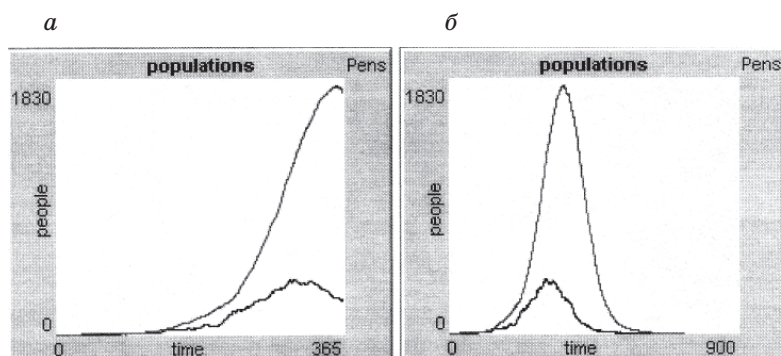


Рис. 4. Імітаційне моделювання МАС. Динаміка кількості хворих на дифтерію і бактеріоносіїв у залежності від імуноструктури населення протягом одного року (а), двох років (б)

рахувати граничне значення кількості джерел інфекції (хворих і носіїв), перевищення якого може викликати розвиток епідемії. Тобто динамічна система, що описує МАС, повинна бути відображенням кінцевої множини I у себе, МАС: $I > I$, що для нелінійних відображень, до яких відносяться нечіткі моделі типу (4), (5), є ознакою хаотичної динаміки. Таким чином, актуальним є формування умов у відносинах (1)–(3), за якими можна робити висновок про стійкість динаміки МАС.

Висновки

1. Розроблено імітаційну мультиагентну модель епідемічного процесу дифтерійної інфекції на основі епідеміологічних даних, отриманих в м. Харкові.

2. Результати моделювання дозволяють: визначити питому вагу населення, яке повинно бути захищено від дифтерії шляхом

специфічної імунізації дифтерійним анатоксином;

прогнозувати динаміку епідемічного процесу дифтерії за часом на конкретній території, виходячи з конкретної епідемічної ситуації (захворюваність на дифтерію, розповсюдженість носійства, якість проведення лікувально-ізоляційних заходів, імуноструктура населення тощо);

визначити кількість джерел інфекції (у першу чергу носіїв), перебільшення якої буде ускладнювати епідемічну ситуацію.

3. Використання розробленої МАС при здійсненні епідеміологічного нагляду дозволить поліпшити епідеміологічну діагностику завдяки посиленню логічної компоненти та прискоренню аналізу і синтезу і в кінцевому підсумку удосконалити систему епідеміологічного нагляду.

Автор висловлює подяку завідувачу кафедри інформатики Національного аерокосмічного університету ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут» докт. техн. наук, професору О.Ю. Соколову за допомогу в проведенні досліджень і розробці математичної моделі.

Література

1. Бажан С.И. Математические модели и информационные системы в вирусологии и иммунологии. Вестник ВОиГС 2005; 9, 2: 209–220.
2. Беллман Р. Математические методы в медицине. М.: Мир, 1987. 200 с.
3. Бельх Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988. 192 с.
4. Борщев А. От системной динамики и традиционного имитационного моделирования – к практическим агентным моделям: причины, технология, инструменты. СПб.: ООО «Экс Джей Текнолоджис» и С-Пб. гос. политехн. ун-т, 2005. 26 с.
5. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС). СПб.: Политехника, 1999. 191 с.
6. Евгеньев Г.Б. Системология инженерных знаний. М.: МГТУ, 2001. 374 с.
7. Петросян П.Л., Захаров В.В. Математические модели в экологии. СПб.: С-Пб. гос. ун-т. 1997. 254 с.
8. Sokolov O., Chumachenko D., Sokolov Ol. Multiagent Investigation of Epidemic Disease Using Fuzzy Logic. Proceedings of East West Fuzzy Colloquium 2006 (13th Zittau Fuzzy Colloquium, September 13–15, 2006). Institut für Prozesstechnik Prozessautomatisierung und Messtechnik, 2006: 55–60.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ДИФТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.А. Чумаченко

Рассматривается возможность компьютерного моделирования эпидемического процесса дифтерийной инфекции. Разработана мультиагентная система в среде NetLogo, позволяющая прогнозировать динамику эпидемического процесса, определять иммунную прослойку, необходимую для поддержания эпидемического благополучия, и улучшить качество эпидемиологической диагностики.

Ключевые слова: имитационное моделирование, мультиагентная система, NetLogo, дифтерия, прогнозирование, эпидемиологический надзор.

COMPUTER MODELING OF THE DIPHTHERIA INFECTION'S EPIDEMIC PROCESS

T.A. Chumachenko

The opportunity of computer modeling of the diphtheria infection's epidemic process is considered. The multiagent system in NetLogo's casing is developed. This system allows prognosticating dynamics of epidemic process, defining the immune layer necessary for maintenance of epidemic well-being, and improving quality of epidemiological diagnostics.

Key words: imitation modeling, multiagent system, NetLogo, diphtheria, prognostication, epidemiological surveillance.

Поступила 25.12.06

ГОДИЧНЫЕ И СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ в г. ПОЛТАВЕ

И.А. Пловецкая, Л.Д. Коровина

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Проведен математический анализ изменений суммарной респираторной вирусной заболеваемости (ОРВИ и грипп) в Полтаве методами спектрального Фурье-анализа и вычисления автокорреляций. Обнаружено наличие многолетних периодических зависимостей, что позволяет строить аппроксимационно-интерполяционные функции.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная заболеваемость, автокорреляция, спектральный анализ.

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРЗ) вызывает широкая группа инфекционных возбудителей, из которых наиболее опасными являются вирусы гриппа [1]. Грипп, как и другие ОРЗ, относится к инфекционным заболеваниям с циклическим характером эпидемического процесса [2], которые проявляются в виде спорадических заболеваний, сезонных подъемов заболеваемости и эпидемических вспышек, что является результатом объединенного влияния разных факторов [3]. ОРЗ негриппозной этиологии объединяют много инфекций, каждая из которых имеет особенности в механизме передачи возбудителей [4]. Нашей задачей была математическая оценка изменений суммарной респираторной вирусной заболеваемости (ОРВИ и грипп) по г. Полтаве за период 1986–2005 гг. для дальнейшего использования в целях прогноза.

Материал и методы. Для анализа годичных колебаний заболеваемости в Полтаве с 1986 по 2005 г. и ежемесячных с 1993 по 2005 г. применяли методы расчета автокорреляционных функций, спектрального Фурье-анализа и подбирали параметры нелинейных уравнений квази-Ньютоновским методом оценки с критерием конвергенции 0,0001. Для анализа сезонных колебаний заболеваемости рассчитывали автокоррелограмму, которая показывает численно и графически автокорреляционную функцию (АКФ), то есть коэффициенты автокорреляции для последовательности лагов. Автокорреляция – это корреляционная зависимость между самими элементами ряда, отстоящими друг от друга на одно и то же расстояние – между каждым i -м и $(i-k)$ -м элементами ряда. Параметр k называют лагом (запаздывание, сдвиг). Для сезонной зависимости в случае анализа ежемесячных измерений характерен лаг $k=12$. Частная АКФ ана-

логична обычной АКФ, за исключением того, что при ее вычислении устраняется влияние автокорреляций с меньшими лагами, поэтому она дает более «чистую» картину периодических зависимостей.

В процессе Фурье-анализа производится разложение существующей зависимости длиной N точек в ряд вида

$$x_t = a_0 + \sum [a_k \cdot \cos(\lambda_k \cdot t) + b_k \cdot \sin(\lambda_k \cdot t)]$$

для $k = 1$ до q , где x_t – наблюдаемый временной ряд, $q=N/2$, λ (лямбда) – это круговая частота, выраженная в радианах в единицу времени, то есть $\lambda=2 \cdot \pi \cdot \nu_k$, $\nu_k=k/q$. Данное уравнение является уравнением линейной множественной регрессии. Коэффициенты a_k при косинусах и коэффициенты b_k при синусах – это коэффициенты регрессии, показывающие степень, с которой соответствующие функции коррелируют с исходными данными. Для ряда, имеющего N точек, вычисляются $N/2+1$ функций косинуса и $N/2-1$ функций синуса. Значения периодограммы, вычисленные как сумма возведенных в квадрат коэффициентов синуса и косинуса при каждой частоте, могут интерпретироваться как дисперсии данных при соответствующей частоте (периоде). Спектральная плотность вычисляется сглаживанием значений периодограммы, чтобы идентифицировать общую частоту «области» (или спектральную плотность), которая вносит существенный вклад в циклическое поведение ряда.

Расчеты выполнены с использованием статистических программ [5].

Результаты. Изменения годичной респираторной заболеваемости в период с 1986 по 2005 г. (по данным СЭС г. Полтавы) представлены на рис. 1.

Значения частной АКФ ежемесячных показателей респираторной вирусной заболеваемости на 100 тыс. населения для лагов от 1 до 15 следующие:

Номер лага	Частная автокорреляция
1	0,430547*
2	-0,013540
3	-0,077375
4	-0,167454*
5	-0,181331*
6	-0,145296
7	-0,065839
8	0,009960
9	0,016566
10	0,025026
11	0,224569*
12	0,372311*
13	0,054487
14	0,086435
15	-0,046665

*p<0,05.

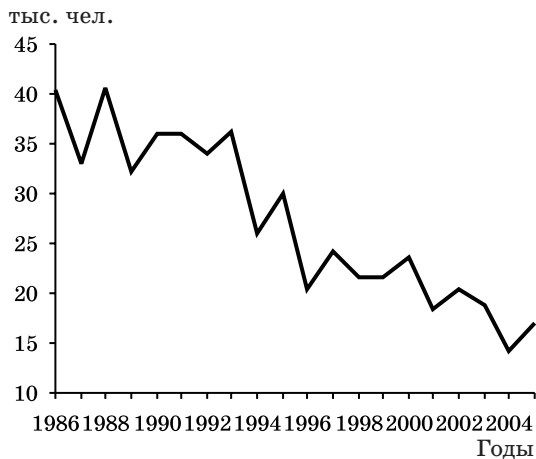


Рис. 1. Суммарная респираторная вирусная заболеваемость на 100 тыс. населения

Из приведенного на рис. 2 ряда автокорреляций существенными являются следующие: с лагом 1, указывающая на прямую зависимость между уровнями заболеваемости в непосредственно следующих друг за другом месяцах; с лагом 6 – обратная корреляция

уровней заболеваемости в сезонах с интервалом в полугодие, однако особенно значима обратная корреляция уровней заболеваемости с лагами 4 и 5; с лагом 12 – указывающая на сезонную зависимость.

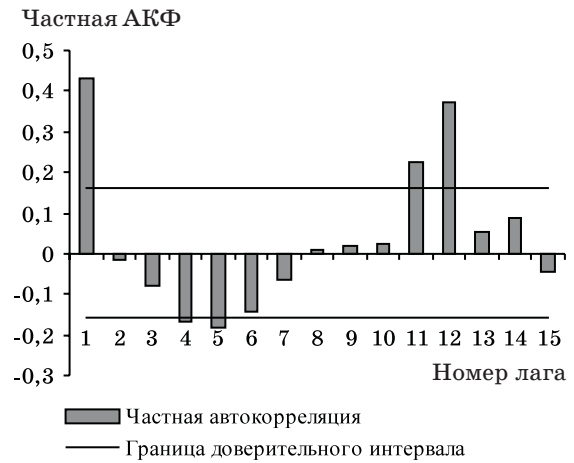


Рис. 2. Частная автокорреляционная функция ежемесячных показателей респираторной вирусной заболеваемости (ОРВИ и грипп)

Результаты Фурье-анализа изменений годичной заболеваемости приведены в таблице и на рис. 3. По графику определяются максимумы периодограмм с периодами около (или больше) 20 лет и около 10 лет. То, что периодичность с разными частотами существует реально, то есть ряд значений не является белым шумом, подтверждается тем, что значения периодограммы не имеют экспоненциального распределения.

Спектральный анализ ежемесячных данных по суммарной респираторной заболеваемости показал, что наиболее значимыми (с наибольшими значениями спектральной

Наибольшие значения периодограммы для годичной заболеваемости

№ п.п	Частота, 1/год	Период, годы	Коэффициенты косинуса	Коэффициенты синуса	Периодограмма
0	0		0	0	0
1	0,05	20	460,35	802,00	8551247
2	0,10	10	-1642,42	-1095,40	38974360
3	0,15	6,6667	968,54	-278,44	10155968
4	0,20	5	-158,24	37,02	264090
5	0,25	4	-122,86	-159,56	405531
6	0,30	3,3333	181,04	-676,28	4901242
7	0,35	2,8571	164,62	-1174,28	14060339
8	0,40	2,5000	-930,13	-2322,18	62576566
9	0,45	2,2222	2016,88	223,77	41178628
10	0,50	2	-332,56	0	1105976

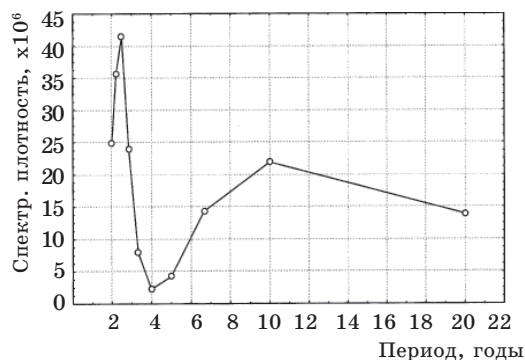


Рис. 3. Распределение значений спектральной плотности для годичной заболеваемости (ОРВИ и гриппом) по периодам

плотности) являются колебания с относительно большой частотой и малым периодом в диапазоне от 2 до 20 мес (рис. 4).

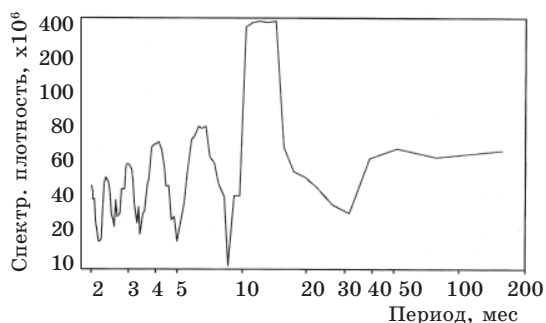


Рис. 4. Распределение значений спектральной плотности для ежемесячной заболеваемости ОРВИ и гриппом по периодам

Непосредственное использование результатов спектрального анализа для прогностических целей затруднено, так как при использовании этого метода не учитывается возможный сдвиг фазы реально наблюдающихся колебаний заболеваемости относительно точки начала ряда, а значения частот определяются длиной исследуемого ряда, то есть данный метод не дает точной оценки имеющейся в исходном ряду периодичности, а только обеспечивает хорошую подгонку исходного ряда получаемой зависимостью. Другой проблемой является то, что сложно проводить интерпретацию групп периодов, которая необходима, ибо не менее важной задачей, чем аппроксимация, является поиск (в дальнейшем) причин наблюдаемых колебаний заболеваемости. Поэтому логично выделить частотные области, состоящие из многих близких частот с большими спектральными плотностями. Частотам с большими спектральными плотностями, то есть частотным областям, которые вносят наибольший вклад в периодическое поведение всего ряда, в исследованном массиве данных соответствуют периоды: 2.03–

2.05, 2.17–2.20, 2.32–2.36, 2.69, ок. 3.0, ок. 4.0, 6.24, ок. 7 и 12 мес, далее выделяются области 39 и 78 мес (доминирует годичная периодичность, за ней следует полугодовая, менее значимы частоты с периодами менее полугодия, в формирование ряда Фурье также вносят вклад периоды около 3,25 и 6,5 лет).

Таким образом, использованный подход позволяет весьма приблизительно оценить реальный спектральный состав колебаний заболеваемости и вынуждает использовать другие методы построения аппроксимационной зависимости, в том числе подбор регрессионной зависимости, описываемой аддитивной гармонической функцией с вычислением смещения экстремумов гармонических колебаний относительно начала временного ряда, поскольку реальные колебания заболеваемости представляют собой комбинацию ряда циклических изменений резистентности организма и активности вирусов, подверженных также влиянию неучтенных (случайных) факторов.

Для поиска регрессионной зависимости нами была проведена следующая процедура. Циклические изменения упрощенно описывали гармоническими функциями. Для исходного набора данных (годичная заболеваемость на 100 тыс. населения) проводили подбор параметров d_1 , a_1 , q_1 , r_1 функции вида $CЗ = (d_1 + a_1) \cdot \sin[(\pi/q_1) \cdot (v - r_1)]$, где $CЗ$ – общее количество случаев респираторной заболеваемости за год; v – год; d_1 – константа; a_1 – амплитуда гармонической функции, q_1 – полупериод, r_1 – сдвиг относительно начала ряда. Процедура нелинейной регрессии предполагает задание стартовых значений искомых параметров, которые могут влиять на результаты. В данном случае искали минимумы функции остатков, задавая исходные значения параметра q_1 в диапазоне от 0 до максимальной длины ряда. Для периодической функции с максимальным коэффициентом корреляции рассчитали предсказываемые значения ряда и остатки ряда (разницу между наблюдаемыми и предсказанными значениями). Следует отметить, что колебания с периодами, значительно превышающими период наблюдений, определяются ненадежно, поскольку близкие значения коэффициента корреляции получаются для широкого диапазона периодов. Для остатков ряда проводили аналогичную процедуру, получая параметры следующей по величине вклада гармонической функции – тренд 2-го порядка. Процедуру последовательного подбора трендов повторяли, пока корреляция очередного ряда остатков с его предсказываемыми значениями была достоверной ($p < 0,05$). В итоге получили повышенные корреляции для

циклов с периодами 47 лет ($R=0,93$), 1,71 года ($R=0,875$), 2,13 года ($R=0,68$), 7,61 года ($R=0,50$), 11,88 года ($R=0,45$) и 5,39 года ($R=0,23$). При этом остатки ряда после построения тренда 6-го порядка не превышали 4,3 % от исходных данных, составляя в среднем 0,08 %.

Выводы

В ряду значений ежемесячной заболеваемости наблюдаются автокорреляции с лагом 1 – прямая зависимость между уровнями заболеваемости в непосредственно следующих друг за другом месяцах; с лагом 6 –

обратная корреляция уровня заболеваемости в сезонах с интервалом в полугодие, однако особенно значима обратная корреляция уровней заболеваемости с лагами 4 и 5; с лагом 12 – сезонная зависимость.

В исследованных рядах годичной и ежемесячной заболеваемости методом спектрального анализа выявлено наличие периодических зависимостей, отличающихся от белого шума, однако для точного определения следует использовать другие методы. Для анализа колебаний годичной заболеваемости можно использовать метод последовательного подбора гармонических трендов.

Литература

1. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). Винница: Изд. Винницк. мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995. 233 с.
2. Грипп (Руководство). Под ред. Г.И. Карпухина. Л.: Медицина, 1986. 352 с.
3. Исмагулов А.Т., Утегулова А.Г., Ниеткалиева С.А. и др. Иммунологическое прогнозирование эпидемий гриппов А и В. Здравоохранение Казахстана 1991; 6: 52–53.
4. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб.: Гиппократ, 2000. 184 с.
5. Боровиков В.П. «STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (2-е изд.)». СПб.: Питер, 2001. 650 с.

РІЧНІ Й СЕЗОННІ КОЛИВАННЯ РЕСПІРАТОРНОЇ ВІРУСНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ в м. ПОЛТАВІ І.А. Пловецька, Л.Д. Коровіна

Проведено математичний аналіз змін сумарної респіраторної вірусної захворюваності (ГРВІ та грип) у м. Полтаві методами спектрального Фур'є-аналізу й обчислення автокореляцій. Виявлено наявність багаторічних періодичних залежностей, що дозволяє будувати апроксимаційно-інтерполяційні функції.

Ключові слова: гостра респіраторна вірусна захворюваність, автокореляція, спектральний аналіз.

YEAR AND SEASONAL FLUCTUATIONS OF A RESPIRATORY VIRUS CASE RATE IN POLTAVA I.A. Plovetskaya, L.D. Korovina

The mathematical analysis of a total respiratory virus case rate (acute respiratory virus infections and flu) changes in Poltava by spectral Fourier-analysis and autocorrelations calculation methods is carried out. The presence of long-term periodic dependences is revealed, that allows to build approximation-interpolation functions.

Key words: acute respiratory virus case rate, autocorrelation, spectral analysis.

Поступила 19.12.06

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ РІВНОВАГИ
ЗДОРОВИХ ОСІБ МЕТОДОМ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПОСТУРОГРАФІЇ
НА ФОНІ ВТОМИ

О.А. Компанієць

Українська військово-медична академія, м. Київ

Досліджено стан функції рівноваги 37 здорових чоловіків молодого віку до і після понаднормових навантажень (на фоні втоми). Встановлено достовірну зміну розсіяння (амплітуди) постурометричних показників. Доведено вплив втоми на механізми центральної компенсації вестибулярного аналізатора.

Ключові слова: функція рівноваги, вестибулярний аналізатор, механізми центральної компенсації.

Загальноприйнятим на сьогодні є розуміння полісенсорної природи системи рівноваги. Для підтримки нормальної рівноваги суттєво важливою є аферентна активність вестибулярної, зорової і соматосенсорної систем. Вестибулярний аналізатор – центральна ланка в системі рівноваги, де інтегрується інформація з різних джерел, трансформується діяльність ефекторних систем, що спрямована на оптимальне виконання задачі збереження вертикального положення і заданої пози.

Регуляція рівноваги здійснюється рефлекторними механізмами, що утворюють чітку систему взаємодії сенсорних входів і координованих м'язових скорочень. Ця взаємодія здійснюється за умови постійної інтеграції інформації, що надходить, і переробки адаптованих сигналів для впливу на ефекторні органи. Взаємодія, інтеграція і адаптація сигналів лежать в основі складних механізмів компенсації вестибулярної дисфункції. Патогенез вестибулярної дисфункції по суті означає виникнення асиметрії між правим і лівим енергетичними рівнями системи «лабіринт-ядерний комплекс». Практично зразу після появи дисфункції включаються механізми її компенсації, що призводить до відновлення нейродинамічної рівноваги систем, які беруть участь у реалізації функції підтримки рівноваги.

В сучасній літературі пропонується розглядати центральну компенсацію як неспецифічну (засновану на інтеграції системи підтримки просторового комфорту різномодальної аферентації), так і специфічну (пов'язану з переорганізацією балансу всередині вести-

булярного аналізатора). Центральна компенсація повертає аналізатор до вихідного рівня відносної симетрії спокою, таким чином готуючи рецептори до сприйняття наступного стимулу. Рецептори лабіринту влаштовані так, щоб при подразненні створити максимальну асиметрію, а центри забезпечують максимальну компенсацію цієї асиметрії. Тільки єдність цих процесів, що знаходяться у дивовижній рівновазі, забезпечує перебування людини у вертикальному положенні [1–3].

Результати постурографічних обстежень під час дії різних факторів на периферичні відділи вестибулярного аналізатора здорових осіб описані нами в роботі [4]. В даному дослідженні ми мали на меті проаналізувати постурометричні показники в ситуації, коли несприятливі чинники діють на механізми центральної компенсації. До таких чинників можна віднести вплив втоми (фізичних навантажень, психоемоціональних стресів).

Матеріал і методи. Обстежено 37 здорових чоловіків у віці від 18 до 23 років (курсанти та слухачі вищого військового навчального закладу). Стан статичної рівноваги досліджувався методом комп'ютерної постурографії. Перше постурографічне обстеження виконано після повноцінного відпочинку в період між пробудженням і сніданком, наступне – після добового чергування. Умови чергування були такими, що викликають втому: обмеження часу на сон (не більше 4 год), понаднормові вимоги до фізичного стану, підвищене психоемоційне навантаження (чергування озброєними). Для всіх обстежених умови були однотипними. Група обстежених

спеціально не формувалась, її склад носив випадковий характер.

Постурометричне обстеження складалося з трьох тестів: перший тест – базовий: після повноцінного відпочинку, перед чергуванням; другий – контрольний: після добового чергування; третій – остаточний: після добового відновлювального періоду (звичайний режим праці і відпочинку). Обстеження включало дослідження статичної рівноваги з відкритими та закритими очима (за участю та без участі зорового аналізатора).

Отже, підслідні досліджувалися тричі, кожне обстеження включало два етапи.

При аналізі постурограм вивчали наступні статистичні показники: характеристику розташування; характеристику розсіяння; довжину постурограми [5].

Результати та їх обговорення. Дані постурографічного обстеження за наявністю зорового контролю наведені в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, навіть при наявності такого потужного стабілізуючого фактора, як зоровий контроль статичної рівноваги, величини основних постурографіч-

них показників на фоні втоми змінюються: збільшуються показники розсіяння (СКВ з 1,8–6,0 до 2,1–7,5; РР від 9–21 до 9–23) та довжини постурограм (від 154–457 до 162–488) при збереженні стабільності показників розташування.

Отже, на фоні втоми проби виконувалися підслідними більш невпевнено. Особливо це помітно при порівнянні величин постурографічних показників за умови проведення тестів без участі зорового аналізатора.

Дослідження статичної рівноваги без зорового контролю в нормі дозволяє розподілити всіх обстежених на чотири групи за величинами характеристик розташування та розсіяння. Розподіл по групах у рамках даного дослідження був наступним: у 1-шу групу увійшло 6 осіб (16 %), у 2-гу – 9 (25 %), у 3-тю – 13 (34 %), у 4-ту – 9 (25 %). Аналіз постурографічних даних при відсутності зорового контролю на фоні втоми проведений окремо для кожної групи (табл. 2).

Результати дослідження вказують на більшу інформативність досліджень за умов відсутності зорового контролю в реалізації

Таблиця 1. Величини статистичних постурометричних показників при проведенні трьох тестів (обстеження функції рівноваги за наявністю зорового контролю), мм

Тест	Характеристики розташування (математичне сподівання, медіана та мода)						Характеристики розсіяння (СКВ та розмах)				Довжина постурограми		
	m_x	m_y	$x_{0,5}$	$y_{0,5}$	Mo_x	Mo_y	σ_x	σ_y	PP_x	PP_y	L_x	L_y	L
Перший			-2,8	+2,8			1,8–6,0		9–21		97–280		154–457
Другий			-2,8	+2,8			2,1–7,5		9–23		156–292		162–488
Третій			-2,8	+2,8			1,9–6,4		9–21		102–287		156–461

Таблиця 2. Величини статистичних постурометричних показників осіб 1-ї–4-ї груп при проведенні трьох тестів (обстеження функції рівноваги без участі зорового контролю), мм

Тест	Характеристики розташування (математичне сподівання, медіана та мода)						Характеристики розсіяння (СКВ та розмах)				Довжина постурограми		
	m_x	m_y	$x_{0,5}$	$y_{0,5}$	Mo_x	Mo_y	σ_x	σ_y	PP_x	PP_y	L_x	L_y	L
<i>Перша група</i>													
Перший			-4	+4			1,8–5,3		9,0–21,1		174–290		450–500
Другий			-4	+4			4,8–11,7		21,2–28,5		299–545		726–970
Третій			-4	+4			2,1–5,5		10,4–21,3		187–301		467–536
<i>Друга група</i>													
Перший			-7,6	-4,5	+4,5	+7,6	2,2–5,2		8,8–20,3		178–291		468–513
Другий			-7,6	-4,5	+4,5	+7,6	5,1–13,7		23,2–32,5		302–591		788–1081
Третій			-7,6	-4,5	+4,5	+7,6	2,6–5,6		10,8–22,3		191–303		487–537
<i>Третя група</i>													
Перший			-4,3	+4,3			5,0–13,5		23,6–32,1		302–581		734–1001
Другий			-4,3	+4,3			7,8–13,5		35,2–44,1		427–598		880–1103
Третій			-4,3	+4,3			5,2–14,5		24,8–33,2		387–615		765–1038
<i>Четверта група</i>													
Перший			-13,1	-4,2	+4,2	+13,1	5,2–14,4		21,5–34,5		306–637		808–1157
Другий			-13,1	-4,2	+4,2	+13,1	8,7–23,1		26,9–39,5		449–783		988–1342
Третій			-13,1	-4,2	+4,2	+13,1	5,5–15,1		22,5–35,6		312–656		870–1165

функції рівноваги, що є підтвердженням компенсуючої (стабілізуючої) ролі зорового аналізатора.

Результати дослідження функції рівноваги здорових людей методом комп'ютерної постурографії у випадку роботи всіх задіяних сенсорних систем не дозволили виявити групи людей з ознаками, що стабільно розрізняються. В разі виключення із роботи одного із важливих аналізаторів, який забезпечує стан функції рівноваги, а саме зорового, можливість розподілу на групи була реальною. Цей розподіл у першу чергу зумовлений станом вестибулярного аналізатора, адже пріоритетність при дослідженні з присутнім або відсутнім зоровим контролем незмінна. Наявність асиметрії у відхиленнях в одну із сторін у осіб 2-ї групи пояснюється природженою асиметрією еферентації між правим і лівим рецепторно-ядерним комплексом, адже відомо, що наявність асиметрії еферентації із периферійного відділу вестибулярного аналізатора зумовлює рефлекторне відхилення у бік менш активного лабіринту.

Аналіз постурографічних показників у тому обсязі, який запропоновано в даному дослідженні, засвідчив, що за відсутності зоро-

рового контролю одержано статистично значущі зміни постурографічних показників у межах виділених груп ($p < 0,05$). Це стосувалося тільки таких показників, як характеристики розсіяння та довжини постурограм. Характеристики розташування на фоні втоми були незмінними.

Висновки

1. Аналіз значень характеристик розташування (асиметрії постурометричних показників) свідчить про відсутність динамічних змін при постурометричних обстеженнях (до, на фоні втоми, після відпочинку).

2. Статистично достовірне збільшення характеристик розсіяння при незмінних значеннях характеристик розташування на фоні втоми у всіх обстежених здорових осіб свідчить про вплив втоми на забезпечення функції рівноваги. Цей вплив виявляється в першу чергу у виснаженні механізмів центральної компенсації вестибулярного аналізатора.

3. Порушення механізмів центральної компенсації вестибулярного аналізатора на фоні втоми у здорових осіб є зворотними, вони зникають після повноцінного відпочинку.

Література

1. Macdougall H.G., Moore S.T., Curthoys I.S., Black F.O. Modeling postural instability with Galvanic vestibular stimulation. *Exp. Brain. Res.* 2006; Jan. 24: 1–13.
2. Chaudhry H., Findley T., Quigley K.S. et al. Postural stability index is a more valid measure of stability than equilibrium score. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2005; Jul.–Aug., 42 (4): 547–556.
3. Bove M., Marinelli L., Avanzino L. et al. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; Feb., 21 (2): 192–198.
4. Компанієць О.А. Вплив калоричної стимуляції периферичного відділка вестибулярного аналізатора на функцію статичної рівноваги здорових людей за результатами комп'ютерної постурографії. *Експерим. і клін. медицина* 2002; 1: 135–139.
5. Компанієць О.А. Методика статистичної обробки результатів дослідження вестибулоспінального рефлексу в практиці комп'ютерної постурографії. *Медицина сьогодні і завтра* 2002; 1: 98–101.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОСТУРОГРАФИИ НА ФОНЕ УСТАЛОСТИ

О.А. Компанієць

Исследована функция равновесия 37 здоровых мужчин молодого возраста до и после сверхнормированных нагрузок (на фоне усталости). Установлено достоверное изменение рассеяния (амплитуды) постурометрических показателей. Доказано влияние усталости на механизмы центральной компенсации вестибулярного анализатора.

Ключевые слова: функция равновесия, вестибулярный анализатор, механизмы центральной компенсации.

RESULTS OF EQUILIBRIUM FUNCTION RESEARCHING OF HEALTH PEOPLE USING METHOD OF COMPUTER POSTUROGRAPHY WITH TIREDNESS

О.А. Компанієць

Equilibrium function of 37 young health men was researched before and after overnormal load (means tiredness). The real amplitude changes of posturography index were admitted. The influence of tiredness on central compensatory mechanism of vestibular analyzer.

Key words: equilibrium function, vestibular analyzer, central compensatory mechanism.

Поступила 27.09.06

НЕВРОЛОГІЯ

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ
ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ
ПРИ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ*С.П. Колядко, Т.М. Воробьева**Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

Проведен электрофизиологический (частотно-визуальный и корреляционный) анализ роли и механизмов пароксизмальных состояний в формировании клинической картины соматоформной вегетативной дисфункции. Показано, что пароксизмальная активность психофизиологических функций обладает амбивалентными свойствами, являясь механизмом подавления патологического состояния, а в случаях постоянно действующих экстремальных воздействий экзогенной и эндогенной природы является важным психопатологическим фактором в клинике соматоформной вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: *соматоформная вегетативная дисфункция, электрогенез, пароксизмы.*

Нашими многолетними клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что пароксизмальные состояния (ПС) – это особый феномен деятельности мозга, имеющий сигнально-адаптивное значение. Эти заключения опираются и на взгляды Н.П. Бехтеревой и Д.О. Камбаровой о том, что пароксизмальная электрическая активность осуществляет «раскачку» устойчивого патологического состояния, например, гиперсинхронной активности биопотенциалов мозга (запредельной по своей физиологической сути), является продуктом деятельности «пароксизмального мозга» [1–3].

С позиций биологической логики пароксизмы – пароксизмальную активность – пароксизмальные состояния можно рассматривать как показатели (сигналы) переходных состояний от нормы (здоровья) к патологии (болезни) мозга. Вместе с тем ПС – это универсальный психопатологический феномен в клинике невротических расстройств, во многом определяющий возникновение их различных вариантов (неврастений, агорафобий, смешанного диссоциативного расстройства, расстройств адаптации) [4–9]. В этой связи особое значение приобретает исследование нейрофизиологических механизмов формирования ПС при соматоформной вегетативной дисфункции. Именно эта клиническая модель целесообразна в рассмотрении дискуссионного вопроса – адаптивной роли феномена пароксизмальных проявлений психической и психофизиологической активности. Здесь пароксизмальная активность изначально выступает как интегративный механизм актуального морфосистемогенеза адаптивных реакций с включением не-

специфической ноцицептивной таламокортикальной системы с последующей трансформацией пароксизмов альфа в застойные ПС. Последние уже выступают как психопатологический феномен в клинике соматоформной вегетативной дисфункции.

Целью данного исследования явилось изучение церебральных механизмов ПС при соматоформной вегетативной дисфункции. В качестве интегративного показателя функционального состояния мозга, его пароксизмальных проявлений активности мы использовали результаты наших электрофизиологических исследований.

Материал и методы. Исследование проведено на 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией (F45.3) с ПС в клинической картине и 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией без ПС в клинической картине. У этих больных были выделены специфические типы ПС, клиническая картина которых очерчена симптомами нарушений эмоциональной и аффективной сфер и сферы восприятия. Формирование различных типов ПС было спровоцировано преимущественно вегетососудистыми пароксизмами, и отмечалась их тесная связь с характером психотравмирующей ситуации, которая имела не только психогенный характер, но и была связана с самими вегетативными пароксизмами. У больных с соматоформной вегетативной дисфункцией ПС влияли на течение заболевания, оказывая патопластическое действие на проявления клинической картины данной патологии. Электрическая активность мозга (ЭЭГ) больных регистрировалась электроэнцефалографом EEG8S фирмы «Медикор» с введением информации в компьютер в реаль-

ном режиме времени. Учитывая, что ЭЭГ отражает его функциональное состояние, а спектральные характеристики показывают принадлежность определенных структур к этому процессу, проводили качественно-визуальный анализ частотного спектра ЭЭГ и корреляционный анализ. В качестве функциональных нагрузок были взяты эмоционально-значимые слова.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы изучали особенности ЭЭГ, характерные для соматоформной вегетативной дисфункции с ПС (основная группа) и без ПС (контрольная группа). Как показали результаты качественно-визуального анализа ЭЭГ, у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией с ПС имели место два противоположных варианта электрографических проявлений пароксизмальной активности. При

первом варианте определялось доминирование низкоамплитудной быстрой активности в 28,06 % случаев и синхронизированной активности в 71,94 % случаев. Однако в этих двух группах выявлен полиморфизм пароксизмальных проявлений активности как по частотно-амплитудному спектру, так и по ее представленности в различных отделах мозга. Это позволило сделать вывод об индивидуальных профилях данных пароксизмов.

В первой группе больных регистрировались в основном пароксизмы бета-ритма, которые были представлены мозаично, они мигрировали с инициального фокуса в другие отделы мозга, были динамичными, с небольшим акцентом в передних отделах, что свидетельствует о высокой степени напряженности функционирования мозга у больных (рис. 1). При этом типе ЭЭГ встречались

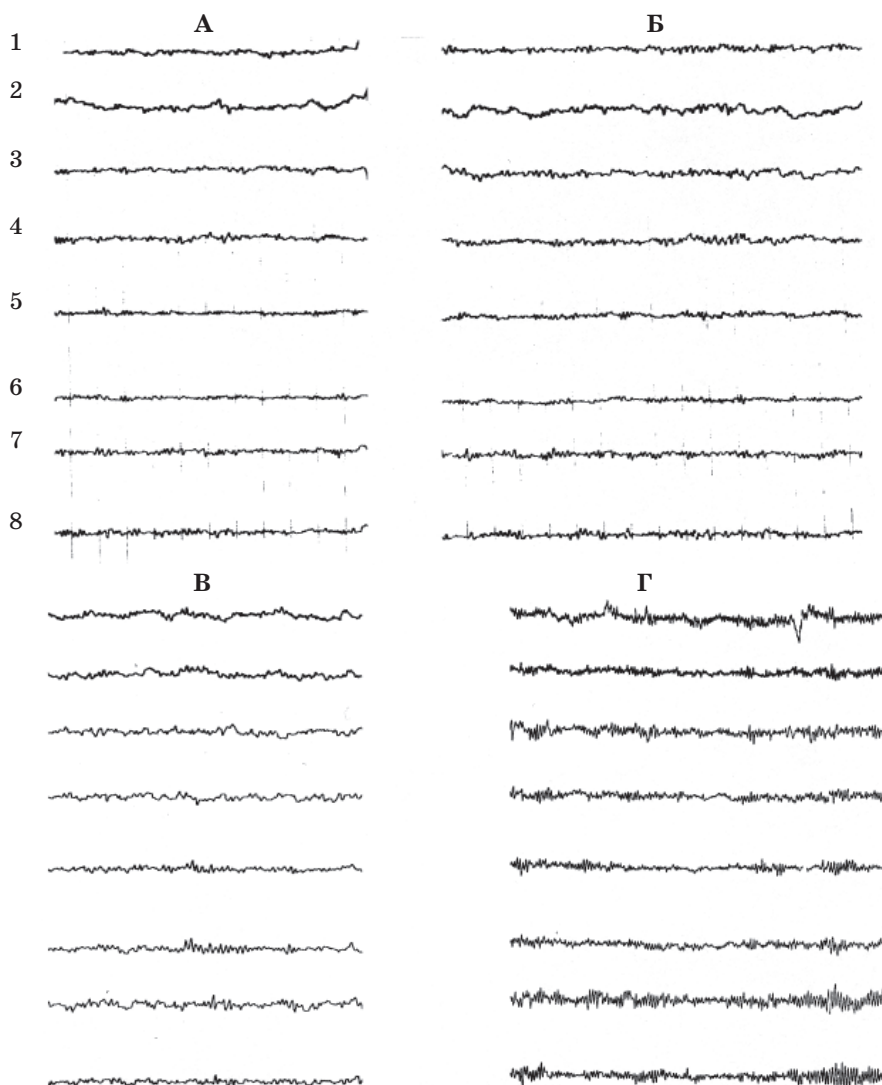


Рис. 1. Динамика ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией (основная группа, 1-й тип): А – исходный фон; Б, В, Г – после функциональных нагрузок; 1 – S лоб, 2 – D лоб, 3 – S висок, 4 – D висок, 5 – S темя, 6 – D темя, 7 – S затылок, 8 – D затылок

также эпизодические диффузные «абортивные» низкоамплитудные пароксизмы альфа-колебаний, которые отличались отсутствием четкой полушарной представленности. По мере предъявления функциональных нагрузок происходила трансформация частотного спектра биопотенциалов с выходом на пароксизмы медленных частот, преимущественно в диапазоне альфа-колебаний. Этот переход носил активный характер, отмечалась смена частотного спектра биопотенциалов в пароксизме, что свидетельствовало о «переборе» программ функционирования мозга в условиях стимул-преградной ситуации, где стимулом является активная адаптация к возникшему препятствию (болезни), а сама болезнь и есть препятствие. Такая

«раскачка» патологического стойкого состояния осуществлялась пароксизмальной электрической активностью, которая становилась доминирующей и отражала переход деятельности мозга с одного уровня функционирования на другой, более адаптивный: происходило обогащение ЭЭГ более медленными потенциалами, несмотря на сохраняющуюся ее пароксизмальность.

Для другого типа ЭЭГ больных с соматоформной вегетативной дисфункцией с ПС было характерно преобладание синхронных альфа-пароксизмов, больше выраженных в левой гемисфере, в ее передних лобных отделах (рис. 2). При функциональных нагрузках для данного типа ЭЭГ была характерна перестройка электрогенеза: замена ранее

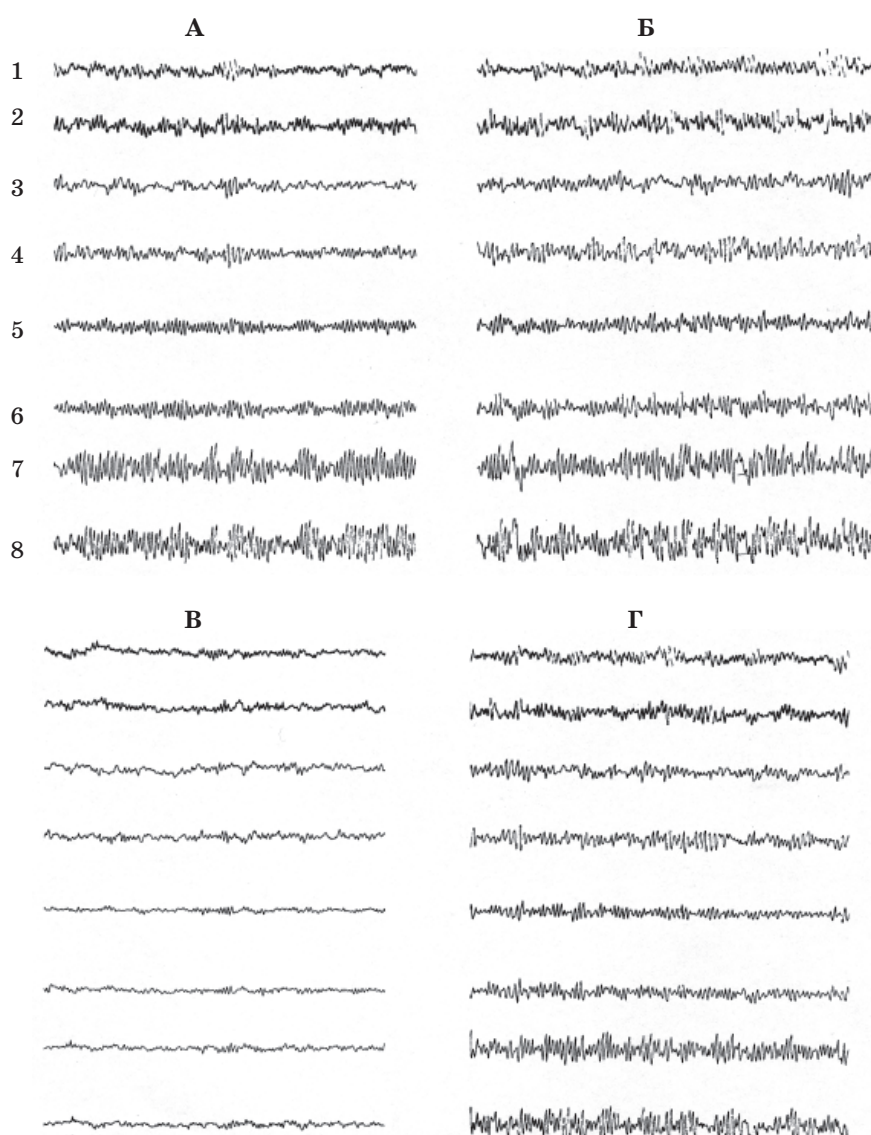


Рис. 2. Динамика ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией (основная группа, 2-й тип): А – исходный фон; Б, В, Г – после функциональных нагрузок; 1 – S лоб, 2 – D лоб, 3 – S висок, 4 – D висок, 5 – S темя, 6 – D темя, 7 – S затылок, 8 – D затылок

доминирующего альфа-ритма на тета-активность. На этом фоне возникали одиночные высокоамплитудные острые волны преимущественно в затылочных отделах мозга. По мере дальнейшего предъявления функционально значимых нагрузок в 60 % случаев отмечалась перестройка электрогенеза: пароксизмальная активность встречалась только в височных отделах, а в задних отмечалась депрессия основного ритма, снижение амплитуды биопотенциалов во всех отделах мозга, дезорганизация их представленности в различных структурах. После этой фазы изменений биопотенциалов наступала фаза взрыва электрогенеза в виде синхронизации биопотенциалов, диффузных пароксизмов альфа-, реже тета-ритмов. Важно подчеркнуть, что у всей группы больных выявлялись индивидуальные профили реактивности мозга на функциональные нагрузки, и их электроэнцефалографические проявления имели место в пароксизмах биопотенциалов. Преобладание альфа-пароксизмов на ЭЭГ, синхронных по характеру, очевидно, связано со спецификой невротических расстройств. Это предположение основано на данных литературы: известно, что неспецифическая таламокортикальная система, являющаяся генератором альфа-ритма, вследствие прихода к ней афферентации по коллатералям от исходного афферентного сенсорного пути, отвечающего за проведение болевой чувствительности (периферических и центральных рецепторов), получая информацию о боли или дискомфортном состоянии организма, инициирует альфа-пароксизмы.

Особо следует подчеркнуть, что анализ коррелограмм показал следующее: ПС в своей основе являются результатом сложного взаимодействия различных структур мозга, направленного на обеспечение его оптимального (актуального) функционирования через хаотическую интегративную деятельность, которая на самом деле биологически целесообразна для выбора адекватных программ и тактик обеспечения адаптивного процесса (рис. 3–5). Особенно это было демонстративным у больных, в клинической картине которых имели место редуцированные пароксизмы. В этом случае применение функциональных нагрузок перестраивало деятельность мозга непременно через пароксизмальную активность с последующим улучшением психосоматического состояния больного.

Анализ результатов, полученных в контрольной группе больных с соматоформной вегетативной дисфункцией без ПС, позволил выделить один тип ЭЭГ и показал следующее: на фоне дезорганизованной ЭЭГ во всех

случаях регистрировались «абортивные» пароксизмы биопотенциалов, которые диффузно представлены в основном в диапазоне альфа-колебаний (рис. 6). На ЭЭГ этих больных в лобно-височно-теменных отделах пароксизмы были более выраженными в правой гемисфере. В затылочной области функциональной латерализации пароксизмов не наблюдалось. Интересно, что в левой лобной области преобладала десинхронизация биопотенциалов в 82,85 % случаев, что свидетельствует об исходном напряжении этого отдела мозга. При функциональных нагрузках происходили существенные изменения в электрогенезе мозга, за исключением левой лобной области, где, как и раньше, регистрировалась низкоамплитудная быстрая активность (54 %) или низкоамплитудные колебания разного частотного диапазона (46 %). В затылочных отделах мозга отмечалась функциональная асимметрия в пароксизмах частотного диапазона: они носили менее организованный характер с разбиением альфа-веретен и вкраплением в них тета-, дельта-колебаний, острых разрядов. Таким образом, и в контроле у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией, в клинической картине которых отсутствовали пароксизмальные проявления, на ЭЭГ имели место сокращенные, «абортивные» пароксизмы преимущественно альфа-колебаний.

Во время дальнейшего применения функциональных нагрузок пароксизмы альфа-ритма (альфа-веретена) возникали и в левой лобной области, здесь также появлялись комплексы тета-, в то время как в правой лобно-височной области доминировала быстрая активность и на ее фоне отмечались альфа-комплексы в сравнении с левой лобной областью. В целом ЭЭГ в контроле носила пароксизмальный характер, но она возникла мозаично в правом полушарии, нередко пароксизмы сменяли свой частотный спектр с трансформацией альфа- в тета-колебания и больше в теменно-затылочных отделах. На эти проявления накладывала отпечаток неспецифическая таламокортикальная система, которая, как уже было сказано, является пейсмекером альфа-ритма.

При функциональных нагрузках и гипервентиляции в правой затылочной области пароксизмы приобретали сложную структуру с включением тета- и дельта-колебаний, острых волн (рис. 6).

У 17,14 % больных с соматоформной вегетативной дисфункцией на ЭЭГ в исходном фоне наблюдалось снижение электрогенеза практически во всех отделах мозга и преобладание низкоамплитудных альфа- и тета-колебаний, деформированных, а также аре-

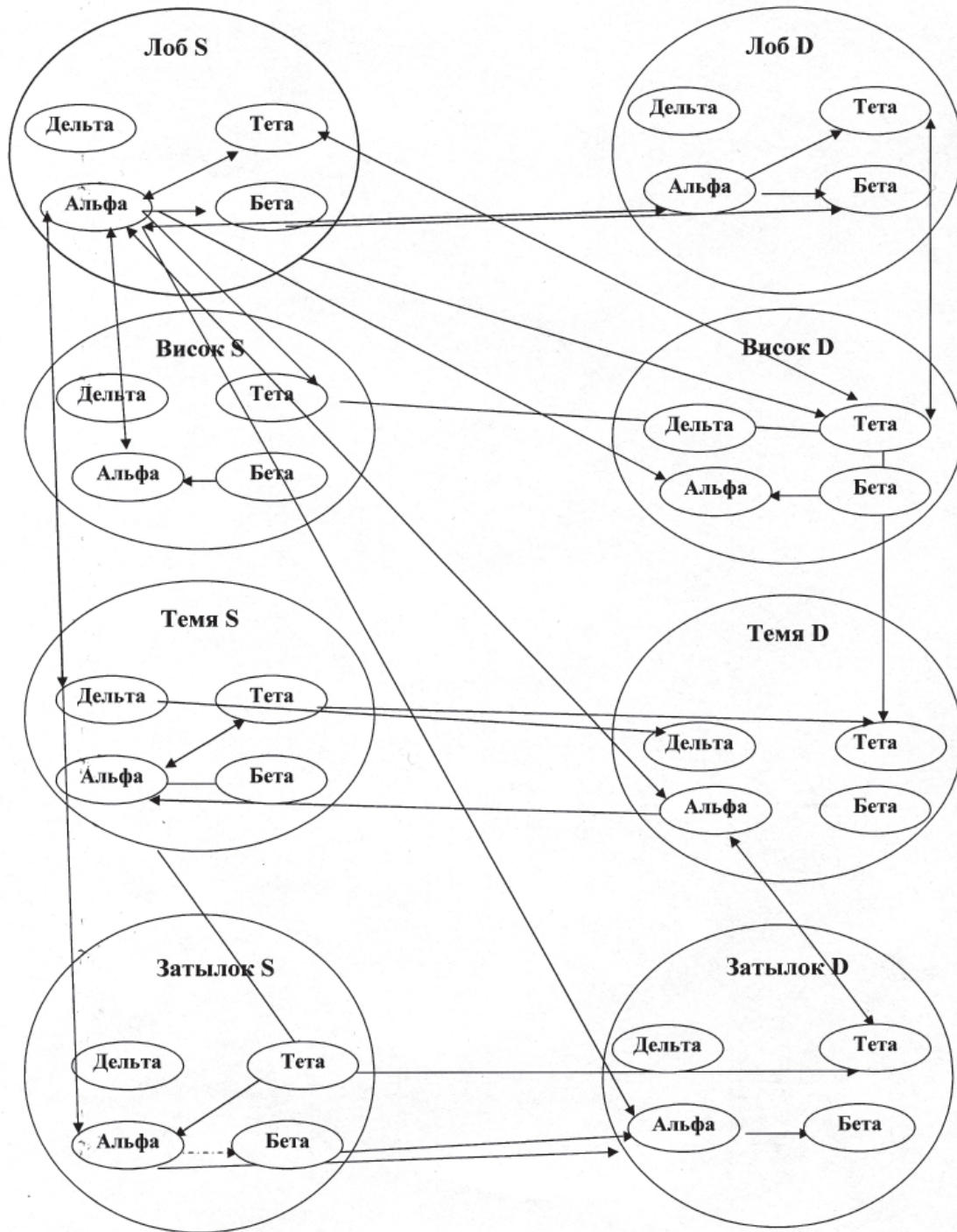


Рис. 3. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией с пароксизмальными состояниями (2-й тип, исходный)

активных. Вероятно, такой низкий электрогенез мозга обусловлен недостаточной пластичностью, функциональной динамичностью для ответа на функциональные нагрузки. Нарушения пространственной локализации и реакций на эти нагрузки свидетельствовали о дезорганизации функционирования

«пароксизмального» мозга, его моделирующих влияниях на электрогенез неспецифической таламокортикальной системы, однако не адаптивно, а дезадаптивно.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что основной разницей между ЭЭГ больных с соматоформной вегетативной

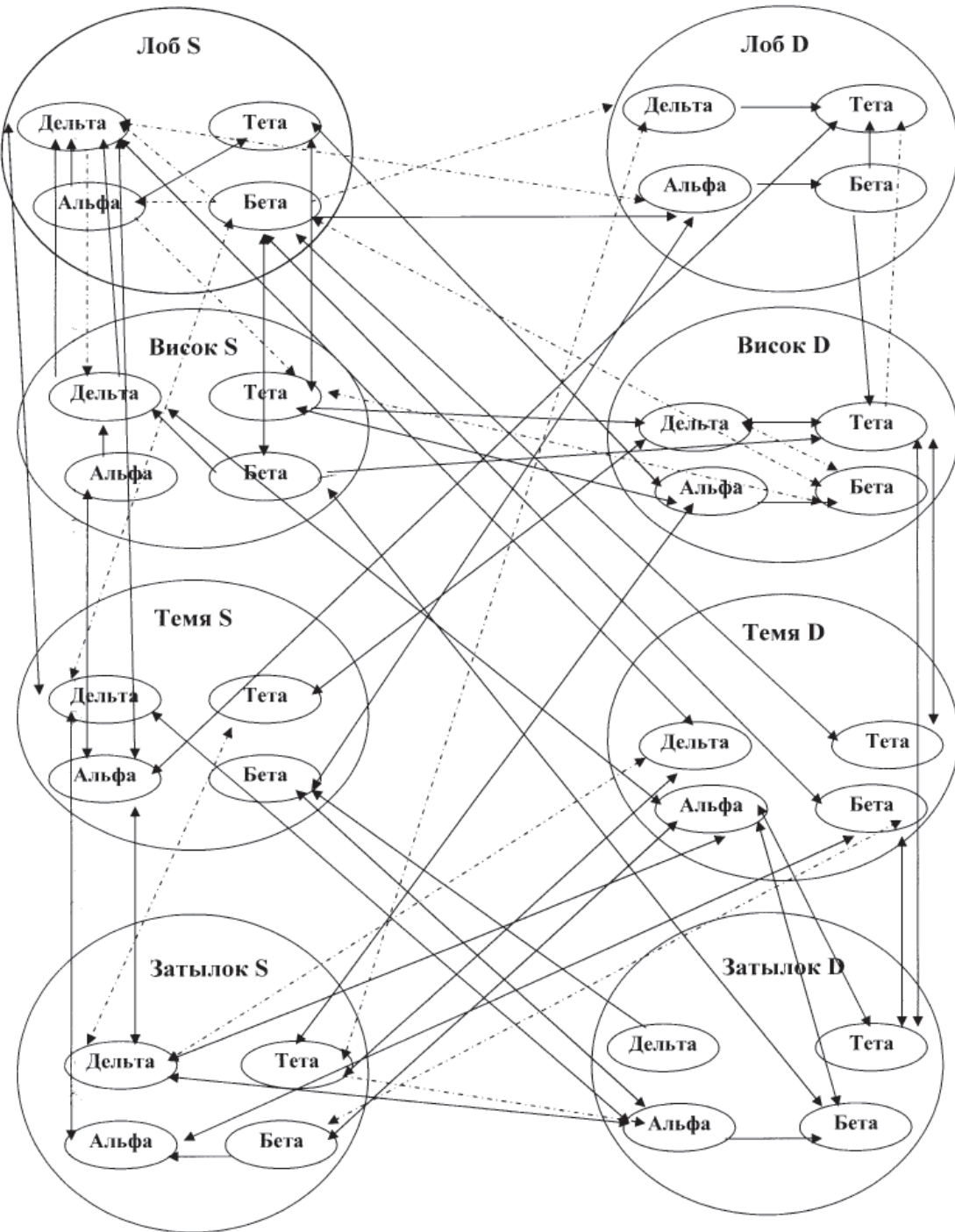


Рис. 4. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией с пароксизмальными состояниями (во время функциональных нагрузок)

дисфункцией с ПС и ЭЭГ больных без ПС в клинической картине есть постоянность пароксизмальной активности. Для контрольной группы характерны «абортивные» пароксизмы, которые инициируются функциональными нагрузками. При предъявлении функциональных нагрузок наблюдаются из-

менения пароксизмов на ЭЭГ в основной группе. Так, при низкоамплитудном типе отмечались трансформация частотного спектра, смена пароксизмов бета-ритма на медленные колебания, при синхронизированном типе доминирующими становились альфа- и тета-пароксизмы.

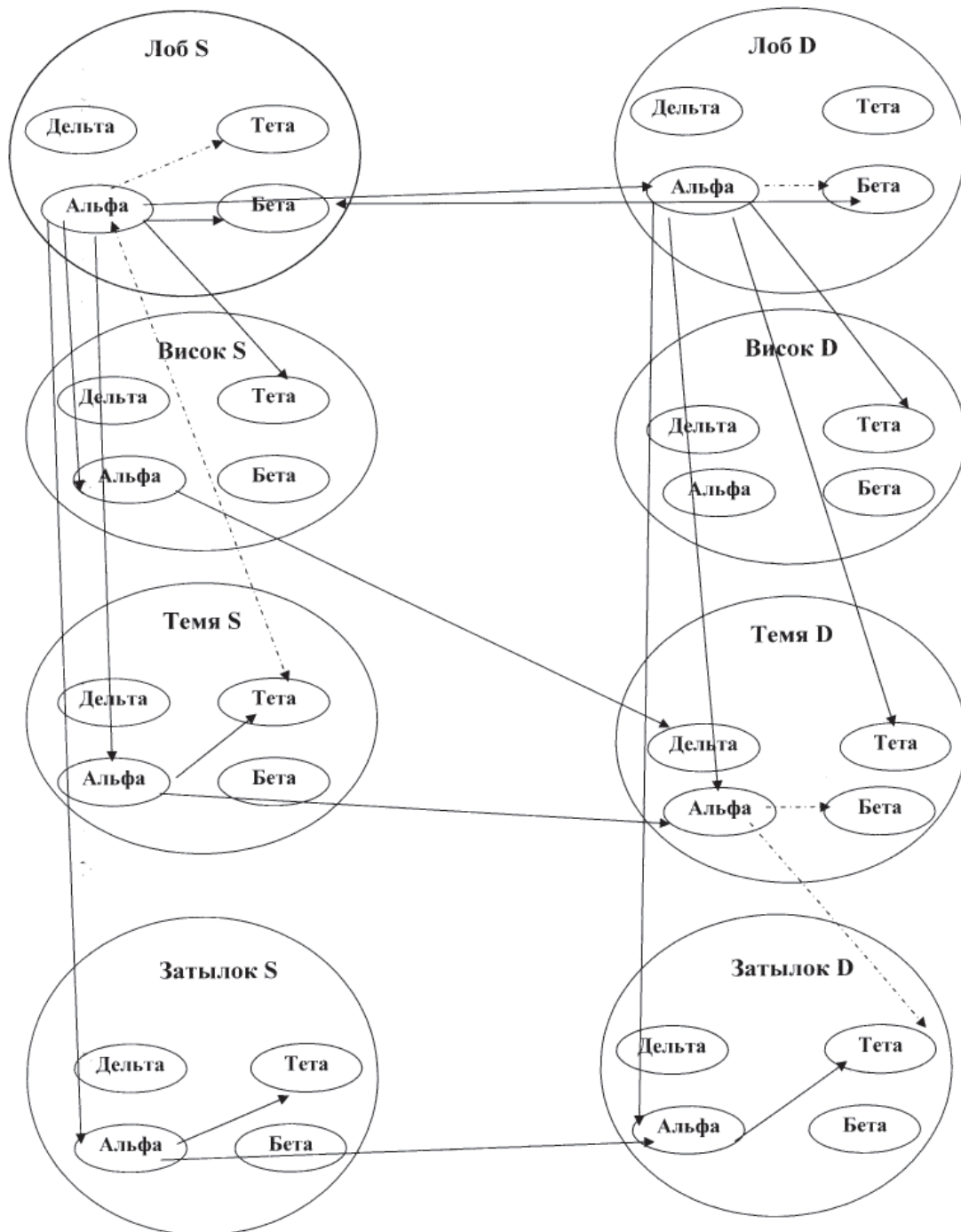


Рис. 5. Коррелограмма частотного спектра ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией с пароксизмальными состояниями (после функциональных нагрузок)

Выводы

1. У больных с соматоформными вегетативными расстройствами выявлены два крайних варианта электрической активности мозга – низкоамплитудная быстрая (32 %) и синхронизированная (68 %).

2. У лиц с низкоамплитудной быстрой активностью, отражающей высокую напряженность функционирования мозга, по мере

предъявления функциональных нагрузок происходит трансформация частотного спектра биопотенциалов, замена пароксизмов бета-ритма пароксизмами медленных колебаний, простых и сложных по своей структуре. Такое разбиение патологического устойчивого состояния (по Н.П. Бехтеревой) пароксизмами электрической активности мозга отражает переход его деятельности с од-

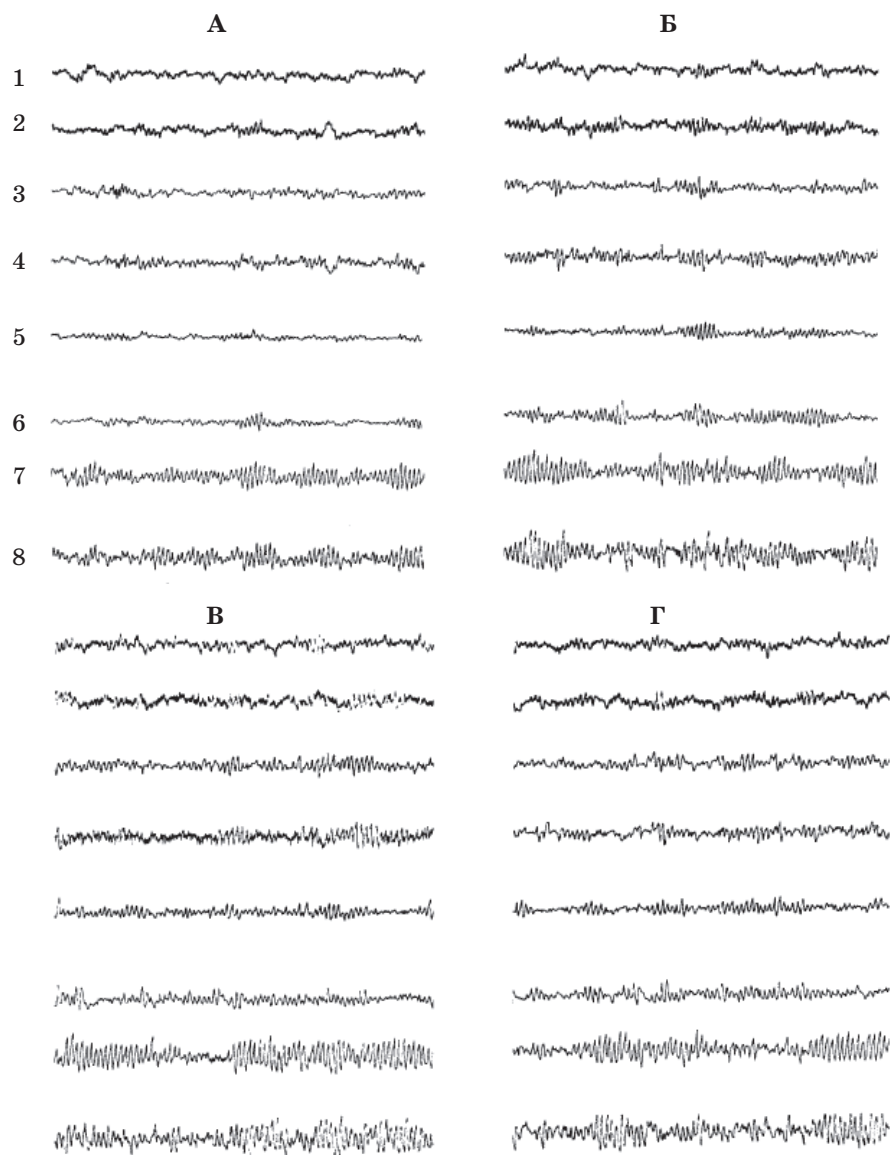


Рис. 6. Динамика ЭЭГ больного с соматоформной вегетативной дисфункцией (контрольная группа): А – исходный фон; Б, В, Г – после функциональных нагрузок; 1 – S лоб, 2 – D лоб, 3 – S висок, 4 – D висок, 5 – S темя, 6 – D темя, 7 – S затылок, 8 – D затылок

ного уровня на другой, более адаптивный, что подтверждается улучшением состояния больных. У лиц с генерализованной синхронизированной альфа-активностью в ответ на значимые функциональные нагрузки происходит возникновение хаотичной пароксизмальной активности с выходом на альфа- и тета-пароксизмы, которые также разбивают эту исходную синхронизацию по альфа-ритму, инициируемую восходящей таламокортикальной болевой афферентацией. Такие динамические изменения электрической активности сочетаются с улучшением состояния больных и редукцией пароксиз-

мальных проявлений при соматоформной вегетативной дисфункции.

3. В контрольной группе, по отношению к основной, имеют место «абортивные» пароксизмы электрической активности в диапазоне альфа-, более выраженные в правой гемисфере с нарушением их пространственной локализации, извращением реакций на функциональные нагрузки, что свидетельствует о дезинтеграции функционирования «пароксизмального» мозга (по А.М. Вейну), дезадаптивных влияний на электрогенез мозга неспецифической ноцицептивной таламокортикальной афферентации.

Литература

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука, 1980. 208 с.
2. Камбарова Д.О. Нейрофизиологические механизмы пароксизмальных и устойчивых патологических состояний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1983. 38 с.
3. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 9, 12: 8–12.
4. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. и др. Электрофизиологические корреляты пароксизмальных состояний у больных со смешанным диссоциативным расстройством. Эксперим. і клін. медицина 2005; 2: 130–135.
5. Марута Н.А., Воробьева Т.М., Колядко С.П. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісник психоневрол. Харків, 2000; 8, 3 (25): 64–67.
6. Колядко С.П. Деякі особливості пароксизмальних станів у клініці невротичних розладів. Нові технології в медицині: Матер. підсумк. наук. конф. молодих вчених ХМАПО. Харків, 2002: 26.
7. Колядко С.П. Клинические особенности пароксизмальных состояний в структуре современных невротических расстройств (на примере неврастении и смешанного диссоциативного расстройства). Укр. вісник психоневрол. Харків, 2003; 11, 3 (36): 45–48.
8. Колядко С.П. Дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний при соматоформной вегетативной дисфункции и вегетосудистой дистонии. Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи (Матеріали). Львів, 2005: 147–148.
9. Березанцев А.Ю. Теоретические и клинические аспекты соматоформных расстройств и психосоматики. Рос. психиатр. журн. 2001; 4: 4–8.

ЕЛЕКТРОФІЗИОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ ПРИ СОМАТОФОРМНІЙ ВЕГЕТАТИВНІЙ ДИСФУНКЦІЇ**С.П. Колядко, Т.М. Воробйова**

Проведений електрофізіологічний (частотно-візуальний і кореляційний) аналіз ролі і механізмів пароксизмальних станів у формуванні клінічної картини соматоформної вегетативної дисфункції. Показано, що пароксизмальна активність психофізіологічних функцій має амбівалентні властивості, будучи механізмом придушення патологічного стану, а у випадках постійно діючих екстремальних дій екзогенної і ендогенної природи є важливим психопатологічним чинником в клініці соматоформної вегетативної дисфункції.

Ключові слова: соматоформна вегетативна дисфункція, електрогенез, пароксизми.

ELECTRO-PHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF MECHANISMS OF PAROXYSMAL STATES AT SOMATOFORM VEGETATIVE DYSFUNCTION**S.P. Kolyadko, T.M. Vorobyova**

The electro-physiological (frequency-visual and correlation) analysis of role and mechanisms of the Paroxysmal states is conducted in forming of clinical picture of somatoform vegetative dysfunction. It is shown that Paroxysmal activity of psychophysiological functions possesses contradictory properties, being the mechanism of suppression of the pathological state and in cases of constantly operating extreme influences of exogenous and endogenous nature is an important abnormal psychology factor in the clinic of somatoform vegetative dysfunction.

Key words: somatoform vegetative dysfunction, electrogenesis, paroxysms.

Поступила 25.12.06

КЛЮЧЕВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ

А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены динамика и корреляционные связи между эндотелиальными вазорегулирующими факторами и показателями свободнорадикального окисления у 129 больных церебральным ишемическим инсультом. Выявлены изменения в системе оксида азота в виде снижения его метаболитов, повышение уровня эндотелина-1. Активация окислительных процессов проявилась в виде нарастания содержания конечных продуктов белковой оксидации и перекисного окисления липидов. Выявленные прочные корреляционные связи между данными показателями при церебральном ишемическом инсульте свидетельствуют о тесном взаимодействии процессов эндотелиальной дисфункции и оксидации, их роли в патогенезе инсульта и могут являться маркерами повреждения эндотелия.

Ключевые слова: *церебральный ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, свободнорадикальное окисление.*

При острой ишемии головного мозга происходят динамичные механизмы трансформации острой гипоперфузии в мозговой инфаркт: высвобождение провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов. При этом происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, межэндотелиальных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов [1–4].

Значительно расширились сведения об эндотелии как активно функционирующей и сложной метаболической системе. Так, эндотелиоциты участвуют в вазорегуляции путем продукции факторов вазодилатации и вазоконстрикции, в процессах гемостаза, атеросклероза, воспаления, сосудистого ремоделирования, иммунопатологических и оксидационных реакциях [5–7]. Обобщены механизмы эндотелиальной дисфункции при хронической и острой цереброваскулярной патологии [8–10].

Одним из важнейших патогенетических механизмов повреждения и гибели нейронов при острой церебральной ишемии является свободнорадикальный [11, 12]. Избыточное образование свободных радикалов лежит в основе патологических процессов, которые сопровождают эндотелиальную дисфункцией и ремоделированием сосудов, разрушением базальных и клеточных мембран, что приводит к разрушению эндотелиоцитов, тромбоцитов, нейронов, фибробластов [13, 14].

При нарушении мозгового кровообращения активируется перекисное окисление мембранных липидов (конечные продукты – основания Шиффа) – происходит атака ки-

слородными радикалами фосфолипидов мембран с образованием гидрофобных радикалов и нарушением целостности клеточной мембраны [15, 16]. Увеличение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и эндотелии приводит к подавлению фермента простаглицинсинтетазы. В результате снижается секреция эндотелием простаглицина – мощного естественного атромбогенного фактора [17].

Поврежденные в процессе окислительно-го стресса белки (маркер – карбонилированные белки) в большинстве не восстанавливаются, что замедляет процессы утилизации, приводит к возрастанию содержания оксидативно-модифицированных протеинов с прогрессирующим нарушением клеточных функций [18, 19]. В мозговой ткани разновозрастных крыс выявлена сильная прямая коррелятивная связь между содержанием карбонилированных белков и липоперекисей [20].

Таким образом, при острой церебральной ишемии происходят последовательные процессы микроциркуляторно-клеточного каскада [21]. На его разных стадиях эндотелий претерпевает ряд существенных изменений, таких как структурные повреждения, функциональная перестройка, приобретение гемостатических прокоагуляционных свойств, увеличение проницаемости его базальной мембраны и трансэндотелиальных контактов для нейтрофилов. Это способствует формированию цитотоксического отека глии и нейронов (в течение 6–72 часов после развития ишемии), проникновению токсических веществ из сосудистого русла в мозговую ткань на фоне продолжающихся оксидатив-

ных и прокоагулянтных реакций, что приводит к главной утрате – гибели жизненно важных нейронов с формированием инфарктного очага.

Целью настоящей работы явилось изучение ведущих показателей эндотелиальной дисфункции и свободнорадикального окисления у больных церебральным ишемическим инсультом, их роли в патогенезе данного заболевания.

Материал и методы. Обследовано 129 больных с первым ишемическим инсультом в первые 24 часа заболевания и после лечения. Средний возраст больных – $(63,9 \pm 0,9)$ лет, от 46 лет до 75 лет, из них 69 мужчин, 50 женщин. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных церебральным ишемическим инсультом (ЦИИ).

Комплексный анализ состояния больных с ЦИИ включал объективную оценку уровня нарушения сознания, неврологического дефицита и общемозговых симптомов с использованием ряда шкал, принятых в клинической практике (шкала Глазго, оригинальная шкала Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой). Для верификации диагноза ишемический инсульт проводили магнитно-резонансно-томографическое обследование головного мозга на томографе «Образ-1» (г. Москва).

О содержании оксида азота (NO) в плазме крови судили по концентрации его конечного стабильного метаболита – нитрита (NO_2) и содержанию суммы конечных метаболитов NO (нитраты+нитриты) до и после лечения. Метод основан на фотоколориметрическом определении оптической плотности окрашенного комплекса нитрита с реактивом Грисса. Поскольку реакция диазотирования (с реактивом Грисса) является специфичной только на нитриты, для определения нитратов необходимо их предварительное восстановление. Нами исследован уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) у больных ЦИИ в плазме венозной крови иммуноферментным методом с использованием набора производства «Biomedica» (Австрия) до и после лечения. В сыворотке крови больных ЦИИ определяли концентрацию карбонилированных белков (КБ) и флюоресцирующих соединений типа оснований Шиффа (ОШ) до и после лечения.

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования выявлены изменения в системе вазорегулирующих эндотелиальных факторов в первые сутки ЦИИ. У больных в остром периоде ЦИИ отмечено снижение уров-

ня стабильного метаболита NO – нитрита. Наряду с этим происходит резкий подъем уровня антагониста оксида азота – ЭТ-1.

Корреляционный анализ взаимосвязей в эндотелиальной системе NO–ЭТ-1 у больных ЦИИ позволил выявить обратные достоверные корреляционные связи уровней ЭТ-1 в плазме крови и конечного метаболита NO – нитрита периферической крови ($r=-0,34$; $p<0,05$) в дебюте заболевания. В динамике наблюдения между этими показателями сохранялась отрицательная корреляционная связь, не достигающая достоверных значений ($r=-0,06$; $p<0,05$). Подобная зависимость может свидетельствовать об ингибирующем влиянии растущих концентраций ЭТ-1 с первых часов мозгового инфаркта на эндотелиальную систему NO, что в процессе лечения претерпевает изменения с выравниванием соотношения двух основных вазорегулирующих агентов.

Отмечена отрицательная достоверная корреляция суммарного уровня стабильных метаболитов NO в плазме крови и возраста больных ЦИИ в дебюте заболевания ($r=-0,63$; $p<0,01$), что свидетельствует об истощении с возрастом синтетических возможностей сосудистого эндотелия и усилении инактивирующих механизмов.

Изменения в системе NO–ЭТ-1 у больных ЦИИ характеризовались динамикой, зависимой от возраста, периода заболевания. Общая закономерность заключалась в нарастании концентрации NO и снижении уровня ЭТ-1 после лечения. Выявленные изменения позволяют подтвердить возможные механизмы ишемического инсульта с участием эндотелийзависимых факторов.

Уровень оксидантных реакций, по данным показателей КБ, ОШ, возрастает в первые сутки ЦИИ.

Корреляционный анализ взаимосвязей в оксидантной системе, вазотонических показателей эндотелия и степени тяжести состояния у больных ЦИИ позволил выявить прямые достоверные корреляционные связи уровней ЭТ-1 в плазме крови и КБ ($r=+0,25$; $p<0,05$) у больных ЦИИ в дебюте заболевания, что указывает на однонаправленные механизмы развития эндотелиальной дисфункции с повышением содержания вазоконстриктора и активации свободнорадикального окисления. Подобная зависимость наблюдается в оксидантной системе – установлена прямая корреляционная связь между содержанием КБ и ОШ у больных с ЦИИ ($r=+0,38$; $p<0,05$). Выявлена также отрицательная корреляционная связь значений нитрита и ОШ ($r=-0,28$; $p<0,05$), что свидетельствует об ингибирующем воздействии

высоких значений окисленных продуктов на систему NO.

Отмечены отрицательные корреляционные связи между уровнями ОШ и КБ и суммарным клиническим баллом по оригинальной шкале Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой: $r=-0,66$; $p<0,05$ и $r=-0,30$; $p<0,05$ соответственно.

В динамике наблюдения между всеми показателями сохранялись направления корреляционных связей, однако они не достигали статистически достоверных значений ($p>0,05$).

Выявленные в ходе исследования корреляционные связи между основными вазорегулирующими агентами (нитритом и ЭТ-1) и основными показателями свободнорадикального окисления указывают на их патогенетическую значимость в развитии и течении острого ЦИИ. Выявленное участие ОШ и КБ в поддержании дисбаланса эндотелиальных факторов свидетельствует и об их участии в формировании эндотелиальной дисфункции. Показатели интенсивности окислительных реакций в организме при развитии ишемического инсульта, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, могут отражать степень повреждения эндотелия при их определении в крови больных и являться маркерами эндотелиальной дисфункции.

Выводы

1. В первые сутки центрального ишемического инсульта (ЦИИ) происходит нарушение сосудодвигательной функции эндоте-

лия по содержанию стабильного метаболита NO – нитрита и ЭТ-1 в крови больных, при этом отмечено снижение уровня нитрита и нарастание ЭТ-1. Обратные достоверные корреляционные связи между данными показателями, сохраняющиеся в динамике наблюдения, дают возможность говорить об эндотелийзависимых механизмах ЦИИ.

2. С возрастом происходят изменения в эндотелиальной NO-системе, о чем свидетельствует отрицательная достоверная корреляция суммарного уровня стабильных метаболитов NO в плазме крови и возраста больных ЦИИ.

3. Для больных ЦИИ характерна активация свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует повышение уровня карбонилированных белков и оснований Шиффа в сыворотке крови, прочные прямые корреляционные связи между этими показателями.

4. Степень тяжести больных ЦИИ прямо коррелирует с уровнем конечных продуктов свободнорадикальных реакций – карбонилированных белков и оснований Шиффа.

5. Активация окислительных реакций оказывает влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у больных ЦИИ, отмечена положительная корреляционная связь между уровнями ЭТ-1 и карбонилированных белков и отрицательная корреляционная связь между уровнями нитрита и оснований Шиффа. Данные показатели могут отражать степень повреждения эндотелия при их определении в крови больных и являться маркерами эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. М.: Знание, 1999. 555 с.
2. Дубенко Е.Г., Григорова И.А., Морозова О.Г. Неврология на рубеже тысячелетий: достижения и перспективы. Врач. практика 2001; 1: 9–14.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. К.: Изд-во ООО «Комполис», 2003. 120 с.
4. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта: Обзор. Лікарська справа 1998; 1: 58–65.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
6. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis. Circulation 2002; 106: 653–959.
7. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiology 1997; 20: 3–10.
8. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии. Укр. мед. часопис 2006; 2 (52): 32–39.
9. Малахов В.О. Початкові стадії хронічних церебральних ішемій (патогенез, клініка, лікування, профілактика). Харків, 2004. 228 с.
10. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.В. и др. Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации. Укр. вісник психоневрології 2002; 2 (31): 63–65.
11. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 4: 21–28.
12. Грицай Н.М. Вільнорадикальні процеси, системна та регіонарна гемодинаміка у хворих з порушенням мозкового кровообігу. Укр. вісник психоневрології 1996; 3 (10): 116–117.
13. Cat H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ. Res. 2000; 87: 840–844.

14. *Wolin M.S.* Interactions of oxidants with vascular signaling systems *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1430–42.
15. *Конторщикова К.Н.* Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. Н. Новгород, 2000. 24 с.
16. *Лук'янчук В.Д., Савченко Л.В., Бібік О.Ю.* Окисний гомеостаз мозку при ішемії і досвід експериментальної фармакотерапії. *Журн. АМН України* 2001; 4: 647–659.
17. *Григлески Р.Е.* Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицина и окиси азота. *Новости фармации и медицины* 1997; 1–2: 2–8.
18. *Мецишен І.Ф., Польовий В.П.* Механізм окиснювальної модифікації білків. *Буковин. мед. вісник* 2001; 2: 18–25.
19. *Dimmeler S., Zeiher A.M.* Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and proatherosclerotic factors. *Regul. Pept.* 2000; 90: 19–25.
20. *Dean R.T., Stoker F.S., Davies M.J.* Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem. J.* 1997; 15 (324): 1–18.
21. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.

**КЛЮЧОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ:
ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ МАРКЕРИ**

Г.М. Завгородня, В.О. Малахов

Вивчено динаміку і кореляційні зв'язки між ендотеліальними вазорегулюючими факторами й показниками вільнорадикального окиснення у 129 хворих на церебральний ішемічний інсульт. Виявлено зміни в системі окису азоту у вигляді зниження його метаболітів, підвищення рівня ендотеліну-1. Активність окисних процесів проявилася у вигляді зростання вмісту кінцевих продуктів білкової оксидації й перекисного окиснення ліпідів. Виявлені міцні кореляційні зв'язки між даними показниками при церебральному ішемічному інсульті свідчать про тісну взаємодію процесів ендотеліальної дисфункції та оксидації, їх роль у патогенезі інсульту та можуть виступати маркерами пошкодження ендотелію.

Ключові слова: *церебральний ішемічний інсульт, ендотеліальна дисфункція, вільнорадикальне окиснення.*

**MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF CEREBRAL ISCHEMIC STROKE: ENDOTHELIAL
AND OXIDATION MARKS**

A.N. Zavgorodnyaya, V.A. Malakhov

The dynamics and correlation between endothelial vascular regulating factors and oxidation indexes in 129 patients with cerebral ischemic stroke were studied. The changes in the NO system in its metabolites lowering, in increasing endothelin-1 level were founded. Oxidative activation was manifested by increasing the terminal products of protein and lipid oxidation. The dense correlation between these indexes in cerebral ischemic stroke testify about the close interaction of endothelial dysfunction and oxidation, their role in pathogenesis of stroke, they can be the marks of endothelial damage.

Key words: *cerebral ischemic stroke, endothelial dysfunction, oxidation.*

Поступила 28.08.06

АКУШЕРСТВО

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ НИКОТИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

С.Г. Беляев

Городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром, г. Харьков

Проанализированы результаты анкетирования, анамнестические данные и уровень экскреции с мочой метаболита никотина – тиоцианата у 72 беременных женщин. Определены патологические состояния, риск-фактором которых является табакокурение. Обоснована рациональность использования методики определения уровня тиоцианатурии для научно-практических исследований, связанных с изучением объективных факторов табакокурения.

Ключевые слова: беременность, осложнения, курение табака, тиоцианат.

В настоящее время табакокурение широко распространено во всем мире и, в частности, в Украине. Особенно настораживает популярность этой пагубной привычки среди женщин фертильного возраста и, что особенно опасно, среди беременных. Несмотря на важность и высокую актуальность проблемы в Украине, научно-исследовательские работы по этой тематике единичны [1, 2]. При анализе зарубежных источников литературы нами были выявлены множественные противоречивые факты относительно тех или иных эффектов табакокурения при беременности, что может быть связано с отсутствием объективных показателей, верифицирующих факт курения, с одной стороны, и степени достоверности отношений между врачом и пациенткой, с другой стороны [3].

Ранее проведенное исследование с анкетированием беременных женщин позволило не только подтвердить взаимосвязь курения и наличия гинекологических заболеваний в анамнезе, а также частоты наступления преждевременных родов, но и заставило искать объективный показатель, свидетельствующий о факте курения сигарет беременной женщиной и отражающий уровень нагрузки организма их продуктами, так как отмечались множественные факты сокрытия табакокурения опрашиваемыми [3]. Установлено, что вполне доступным показателем, который может использоваться при массовых, скрининговых исследованиях, позволяющим получить более точные и достоверные сведения, является уровень содержания тиоцианата (метаболита никотина) в биологических жидкостях (крови или моче) [4].

Целью настоящего исследования было определение показателей репродуктивного здоровья женщин, активно или пассивно связанных с табакокурением, анализ особенностей их анамнеза с учетом значения объективного биохимического показателя, отражающего уровень нагрузки организма никотином, а именно содержания тиоцианата в моче.

Материал и методы. Содержание тиоцианата в пробе утренней мочи определяли у сплошного потока беременных женщин, обратившихся по поводу медицинского наблюдения (всего 72 чел.). В качестве теста на наличие метаболитов никотина в организме использована методика спектрофотометрического определения содержания тиоцианидных ионов в моче [4]. В рамках общего врачебного первичного обследования проводился сбор анамнестических данных по акушерской, гинекологической, соматической патологии. Женщины заполняли анонимную анкету с вопросами самооценки собственного курения, курения мужа, а также о перенесенных ею заболеваниях. Использована система ответов «multiple choice» и специальная кодировка, позволяющая сопоставить полученную информацию с объективными данными.

Результаты и их обсуждение. Обследование показало, что у 35 женщин из 72 уровень тиоцианатурии оказался в пределах 0,27–3,00 мг/л, что является фоновым значением, определенным экспериментальным путем, и позволяет считать, что эти женщины не курят (1-я группа). Во 2-й группе, включающей 37 беременных, уровень тиоцианатурии колебался в пределах 3,11–

7,42 мг/л, что трактуется как объективный признак курения сигарет. Примечательно, что из 25 женщин, концентрация тиоцианата в моче которых значительно превышала фоновые показатели, ни одна (!) не указала в анкете на факт собственного табакокурения, а четверо из 25 вообще отрицали курение в семье. Таким образом, приблизительно 67 % опрошенных скрывают факт табакокурения от медицинского персонала.

При сравнении частоты встречаемости некоторых болезней и патологических состояний в одной и другой группе удалось выявить некоторые различия. В 1-й группе в период беременности анемия возникла в 8,6 % случаев, а во 2-й группе – в 21,1 % случаев, то есть курение беременной способствует развитию анемии во время беременности. По-видимому, это связано с закономерным уменьшением кислородной емкости крови в связи с увеличением концентрации окиси углерода в крови курильщиков [5]. Ранний токсикоз беременных в 1-й группе встречался в 17,1 % случаев, во 2-й – в 5,3 % случаев, то есть курение беременной подавляет развитие раннего токсикоза. Эти данные совпадают с мнением В. Kallen et al, которые отметили, что курение перед беременностью ассоциируется с уменьшением появления тошноты и рвоты в течение первых 28 недель гестации [6]. Очевидно, это связано с напряжением компенсаторно-приспособительных возможностей организма как первой стадии реакции систем адаптации.

В частоте встречаемости инфекционных заболеваний, в том числе пиелонефрита, в течение данной беременности и фетоплацентарной недостаточности в 1-й и 2-й группах существенной разницы не обнаружено: пиелонефрит – 42,9 и 39,5 % соответственно, фетоплацентарная недостаточность – 14,3 и 15,8 %.

Гипертензия и преэклампсия во время беременности чаще встречаются у женщин 2-й группы: 13,2 % против 4,1 % в 1-й группе. Возможно, это связано с патологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла под влиянием табакокурения, что является одним из пусковых механизмов в развитии преэклампсии [7].

При изучении анамнеза жизни беременных женщин установлено, что до беременности различные инфекционные заболевания имели 45,7 % женщин 1-й группы и

63,1 % – 2-й. Вегетососудистая дистония чаще встречалась у женщин 1-й группы, чем у 2-й: 34,3 и 23,7 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что, во-первых, под влиянием хронического отравления продуктами курения снижена сопротивляемость организма к инфекциям на фоне изменений в иммунной системе и, во-вторых, о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов [8]. Этим же можно объяснить и следующие особенности анамнеза основной и контрольной групп: эрозия шейки матки и аднексит диагностировались достоверно реже в 1-й группе (22,9 и 28,9 %) по сравнению со 2-й (51,4 и 68,4 %). Вообще анамнез, без сомнения, явился более обширным у беременных 2-й группы: нарушения менструального цикла (11,1 и 23,6 %), апоплексия яичника (5,6 и 8,3 %), внематочная беременность (2,8 и 5,6 %). Гинекологический анамнез оказался без особенностей в 28,6 % случаев в 1-й группе (каждая 3–4-я женщина) и в 18,4 % случаев во 2-й (каждая 5–6-я женщина). При сравнении акушерского анамнеза отмечается тенденция к учащению случаев самопроизвольных аборт и преждевременных родов у женщин 2-й группы: 17,1 % в 1-й и 21,1 % во 2-й группе. Таким образом, нами выявлен ряд факторов, свидетельствующих о зависимости между уровнем репродуктивных потерь и интенсивностью табакокурения.

Использование объективной методики определения метаболитов никотина в моче или крови одновременно с анкетированием и сбором анамнеза дает возможность объективно и оперативно, опрашивая намного меньшее число беременных, обработать анамнестические данные и сделать достоверные выводы.

Выводы

Методика определения тиоцианатурии беременных женщин одновременно с анкетированием позволяет объективизировать информацию о табакокурении женщин, что необходимо для правильной группировки случаев при проведении научного исследования и обработки результатов. Контроль уровня тиоцианатурии в практическом акушерстве позволит контролировать беременных, пожелавших бросить курение и испытывающих трудности при оказании им помощи со стороны медицинского персонала.

Литература

1. Геревич Г.И. Табакокурение и его влияние на ход беременности, родов, состояние плода и новорожденного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2004. 24 с.
2. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Лоткова Е.Ю. Гистологические особенности почек потомства крыс при моделировании материнского табакокурения. Нефрология 2004; 8: 286–287.

3. *Беляев С.Г.* Влияние табакокурения на репродуктивное здоровье будущих родителей. Укр. мед. альманах 2005; 8, 4: 35–37.
4. *Giraudi G., Grillo C.* Direct spectrophotometric determination of thiocyanate in serum and urine with a continuous-flow analyzer. *Analyt. Chim. Acta.* 1981; 128: 169–175.
5. *Гавалов С.М., Соболева М.К., Дерягина Л.П., Демченко А.Е.* Влияние активного и пассивного курения на течение беременности у женщин и становление эритроцитарной системы у их детей. Тер. архив 1991; 63, 3: 126–130.
6. *Kallen B., Lundberg G., Aberg A.* Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2003; 82, 10: 916–920.
7. *Подольський В.В., Геревич Г.Й.* Тютюнопаління і вагітність (огляд літератури). Перинатол. та педіатр. 2003; 2: 49–51.
8. *Борисенко Л.В., Штаркова Н.А.* Иммунологические аспекты влияния табакокурения на организм женщин. Вестник РУДН. Сер. Медицина 2002; 2: 100–103.

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПІД ВПЛИВОМ НІКОТИНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ С.Г. Біляєв

Проаналізовано результати анкетування, анамнестичні дані та рівень екскреції з сечею метаболіту нікотину – тіоціанату у 72 вагітних жінок. Визначено патологічні стани, ризик-факторами яких є тютюнопаління. Обґрунтовано раціональність використання методики визначення рівня тіоціанатуриї для науково-практичних досліджень, пов'язаних з вивченням об'єктивних факторів тютюнопаління.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, паління тютюну, тіоціанат.

SOME REPRODUCTIVE HEALTH EXPONENTS WITH NICOTINE INTOXICATION

S.G. Belyaev

Were analyzed results of questionnaires, anamnesis and excretion of thiocyanate in 72 pregnant women. Smoking is risk-factor for some pathological states. It is rationally to use the method of thiocyanaturia indication for investigation the problem of parents-smoking.

Kew words: pregnancy, complications during pregnancy, tobacco smoking, thiocyanate.

Поступила 05.09.06

ХІРУРГІЯ

ОЦІНКА ВИРАЖЕНОСТІ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ПЕРИТОНІТУ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЛАПАРОСАНАЦІЙ

*В.О. Сипливий, В.К. Хабусев, Є.А. Шаповалов, Д.В. Євтушенко**Харківський державний медичний університет*

Наведено результати оцінки системних проявів перитоніту із використанням шкали оцінки важкості стану хворих на гострий сепсис (Acute Sepsis Heaviness Evaluation Score – ASHES) і Мангеймського індексу перитоніту (МІП) у 115 хворих на розповсюджений перитоніт (РП). Встановлено, що шкала ASHES при її застосуванні щодо конкретного хворого на РП дає можливість оцінити вираженість системного запального процесу в конкретний момент часу та в процесі лікування, відслідковувати динаміку змін фізіологічних показників, причому якщо значення ASHES знижуються до 30 балів і нижче, вірогідність летальності не перевищує 20 %. При сумі МІП та ASHES вище 55 балів стан хворих характеризується як вкрай тяжкий із розвитком поліорганної недостатності – більше 90 % хворих помирали протягом трьох діб після оперативного втручання.

Ключові слова: розповсюджений перитоніт, оцінка вираженості системних проявів, шкала оцінки важкості стану хворих на гострий сепсис, Мангеймський індекс перитоніту.

Розповсюджений перитоніт (РП) є однією з актуальних проблем сучасної хірургії [1]. Цій проблемі присвячена велика кількість наукових праць, однак рівень летальності залишається досить високим, що значною мірою пов'язано з недостатньо чіткими уявленнями практикуючих лікарів про терміни та кратність лапаросанацій в програмі хірургічного лікування РП, показань для їх призначення та завершення. Якщо показанням до початку оперативного лікування гострої хірургічної патології є клінічні ознаки перитоніту, то, як відомо, релапаротомія вже є запізнілою. І навіть досвідчені хірурги, використовуючи лапаросанації в програмі хірургічного лікування розповсюдженого перитоніту, вказують на те, що частота лапаросанацій визначається темпами динаміки клінічних і локальних проявів розповсюдженого перитоніту, тобто своєчасність проведення лапаросанації визначається лише під час її виконання, що не може бути запорукою успішного лікування хворих на розповсюджений перитоніт [2, 3].

Останнім часом для оцінки важкості стану хворого, у тому числі і на РП, пропонуються специфічні критерії та застосовуються оціночні шкали та індекси, серед яких найбільш точними щодо РП вважаються шкала APACHE II та Мангеймський індекс перитоніту (МІП), причому рівень достовір-

ності при окремому їх застосуванні суттєво не різниться [4]. Однак їх застосування є найбільш виправданим при ретроспективній оцінці важкості стану і по відношенню до певних груп хворих. У той же час в оцінці стану конкретного хворого та визначенні показань до лапаросанацій, навіть із застосуванням оціночних шкал, відсутня певна єдність в інтерпретації отриманих даних, що ускладнює об'єктивну оцінку ефективності вказаних методик [5–7].

Метою даної роботи було визначення ефективності використання об'єктивних шкал оцінки важкості стану хворих, основаних на аналізі системних проявів перитоніту, при плануванні лапаросанацій у програмі хірургічного лікування.

Матеріал і методи. Проведений аналіз результатів хірургічного лікування 115 хворих на розповсюджений перитоніт, що знаходилися на лікуванні у клініці кафедри загальної хірургії № 2 ХДМУ. Чоловіків було 64 (55,7 %), жінок – 51 (44,3 %). Вік хворих коливався від 15 до 89 років, переважали люди середнього віку (21–60 років) – 66 (57,4 %) хворих. За етіологічною класифікацією D. Wittmann (1990), усі хворі належали до групи вторинного перитоніту, тобто гострий перитоніт був ускладненням певного захворювання органів черевної порожнини. У 29 (25,2 %) хворих причиною пери-

тоніту був гострий деструктивний апендицит, у 33 (28,7 %) – перфоративна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, що разом становлять більше половини усіх випадків перитоніту – 62 (53,9 %) хворих. По 10 (8,7 %) випадків припадає на деструктивний холецистит та перфорацію кишечника стороннім тілом чи пухлиною, у 9 (7,8 %) випадках причиною перитоніту був гнійний аднексит, у 6 (5,2 %) хворих – мезентеріальний тромбоз, у 4 (3,5 %) розвиток перитоніту був ускладненням спайкової хвороби, у 3 (2,6 %) – проникного ножового поранення із пошкодженням кишечника.

За класифікацією Д. Федорова (2000), під час першого оперативного втручання місцевий перитоніт був діагностований у 14 (12,2 %), розповсюджений – у 101 (87,8 %) хворих, з них дифузний – у 58 (50,1 %), розлитий – у 43 (37,4 %) хворих.

У усіх хворих при госпіталізації до стаціонара мала місце виражена клінічна картина перитоніту. Для обстеження хворих при госпіталізації до стаціонара та в післяопераційному періоді використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

Усім хворим в ургентному порядку було виконано оперативне втручання, під час якого здійснювалися ревізії органів черевної порожнини, видалення джерела перитоніту, санація та дренивання черевної порожнини, а при необхідності – декомпресія кишечника інтестинальним зондом. Також в усіх хворих брали перитонеальний ексудат для бактеріологічного дослідження. В післяопераційному періоді усім хворим проводилася комплексна консервативна коригуюча і антибактеріальна терапія.

Хворі в залежності від способу та результатів лікування були розподілені на дві основні групи. До першої групи увійшло 85 хворих, яким після лапаротомії з приводу розповсюдженого перитоніту було призначено інтенсивне консервативне лікування, в залежності від ефективності якого хворі поділялися на дві підгрупи: успішно виліковані від РП (60 хворих) та померлі від РП (25 хворих). До другої групи увійшли 30 хворих, яким в програмі лікування було застосовано повторне оперативне втручання – релапаротомія (лапаросанація), їх також було розділено на дві підгрупи: до першої увійшли 7 хворих, яким релапаротомія виконана у перші 24–48 год післяопераційного періоду з метою планової санації черевної порожнини – планова релапаротомія «за показаннями»; другу склали 23 хворих, яким виконувалася ургентна релапаротомія «за вимогою». Через різну ефективність лікування та

вираженість соматичних порушень у хворих другої підгрупи окремо були проаналізовані виліковані (15) та померлі (8) хворі.

Для об'єктивної оцінки вираженості системних проявів перитоніту використовували шкалу оцінки важкості стану хворих на гострий сепсис (Acute Sepsis Heaviness Evaluation Score – ASHES) [8]. Шкала включає 18 критеріїв, за ступенем відхилення від норми їм присвоюється певна кількість балів. За сумою отриманих балів хворих розподіляють по трьох ступенях важкості стану: середньої важкості – до 30 балів – летальність до 15 %; тяжкий – 31–44 бали – летальність до 50 %; вкрай тяжкий – 45 і більше балів – летальність 79–94 %.

Результати. При аналізі важкості стану за шкалою ASHES серед пацієнтів першої групи хворих середньої важкості (до 30 балів) було 69, з них померло 19 (27,54 %), хворих у тяжкому стані (31–44 бали) – 8, з них померло 6 (75 %), хворих у вкрай тяжкому стані не було. Середні значення ASHES у групі вилікованих склали 23,2, у групі померлих – 28,3 бали.

При аналізі вираженості системних проявів перитоніту серед хворих другої групи під час релапаротомії за шкалою ASHES сума балів до 30 мала місце у 27, з них померло 5 (18,5 %); 31–44 бали – у двох хворих, 45 та більше балів – у 1 хворого, усі троє померли. При окремому аналізі застосування ASHES щодо хворих, яким виконувалася ургентна та планова релапаротомія, у підгрупі з релапаротомією «за вимогою» (23 хворих) значення шкали ASHES до 30 балів мали місце у 20 хворих, із них померло 5 (25 %). Під час першої операції значення ASHES до 30 балів мали місце у 19 хворих, а у одного хворого становили 31 бал. Це свідчить про переважання місцевих проявів перитоніту у хворих даної групи. Але, незважаючи на це, тривалість їхнього стаціонарного лікування складала від 28 до 45 діб (15 хворих). П'ятеро хворих цієї підгрупи (26,3 %) померли, що свідчить про запізнене виконання повторної лапаротомії та лапаросанації.

Хворих у тяжкому стані на момент ургентної релапаротомії (31–44 бали) було двоє, у вкрай тяжкому стані (45 і більше балів) – 1 хворий. Усі троє померли.

У підгрупі з плановими лапаросанаціями (7 хворих) значення шкали ASHES на момент виконання релапаротомії не перевищували 30 балів, що свідчить про домінування місцевих проявів перитоніту над системними, відсутність виражених фізіологічних порушень і системних змін при виконанні лапаросанації у хворих даної групи. Летальності у цій підгрупі не спостерігалось.

Середні значення шкали ASHES у вилікованих хворих склали 16,4 бали, у померлих – 28,3 бали. У групі хворих, вилікованих від РП із застосуванням лапаросанацій, при виконанні «ургентної» лапаросанації середня величина ASHES знизилася з 22,4 до 19,3 балів, при «плановій» лапаросанації – з 23,5 до 22,8 балів. У групі померлих сума балів з 25,1 збільшилася до 30,5, що відображає наростання фізіологічних і системних змін в організмі хворих на перитоніт та розвиток поліорганної недостатності.

Аналіз ефективності поєднаного використання МІП і шкали ASHES для об'єктивної оцінки важкості стану хворих на перитоніт показав, що серед хворих на розповсюджений перитоніт першої групи сума балів до 55 мала місце у 70 пацієнтів, з них померло 8 (11,43 %); вище 55 балів – у 15 пацієнтів, з них померло – 14 (93,3 %). У хворих другої групи (із застосуванням лапаросанацій) сума балів МІП та ASHES до 55 включно мала місце у 23 пацієнтів, з них померло 2 (12,25 %), вище 55 балів – у 7 пацієнтів, з них померло 6 (85,71 %). В цілому сума балів до 55 включно мала місце у 93 хворих, із них померло 10 (10,75 %), більше 55 – у 22 хворих, із них померло 20 (90,91 %).

Література

1. Цыганенко А.Я., Бойко В.В., Криворучко И.А. и др. Гнойный перитонит: патофизиология и лечение. Под ред. акад. А.Я. Цыганенко. Харьков: Контраст, 2002. 280 с.
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. Программируемая релапаротомия в лечении распространенного гнойного перитонита. *Анналы хирургии* 2004; 2: 42–48.
3. Schein M., Saadia R. To wash or not to wash? Intra-operative peritonea lavage in the contaminated peritoneal cavity. *S. Afr. J. Surg.* 1989; 27, 1: 22–23.
4. Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В. Оценка тяжести хирургического больного. К.: Наук. світ, 2004. 101 с.
5. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. *Анестезиол. и реаниматол.* 2000; 3: 29–33.
6. Linder M.M., Wascha H., Feldmann U. Der Mannheimer Peritonitis-Index. *Chirurg.* 1987; 58, 2: 84–92.
7. Ohmann C., Wittmann D.H., Wacha H. Prospective evaluation of prognostic scoring systems in peritonitis. Peritonitis Study Group. *Eur. J. Surg.* 1993; 159, 5: 267–274.
8. Сипливый В.А., Гринленн С.В., Береснев А.В., Шаповалов Е.А. Шкала оценки тяжести состояния больных с острым сепсисом. *Клін. хірургія* 2005; 3: 46–49.

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРИТОНИТА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛАПАРОСАНАЦИЙ

В.О. Сипливый, В.К. Хабушев, Е.А. Шаповалов, Д.В. Евтушенко

Представлены результаты оценки системных проявлений перитонита с использованием шкалы оценки тяжести больных острым сепсисом (Acute Sepsis Heaviness Evaluation Score – ASHES) и Мангеймского индекса перитонита (МИП) у 115 больных распространенным перитонитом (РП). Установлено, что шкала ASHES при ее применении в отношении конкретного больного РП дает возможность оценить выраженность системного воспалительного процесса в конкретный момент времени и в процессе лечения, отслеживать динамику изменения физиологических показателей, причем если значения ASHES снижаются до 30 баллов, вероятность летальности не превышает 20 %. При сумме МИП и ASHES выше 55 баллов состояние больных характеризуется как крайне тяжелое с развитием полиорганной недостаточности – более 90 % больных умирали в течение трех суток после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: распространенный перитонит, оценка выраженности системных проявлений, шкала оценки тяжести больных острым сепсисом, Мангеймский индекс перитонита.

EVALUATION OF EXPRESSIVENESS OF SYSTEMIC SIGNS PERITONITIS AT MAKING PLAN OF LAPAROSANATIONS***V.A. Sypliyiv, V.K. Habusev, E.A. Shapovalov, D.V. Evtushenko***

Are submitted the results of evaluation of systemic signs peritonitis using Acute Sepsis Heaviness Evaluation Score (ASHES) and Manheim Index of Peritonitis (MIP) in 115 patients with generalized peritonitis (GP). It was established that use of ASHES in relation to the certain patient with GP gives possibility to evaluate the expressiveness of systemic inflammatory process in the certain time point and during treatment to control the dynamics of changes in physiological parameters and if the ASHES score decreases to 30 units – possibility of mortality doesn't more than 20 % . At sum of MIP and ASHES more than 55 units the condition of patients is characterized as severe with occurrence of polyorganic failure – more than 90 % of patients died during 3 days postoperatively.

Key words: *generalized peritonitis, evaluation of expressiveness of systemic signs, Acute Sepsis Heaviness Evaluation Score, Manheim Index of Peritonitis.*

Поступила 11.01.07

УРОЛОГІЯ

РОДСТВЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У БОЛЬНОЙ
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ*А.С. Никоненко, В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, В.В. Бублик**Харьковский государственный медицинский университет**Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала*

Представлены результаты трансплантации почки от матери к дочери, которая страдала хронической болезнью почек и получала лечение методом перитонеального диализа. Сделан вывод, что родственная трансплантация открывает хорошие перспективы социальной адаптации пациента.

Ключевые слова: родственная трансплантация, перитонеальный диализ, хроническая болезнь почек.

Расширение регистра больных с хроническими болезнями почек влечет за собой развитие методов заместительной почечной терапии, в число которых входит трансплантация.

Для большинства пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа или гемодиализа, пересадка почки является единственным способом возвращения к полноценной жизни и избавлением от зависимости от диализных центров. Трансплантация обеспечивает не только социальную реабилитацию больных, но и позволяет уменьшить объем бюджетного финансирования органами здравоохранения дальнейшего лечения в амбулаторно-поликлинических условиях [1].

Несмотря на значительную потребность в эффективной помощи пациентам с терминальными стадиями заболеваний почек, дефицит трупных донорских органов резко ограничивает возможность трансплантации почек в Украине. Причины хорошо известны. Это недостаток надлежащего уровня социальных знаний в области органной трансплантологии у медицинских работников и отсутствие понимания населением необходимости и гуманности посмертного донорства органов. Кроме того, в Украине все еще нет полноценной законодательной базы, регламентирующей посмертное донорство органов.

Родственная трансплантация почки, то есть получение почки от живого родственника реципиента для трансплантации этому реципиенту – традиционный метод преодоления дефицита трупных донорских органов [2, 3]. Известно, что почки от живых до-

норов используются приблизительно в 33 % трансплантаций, выполняемых в США и большинстве трансплантационных центров других стран, ибо такая модель донорства считается предпочтительной, несмотря на потенциальный риск развития отдаленной заболеваемости доноров [4]. При этом наиболее подходящими живыми донорами считаются родственники «первой степени» – родители, дети, братья, сестры, у которых есть, по крайней мере, совпадение по одному гаплотипу (комбинация конкретных аллелей, сцепленных локусов (генов) на одной хромосоме). Это предположение базируется на предпосылке, что пересадка таких почек настолько улучшает прогноз выживаемости по сравнению со всеми другими, что риск для донора оправдан прогнозом дальнейшего качества жизни для реципиента.

Жесточайший дефицит органов, постоянно увеличивающийся список пациентов в листе ожидания, а также Постановление Кабинета Украины от 18 февраля 2006 г. № 164 «Про внесення змін до Переліку державних та комунальних закладів охорони здоров'я і державних наукових установ, які мають право проводити діяльність, пов'язану з трансплантацією органів та інших анатомічних матеріалів людини» побудило нас начать работу с живым донором.

В декабре 2006 г. в отделении трансплантации ХОКЦУН им. В.И. Шاپовала была пересажена почка от живого донора.

Реципиентом была больная 25 лет, которая с двухлетнего возраста страдала хронической болезнью почек. В 2004 г. у нее бы-

ла выявлена терминальная хроническая почечная недостаточность и начато лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) на базе отделения нефрологии и перитонеального диализа, которое продолжалось на протяжении 14 месяцев до момента пересадки.

Эффективность ПАПД в нашем наблюдении была сопоставима с таковой в наблюдениях других авторов. При этом оценивался уровень альбумина как один из главных факторов белково-энергетической недостаточности. В нашем наблюдении уровень альбумина составил 38 г/л и на протяжении 14 месяцев пребывания ПАПД сохранялся за счет белкового рациона и адекватной дозы диализа. Важным фактором явился молодой возраст реципиента, так как пожилой возраст больного, по мнению ряда исследователей, сопряжен с наличием сопутствующей патологии. Исходя из возраста, уровня КТ/V (4,1), мочевины (11,9 ммоль/л), концентрации альбумина крови (37,8 г/л), транспортных свойств брюшины (по D/P креатинина), отсутствия сердечно-сосудистых осложнений, наличия остаточной функции почек эффективность подготовки к трансплантации оценили как оптимальную.

Родственная трансплантация от матери к дочери проведена в левую подвздошную область. Функция трансплантата была немедленной. Изъятие почки и трансплантация проводились последовательно в двух операционных. При этом время холодовой ишемии сократилось до 30 минут.

При выполнении первой трансплантации строго придерживались принципа идентичности группы крови донора и реципиента. Для определения характера и особенностей кровоснабжения почек на этапе обследования донора, наряду со стандартной аортографией, выполнили спиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию с ангиографией.

Техника трансплантации почки осталась традиционной. Режим иммуносупрессии подбирали на основании комбинированных препаратов (зенапакс, циклоспорин А, селсепт, стероиды) и их индивидуальной переносимости. При этом учитывали исходный уровень

предсуществующих антител >15 %, исторически положительный Cross-match, возраст реципиента, совпадение по гаплогипу HLA.

После трансплантации реципиент и донор в течение 7 дней находились в отделении неотложной нефрологической реанимации, где проводился круглосуточный динамический контроль общеклинических и биохимических показателей (клубочковая фильтрация, электролиты, мочевины, креатинин), уровня диуреза, артериального давления, УЗИ трансплантата ежедневно, а также уровня концентрации циклоспорина. В последующие 7 дней наблюдение проходило в отделении трансплантации, и на 15-е сутки пациентка была выписана под наблюдение нефролога для продолжения иммуносупрессивной терапии.

В нашем наблюдении режим иммуносупрессии после трансплантации почки от живого донора менее агрессивен, что позволяет избежать ряда побочных эффектов применяемых препаратов, но, конечно, основными преимуществами являются лучшие непосредственные и отдаленные результаты трансплантации.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что в Харьковской области, как в целом и в Украине, в условиях сохраняющегося дефицита донорских органов трансплантация почки от живого донора может стать приоритетным направлением развития этого вида заместительной почечной терапии. Результаты родственной трансплантации лучше получаемых при трупных трансплантациях.

Перитонеальный диализ является идеальным методом заместительной почечной терапии, предшествующим пересадке почки, так как позволяет избежать инфицирования гепатитами, уменьшает коморбидный синдром и обеспечивает свободу передвижения пациентам, находящимся на расстоянии от трансплантационных центров.

Таким образом, трансплантация почки пациенту, получающему перитонеальный диализ, существенно расширяет возможности оказания медицинской помощи больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Литература

1. Колесник М.О., Сайдакова Н.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю у 2005 році в Україні. Укр. журн. нефрології та діалізу 2006; 4 (12): 21–40.
2. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность: Нефрология: руководство. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 596–657.
3. Андрусев А.М., Титова Н.Л., Быков Б.Т., Томилиня Н.А. Интегрированный подход к заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ 2003; 5, 2: 134–140.
4. Rossert J.A., Wauters J.-P. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease NDT 2002; Suppl 1: 19–28.

РОДИННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ НИРКИ У ХВОРОЇ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗИ***О.С. Ніконенко, В.М. Лісовий, Н.М. Адон'єва, В.В. Бублик***

Представлені результати трансплантації нирки від матері до дочки, що страждала хронічною хворобою нирок і одержувала лікування методом перитонеального діалізу. Зроблено висновок, що родинна трансплантація відкриває хороші перспективи соціальної адаптації пацієнта.

Ключові слова: родинна трансплантація, перитонеальний діаліз, хронічна хвороба нирок.

RELATED TRANSPLANTATION IN PATIENT TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS***A.S. Nikonenko, V.N. Lesovoy, N.M. Adon'eva, V.V. Bublik***

The transplantation of kidney from mother to daughter suffering from chronic renal insufficiency and treated with peritoneal dialysis was performed. The results showed that related transplantation creates good conditions for social adaptation of the patient.

Key words: related transplantation, peritoneal dialysis, chronic renal insufficiency.

Поступила 10.01.07

ВИКОРИСТАННЯ СЛІПОЇ КИШКИ ДЛЯ ОРТОТОПІЧНОЇ НЕОЦИСТОПЛАСТИКИ

В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий

Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

Дано описання і викладено результати перших спостережень щодо впровадження нових способів ортотопічної реконструкції сечового міхура після радикальної цистектомії із сліпої кишки. Відмічено їх переваги перед іншими способами інтестинонеоцистопластики.

Ключові слова: цистектомія, ортотопічна неоцистопластика, сліпа кишка, цеконеоцистопластика.

Проблема деривації сечі після радикальної цистектомії протягом тривалого часу залишається однією з найактуальніших у сучасній онкоурології. Незадоволеність результатами обмежених резекцій сечового міхура при його пухлинному ураженні інвазивного, рецидивного, поліфокального типу спонукало до пошуку можливостей протезування органа при його вилученні [1–4]. Останніми роками впровадження засобів інтестинонеоцистопластики за умови детубуляризації мобілізованого фрагмента кишечника, застосованого для створення неоцисту, дозволили знизити в ньому внутрішньопросвітний тиск до прийнятних меж, підвищивши таким чином функціональність операцій та соціальну адаптацію пацієнтів і зменшивши кількість післяопераційних ускладнень. Це зумовило значне розширення показань до радикальної цистектомії, появу нових засобів ортотопічної інтестинонеоцистопластики і всебічне вивчення проблем, пов'язаних з останньою [1–4].

Ці операції вважаються найбільш фізіологічними, оскільки запобігають контакту просвіту сечоводів із зовнішнім середовищем і, таким чином, обмежують можливість розвитку висхідного пієлонефриту, а також зберігають самостійне сечовивипускання через уретру, підвищуючи реабілітаційні показники і якість життя оперованих хворих. Основні вимоги, що висуваються до таких штучних резервуарів, є форма, близька до сферичної, низький внутрішньопросвітний тиск, що досягається шляхом детубуляризації – розтинення поперекових м'язових шарів у процесі викруювання і збереження кровопостачання при переміщенні резервуара до місця анастомозування з куксою уретри [2–4]. Зростання кількості нових хірургічних методик, безумовно, пов'язане з високою складністю технічного виконання таких операцій, потенційно високим ризиком як ран-

ніх, так і пізніх післяопераційних ускладнень, що і спонукає вчених до пошуку найоптимальнішого варіанта техніки [4].

Традиційно для реконструкції ортотопічного неоцисту використовуються певні відділи шлунково-кишкового тракту, найчастіше – клубовий та сигмоподібний відділи кишечника, і кількість оперативних методик постійно зростає. Щодо сліпої кишки для неоцистопластики, то в літературі описано способи Майнца і Голдвассера [4], але їх застосування обмежене, мабуть, через технічну складність і проблеми транслокації купола кишки до кукси уретри [3].

Цеконеоцистопластика, з нашої точки зору, може мати ряд суттєвих переваг перед іншими методиками завдяки збереженню і використанню природного клапанного механізму – баугінієвої заслінки, – як протирефлюксного засобу (за вищевказаними відомими способами вона руйнується). Тому метою нашої роботи було вирішення проблеми транспозиції неоцисту до кукси уретри.

Методи і об'єкт дослідження. Нами розроблено два способи цеконеоцистопластики. Перший (мегацеконеоцистопластика) передбачає застосування у випадку наявності мегацекуму – вродженого подовження і розширення сліпої кишки. Ці зміни супроводжуються атонією м'язового шару кишки, тому методика не протребує детубуляризації, що значно спрощує техніку і обмежує ризик неспроможності швів. За даним способом ізольований фрагмент клубової і сліпої кишки розвертають навколо власних судин ізоперистальтично, анастомозують куксу уретри в лінію вшивання відсічення від висхідної кишки, а сечоводи вшивають у бокові стінки клубової частини сегмента, що завдяки недетубуляризованому (нерозсіченому) стану, ізоперистальтичному розташуванню щодо основного сечового резервуара з градієнтом тиску в бік останнього разом з баугінійовим

клапаном служить надійним антирефлюксивним механізмом (рис. 1). Куксу висхідної кишки перитонізують трирядним швом, прохідність шлунково-кишкового тракту відновлюють ілеотранверзостомією. Застосування способу обмежено потребою в наявності мегацекуму, що зустрічається рідко.

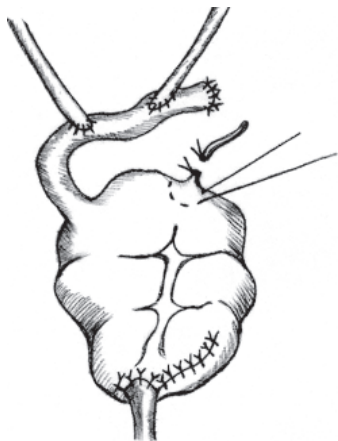


Рис. 1. Схема мегацекоконеоцистопластики

Інший спосіб (ізоілеоцекоконеоцистопластика) не потребує мегацекуму, але більш складний в технічному відношенні і має більший ризик неспроможності швів у післяопераційному періоді. Але за умови неможливості використання для неоцистопластики сигмоподібної чи клубової кишок (відсутність доліхосигми, виражений спайковий процес, коротка тонкокишкова брижа тощо) він може стати способом вибору. За цим способом ізольований сегмент клубової і сліпої кишки розвертають навколо власних судин, товстокишкову частину його розтинають у поздовжньому напрямку, складають її вдвоє згином долу і зшивають по вільному краю розтину, утворюючи таким чином сферичний резервуар, який через додатковий отвір у найнижчій ділянці згину анастомозують з куксою уретри, а сечоводи вшивають в бокові стінки кукси, яка також разом з баугінійовим клапаном служить механізмом антирефлюксивного захисту (рис. 2).

За останні два роки нами виконано 12 операцій: 4 – за першим варіантом і 8 – за другим. Наявність мегацекуму встановлена у 4 пацієнтів субопераційно – при ревізії черевної порожнини. Вік пацієнтів складав від 39 до 68 років (медіана – 58.7). Інвазивні форми раку сечового міхура були у 6 хворих, мультифокальні – у 4 і рецидив раку – у 2 хворих. Термін спостереження після операції становив 24 міс у одного пацієнта, 18 міс у 3, 12 міс у 6, 6 міс у 9 і 2 міс у 12 пацієнтів.

Результати та їх обговорення. В жодному з випадків ми не зустріли ускладнень,

пов'язаних з функцією шлунково-кишкового тракту. В усіх хворих на 2–3-й день після операції відновилась активна перистальтика і з 4–5-го дня – дефекація. Лапаротомна рана у всіх зажила первинним натягом. У двох хворих з 3-го по 7-й день після операції спостерігалось підтікання сечі по дренажу малого тазу (часткова неспроможність неоцистуретростомії), що самостійно припинилось і не повторювалось.

Хворі були виписані з клініки на 18–21-й день після операції.



Рис. 2. Схема ізоілеоцекоконеоцистопластики

Об'єм неоцисту безпосередньо після операції за першим варіантом складав (286 ± 12) мл, за другим – (259 ± 17) мл. Через один місяць об'єм резервуара практично не змінився у всіх пацієнтів і через 6 місяців становив (313 ± 18) і (293 ± 23) мл відповідно, через 12 місяців – (378 ± 21) і (335 ± 29) мл, через 18 місяців – (461 ± 44) мл (лише один варіант), через 24 місяці – 455 мл (теж один варіант).

Часткове підтікання сечі відмічено до 3 місяців у 8 пацієнтів, до 6 місяців – у 5, до 12 місяців – у 2, надалі сечу утримують всі, окрім одного пацієнта, що відмовився від сечовипускання за режимом. Частота сечовипускань становила 2,5–3,0 год вдень і 3,0–3,5 год вночі. Залишкової сечі не виявлено в жодному з випадків.

Прояви висхідного пієлонефриту були відмічені у 4 пацієнтів: через 2 місяці у одного хворого після першого варіанта операції і через 1, 3 і 5 місяців відповідно у хворих після другого варіанта. В усіх цих випадках консервативними засобами запальні прояви досить ефективно куповані. Залишкова помірна уретеропієлоектазія відмічена у 5 пацієнтів, але порівняно менша, ніж до операції.

Висновки

За попередніми даними, запропоновані способи застосування сліпої кишки для неоцистопластики є достатньо ефективними ме-

тодами деривації сечі після радикальної цистектомії і за рядом критеріїв переважають відомі кишкові види неоцистопластики, зокрема, завдяки природному ізоперистальтичному і клапанному механізмам запобі-

гання рефлюксу сечі. Обмежені кількість і термін спостережень диктують необхідність подальшого набору клінічного матеріалу і вивчення результатів застосування цих способів цеконеоцистопластики.

Література

1. *Возианов А.Ф., Лесовой В.Н., Гарагатий И.А. и др.* Деривация мочи после цистэктомии: выбор хирургической тактики. *Международ. мед. журн.* 2002; 8, 1–2: 160–165.
2. *Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б.* Рак мочевого пузыря. М., 2001. 243 с.
3. *Коган М.И., Перепечай В.А.* Современная диагностика и лечение рака мочевого пузыря. Ростов-на-Дону, 2002. 199 с.
4. *Хинман Ф.* Оперативная урология: Атлас. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 1192 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЛЕПОЙ КИШКИ ДЛЯ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ НЕОЦИСТОПЛАСТИКИ

В.Н. Лесовой, И.А. Гарагатий

Дано описание и изложены результаты первых наблюдений за внедрением новых способов ортотопической реконструкции мочевого пузыря после радикальной цистэктомии из слепой кишки. Отмечены их преимущества перед другими способами интестинонеоцистопластики.

Ключевые слова: *цистэктомия, ортотопическая неоцистопластика, слепая кишка, цеконеоцистопластика.*

ORTHOTOPIC NEOBLADDER FORMATION OF THE CAECUM

V.M. Lesovoy, I.A. Garagatiy

The article contains description and first introduction observations of new orthotopic neobladder reconstruction methods using caecum after radical cystectomy. There was established an advantage of this method over intestinal neobladder formation.

Key words: *cystectomy, orthotopic neobladder, caecum, caeconeocystoplastics.*

Поступила 11.01.07

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

РЕЗУЛЬТАТИ КОМП'ЮТЕРНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ СІТКІВКИ ПРИ ПОЧАТКОВІЙ СТАДІЇ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

*Н.М. Веселовська**Київський міський центр судинно-ендокринних захворювань органа зору КМКЛ № 1*

Наведено результати оптичної когерентної томографії у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією по двох основних програмах (зоровий нерв і сітківка). Виявлено підвищення товщини сітківки у фовеолярній зоні та в нижньому і темпоральному квадрантах 3-міліметрової зони і назальному квадранті 6-міліметрової зони. Товщина шару нервових волокон зменшувалася в темпоральному квадранті.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, порушення сітківки ока, атрофія шару нервового волокна.

Світова статистика свідчить, що цукровий діабет (ЦД) займає лідируюче місце у світі серед причин сліпоти внаслідок його ускладнень з боку органа зору. Морфологічним субстратом патологічних змін при діабетичній ретинопатії, зокрема на її початкових стадіях, є ангіопатія судин сітківки, патологічна судинна перфузія та гіпоксичне пошкодження клітин внаслідок довготривалої хронічної ішемії на фоні системного метаболічного дисбалансу [1–4]. Результати вивчення особливостей мікроциркуляторних порушень в судинній системі ока висвітлені в літературі різними авторами достатньо повно [5–11], але питання ураження нейронів і нейрогліальних клітин як основних функціональних елементів сітківки при діабетичній ретинопатії вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було вивчення морфологічного стану нейроретинального комплексу сітківки ока у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію.

Матеріал і методи. Обстежено 20 хворих (40 очей) на початкову стадію непроліферативної діабетичної ретинопатії у віці 50–60 років, що склали дослідну групу. В контрольну увійшло 20 хворих (40 очей). Використано візометрію, передню та задню біомікроскопію ока, оптико-когерентну томографію ока (ОКТ) та флюоресцентну ангіографію сітківки (ФАГ). Всім пацієнтам проведено повний об'єм клініко-лабораторного обстеження для визначення стану компенсації ЦД. ККТ проводили на автоматичному периметрі фірми «Humphry», а ОКТ сітківки – на «ОСТ-

Stratus-3000» фірми «Humphry». Товщину сітківки ока за даними ОКТ оцінювали в центрі (діаметр поля 1 мм) та по чотирьох квадрантах (верхній, нижній, темпоральний та назальний – S, I, T, N відповідно) в діаметрі поля 3 та 6 мм [5]. Товщину шару нервового волокна аналізували по протоколах RNFL. Дослідження проводили в умовах короткочасного мідріазу після інстиляції очних крапель 0,5%-вого мідріацилу фірми «Alcon».

Результати. Всі хворі мали ЦД 2-го типу у стадії компенсації з рівнем АД 135/75–124/67 мм рт. ст. Гострота зору коливалась в межах 0,9–1,0 без додаткової корекції окулярами. Офтальмологічне обстеження визначило наявність початкової катаракти кортикальної локалізації, початкової стадії НПДР без ексудативних проявів та зі збереженням макулярного рефлексу. Ознак патологічної перфузії не спостерігали.

Результати ОКТ сітківки показали, що її товщина в центральній зоні була на рівні (189,40±42,22) мк, а у 3-міліметровій зоні ці параметри по квадрантах склали: (271,70±12,74) мк (квадрант S), (271,60±11,39) мк (квадрант I), (252,85±16,65) мк (квадрант T) та (261,45±16,69) мк (квадрант N). У 6-міліметровій зоні товщина сітківки дорівнювала (234,80±11,36) мк (квадрант S), (241,80±12,60) мк (квадрант I), (224,25±13,77) мк (квадрант T) та (147,15±12,95) мк (квадрант N). Суттєвих розбіжностей, за результатами томографії, між товщиною сітківки правого та лівого очей не виявлено.

В контрольній групі середня товщина сітківки у фовеолярній або центральній зоні складала (171,0±7,8) мк. У 3-міліметровій зоні ці параметри по квадрантах склали: (266,5±8,1) мк (квадрант S), (264,5±9,6) мк (квадрант I), (263,0±9,5) мк (квадрант T) та (258,0±9,5) мк (квадрант N). У 6-міліметровій зоні товщина сітківки дорівнювала (247,0±5,1) мк (квадрант S), (241,0±6,5) мк (квадрант I), (238,0±5,5) мк (квадрант T) та (236,0±4,8) мк (квадрант N). Достовірність даних підтверджена результатами статистичної обробки ($p < 0,01$).

У фовеолярній зоні у нижньому та темпоральному квадрантах відмічено збільшення товщини сітківки. У 6-міліметровій зоні таке збільшення відмічено у назальному квадранті. Решта площини, за даними вимірів, має незначне витончення ретинальної тканини.

Результати вивчення товщини шару нервового волокна у хворих обстежених груп наведені в таблиці.

Товщина шару нервового волокна по квадрантах

Квадрант	Товщина шару нервового волокна, (M±m) мк	
	загальна	норма
S	121,25±5,73	159,0±2,2
I	119,30±6,72	160,0±2,8
T	87,65±6,73	97,0±3,4
N	88,00±7,54	88,0±3,1

Як видно із даних таблиці, у хворих з початковими стадіями непроліферативної діабетичної ретинопатії порівняно з хворими контрольної групи виявлено незначне витончення шару нервового волокна у темпоральному квадранті (T). Решта квадрантів мала товщину шару нервового волокна на рівні норми. Крім того, порівняльний аналіз товщини шару нервових волокон на правому та лівому очах свідчить про відсутність суттєвої різниці.

Література

1. Блумгарден Закери Т. Ежегодная конференция Американской диабетической ассоциации, 1998 г. Нефропатия и ретинопатия. Междунар. мед. журн. 2000; 1: 49–54.
2. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К. Здоров'я, 1998. 318 с.
4. Кацнельсон Л.А., Форофорова Т.И., Бушен А.Я. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина, 1990: 100–217.
5. Науменко В.А. Исследование толщины сетчатки макулярной области с помощью оптической когерентной томографии в норме и при сахарном диабете. Офтальмол. журн. 2004; 1: 50–53.
6. Науменко В.О. Ефективність нового методу діагностики та лазерного лікування набрякових форм діабетичної макулопатії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2004. 18 с.
7. Петренко В.П., Веселовська З.Ф., Сергеев С.В. Експертні підходи до оцінки якості спеціалізованої допомоги хворим з судинно-ендокринною патологією органа зору: Матер. I Міжнар. конф. «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору». К., 2000: 126–129.

Отже, за даними оптичної когерентної ретинальної томографії, наявність умов гіпоксії навіть у хворих з початковими стадіями непроліферативної діабетичної ретинопатії призводить до розвитку деяких патологічних морфологічних змін центральної зони сітківки та шару нервових волокон. Так, у хворих з початковими стадіями непроліферативної діабетичної ретинопатії визначено появу перших характерних для діабетичного набряку макулярної ділянки ознак, про що свідчить незначне збільшення товщини сітківки в центральній або 1-міліметровій зоні, у нижньому та темпоральних квадрантах 3-міліметрової зони та назальному квадранті 6-міліметрової зони макулярної ділянки. На наш погляд, такі спостереження можуть бути підґрунтям для більш ретельного догляду за хворими на ЦД та профілактичного регулярного їх лікування у вигляді судинної терапії та динамічного моніторингу з проведенням оптико-когерентної томографії сітківки.

Висновки

1. У хворих з початковими стадіями непроліферативної діабетичної ретинопатії виявлена тенденція розвитку раннього набряку макулярної ділянки, про що свідчить поява ознак збільшення товщини сітківки у фовеолярній зоні та нижньому і темпоральному квадрантах 3-міліметрової та назальному квадранті 6-міліметрової зон макулярної ділянки.

2. У хворих з початковими стадіями непроліферативної діабетичної ретинопатії виявлена тенденція розвитку ранньої атрофії шару нервових волокон, про що свідчить поява тенденції до витончення нервових волокон у темпоральному квадранті.

3. З метою профілактики прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД та у зв'язку з високою інформативністю методу оптико-когерентної томографії сітківки доцільно рекомендувати включення його до динамічного спостереження хворих на ЦД з початковими стадіями діабетичної ретинопатії.

8. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98, 5 (Suppl.): 766–785.
9. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 527–532.
10. Klein R., Klein B.E.K. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 12: 1875–79.
11. Kohner E.M., Porta M. Problems of diabetic retinopathy in 1990's. *Diabetologia* 1991; 34, 11: 273–300.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕТЧАТКИ НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Н.М. Веселовская

Представлены результаты оптической когерентной томографии у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией по двум основным программам (зрительный нерв и сетчатка). Выявлено повышение толщины сетчатки в фовеолярной зоне и нижнем и темпоральном квадрантах 3-миллиметровой зоны и назальном квадранте 6-миллиметровой зоны. Толщина слоя нервных волокон уменьшалась в темпоральном квадранте.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, нарушения сетчатки глаза, атрофия слоя нервного волокна.

RESULTS OF COHERENT RETINA TOMOGRAPHY EXAMINATION IN THE PATIENT WITH INPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

N.M. Veselovska

The results of coherent retinal tomography of the patients with NPDR on the base of two programs (optic nerve and retina) comparatively were presented. The thickness of retina in the patients with NPDR was increased in foveal in inferior and temporal quadrants of 3 mm zone and in nasal quadrant of 6 mm zone. The thickness of the layer of nervous fibers was decreased in temporal quadrant.

Key words: diabetic retinopathy, thickness of retina, thickness of layer of nervous fibers.

Поступила 30.11.06

ПРОФЕСІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ

*А.Е. Лукьяненко, И.В. Новикова**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
*Научно-исследовательский институт гигиены труда
и профессиональных заболеваний ХГМУ*

У 161 проходчика исследована динамика электромиографических показателей в процессе холодной пробы кисти для выявления возможности применения этой методики с целью ранней диагностики вибрационной болезни. Выявлено, что состояние нервно-мышечного аппарата, оцененное по показателям стимуляционной ЭМГ в сопоставлении с динамикой кожной температуры в процессе холодной пробы, является важным прогностическим критерием раннего развития вибрационной болезни.

Ключевые слова: электромиографические показатели, ранняя диагностика, вибрационная болезнь.

Вопросы ранней диагностики вибрационной болезни (ВБ) остаются в центре внимания специалистов профпатологов и неврологов, так как от их решения зависят тактика и успех лечения данного заболевания. Локальную вибрацию можно рассматривать как сильный раздражитель, длительно воздействующий на организм рабочих виброопасных профессий. По многочисленным данным, наиболее чувствительны к вибрации рецепторы кожного покрова дистальных отделов верхних конечностей, затем подошвенная поверхность пальцев стопы и ее свод [1, 2]. Угнетение вибрационной чувствительности может быть обнаружено даже в скрытом периоде заболевания, протекающем без выраженных клинических признаков.

Среди методов диагностики вибрационной болезни выделяется стимуляционная электронейромиография, согласно данным которой у больных в первую очередь снижается скорость проведения эфферентного импульса по срединному, локтевому и лучевому нервам [3–5]. Такие изменения электронейромиографических показателей подтверждают наличие морфофункциональных сдвигов, связанных с тем, что у больных вибрационной болезнью по мере прогрессирования патологического процесса развиваются дистонические, дистонически-дистрофические и дистрофически-дистонические мышечные нарушения [6].

Существенным дополнением к методу стимуляционной электронейромиографии для диагностики вибрационной болезни может служить метод регистрации температуры кожи пальца после холодной пробы, чья достоверность в некоторых случаях достигает 90 % [7, 8]. Однако данный прием особенно эффективен в случае уже развившегося заболевания – при наличии ангиоспазма пальцев рук, и нуждается в привлечении дополнительных данных для успешности скрининговых обследований. На этом основании представлялось целесообразным в ходе проведения холодной пробы изучить характеристики нервно-мышечной проводимости с параллельной регистрацией кожной температуры. Этот подход, по нашему мнению, позволяет оценить степень выраженности профессионального заболевания, а также прогнозировать динамику патологического процесса на его ранних этапах, что является необходимым для решения актуальных задач современной профпатологии.

Материал и методы. Обследован 161 рабочий виброопасной профессии (проходчики горнорудного предприятия и 41 рабочий контрольной группы (механики, электрики и др.). Рабочие были распределены по следующим группам: 1-я – контрольная; 2-я – проходчики без признаков ВБ; 3-я – проходчики с диагнозом ВБ; 4-я – проходчики без признаков ВБ с замедленным восстановлением

кожной температуры в процессе холодной пробы (температура не достигает 75 % исходного уровня спустя 10 мин после окончания пробы); 5-я группа – проходчики с ВБ и замедленным восстановлением кожной температуры.

Проходчики работали с перфораторами типа ПР-27. Локальная вибрация на рукоятке превышала предельно допустимые уровни по виброскорости на 15 дБ и по виброускорению на 13 дБ. Локальная вибрация, создаваемая перфораторами, носила сложный характер, и ее спектр охватывал диапазон до 1000 Гц.

У 41 обследованного диагностирована ВБ I степени и у 36 – ВБ II степени тяжести. Длительность заболевания у 62 % больных превышала 5 лет. На основании клинических данных и дополнительных методов исследования была выделена группа лиц с предположительным диагнозом ВБ.

Электронейромиографические исследования были проведены по стандартной методике на миографе МG-440 (Medicor). Величина раздражающего тока подбиралась индивидуально; использовалась супрамаксимальная величина стимула. Изучались временные характеристики М-ответа в мышцах тенара на стимуляцию срединного нерва в двух точках (в области локтевого сгиба и запястья), что было необходимо для определения скорости проведения импульса (СПИ_{эф}) в мс. При изучении состояния нервно-мышечной передачи импульса у проходчиков особое внимание было обращено на процессы, протекающие на пре- и постсинаптической мембране, суть которых состоит в образовании и выделении в синаптическую щель ацетилхолина и взаимодействии его с холинорецепторами концевой пластинки мышечного волокна. Нарушение мембранных процессов четко определяется на электронейромиограмме при повторной стимуляции двигательного нерва: второй стимул оставался от первого на 5, 7, 10, 15, 20 мс, далее с шагом в 10 мс до 100 мс и далее с шагом в 100 мс до 1000 мс. Рассчитывалась амплитуда негативной фазы первого и второ-

го ответов в процентах по отношению к первому ответу. После построения индивидуальных графиков цикла восстановления строился усредненный график, который и использовался для дальнейшего анализа и сопоставления с нормативными данными.

Кожная температура измерялась на внутренней поверхности среднего пальца руки и регистрировалась, как и СПИ_{эф}, до холодной пробы, сразу после ее окончания и с интервалами 5, 10 и 15 мин. При холодной пробе доминирующая рука помещалась в ванночку с водой, охлажденной до 10 °С на 1 мин.

Полученные результаты обрабатывались с помощью методов вариационной статистики, с применением непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение. Различия в исходной температуре в сравнении с контролем наблюдались у рабочих, не имеющих признаков заболевания вибрационной болезнью (2-я группа), у которых она выше, чем у рабочих 1-й группы, на 2,0 °С, а также у проходчиков с предположительным диагнозом ВБ (5-я группа), у которых она на 3 °С ниже (табл. 1). Можно предполагать, что вибрационный фактор на начальном этапе действует как активатор микроциркуляции в пальцевых артериях, отражением интенсивности которой является кожная температура. На следующем этапе температура возвращается к нормальным величинам, а уже в дальнейшем выявляется ее заметное снижение, сочетающееся с редукцией периферического кровотока.

Сразу после окончания холодной пробы различия между выделенными группами стираются: температура в это время в разных группах составляет от (46±1,8) до (53±2,0) % величины, отмеченной до проведения пробы. Эти различия вместе с тем усиливаются к 5-й и особенно к 10-й минуте, когда кожная температура у лиц контрольной группы почти полностью восстанавливается – (96±2) % от исходной, а у лиц 4-й и 5-й и групп достигает уровня восстановления (68±2) и (66±1) % соответственно.

Таблица 1. Динамика восстановления кожной температуры обследуемых в процессе холодной пробы

Группа	n	Т, (М±m) °С				
		исходная	сразу после	спустя 5 мин	спустя 10 мин	спустя 15 мин
1-я	41	31,00±0,94	16,40±0,32*	25,10±0,51*	29,80±0,62	31,00±1,00
2-я	96	33,00±0,26	16,80±0,16*	27,10±0,30*	30,70±0,31	32,00±0,33
3-я	65	31,40±0,60	15,40±0,15*	24,20±0,46*	28,30±0,55	29,50±0,30
4-я	11	30,90±0,98	14,20±0,14*	18,50±0,37*	21,00±0,40*	24,70±0,50*
5-я	12	28,70±0,78	13,50±0,15*	17,20±0,30*	18,90±0,21*	20,10±0,40*

Следовательно, сама по себе динамика кожной температуры в процессе ее восстановления после холодовой пробы весьма близка у лиц различных групп, за исключением специально выделенных контингентов испытуемых по порогу восстановления температуры. Нужно также отметить, что спустя 15 мин после окончания пробы выявляется определенное различие между уровнем восстановления температуры и у рабочих этих групп: в 4-й она достигает $(80 \pm 2) \%$ от температуры, зарегистрированной до проведения холодовой пробы, а в 5-й – $(70 \pm 2) \%$. Кроме того, если у рабочих 2-й и контрольной групп температура кожной поверхности пальца к 15-й минуте практически сравнялась с исходной, то в группе испытуемых с диагнозом ВБ она все еще не достигла начальных величин.

При изучении цикла восстановления М-ответа на стимуляцию срединного нерва у больных ВБ было обнаружено, что в случае кратких межстимульных интервалов (5–10 мс) кривая восстановления практически повторяет нормативную. Однако в дальнейшем, начиная с 15 мс, обнаруживается быстрое и значительное облегчение амплитуды второго М-ответа. Так, через 15 мс она превышает амплитуду первого ответа на 6,2 %, через 30 мс – на 12,2 %, через 70 мс – на 14,5 %. Лишь после этого кривая восстановления постепенно возвращается к исходной величине, которой она достигает только при межстимульном интервале в 200 мс.

При обсуждении этих данных следует учитывать то обстоятельство, что эффект облегчения второго М-ответа рассматривается как суммация возбуждающего действия двух стимулов. Если в норме данная суммация при достаточно больших отставлениях двух стимулов друг от друга отсутствует, то это указывает на быстрое протекание пре- и постсинаптических процессов, при которых происходит энергичное выделение в синаптическую щель ацетилхолина с дальнейшим его взаимодействием с холинорецепторами.

Таблица 2. Изменения скорости проведения эфферентного импульса ($СПИ_{эф}$) в ходе холодовой пробы

Группа	n	$СПИ_{эф}$, (M±m) мс				
		исходное значение	сразу после	спустя 5 мин	спустя 10 мин	спустя 15 мин
1-я	41	63,10±1,17	61,9±1,2	61,6±1,1	62,1±0,9	61,6±0,9
2-я	96	61,30±0,71	60,7±1,0	60,8±0,9	60,1±1,0	60,2±0,9
3-я	65	60,30±1,09	59,4±0,9	58,8±0,8	58,6±1,0	57,0±1,1
4-я	11	62,30±1,33	60,6±1,0	61,5±0,9	58,7±0,8*	59,5±1,1
5-я	12	64,30±2,02	61,0±1,4	60,8±1,4	58,5±1,3*	59,8±1,2*

* $p < 0,05$; достоверно относительно исходных величин.

У больных ВБ, как показали проведенные нами исследования, суммация возбуждающего действия двух стимулов возникает на довольно широком диапазоне отставления. По нашему мнению, одним из объяснений этого явления может быть недостаточное выделение ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Поэтому при повторной стимуляции ацетилхолин накапливается в синаптической щели и осуществляет более полное взаимодействие с холинорецепторами. Возможно и другое объяснение, согласно которому эффект облегчения связан исключительно с рецепторными процессами. Вместе с тем первая гипотеза представляется более обоснованной, так как в наших исследованиях показано, что амплитуда М-ответа у больных ВБ снижена по сравнению с нормативными данными. Следовательно, недостаточная эффективность одиночного стимула соотносится со снижением выделяемого в синаптическую щель ацетилхолина, а эффект суммации осуществляется в результате накопления медиатора при повторной стимуляции. Таким образом, у больных ВБ имеет место нарушение прежде всего пресинаптических процессов при нервно-мышечной трансмиссии, связанное, очевидно, с недостаточностью высвобождения нейромедиатора.

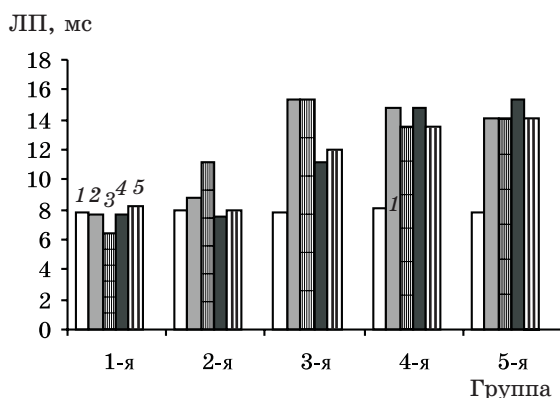
В ходе определения состояния нервно-мышечного аппарата оказалось, что $СПИ_{эф}$ у лиц выделенных групп в определенной степени зависела от воздействия холода. Так как охлаждению подвергалась только кисть испытуемых, то следовало ожидать больших изменений величин латентного периода М-ответа, чем $СПИ_{эф}$, так как величина латентного периода характеризует преимущественно потенциал действия исследуемой мышцы, а $СПИ_{эф}$ – только состояние проводимости по нервному стволу, менее затрагиваемому охлаждением.

Исходная величина $СПИ_{эф}$ в исследуемых группах мало отличается от контрольной (табл. 2). После проведения холодовой пробы наиболее низким восстановлением харак-

теризується величина $СПИ_{эф}$ у лиць 5-ї групи (с предположительным диагнозом ВВ и замедленным циклом восстановления кожной температуры), причем к 10-й минуте снижение $СПИ_{эф}$ было даже более выраженным, чем сразу после пробы и спустя 5 мин после нее. Дальнейшая регистрация $СПИ_{эф}$ (на 15-й минуте) показала, что ее редукция представляет собой достаточно пролонгированный процесс.

Особое внимание было обращено на изменения $СПИ_{эф}$ после холодовой пробы в 4-й группе (проходчики с замедленным циклом восстановления кожной температуры). На всех этапах исследования $СПИ_{эф}$ у испытуемых данной группы оставалась сниженной, а к 10-й минуте снизилась на 5,8%. Следовательно, проводимость эфферентного импульса на участке срединного нерва, затрагиваемого охлаждением, особенно медленно восстанавливается у тех лиц, у которых даже при отсутствии предположительного диагноза ВВ отмечается замедление скорости восстановления кожной температуры. Испытуемых с подобными сдвигами кожной температуры в процессе холодовой провокации, но без клинических проявлений ВВ можно отнести к группе риска, в которой наблюдаются наиболее ранние патологические сдвиги в ответ на хроническое воздействие вибрации.

Этот вывод подтверждается, в частности, в ходе анализа изменений величины латентного периода (рисунок). У лиц 4-й группы



Динамика величины латентного периода (ЛП) М-ответа мышц тенара на стимуляцию срединного нерва в процессе холодовой пробы:
1 – контроль; 2 – сразу после; 3 – спустя 5 мин;
4 – спустя 10 мин; 5 – спустя 15 мин

возрастание латентного периода оказалось таким же стойким, как и у лиц 5-й группы, то есть воздействие холодовой пробы привело в первую очередь к существенным изменениям состояния собственно нервно-мышечного аппарата. Патологические сдвиги его функционирования, следовательно, могут быть выявлены на самых ранних этапах

формирования ВВ. При этом они соотносятся с замедлением скорости восстановления кожной температуры при холодовой пробе.

Динамика латентного периода М-ответа оказалась значительно более зависимой от воздействия холода, чем $СПИ_{эф}$. Так, во 2-й группе испытуемых существенные отличия от нормы зарегистрированы на 5-й и 15-й минутах после пробы (разница прироста латентного периода 4,8 и 5,0% соответственно). Для лиц 3-й группы отличия от контроля сохраняются на всех этапах исследования и достигают 9,0% на 15-й минуте.

В ходе специально проведенного анализа сопоставлялись $СПИ_{эф}$ у проходчиков четырех возрастных групп: 22–28, 29–35, 36–45 и 46 и более лет. Стаж работы составлял ($5,3 \pm 0,8$), ($9,7 \pm 1,3$), ($16,0 \pm 2,2$) и ($24,4 \pm 3,8$) лет соответственно. В результате такого исследования была обнаружена закономерная тенденция снижения исходной $СПИ_{эф}$ с возрастом, наиболее выраженная при переходе от возрастной градации 29–35 лет к градации 36–45 лет. Динамика изменений $СПИ_{эф}$ у лиц 22–28 и 36–45 лет также была практически одинаковой – явления «отдачи» к 5-й минуте и некоторое снижение к 10-й и 15-й минутам после холодовой пробы. В группе проходчиков, чей возраст составлял 46 и более лет, основным отличием была лишь немедленная реакция $СПИ_{эф}$ на холодовое воздействие, заключающаяся в значительном снижении ее величины, которая и в дальнейшем оставалась существенно ниже, чем у лиц возрастных групп 22–28 и 36–45 лет. У проходчиков в возрасте 29–35 лет $СПИ_{эф}$ не восстанавливалась на всем протяжении исследования. Следовательно, состояние нервно-мышечного аппарата может стать одним из прогностических критериев развития ВВ.

Выводы

1. У рабочих виброопасных профессий обнаруживается постепенное снижение исходной скорости проведения эфферентного импульса с возрастом, наиболее выраженное при переходе от возрастной градации 29–35 лет к градации 36–45 лет.

2. Критический возраст стойких нарушений нервно-мышечной передачи, выявляемых в ходе холодовой пробы, составляет для проходчиков 29–35 лет.

3. Возрастание латентного периода М-ответа у рабочих виброопасных профессий, соотносящееся с замедлением скорости восстановления кожной температуры при холодовой пробе, может служить как критерием риска развития вибрационной болезни, так и ее ранним диагностическим признаком.

Литература

1. Андреева-Галанина Е.Ц., Артамонова В.Г. Экспертиза трудоспособности при вибрационной болезни. Л.: Медицина, 1983.
2. Любченко П.Н., Яньшина Е.Н. Состояние вегетативной нервной системы у больных вибрационной болезнью. Медицина труда и промышл. экология 2001; 6: 15–20.
3. Sakurai T., Matoba T. Peripheral nerve responses to hand-arm vibration. Scand. J. Work, Environ and Health 1986; 124: 432–434.
4. Nohara S., Okamoto K., Okada A. Peripheral circulatory and nervous response to various frequencies of local vibration exposure. Ibid: 382–384.
5. Романов Д.А., Лукьяненко А.Е., Мартыненко И.Г. Состояние нервно-мышечной системы у лиц разного возраста при действии локальной вибрации: Матер. XIII съезда Укр. физиол. общества. К.: Наук. думка, 1990. Т. 2: 97–98.
6. Колосов В.Г. Электромиография в диагностике вибрационной болезни. Медицина труда и промышл. экология 1999; 2: 8–11.
7. Niioka T., Kojima J., Kaji H., Saito C. Diagnostic method for the vibration syndrome with special reference to finger skin temperature and vibratoru sense threshold. Scand. J. Work, Environ and Health 1986; 124: 251–259.
8. Ильина М.И., Образцова Р.Г., Широков В.А. и др. Сегментарные вегетативные нарушения у больных вибрационной болезнью от воздействий локальной вибрации. Медицина труда и промышл. экология 1999; 2: 20–23.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ НА ОСНОВІ ДИНАМІКИ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОЦЕСІ ХОЛОДОВОЇ ПРОБИ

О.Ю. Лук'яненко, І.В. Новікова

У 161 прохідника досліджено динаміку електроміографічних показників в процесі холодової проби кисті для виявлення можливості застосування цієї методики з ціллю ранньої діагностики вібраційної хвороби. Виявлено, що стан нервово-м'язового апарату, оцінений по показниках стимуляційної ЕМГ у порівнянні з динамікою кожної температури в процесі холодової проби, є важливим прогностичним критерієм раннього розвитку вібраційної хвороби.

Ключові слова: електроміографічні показники, рання діагностика, вібраційна хвороба.

EARLY DIAGNOSIS THE VIBRATION DISEASE ON BASE OF DYNAMICS OF ELECTROMYOGRAPHIC READINGS IN THE PROCESS OF COLD TEST

A.Ye. Lukyanenko, I.V. Novikova

161 shaftmen underwent the study of dynamics of electromyographic readings in the process of the cold test of hand for discovering the possibility of applying this technique for early diagnosis the vibration disease. The study shows that state of neuromuscular apparatus, assessed basing on readings of the stimulation EMG, in comparison with dynamics of skin temperature in the course of the cold test, is an important prognostic criteria of early development of the vibration disease.

Key words: electromyographic readings, early diagnosis, vibration disease.

Поступила 28.08.06

ВИДАТНІ ВЧЕНІ

МИХАЙЛО МИКОЛАЙОВИЧ СОЛОВЙОВ –
ВИДАТНИЙ ВЧЕНИЙ-ЕПІДЕМІОЛОГ

Михайло Миколайович, говорячи слова вдячності присутнім на святковій науковій конференції, присвяченій 90-річчю з дня його народження і 65-й річниці наукової, викладацької і громадської діяльності, між іншим сказав: «Я ніколи не ставив перед собою мету стати професором, а тим більше академіком. Я хотів бути лікарем, щоб допомагати знедоленим хворим, і розпочав це робити, будучи ще студентом медичного факультету Московського університету». Досвід, який отримував студент Соловйов під час епідемічних спалахів скарлатини, дифтерії, холери, на боротьбу з якими він виїжджав разом з досвідченими лікарями, давав йому можливість просліджувати і аналізувати процес виникнення інфекційних вогнищ і вивчати чинники, що призвели до цього.

Знайомство з науковими працями Р. Коха, Л. Пастера, І.І. Мечникова, Д.К. Заболотного, робота в університетській та приватних лабораторіях поглиблювали і розширювали знання М.М. Соловйова з бактеріології та імунології.

По закінченні університету Михайло Миколайович заступив на посаду лікаря приміської дільниці Єлецького повіту (Росія) і, будучи завідуючим інфекційним відділенням лікарні, організував санітарно-бактеріологічну лабораторію. Лабораторні дослідження сприяли зменшенню діагностичних прорахунків, поліпшенню санітарно-епідемічного стану в повіті.

У роки Першої світової війни М.М. Соловйов був призваний на військову службу і працював у діючій армії санітарним лікарем, продовжуючи поєднувати лікарську практику з науковими розробками. Зустріч у 1915 р. з Данилом Кириловичем Заболотним на Південно-Західному фронті та довгі бесіди з ним сприяли орієнтації наукових пошуків, а в подальшому і сумісній праці.

З 1917 р. М.М. Соловйов – завідуючий хіміко-бактеріологічною лабораторією Військового шпиталю в м. Одесі. З 1920 р. на запрошення Д.К. Заболотного, який організував першу в Україні кафедру епідеміології в Одеському медичному інституті, працює на цій кафедрі асистентом. В цей період під керівництвом Д.К. Заболотного Михайло Миколайович здійснює глибокі поточні епідеміологічні дослідження з холери, які потім були узагальнені, увійшли в збірку наукових праць і видані окремою брошурою «Холера в Одесі в 1918–22 роках». Епідемічні обстеження вогнищ холери та людей з цих вогнищ дали можливість авторові зробити двадцять три висновки, які і були використані в організації і здійсненні протиепідемічних заходів, а також стали основою організаційно-виконавчих заходів з упередження виникнення і розвитку епідемічного процесу при холері та керування цим процесом при гострих кишкових інфекціях (М.М. Соловйов «Харчові інфекції і інтоксикації». К., Держмедвидав, 1935 р.).

В 1925 р. М.М. Соловйов перейшов на роботу в Харків в Український санітарно-біологічний інститут ім. І.І. Мечникова, де очолював до 1931 р. епідеміологічний відділ, одночасно працюючи асистентом кафедри гігієни Харківського медичного інституту. Головним науковим напрямком вченого в ці роки були дослідження окремих об'єктів зовнішнього середовища як потенційних джерел ураження і розробка заходів, спрямованих на поліпшення санітарного стану, ліквідацію спалахів гострих кишкових інфекцій. До цієї роботи були залучені вчені-гігієністи під керівництвом О.М. Марзеєва. Курс епідеміології до 1930 р. викладався на кафедрі загальної гігієни. Цікаві і важливі дослідження здійснювалися на кафедрі і лабораторією з профілактики інфекцій зовнішніх покривів. Так, отримані дані з ефективності вакцин проти сибірської виразки не лише зацікавили вчених Пастерівського інституту, але й були оприлюднені в *Annales de Institut Pasteur* (1928 р., т. XLII).

В 1930 р. М.М. Соловйову доручили організацію і завідування кафедрою епідеміології в Харківському медичному інституті. Відсутність учбових посібників була значною перешкодою у засвоєнні епідеміологічних знань студентами, і Михайло Миколайович вирішив цю проблему. Він склав підручник з епідеміології українською мовою (1933 р.), а потім посібник

для лікарів і студентів з загальної епідеміології (1936 р.) і окремі праці: «Харчові інфекції і інтоксикації» (1935 р.), «Дизентерія» (1937 р.). У ряді збірок і посібників, що видавались для лікарів, були надруковані його праці з епідеміології і профілактики дифтерії, ботулізму, віспи, кору, висипного тифу, скарлатини та ін.

В 1937 р. М.М. Соловйов організує лабораторію з профілактики особливо небезпечних інфекцій. Того ж року кафедра бактеріології та епідеміології Українського центрального інституту удосконалення лікарів у м. Харкові розділилася на дві: мікробіології і епідеміології, останню також очолив Михайло Миколайович, залишаючись одночасно і завідуючим кафедрою в Харківському медичному інституті.

У роки Великої Вітчизняної війни Харківський медичний інститут був евакуйований в м. Оренбург, де продовжував готувати студентів до лікарської діяльності. За активну роботу з підготовки кадрів та проведення протиепідемічних заходів М.М. Соловйов був нагороджений медаллю «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», грошовою премією Раднаркому РРФСР, грамотою Чкаловського облвиконкому та обкому КПСР. У 1944 р. інститут повернувся до Харкова

Через декілька років, залишивши завідування кафедрою епідеміології в УІУЛ, М.М. Соловйов сконцентрував свою науково-педагогічну роботу в Харківському медичному інституті.

В 1947 р. вчений висуває пропозицію щодо ліквідації у світі натуральної віспи. У статті, надрукованій в журналі «Врачебное дело» (1947, № 6, с. 513) він писав: «Природно виникає питання, чи можливо ліквідувати натуральну віспу в усьому світі. Беручи до уваги блискучий приклад СРСР, можна відповісти на це питання позитивно. Необхідно лише здійснити цей захід не розрізно, а за єдиним планом, шляхом міжнародного об'єднання в боротьбі з цією хворобою». На засіданні XI сесії ВООЗ у 1958 р. головою радянської делегації В.М. Ждановим було висунуто пропозицію розглянути питання про глобальне викоренення натуральної віспи і невдовзі прийнято резолюцію по цьому питанню. Серед радянських лікарів, що виконували програму, були і вихованці М.М. Соловйова: І.Д. Ладний – пріма-асистент Генерального директора ВООЗ та О.М. Карабан – тоді асистент кафедри епідеміології Харківського медичного інституту.

В 60-х роках виходять в світ ґрунтовні роботи М.М. Соловйова: «Поняття про інфекцію як симбіоз поміж організмом і мікробом», «Про можливість припинення інфекційних хвороб внаслідок переходу збудників в сапрофіти».

Останніми роками Михайло Миколайович розробляв теоретичні питання з епідеміології, проводив заняття з аспірантами, був науковим консультантом кафедри і редактором збірника наукових праць Харківського медичного інституту «Мікробіологія, епідеміологія і клініка інфекційних хвороб», був членом редакційної ради ЖМЄІ, рецензував періодичні видання та наукові праці, приймав активну участь в роботі Харківського науково-медичного товариства. Завідуючим кафедрою він був до 1969 р. Доцільно сказати декілька слів про дружину Михайла Миколайовича – Олександру Петрівну – його порадицю і помічницю, з якою він розділяв радощі і прикрощі повсякденного життя майже 70 років. Всі чернетки наукових праць і статей свого чоловіка першою читала і друкувала на машинці Олександра Петрівна, доки її очі бачили написане. А скільком людям допомогло подружжя Соловйових вижити в тяжкі 1933 і 1947 роки, скільки дітей під їх опікою знайшли свою дорогу в житті і стали порядними людьми, ніхто не рахував. Та не в підрахунках справа. Важливим є те, що ще живуть на цьому білому світі люди, які пам'ятають доброту цих безкорисливих людей – людей від Бога – і передають цю пам'ять своїм нащадкам.

Михайло Миколайович навчав своїх учнів тяжкій науці серед людей лишатись людиною, любити правду, не добувати користі з нещастя ближнього, не робити ремесла з науки, якій служиш.

Він був людиною, яка гаряче вірила в духовні сили українського народу, котрому він служив вірою і правдою з 1917 року і до кінця свого життя.

Г.І. Падалка, О.М. Карабан, Т.А. Чумаченко